

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ АГРАРНО-ЕКОНОМІЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ

ІНСТИТУТ БІОТЕХНОЛОГІЇ ТА ЗДОРОВ'Я ТВАРИН
ФАКУЛЬТЕТ ВЕТЕРИНАРНОЇ МЕДИЦИНИ

Спеціальність 211 «Ветеринарна медицина»

ДОПУСКАЄТЬСЯ ДО ЗАХИСТУ
Зав. кафедри фізіології та біохімії
с.-г. тварин
канд. біол. наук, проф.
_____ Л.М. Степченко
« » _____ 2021 р.

ДИПЛОМНА РОБОТА

ОЦІНКА СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ ЕНДОКАРДІОЗУ МІТРАЛЬНОГО
КЛАПАНА (СТАДІЯ В2) У СОБАК ЗА КОМПЛЕКСОМ
ФУНКЦІОНАЛЬНИХ МЕТОДІВ ДІАГНОСТИКИ ТА ВИЗНАЧЕННЯМ
РІВНЯ АЛЬДОСТЕРОНУ У КРОВІ В УМОВАХ ВЕТЕРИНАРНОЇ
КЛІНІКИ «НА РАБОЧЕЙ» ФІЗИЧНОЇ ОСОБИ ПІДПРИЄМЦЯ КАЦЮК
В.І. МІСТО ДНІПРО

26.06 – ДР. 1072 21 05 24. 046. ПЗ

Студентка-дипломниця _____ В.І. Кацюк

Керівник дипломної роботи
канд. біол. наук, проф. _____ Л.М. Степченко

Консультанти:
з охорони праці
канд. с.-г. наук, доц. _____ В.О. Сапронова

з економічних питань
канд. вет. наук, доц. _____ В.В. Зажарський

ЗМІСТ

РЕФЕРАТ	3-4
АНОТАЦІЯ	5-6
ВСТУП	7-9
1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	
1.1. Характеристика ендокардіоза мітрального клапана у собак	10-15
1.2. Характеристика загальних та специфічних методів діагностики та лікування ендокардіозу мітрального клапана у собак	16-21
1.3. Роль активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та можливості впливу на неї у собак з ендокардіозом мітрального клапана на стадії В2	21-29
2. ВЛАСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ	
2.1. Матеріали і методи досліджень	30-34
2.2. Характеристика господарства	34-37
2.3. Результати власних досліджень та їх аналіз	37-56
2.4. Розрахунок економічної ефективності	56-60
3. ОХОРОНА ПРАЦІ У ВЕТЕРИНАРНІЙ МЕДИЦИНІ	61-66
ВИСНОВКИ І ПРОПОЗИЦІЇ ВИРОБНИЦТВУ	67-69
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	70-80
ДОДАТКИ	81-87

РЕФЕРАТ

Дипломна робота викладена на 87 сторінках друкованого тексту, містить 5 таблиць, 6 рисунків, 12 додатків. Список літературних джерел включає 95 літературних джерел, у тому числі 89 іноземними мовами.

Метою дослідження було оцінити ступінь тяжкості розвитку захворювання і ступінь активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) у собак з ендокардіозом мітрального клапана (ЕМК) на стадії В2, використовуючи додаткове визначення концентрації альдостерону в сироватці крові для вибору необхідної тактики лікування.

У роботі представлені дані обстеження та оцінка ступеня активації РААС за допомогою визначення вмісту альдостерону в сироватці крові у собак породи такса з ЕМК на стадії В2. Представлені дані анамнезу та результати клінічного обстеження, результати ехокардіографії та вимірювання систолічного артеріального тиску, гематологічні, біохімічні показники крові та концентрація альдостерону в крові 8 собак породи такса з ЕМК на стадії В2. Проаналізована залежність рівня альдостерону в крові, а отже і ступінь активації РААС, від показників ехокардіографії та систолічного артеріального тиску. Крім того, розрахована економічна ефективність запропонованого методу діагностики та лікування собак з ЕМК на стадії В2.

У результаті проведеного дослідження встановлено, що ЕМК на стадії В2 супроводжується активацією РААС, що проявляється підвищенням вмісту альдостерону в крові в групі досліджуваних собак на 44% від максимальної фізіологічної норми для даного виду тварин. Виявлена залежність рівня альдостерону в крові від розміру лівого передсердя, нормалізованого кінцевого діастолічного розміру лівого шлуночка, пікової швидкості Е хвилі мітрального клапана та систолічного артеріального тиску.

Запропонований метод діагностики з додатковим визначенням рівня альдостерону в сироватці крові та лікування з можливим додатковим

використанням іАПФ, а також іАПФ та спіронолактону за ендокардіозу мітрального клапану на стадії В2 збільшує загальні витрати на 3,7 % і 6,3% відповідно у порівнянні зі стандартною схемою діагностики та лікування цього захворювання. Отже, запропонована схема трохи збільшує загальні витрати власників на лікування їх улюбленців, але такий підхід може подовжити безсимптомний період ЕМК та подовжити життя хворих тварин.

Враховуючи результати дослідження, можна рекомендувати додаткове визначення вмісту альдостерону в сироватці крові собак з ендокардіозом мітрального клапана на стадії В2. Це необхідно для того, щоб своєчасно виявити надмірну активацію РААС, оцінити ступінь тяжкості захворювання і призначити відповідне лікування для подовження безсимптомного періоду хвороби.

АНОТАЦІЯ

Кацюк В.І. Оцінка ступеня тяжкості ендокардіозу мітрального клапану (стадія В2) у собак за комплексом функціональних методів діагностики та визначенням рівня альдостерону у крові в умовах ветеринарної клініки «На Рабочей» фізичної особи підприємця Кацюк В.І. місто Дніпро.

В умовах ветеринарної клініки було проведено дослідження оцінки ступеня тяжкості захворювання та рівень активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) у собак з ендокардіозом мітрального клапана (ЕМК) на стадії В2, використовуючи додаткове визначення концентрації альдостерону в сироватці крові. Встановлено, що ЕМК на стадії В2 супроводжується активацією РААС, що проявляється підвищенням вмісту альдостерону в сироватці досліджуваних собак. Також виявлена залежність рівня альдостерону в крові від розміру лівого передсердя, нормалізованого кінцевого діастолічного розміру лівого шлуночка, пікової швидкості Е хвилі мітрального клапана та систолічного артеріального тиску.

Враховуючи результати дослідження, можна рекомендувати додаткове визначення вмісту альдостерону в сироватці крові собак з ендокардіозом мітрального клапана на стадії В2.

Ключові слова: собака, такса, серце, ендокардіоз мітрального клапана, ренін-ангіотензин-альдостеронова система, альдостерон.

ABSTRACT

Katsiuk V.I. The severity of dog's myxomatous mitral valve disease (stage B2) estimation by a set of functional diagnostic methods and determination of blood aldosterone level performed in the veterinary clinic "На Рабочей" of private entrepreneur Katsiuk V.I. in Dnipro.

The investigation in order to estimate the severity of the disease and the level of activation of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) of dogs with myxomatous mitral valve disease (MMVD) with stage B2 was carried out in the veterinary clinic, using additional evaluation of serum aldosterone concentration. It was figured out that MMVD stage B2 is accompanied by activation of RAAS, which is manifested by a growth of serum aldosterone concentration of the studied dogs. In addition it was detected the dependence of aldosterone level in the blood on the size of the left atrium (LA:Ao), normalized left ventricular internal diameter in diastole (LVIDDN), the peak E wave velocity of the mitral valve and systolic blood pressure.

Taking into consideration the results of the study, it is possible to recommend additional determination of aldosterone in the serum of dogs with myxomatous mitral valve disease stage B2.

Keywords: canine, dachshund, heart, myxomatous mitral valve disease, renin-angiotensin-aldosterone system, aldosterone.

ВСТУП

В останній час у собак все більше діагностується ендокардіоз мітрального клапана (ЕМК), що є найбільш поширеним захворюванням серцево-судинної системи у даного виду тварин. Ендокардіоз мітрального клапана - це дегенеративне захворювання стулок і хорд мітрального клапана, яке призводить до деформації клапана та розвитку його недостатності і, в кінцевому випадку, розвитку лівосторонньої серцевої недостатності [1,2,3].

Враховуючи загальноприйняту класифікацію Американського коледжу ветеринарної інтернальної медицини (ACVIM) динаміка розвитку ЕМК ділиться на 4 стадії. Стадія А визначається у собак з високим ризиком розвитку серцевих захворювань, але у яких в даний час немає ідентифікованих структурних порушень серця. Стадія В характеризує тварин з виявленим ЕМК, в яких раніше ніколи не були зареєстровані клінічні прояви серцевої недостатності, і вона поділяється на 2 підгрупи. Стадія В1 характеризується відсутністю рентгенологічних або ехокардіографічних свідочств ремоделювання серця. До стадії В2 відносяться собаки з ознаками збільшення лівого передсердя і лівого шлуночка ($LA:Ao \geq 1.6$; $LVIDDN \geq 1.7$). Стадія С враховує собак з поточними або минулими клінічними ознаками серцевої недостатності, викликані ЕМК, а стадія D включає тварин, що не піддаються стандартному лікуванню захворювання [4].

Своєчасне виявлення безсимптомної стадії хвороби і призначення правильного лікування у собак з ЕМК грає важливу роль у відстроченні початку серцевої недостатності та подовженні життя цих тварин. У дослідженні EPIC введення пімобендана призвело до продовження доклінічної стадії захворювання (стадія В2) приблизно на 15 місяців [5]. Дослідження із застосуванням препаратів, які блокують активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) (іАПФ, спіронолактон) не змогли надати чітких доказів затримки початку серцевої недостатності, незважаючи на їх позитивний вплив на ремоделювання серця. Тенденція

активності РААС в період розвитку ЕМК все ще залишається невизначеною. Хоча достеменно встановлено, що РААС надмірно стимулюється після початку хронічної серцевої недостатності, вторинної по відношенню до різних серцевих захворювань, існують суперечливі дані про нейрогормональну активацію під час безсимптомної фази [6]. Згідно з результатами нещодавнього дослідження DELAY, яке оцінювало ступінь активації РААС по відношенню альдостерону до креатиніну в сечі, цей показник був значно вище на пізній стадії В2 (42 місяці) в порівнянні з ранньою стадією (день 0), показуючи прогресивне збільшення з плином часу [7]. Ці дані можуть свідчити про те, що активація РААС може збільшуватися по мірі прогресування захворювання навіть у безсимптомних пацієнтів. В іншому дослідженні були виявлені інші фактори (стать, порода), які були здатні впливати на рівень співвідношення альдостерону до креатиніну у сечі [6]. Отже, індивідуальна оцінка активності РААС під час ЕМК може допомогти оптимізувати подальше спостереження та терапевтичне ведення пацієнтів. Рівень активації РААС може бути оцінений за допомогою визначення альдостерону в сироватці крові.

Метою даного дослідження було оцінити ступінь тяжкості розвитку захворювання і ступінь активації РААС у собак з ЕМК на стадії В2, використовуючи додаткове визначення концентрації альдостерону в сироватці крові для вибору необхідної тактики лікування.

Для досягнення цієї мети були поставлені наступні завдання:

1. Поглибити теоретичні знання з діагностики ендокардіозу мітрального клапана у собак на стадії В2 та визначення ролі активації РААС у цьому процесі;
2. Визначити ступінь активації РААС у собак з ЕМК на стадії В2, використовуючи визначення вмісту альдостерону в сироватці крові:
 - Провести клінічний огляд та виділити групу тварин з підозрою на наявність ЕМК на стадії В2;

- Дізнатися про загальний фізіологічний стан у цих тварин з ЕМК на стадії В2;
 - Провести додаткові функціональні дослідження за допомогою ехокардіографії та вимірювання артеріального тиску;
 - Дослідити гематологічні, біохімічні показники крові, окремо визначити рівень альдостерону в крові собак цієї групи і проаналізувати залежність цього гормону від показників ехокардіографії і систолічного артеріального тиску;
3. Визначити економічну ефективність запропонованих методів діагностики та лікування;
 4. Запропонувати схему діагностики ЕМК на стадії В2, враховуючи отримані дані.

1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Характеристика ендокардіоза мітрального клапана у собак.

Ендокардіоз мітрального клапана (ЕМК) - це дегенеративне захворювання стулок і хорд мітрального клапана, яке призводить до його деформації. В даний час ендокардіоз мітрального клапана є найпоширенішою нозологічною формою серед захворювань серця дрібних порід собак, яка зустрічається в клінічній практиці ветеринарного кардіолога. [1,2].

Вважається, що приблизно 10% собак, власники яких звернулися до ветеринарної клініки, страждають серцевими захворюваннями. ЕМК є найбільш поширеним серцевим захворюванням у собак в багатьох частинах світу, на нього припадає приблизно 75% випадків серцевих захворювань, які діагностуються у собак ветеринарними лікарями [3]. Мітральний клапан зазвичай уражається найбільше, але часто можуть страждати і обидва атріовентрикулярних клапани. Однак ізольоване дегенеративне захворювання трикуспідального клапана зустрічається рідко. Потовщення аортального клапана або клапана легеневої артерії спостерігається у деяких літніх тварин, але недостатність зазвичай буває легкою [8].

Етіологія. Причина розвитку ЕМК у собак до сих пір неясна, але передбачається спадкова природа його передачі. Хвороба реєструється у собак дрібних і середніх порід середнього і старшого віку. Приблизно третина собак дрібних порід старше 10 років страждають на це захворювання, причому до 85% демонструють ознаки ураження клапана до 13 років [9]. До найбільш вразливих порід відносяться той і мініатюрний пудель, мініатюрний шнауцер, чіхуахуа, померанський шпіц, фокстер'єр, кокер-спанієль, такса, пекінес, бостон-тер'єр, мініатюрний пінчер і кавалер-кінг-чарльз-спанієль. Особлива висока поширеність і ранній початок захворювання відзначені у кавалер-кінг-чарльз-спанієлів [10], у яких передбачається полігенне успадкування хвороби з впливом статі та віку. В літературі також є дані про те, що спадковий компонент відіграє переважну

роль в патогенезі ЕМК у такс [11]. Захворювання приблизно в 1,5 рази частіше зустрічається у кобелів, ніж у сук [12-14].

Патологічні зміни клапана. Патологічні зміни клапана при ЕМК розвиваються поступово. Ранні ураження являють собою маленькі вузлики на вільних краях клапана; вони стають більшими, зливаються в бляшки, які потовщують і деформують клапан. Гістологічні зміни описані як міксоматозна дегенерація. Колаген в межах пошкоджених стулок дегенерує і кислі мукополісахариди і інші субстанції акумулюються в межах стулок, приводячи до вузлового потовщення, деформації та послаблення клапана, також як і його сухожильних хорд. Надлишкова тканина між місцями прикріплення хорд часто випинається як парашут або балон у напрямку до передсердя. Проплапс мітрального клапана може бути важливим у патогенезі цього захворювання щонайменше у деяких порід собак [15,16]. Зміни листків клапана при ЕМК часто описують за класифікацією Уїтні, де вони оцінюються від 0 до 4 ступеня, де 0 є нормою і 4 найбільш запущеною формою хвороби. Зазвичай хвороба починається з невеликої кількості окремих вузликів, що розвиваються на вільному краї стулки (ступінь 1), прогресуючі до розвитку більш великих вузликів (ступінь 2), зрощування цих вузликів (ступінь 3), ураження хорд і, нарешті, грубого перекручування і роздування стулок з потовщенням хорд і можливим розривом хорд (ступінь 4) [17].

Була висунута гіпотеза, що ненормальна кількість або типи рецепторів мітогена (тобто будь-якого з підтипів рецепторів серотоніну, ендотеліну або ангіотензину) на мембранах фібробластів в клапанах уражених собак грають роль в патофізіології придбаних клапанних уражень [18,19]. Системні або місцеві метаболічні, нейрогормональні або запальні медіатори (наприклад, ендогенні катехоламіни, запальні цитокіни) також можуть впливати на прогресування ураження клапана або подальше ремоделювання міокарда та дисфункцію шлуночка, які супроводжують тривалу гемодинамічно важливу клапанну регургітацію. Взаємодія цих факторів, а також вплив змін геометрії

кільця мітрального клапана на патогенез і прогресування ЕМК, поки що вивчені не повністю [20-23].

Патофізіологія захворювання. По мірі прогресування дегенеративного ураження мітрального клапана починає розвиватися клапанна недостатність (регургітація). Недостатність мітрального клапана зазвичай розвивається повільно протягом декількох років, що дозволяє середньому тиску в лівому передсерді довго залишатися на досить низькому рівні, якщо тільки не відбувається раптове сильне збільшення обсягу регургітації (наприклад, розрив хорди). Швидкість прогресування клапанної дегенерації і обсягу регургітації є індивідуальною для кожної тварини.

Клапанна регургітація з часом призводить до розширення лівого передсердя, розширення клапанного кільця, ексцентричної гіпертрофії лівого шлуночка і підвищення гідростатичного тиску в судинах малого кола кровообігу. Все більший обсяг крові рухається неефективно назад в передсердя з шлуночка, зменшуючи потік крові в аорту. В організмі починають роботу компенсаторні механізми, які збільшують об'єм крові, щоб забезпечити циркуляторні потреби. Збільшується активація симпатичної нервової системи, слабшає тонус вагуса, активується ренін-ангіотензин-альдостеронова система (РААС). Компенсаторні зміни в загальному об'ємі крові і розмірі серця, поряд з досить добре збереженою функцією шлуночків, дозволяють більшості собак залишатися безсимптомними протягом тривалого періоду захворювання. Систолічна функція лівого шлуночка підтримується досить добре до пізньої стадії розвитку захворювання у багатьох собак, навіть при наявності виражених симптомів застою в малому колі кровообігу, завдяки роботі закону Франка-Старлінга. Згідно з цим законом, чим більше первісна величина розтягування волокон міокарда (переднавантаження), тим з більшою силою скорочуються ці волокна. Проте, хронічне перевантаження об'ємом згодом все ж знижує скоротність міокарда. Знижена скоротність збільшує дилатацію шлуночка і мітральну регургітацію і тому може посилювати застійну серцеву недостатність. Поступове

збільшення передсердного, легеневого венозного і капілярного гідростатичного тиску стимулює компенсаторне збільшення легеневого лімфатичного відтоку. Кардіогенний набряк легень через ЕМК розвивається саме тоді, коли можливостей легеневої лімфатичної системи стає недостатньо. Трикуспідальна недостатність може також бути виражена достатньо, щоб викликати правосторонню застійну серцеву недостатність. Збільшений тиск в судинах легенів, вторинний до хронічної лівосторонньої застійної серцевої недостатності може також сприяти розвитку легеневої гіпертензії та правобічної серцевої недостатності [2, 4, 8, 16].

Симптоми. Ендокардіоз мітрального клапана собак може не викликати клінічних симптомів протягом декількох років, а у деяких собак можуть ніколи і не розвинутися симптоми серцевої недостатності. У тих собак, у яких все ж розвиваються ці симптоми, вони представляють собою зниження переносимості фізичних навантажень і клінічні прояви застою в легенях. Знижена переносимість фізичних навантажень, кашель або тахіпноє при навантаженні є найчастішими початковими скаргами власників хворих тварин. При посиленні легеневого застою і розвитку інтерстиціального набряку легень збільшується частота дихання. Епізоди кашлю частіше зустрічаються вночі або рано вранці, а також при підвищеній активності. Багатьом власникам може здаватися, що їх собаки подавилися і намагаються щось відкашляти. При розвитку важкого кардіогенного набряку легень виникає очевидний респіраторний дистрес і зазвичай вологий кашель. Симптоми вираженого набряку легень можуть розвиватися поступово або гостро. Епізоди симптомів набряку легень, що чергуються з періодами компенсованої серцевої недостатності протягом місяців, є звичайним явищем. Епізоди втрати свідомості або гострого колапсу можуть зустрічатися внаслідок розвитку аритмій, кашлю або розриву лівого передсердя. Симптоми трикуспідальної регургітації, які зазвичай затінюються симптомами мітральної регургітації, включають асцит, респіраторний дистрес внаслідок плеврального випоту і, рідко, набряк підшкірних тканин.

Застійні явища в черевній порожнині можуть також викликати гастроінтестинальні симптоми [8,16,24].

Стадії захворювання. Через довгочасне прогресування і різний ступінь прояву захворювання у тварин виникла необхідність створення класифікації ЕМК за стадіями. У 2009 році в заяві про консенсус Американського коледжу ветеринарної інтернальної медицини (ACVIM) була представлена схема стадійності перебігу хвороби, рекомендації з діагностики та лікування кожної стадії. Дана класифікація і рекомендації набули широкого поширення у всьому світі. Оновлений варіант консенсусу ACVIM 2009 року, що стосується всіх етапів розвитку ЕМК, був представлений на форумі ACVIM в 2019 році [24,25]. Ця система описує 4 основних стадії серцевого захворювання.

Стадія А характеризує собак з високим ризиком розвитку серцевих захворювань, але у яких в даний час немає ідентифікованих структурних порушень серця (наприклад, у всіх кавалер-кінг-чарльз-спанієлів або інших схильних порід без шуму при аускультатії серця).

На стадії В визначають собак зі структурним захворюванням серця (наприклад, присутній типовий шум через регургітацію мітрального клапана), але у яких ніколи раніше не розвивалися клінічні ознаки, пов'язані з серцевою недостатністю. Стадія В ділиться на дві підстадії: В1 і В2.

Стадія В1 описує безсимптомних собак, у яких немає рентгенологічних або ехокардіографічних свідочств ремоделювання серця через наявність у них ЕМК. Також вона включає тих собак, у яких ремоделювання присутнє, але воно є недостатньо серйозним, щоб відповідати критеріям поточних клінічних випробувань, які проводилися раніше для визначення виправданості призначення лікування в цей період.

До стадії В2 також відносяться безсимптомні собаки, але у яких спостерігається більш виражена регургітація мітрального клапана, яка є гемодинамічно важкою і досить тривалою, щоб викликати рентгенографічні та ехокардіографічні зміни геометрії лівих камер серця. Дані збільшення

лівого передсердя і лівого шлуночка повинні відповідати критеріям клінічних випробувань, що використовуються для виявлення собак, яким явно має бути корисно ініціювання фармакологічного лікування для відстрочки настання серцевої недостатності.

Критеріями стадії B2 ЕМК у собак є:

- інтенсивність шуму $\geq 3 / 6$;
- ехокардіографічне співвідношення лівого передсердя до аорти (LA: Ao) в правій короткій осі в ранній діастолі $\geq 1,6$ [26];
- Кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка, нормалізований по масі тіла (LVIDDN) $\geq 1,7$ [27];
- Рентгенологічна кардіомегалія (VHS $> 10,5$) [28].

Стадія С враховує собак з поточними або минулими клінічними ознаками серцевої недостатності, викликані ЕМК. Вона включає всіх собак з ЕМК, у яких був хоч б один епізод клінічної серцевої недостатності і які не резистентні до стандартного лікування серцевої недостатності. Цих пацієнтів продовжують відносити до стадії С навіть після поліпшення або повного зникнення їх клінічних ознак при стандартному лікуванні. У виняткових випадках, коли проводиться успішне хірургічне відновлення мітрального клапана, необхідна рекласифікація цих пацієнтів до стадії В.

До стадії D відносять собак з термінальною стадією ЕМК, у яких клінічні ознаки серцевої недостатності не піддаються стандартному лікуванню. Таким пацієнтам потрібні вдосконалені або спеціалізовані стратегії лікування, щоб залишатися стабільними при їх захворюванні, і в якийсь момент лікувальні заходи стають марними [4].

Враховуючи поширеність ендокаріозу мітрального клапана у собак, тяжкість його протікання та відсутність симптомів більший період розвитку захворювання, велика увага має приділятися раннім методам діагностики та лікування.

1.2. Характеристика загальних та специфічних методів діагностики та лікування ендокардіозу мітрального клапана у собак.

Клінічний огляд і аускультация. Тяжкість і ступінь ЕМК оцінюється комплексно, враховуючи дані анамнезу, клінічного огляду та спеціальних методів діагностики, таких як: рентгенографія, ехокардіографія і тонометрія.

При аускультации серця у собак з ЕМК виявляється голосистолічний шум, краще чутний в зоні верхівки серця зліва (з четвертого до шостого міжреберного простору). Цей шум є типовим для пацієнтів з мітральною регургітацією. Шум може розповсюджуватися в будь-якому напрямку. Слабко виражена регургітація може бути погано помітна при аускультации. Трикуспідальна регургітація типово викликає голосистолічний шум, краще чутний в області верхівки серця праворуч. Особливості, які допомагають диференціювати шум трикуспідальної недостатності від ірадіюючого шуму мітральної регургітації в правій частині грудної клітини, включають пульсацію яремної вени, вібрацію грудної клітини над проекцією верхівки серця праворуч і особливості шуму в проекції трикуспідального клапана. Собаки з вже вираженою застійною серцевою недостатністю мають схильність до синусової тахікардії через підвищений тонус симпатичної нервової системи.

При аускультации легень звуки можуть бути нормальними або патологічними. Акцентоване, жорстке дихання і звуки крепітації в кінці вдиху (особливо у вентральних долях легень) спостерігаються при розвитку набряку легень. Швидко розвинутий набряк легень викликає широко поширені інспіраторні та експіраторні хрипи та задишку.

При клінічному обстеженні інших відхилень може не бути або вони можуть бути несуттєвими. Периферична перфузія капілярів і сила артеріального пульсу зазвичай в нормі, хоча у собак з тахіаритміями може спостерігатися дефіцит пульсу. Вібрація грудної клітини при пальпації в проекції серця виявляється при гучних (ступінь 5-6/6) шумах [16].

Незважаючи на те, що у геріатричних собак схильних порід виявлення лівого апікального голосистолічного шуму майже однозначно викликано ЕМК [29], у багатьох собак, які страждають легким захворюванням, може бути відсутнім значний шум [30]. Отже, остаточний діагноз у них можна поставити тільки шляхом додаткових методів дослідження [31].

Рентгенографія. Рентгенографія грудної клітини при ЕМК собак зазвичай виявляє в деякій мірі збільшення лівого передсердя і лівого шлуночка, яке прогресує протягом місяців або років. Оскільки розмір лівого передсердя збільшується, може з'явитися дорсальне зміщення трахеї. Виражене збільшення лівого передсердя також викликає компресію лівого основного бронха. Рентгеноскопія може демонструвати динамічний колапс лівого основного бронха під час кашлю або навіть спокійного дихання у таких тварин. Екстремальне збільшення лівого передсердя може розвиватися з плином часу, навіть без клінічно очевидної серцевої недостатності. Збільшення правих відділів серця може зустрічатися і при супутній хронічній регургітації трикуспідального клапана, але вона може маскуватися змінами лівих відділів [28]. Оцінка розміру серця за розмірами хребців (VHS) описана як найбільш об'єктивний метод оцінки кардіомегалії у собак [32, 33].

При розвитку лівосторонньої застійної серцевої недостатності на рентгенівських знімках зустрічається застій в легеневих венах, за цим може слідувати прогресуючий інтерстиціальний і альвеолярний набряк легень. Хоча кардіогенний набряк легень у собак типово є прикореневим, дорсокаудальним і білатерально симетричним, у деяких собак спостерігається асиметричний розподіл. Наявність і ступінь тяжкості набряку легень не обов'язково корелює зі ступенем кардіомегалії. Гостра, важка регургітація (наприклад при розриві сухожильних хорд) може викликати важкий набряк при наявності мінімального збільшення лівого передсердя. І навпаки, повільно прогресуюча мітральна регургітація може викликати виражене збільшення лівого передсердя з відсутністю застійної серцевої недостатності. Ранні симптоми правобічної серцевої недостатності

включають розтягнення каудальної порожнистої вени, візуалізацію ліній між частками легень і гепатомегалію. Явний плевральний випіт і асцит зустрічаються при вираженій серцевій недостатності [16].

Ехокардіографія. Ехокардіографію слід вважати неінвазивним золотим стандартом діагностики та оцінки ЕМК. Уражений клапан має вузликочий потовщений вид. Найчастіше уражається передня мітральна стулка, також часто зустрічається ураження обох стулочок, в той час як ізольовані ураження задньої стулки зустрічаються досить рідко. Вільний край листочка зазвичай уражується більше, ніж кільцева область. Під час систоли деякі частини однієї або обох стулочок можуть виступати в ліве передсердя в результаті мітрального пролапсу. Сухожильні хорди також можуть брати участь в дегенеративному процесі, виглядаючи потовщеними і подовженими. Через ці зміни вони не справляються зі своїм механічним завданням щодо утримання клапана на місці під час систоли, в результаті чого частина клапана випадає або навіть «влітає» в ліве передсердя. Наявність мітральної регургітації підтверджується за допомогою кольорового доплерівського картування, яке дозволяє ідентифікувати наявність систолічного високошвидкісного потоку регургітації, що виходить з лівого шлуночка, прискореного на рівні мітрального клапана і спрямованого в ліве передсердя. З огляду на різне залучення двох стулочок в патологічний процес, часто потік регургітації здається ексцентричним і можуть бути присутні кілька струменів. Оцінка тяжкості мітральної регургітації важлива для моніторингу прогресування захворювання і може допомогти передбачити результат захворювання в уражених собак, оскільки мітральна регургітація є основою гемодинамічного порушення за даної хвороби і, отже, причиною застійної серцевої недостатності [31].

Виражена мітральна регургітація є причиною перевантаження об'ємом лівих камер серця. Додатковий обсяг, який потрапляє в ліве передсердя під час систоли за допомогою мітральної регургітації, повторно надходить в лівий шлуночок в кожній діастолі і запускає реакцію ремоделювання

передсердя і шлуночка. З огляду на прогресуючий характер збільшення лівих відділів серця, серійні вимірювання цих камер є важливими кроками для оцінки тяжкості і прогресування захворювання. Більш того, розміри лівого передсердя і шлуночка, а також їх величина виявилися важливими незалежними предикторами виживання в безлічі досліджень.

Розміри лівого передсердя можна кількісно визначити за допомогою декількох ехокардіографічних методів [26, 34, 35]. Найбільш поширена оцінка розміру лівого передсердя (LA) тягне за собою стандартизацію його діаметра за розміром тіла тварини шляхом вимірювання діаметра кореня аорти (Ao) і розрахунку відношення LA: Ao. Оцінка лівого шлуночка також дає важливу інформацію для оцінки ступеня тяжкості і прогресування захворювання. Механізми, що беруть участь в ремоделюванні і збільшенні лівого шлуночка вдруге по відношенню до мітральної регургітації, є набором складних механічних стимулів і молекулярних відповідей [36], які призводять до прогресивного збільшення кінцевого діастолічного і кінцевого систолічного об'єму шлуночка. Одне з найбільш точних і великих досліджень розмірів серця собак виявило алометричний взаємозв'язок між масою тіла і кінцевим систолічним розміром і кінцевим діастолічним розміром лівого шлуночка, отриманими в М-режимі [27]. Систолічна функція також може бути порушена у собак з ЕМК. Однак оцінка систолічної функції у собак з ЕМК утруднена через зміну умов навантаження на шлуночок. Фактично, систолічна функція лівого шлуночка (фракція вкорочення і фракція викиду) зазвичай збільшується в гіпердинамічному шлуночку ураженої собаки, і це знижує чутливість цих показників для оцінки функції лівого шлуночка. У цьому стані зниження систолічної функції можна припустити по збільшенню кінцевих систолічних розмірів лівого шлуночка в динаміці конкретного пацієнта [31, 37].

Лікування. Як правило, собакам з гемодинамічно незначним ЕМК (без ехокардіографічних або рентгенологічних свідчень збільшення серця, тобто ACVIM стадія B1) не рекомендується отримувати будь-яке лікування, але

рекомендується періодично контролювати цих собак для виявлення прогресування захворювання [31]. За результатами дослідження EPIC пімобендан показав свою ефективність в продовженні доклінічного періоду захворювання у пацієнтів з ЕМК на стадії B2 [5]. Препарати для зниження активності РААС не показали своєї ефективності в наявних дослідженнях, тому їх застосування на цій стадії залишається спірним [38,39]. Однак дуже важливо відзначити, що собаки з ЕМК на стадії B2 становлять досить неоднорідну групу пацієнтів, що може значно впливати на тактику їх лікування. Собаки з ЕМК, у яких розвивається хронічна серцева недостатність (ХСН), знаходяться стадії C ACVIM. Хронічне фармакологічне лікування собак на цій стадії зазвичай включає діуретики, а саме фуросемід для забезпечення діурезу, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) і спіронолактон для протидії активації РААС [8,40,41] і пімобендан в якості позитивного інотропного засобу і вазодилататора. Проте, собаки на стадії C вимагають індивідуального фармакологічного підходу, при якому ліки і їх дозування коригуються в залежності від клінічного стану пацієнта. Лікуванням вибору у людей з важкою мітральною регургітацією є хірургічна корекція патології. Медикаментозна терапія, згадана раніше, насправді пом'якшує симптоми і продовжує виживання уражених собак, але не впливає на основний механізм, який призводить до ХСН, тобто на мітральну регургітацію через ураження клапана. На жаль, даний вид лікування вимагає дуже добре навченої команди і спеціального обладнання, що перешкоджає широкому використанню цієї практики в ветеринарії. Фактично, на сьогоднішній день рутинне успішне відновлення мітрального клапана у собак виконується тільки однією командою в усьому світі [31].

На жаль, незважаючи на досить високу ефективність рекомендованих методів лікування, середній час виживання собак на стадії C при ЕМК становить менше 1 року. Саме тому вдосконалення діагностичних критеріїв оцінки ступеня тяжкості і швидкості прогресування захворювання з можливою подальшою зміною стандартної терапії хвороби має першочергове

значення в дослідженні ЕМК. Одним з таких критеріїв може слугувати оцінка ступеня активації РААС у хворих тварин.

1.3. Роль активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та можливості впливу на неї у собак з ендокардіозом мітрального клапана на стадії В2.

Через тривалий характер доклінічного періоду ЕМК будь-яке лікування, ефективне для продовження цього періоду, може мати великий вплив на довголіття і якість життя хворих собак [4]. Протягом багатьох років різні медичні втручання, спрямовані на відстрочку початку серцевої недостатності у безсимптомних собак, які страждають ЕМК і ремоделюванням серця, оцінювалися в проспективних, плацебо-контрольованих, подвійних сліпих багатоцентрових клінічних дослідженнях. У великому дослідженні за участю 360 собак з ЕМК на стадії В2, введення пімобендана, сенсibiliзатора кальцію і інгібітору фосфодіестерази-3, призвело до продовження доклінічної стадії [5]. Хронічне пероральне введення пімобендана також є безпечним і добре переноситься тваринами. Середній час до початку застійної серцевої недостатності (ЗСН) або смерті від серцевої недостатності був збільшений приблизно на 15 місяців, і ризик того, що собака відчує цю подію, був знижений приблизно на одну третину; велика частина спостережуваного поліпшення була пов'язана з відстрочкою початку ЗСН. Таке значне продовження доклінічного періоду має клінічне значення і важливо для ветеринарних лікарів і власників собак, які страждають цим поширеним захворюванням. Дослідження ЕРІС вперше показало переконливі докази користі призначення лікування до розвитку ХСН у собак зі збільшенням серця, вторинним по відношенню до ЕМК [5].

Хоча препарати для блокування РААС (іАПФ, спіронолактон) широко використовуються при лікуванні ХСН, ще немає достовірних даних про їх

ефективність в безсимптомному періоді захворювання. Два дослідження, що оцінювали ефективність еналаприлу, інгібітору ангіотензинперетворюючого ферменту, який бере участь в РААС, не змогли надати чітких доказів затримки початку серцевої недостатності, незважаючи на клінічну ефективність, продемонстровану у собак з серцевою недостатністю [38,39]. Така терапевтична невдача може бути пояснена, принаймні частково, неефективним блокуванням секреції альдостерону за допомогою механізму, відомого як прорив альдостерону, коли концентрації циркулюючого альдостерону перевищують рівні до лікування, особливо коли іАПФ вводяться протягом тривалого часу [7]. Ендокардіоз мітрального клапана характеризується різними стадіями розвитку, і тенденція активності РААС протягом розвитку цього захворювання все ще залишається невизначеною. Хоча достеменно встановлено, що РААС надмірно стимулюється після початку ХСН, вторинної по відношенню до різних серцевих захворювань, існують суперечливі дані про нейрогормональну активацію під час безсимптомної фази. Відповідно, в той час як прийом блокаторів РААС (іАПФ, спіронолактон) рекомендується на стадії С і D, їх використання при доклінічній стадії ЕМК все ще є предметом дискусій [6].

Хронічна активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи сприяє розвитку ЗСН, системної гіпертензії і хронічної хвороби нирок. Надлишкові рівні циркуляції і тканинної активності ангіотензину II (АнгII) і альдостерону призводять до ремоделювання і дисфункції в серцево-судинній та нирковій тканинах. Розуміння ролі РААС в цьому аномальному патологічному ремоделюванні зростає за останні кілька десятиліть, і були розроблені численні медичні методи лікування, спрямовані на блокування компонентів цієї системи [42].

Хоча активація РААС може бути компенсаторною на ранніх стадіях серцево-судинних і ниркових захворювань, довгострокова активація є неадекватною. У пацієнтів з серцевою недостатністю відносно підвищення активності реніну в плазмі та концентрації альдостерону в крові вважається

маркером гемодинамічних і анатомічних порушень. Таким чином, блокування РААС є ключовою стратегією лікування хронічних серцево-судинних захворювань.

Підвищена активація РААС відбувається в ситуаціях низького системного артеріального тиску, гіповолемії, дефіциту натрію і симпатичної стимуляції. Ренін синтезується у вигляді пререніна в юкстагломерулярних епітеліоїдних клітинах нирок, розщеплюється до прореніна і вивільняється у вигляді прореніна, або піддається подальшій обробці з утворенням активного реніну, який зберігається в гранулах. В кровотоці ренін метаболізує ангіотензиноген, вивільняючи ангіотензин I (АнгI). Ангіотензинперетворюючий фермент (АПФ), який вивільняється з ендотеліальних клітин, перетворює АнгI в ангіотензин II (АнгII). АнгII діє на 2 рецептора: рецептори ангіотензину типу 1 і 2 (АТ 1R і АТ 2R). Дія Анг II на АТ 1R призводить до збільшення затримки натрію, звуження судин (включаючи переважне звуження еферентної артеріоли нирок), стимуляції спраги, посилення активності симпатичної нервової системи і вивільненню альдостерону з клубочкової зони наднирників. Взаємодія Анг II з цим рецептором опосередковує більшу частину змін, пов'язаних з хронічною активацією РААС. Дії стимуляції АТ 2R суперечать регулювання дій АТ 1R, де стимуляція рецептора 2 типу призводить до протизапального, антифіброзного і судинорозширювального ефекту. АТ 2R є домінуючим типом рецепторів у плода і грає ключову роль в розвитку, але є менш актуальним для нормальної дорослої людини. Однак при певних хворобливих станах активність АТ 2R може бути підвищена [43,44].

Альдостерон, кінцевий гормон РААС, забезпечує 90% мінералокортикоїдної активності надниркових залоз і є ключовим регулятором натрію, калію і балансу рідини в організмі [45,46]. Ангіотензин II і підвищена концентрація позаклітинного K^+ , найсильніші стимулятори секреції альдостерону. Діючи через рецептор мінералокортикоїдів, альдостерон модулює експресію іонних каналів, насосів в епітеліальних

тканинах (нирках, товстій кишці, а також слинних і потових залозах). В кінцевому підсумку це призводить до збільшення трансепітеліальної реабсорбції Na^+ і води, а також виділенню K^+ . Мінералокортикоїдні рецептори також виявляються в неепітеліальних тканинах, таких як сітківка, мозок, міокард, гладенькі м'язи судин, макрофаги, фібробласти і адипоцити [47,48]. Таким чином, ефекти альдостерону широко поширені і виходять далеко за рамки його ролі як «ниркового гормону». Пептиди ангіотензину і альдостерон також продукуються в таких тканинах, як мозок, кровоносні судини, нирки і серце [49,50]. Гормони РААС, які продукуються місцево у тканинах, грають важливу роль в нормальній серцево-судинній функції і гомеостазі електролітно-рідинної системи, але також опосередковують аномальне ремоделювання в тканинах. Компоненти тканинної РААС також регулюються механічним розтягуванням міокарда та судин, секрецією адипоцитів, присутністю активних форм кисню і запаленням [51]. Хоча кількість альдостерону, що виділяється в тканинах, зазвичай становить <1% від кількості, що виділяється залозами, альдостерон, що продукується місцево, ймовірно, грає роль в аномальному ремоделюванні тканин (гіпертрофії і фіброзі) [52].

Часові коливання гормонів РААС у собак аналогічні такому в людей [53,54], і утворення сечі, і екскреція натрію мають денні піки, тоді як осмоляльність сечі і екскреція калію мають нічні піки. Більш детальна характеристика хронобіології цих пептидів показує, що у собак, яких годували один раз на день (вранці) їжею з нормальним вмістом натрію, активність реніну і співвідношення альдостерону до креатиніну в сечі (UAldo: C) знижуються після годування, а потім зростають днем, пік же спостерігається к вечору [55]. Системний артеріальний тиск коливається паралельно з пептидами РААС, підвищуючись в першій половині ночі і знижуючись з наближенням ранку. Час годування також впливає на циркадний ритм як РААС, так і системного артеріального тиску, що дозволяє припустити, що наявність в їжі натрію є ключовим медіатором цієї модуляції

[56]. Покращене розуміння хронобіології РААС має значення, як для характеристики, так і для кількісної оцінки активності РААС і, ймовірно, буде впливати на час введення лікарських засобів [57].

Зазвичай оцінювані компоненти РААС включають активність реніну в плазмі, рівні прямого реніну в плазмі, концентрацію альдостерону в плазмі або сироватці і Анг II, активність АПФ в плазмі, співвідношення Na^+ / K^+ в сечі і сироватці, добову екскрецію альдостерону з сечею і $\text{UAldo} : \text{C}$. Така комплексна оцінка корисна, оскільки розгляд тільки одного або двох компонентів цієї системи може ввести в оману.

Існує безліч доказів того, що Анг II і альдостерон, ймовірно, діючи спільно, є «кардіотоксичними» [58]. Це засновано на прямих (інфузія гормонів) і непрямих (блокування РААС) доказах. Механізми, за допомогою яких підвищені рівні Анг II і альдостерону призводять до фіброзу, є багатофакторним і, ймовірно, включають стимуляцію фібробластів, запалення і активацію факторів транскрипції, цитокінів, фактору некрозу пухлини і активацію таких молекул, як інгібітори активатора плазміногену-1 [59,60]. В кінцевому підсумку ці зміни призводять до збільшення експресії і синтезу гена колагену, а також до зниження фібринолізу. Надлишок Анг II і альдостерону також безпосередньо призводять до дисфункції ендотелію судин за рахунок судинозвужувальних ефектів Анг II, підвищеної експресії ендотеліну, пригнічення синтази оксиду азоту, активації циклооксигенази-2 і негеномних ефектів, таких як активація протеїнкінази [61].

З огляду на всі ці негативні ефекти Анг II і альдостерону, оцінка активності РААС під час безсимптомної стадії ЕМК може допомогти оптимізувати подальше спостереження та терапевтичне ведення даних пацієнтів.

Активність РААС під час безсимптомної фази є однією з найбільш обговорюваних тем патофізіології ЕМК, оскільки кілька досліджень показали суперечливі дані [62-66]. Різні аналізи, субстрати (плазма, сироватка, сеча, тканини), компоненти РААС і етіологія ЕМК (природна і експериментально

індукована) могли сприяти відсутності однозначних результатів. Однак ці суперечливі дані, ймовірно, також відображають гетерогенність доклінічної популяції ЕМК: тяжкість захворювання і наступні гемодинамічні зміни можуть сильно відрізнятись між пацієнтами, у яких тільки що розвинулася мітральна недостатність, і пацієнтами, близькими до початку ХСН [6].

Попередні дослідження, в яких для блокади РААС використовувався тільки іАПФ, не тільки не змогли продемонструвати переконливого впливу на час до початку серцевої недостатності у собак з доклінічним ЕМК, але вони також не показали будь-якого впливу на ремоделювання серця, що оцінюється за допомогою діагностичної візуалізації [38,39]. Такі результати могли бути через неповноцінну блокаду РААС і прорив альдостерону [7]. Прорив альдостерону - це стан, при якому інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту і / або блокатори рецепторів ангіотензину не можуть ефективно пригнічувати активність РААС. При цьому поширеність прориву альдостерону становить 32% у собак з ЕМК і ХСН і 30% у собак з ЕМК без ХСН. Тому виявлення субпопуляцій пацієнтів, які відчувають прорив альдостерону, може допомогти в їх терапевтичному веденні [67].

Передбачається, що більш повна блокада РААС шляхом комбінованого лікування іАПФ і антагоністом мінералокортикоїдних рецепторів здатна ефективно знизити його біологічні ефекти на ремоделювання серця і можливо продовжити доклінічний період захворювання (стадію В2).

У дослідженні DELAY не вдалося продемонструвати ефект комбінованого лікування спіронолактоном і беназепрілом (іАПФ) щодо відстрочки початку серцевої недостатності у популяції безсимптомних собак з ЕМК, незважаючи на успішну блокаду мінералокортикоїдних рецепторів, про що свідчило підвищення рівня альдостерону в сечі.

Незважаючи на нездатність продемонструвати клінічну користь у відношенні часу до настання серцевої недостатності, дослідження DELAY передбачає позитивні ефекти хронічного лікування комбінованим

спіронолактоном і беназепрілом. До них відносяться більш повільне прогресування або навіть поліпшення ехокардіографічних і рентгенологічних параметрів в групі лікування. VHS, LA:Ao, LVEDDN і пікова швидкість E хвилі мітрального клапана, які є негативними прогностичними параметрами результату в інших дослідженнях [5, 68-70], були значно нижче в групі лікування, ніж в групі плацебо, протягом періоду спостереження. Крім того, концентрація NT-proBNP збільшується в групі плацебо, але не у собак, які отримують лікування. NT-proBNP - це біомаркер, який відображає розтягнення міокарда і був пов'язаний з тяжкістю захворювання і клінічним результатом в попередніх дослідженнях [71-73]. У сукупності ці результати припускають, що комбіноване лікування спіронолактоном і беназепрілом згодом значно впливає на зменшення або навіть зворотне ремоделювання серця. Результати цього дослідження показали, що РААС активується у собак з доклінічним ЕМК в міру прогресування захворювання. Це демонструється збільшенням UAldo: C в групі плацебо. Спостережуване підвищення UAldo: C в групі лікування не може бути інтерпретовано як свідчення прориву альдостерону через вплив спіронолактону на метаболізм альдостерону. Очікується, що концентрація альдостерону в сечі буде підвищена у пацієнтів, які отримують спіронолактон, в результаті блокади мінералокортикоїдних рецепторів [7].

Важливо відзначити, що у собак, які отримували спіронолактон додатково до традиційного лікування серцевої недостатності (петлевий діуретик, іАПФ і пімобендан), не було більш високої частоти гіперкаліємії. В цілому, регулярний моніторинг сироваткових електролітів і показників нирок доцільний у всіх тварин, які отримують вазодилататори і діуретики, включаючи спіронолактон і іАПФ. Нарешті, спіронолактон в поєднанні з іАПФ показав себе безпечним при використанні для лікування собак з природним безсимптомним ЕМК [74].

Визначення ступеня активації РААС у собак з ЕМК на стадії B2, використовуючи вимірювання рівня UAldo: C в сечі або альдостерону в

сироватці крові, може бути корисним для оцінки ступеня тяжкості розвитку захворювання і необхідності блокади РААС в безсимптомному періоді. Згідно з результатами дослідження DELAY UAldo: C було виявлено значно вище на пізній стадії B2 (42 місяці) в порівнянні з ранньою стадією (день 0), показуючи прогресивне збільшення з плином часу [7]. Більш того, існують окремі чинники, що впливають на UAldo: C, що додає додаткову варіабельність цим параметром. Породні відмінності в активності РААС вже повідомлялися раніше. Була виявлена більш висока активність реніну плазми і альдостерону у кавалер-кінг-чарльз-спанієлів і пуделів в порівнянні з іншими породами [75]. Зовсім недавно Hezzell et al. виявили більш високий UAldo: C у кавалер-кінг-чарльз-спанієлів в порівнянні з іншими породами [62]. Вплив породи на активність РААС може бути пов'язаний з відмінностями в генах, що кодують компоненти РААС. Поліморфізм гена АПФ був виявлений у кількох порід, включаючи кавалер-кінг-чарльз-спанієлів і чихуахуа, але було висловлено припущення, що він може бути більш поширений і в інших порід [76-78].

З огляду на ці фактори, референтне значення UAldo: C для популяції може не відображати нейрогормональну активність окремого пацієнта і приводити до неправильної інтерпретації. Індивідуальний моніторинг цього параметра, ймовірно, буде більш точним, оскільки він буде враховувати вплив терапії і вплив індивідуальних характеристик (наприклад, породи, статі і віку). Індивідуальний моніторинг UAldo: C у собак з ЕМК проводився тільки в дослідженні DELAY, яке включало тільки собак стадії B2, і не ставило собі за мету вивчити прогностичну роль цього параметра. Хоча результати обнадіюють і показують збільшення UAldo: C в міру прогресування захворювання, необхідні подальші дослідження. Такий підхід допоможе прояснити реальну діагностичну та прогностичну цінність UAldo: C у собак з ЕМК. Прорив альдостерону відбувається, коли рівні альдостерону підвищуються до або вище рівнів до лікування, незважаючи на введення блокаторів рецепторів іАПФ / ангіотензину [67, 79]. Таким чином,

використання середніх значень може вводити в оману навіть для визначення прориву альдостерону. Індивідуальний моніторинг до і після введення іАПФ був би більш точним навіть для виявлення цього явища.

Був виявлений статистично значущий зв'язок між UAldo: C і LA: Ao, що підтверджує взаємозв'язок між ступенем активації РААС і ремоделюванням серця. Розширення лівого передсердя, ймовірно, є найбільш важливим маркером прогресування ЕМК, а LA: Ao тісно пов'язані з часом до початку ЗСН або серцевої смерті. На підставі цього очікується, що собаки з ЕМК з більш високим UAldo: C демонструватимуть серйознішу дилатацію лівого передсердя, що передбачає можливу роль альдостерону як маркера прогресування захворювання і негативного прогностичного фактора. У людей, що страждають серцевими захворюваннями, більш високі концентрації альдостерону були пов'язані з розвитком ХСН і підвищеною смертністю від серцево-судинних захворювань, в той час як докази впливу на виживання у собак мінімальні [80]. Таким чином, необхідні подальші дослідження у ветеринарії для вивчення впливу альдостерону на результат у пацієнтів з серцевими захворюваннями і можливістю медикаментозного контролю його негативних ефектів [6].

Враховуючи дані досліджень, можна передбачувати, що у собак з безсимптомним ЕМК на стадії В2 відбувається більш сильна активація РААС з прогресуванням захворювання. Більшу активність компонентів цієї системи можна очікувати у тварин з більш вираженим ремоделюванням лівих камер серця. В даний час немає досліджень, які б зіставляли показники ехокардіографії та рівень активації РААС за допомогою визначення концентрації альдостерону в крові. Виявлена залежність змогла б допомогти в оптимізації виявлення пацієнтів з надмірною активацією РААС. Питання про необхідність блокування РААС на безсимптомній стадії захворювання ще залишається відкритим. Але індивідуальний підхід як з діагностичної, так і з лікувальної точки зору до пацієнтів з ЕМК на стадії В2 може допомогти у подальшому веденні цих тварин і розумінні прогресування їх захворювання.

2. ВЛАСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Матеріали і методи досліджень.

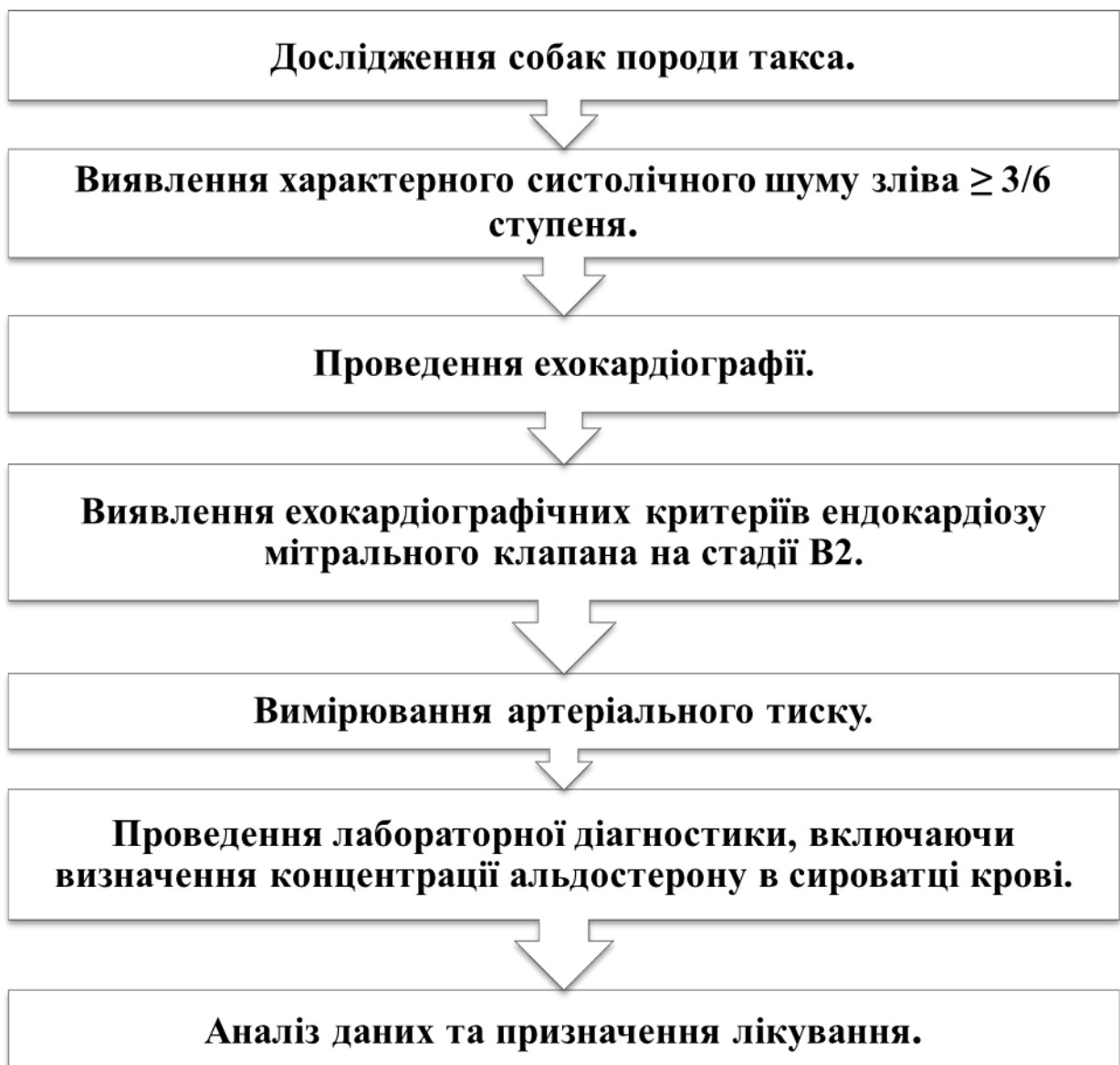
Метою даного дослідження було оцінити ступінь тяжкості розвитку захворювання і ступінь активації РААС у собак з ЕМК на стадії В2, використовуючи додаткове визначення концентрації альдостерону в сироватці крові для вибору необхідної тактики лікування.

Для вирішення поставлених завдань дослідження проводилося на базі приватної ветеринарної клініки «На Рабочей» м. Дніпро протягом 2020-2021 року. У дослідження були включені собаки-компаньйони породи такса, які були направлені на обстеження до кардіолога з лютого 2020 року по лютий 2021 року. Протягом цього періоду було обстежено 46 собак цієї породи. Для включення в дослідження ці собаки повинні були мати характерний систолічний шум при аускультатії серця від помірної до високої інтенсивності ($\geq 3/6$ ступеня) з максимальною інтенсивністю в області мітрального клапана, мати ехокардіографічні докази ЕМК на стадії В2, що визначається як наявність характерних уражень апарату мітрального клапана, мітральної регургітації при кольоровому доплерівському картуванні, і ехокардіографічні докази дилатації лівого передсердя і лівого шлуночка, які визначаються як співвідношення лівого передсердя до кореня аорти (LA: Ao) $\geq 1,6$ і нормалізований по масі тіла кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка (LVIDDN) $\geq 1,7$. При включенні в групу жодні обмеження по статі чи віку не застосовувалися. Собаки з поточними або попередніми доказами кардіогенного набряку легень, застійних явищ в легеневих венах, серцевими захворюваннями, відмінними від ЕМК, з клінічно значущими суправентрикулярними, шлуночковими тахіаритміями (тобто які вимагають антиаритмічного лікування), з ознаками легеневої гіпертензії, з хронічною хворобою нирок були виключені з дослідження. Також виключалися собаки, які на момент дослідження приймали препарати з відомою дією на РААС. Приймання цими собаками пімобендана було допустимо для включення в

дослідження. Всі включені собаки пройшли непряме вимірювання артеріального тиску, повне фізикальне обстеження, ехокардіографію, загальний аналіз крові з ручним підрахунком лейкоцитарної формули, біохімічний аналіз крові, а саме нирковий скринінг (креатинін, сечовина, калій, фосфор, кальцій, загальний білок, альбумін) і вимірювання концентрації альдостерону в сироватці крові.

Схема 1

Схема оцінки ступеня тяжкості розвитку захворювання та ступінь активації РААС у собак з ЕМК на стадії В2, використовуючи додаткове визначення концентрації альдостерону в сироватці крові.



Було відібрано 8 собак породи такса, тобто 17,4% з усієї досліджуваної групи тварин, які були пронумеровані відповідно (№1-№8). Середній вік пацієнтів, включених у дослідження, становив 10,5 років (від 8 до 13 років). Було проведено збір анамнезу життя тварин, а також зібрані дані про їх загальний фізіологічний стан, активність, наявність апетиту, переносимість фізичних навантажень, виявляли чи наявні симптоми, що вказують на захворювання серцево-судинної системи. Було проведено повний клінічний огляд тварин з використанням загальних методів діагностики (загальний огляд, аускультация, пальпація, термометрія). Вся інформація була записана в картку пацієнта в програмі обліку ветеринарної клініки. Особливу увагу було приділено функціональним методам діагностики (вимірювання артеріального тиску, проведення ехокардіографії), а також гематологічному і біохімічному дослідженню крові з визначення концентрації альдостерону в сироватці крові.

Для вимірювання систолічного артеріального тиску (SAP) кожній собаці давали можливість акліматизуватися в кабінеті протягом 5-10 хвилин, і вимірювання артеріального тиску було першою процедурою, яка була проведена у них у відповідності з раніше опублікованими рекомендаціями [81]. Собак обережно утримували у вентральному або боковому положенні лежачи, і систолічний артеріальний тиск вимірювали осцилографічним методом на лівій грудній кінцівці з розміром манжети приблизно 40% від розміру кінцівки за допомогою ветеринарного тонометра PetMAP graphic II. Результати вимірювання систолічного артеріального тиску були отримані шляхом відкидання першого виміру і усереднення наступних 3 послідовних вимірювань. Вимірювання артеріального тиску, яке включене в аналіз, було проведено в день відбору проб крові.

Ехокардіографічне дослідження було виконано з використанням ультразвукового апарату Esaote MyLab40 і фазованого датчика PA240. Всі ехокардіографічні дослідження проводилися на собаках, які перебували у

свідомості, в положенні лежачи на правому і лівому боці відповідно до опублікованих стандартів [4,14].

Всі вимірювання були взяті принаймні з трьох послідовних серцевих циклів, і було записано середнє значення. Наступні вимірювання були зроблені з правої парастернальної проекції короткої осі: співвідношення лівого передсердя до кореня аорти (LA:Ao) виміряні в 2D-режимі з використанням методу Hansson [26]. Кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка (LVIDd) і кінцевий систолічний розмір лівого шлуночка (LVIDs) виміряні в M-режим в правій парастернальній проекції в короткій осі з методом від переднього краю до внутрішнього краю на рівні сосочкових м'язів. Нормалізований кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка (LVIDDN) і нормалізований кінцевий систолічний розмір лівого шлуночка (LVIDSN) були отримані з використанням алометричного рівняння [27]. Пікова швидкість E хвилі, пікова швидкість A хвилі, відношення пікової швидкості E до пікової швидкості A хвилі вимірювали за допомогою імпульсно-хвильового доплера з лівої чотирьохкамерної апікальної проекції.

Відбір проб у собак для проведення аналізів крові проводили одноразово вранці натщесерце з підшкірної вени плеча. Для морфологічного дослідження використовували кров, стабілізовану розчином ЕДТА-К3, в обсязі 250 мкл. Дослідження морфологічних показників крові, яке включало в себе підрахунок кількості лейкоцитів, еритроцитів, тромбоцитів, гемоглобіну, гематокриту проводили за допомогою автоматичного гематологічного аналізатора MicroCC-20Plus (High Technology, Inc, США). Проводився підрахунок лейкоцитарної формули за допомогою ручної мікроскопії мазка і описом отриманих результатів по 5 пунктах (сегментоядерні нейтрофіли, паличкоядерні нейтрофіли, лімфоцити, моноцити, еозинофіли).

Для біохімічного дослідження використовували кров об'ємом 2 мл з активатором утворення згустку. Зразки крові після збору центрифугували протягом 10 хвилин до утворення згустку і проводили відбір сироватки.

Дослідження біохімічних показників ниркового скринінгу проводили за допомогою автоматичного аналізатора GBG ChemWell 2910 (Awareness Technology Inc, США). Для визначення вмісту альдостерону в сироватці крові використовували імуноферментний напіваавтоматичний аналізатор StatFax 303Plus (Awareness Technology Inc, США) і тест-систему DRG Aldosterone ELISA.

Розрахунок витрат на ветеринарні послуги та медикаменти для діагностики і лікування захворювання проводили шляхом складання вартості послуг, аналізів, які виконувалися одній тварині, а також вартості медикаментів. Враховуючи необхідність позиттивного прийому медикаментів при даному захворюванні, розрахунок витрат на лікування підраховували шляхом визначення кількості і вартості медикаментів на час, протягом якого собака має прожити з урахуванням середньої тривалості життя даної породи.

Отримані дані були піддані статистичній обробці методами середньої арифметичної величини (M) та підрахунку похибки середньої арифметичної (m).

2.2. Характеристика підприємства.

Ветеринарна клініка «На Рабочей» - це спеціалізована установа, яка надає кваліфіковану медичну допомогу тваринам, які мають проблеми зі здоров'ям, а також інші послуги, пов'язані з доглядом і турботою про дрібних домашніх тварин. Клініка також пропонує можливість купити в аптеці і магазині для тварин всі необхідні ліки і корми, а також інші товари для грамотного утримання та забезпечення повноцінного розвитку і зростання тварин. Клініка знаходиться за адресою м. Дніпро, вул. Володимира Антоновича, 85. Працює за графіком від 8:00 до 22:00 без вихідних.

Клініка пропонує широкий спектр послуг, в числі яких:

- діагностика, лікування і профілактика різних захворювань домашніх тварин;
- проведення необхідних терапевтичних і гігієнічних процедур;
- проведення хірургічних операцій різної складності;
- прийом вузьких спеціалістів;
- комплексна діагностика у власній лабораторії;
- вакцинація і ін.

Загальна площа приміщення ветклініки становить приблизно 700 м² і складається з декількох відділень. При вході в клініку розташований просторий хол з адміністрацією, ветеринарною аптекою та зоною очікування для клієнтів з їхніми домашніми улюбленцями. Ветеринарна аптека має великий асортиментом аксесуарів для тварин та фармакологічних препаратів, які застосовують і рекомендують лікарі клініки.

Для зберігання речей персоналу та переодягання є дві окремі роздягальні для хлопців та дівчат. Кожен співробітник має окремий ящик, де може зберігати свої особисті речі та робочу форму. Для догляду за речами наявна пральна машина та гладильна дошка. Для прийому їжі обладнана кухня з усіма необхідним для приготування та розігріву обіду.

Терапевтичне відділення складається з шести кабінетів, які оснащені усім необхідним для діагностики і лікування. У кожному кабінеті ведеться прийом і огляд однієї тварини. Стаціонарне відділення клініки складається з 3 стаціонарів. Великий стаціонар для утримання собак різних розмірів, де утримуються вакциновані тварини з незаразними захворюваннями. Окремий терапевтичний стаціонар для кішок, де виключений їх контакт з собаками. Такий стаціонар необхідний і є дуже важливим для зменшення стресу від перебування в клініці, адже стрес є провокаційним фактором багатьох хвороб у цього виду тварин. Для тварин з підозрою або підтвердженими інфекційними хворобами є окремий інфекційний стаціонар, який складається з боксів, де тварини утримуються ізольовано. Це необхідно для недопущення розповсюдження інфекційних хвороб, а також виключення контакту хворих з

іншими тваринами. За інфекційним стаціонаром закріплюється окремий співробітник, який працює з тваринами у спеціальному одязі. Для проведення маніпуляцій (ін'єкцій, крапельниці, відбору крові та ін.) обладнаний маніпуляційний кабінет з великою кількістю столів, де власники зі своїми тваринами виконують призначення лікаря.

Клініка має високоякісне і новітнє обладнання. Є кабінет для рентгенографічного дослідження, який відповідає усім вимогам для захисту людей і тварин від опромінювання. За допомогою цифрового рентгену отримані знімки мають високу якість та деталізацію. Для проведення ультразвукового дослідження в клініці є два ультразвукових апарати експертного класу. Зазвичай, один використовують для проведення ехокардіографії (УЗД серця), а інший для абдомінального УЗД та УЗД ока.

В клініці є власна потужна ветеринарна лабораторія, мета і завдання якої якомога швидше і точніше виконати дослідження, прискоривши таким чином процес постановки діагнозу. Проводять гематологічне, біохімічне дослідження крові, імуноферментні дослідження рівня гормонів, електроліти, коагулограму, інфекційні панелі та ін.

Хірургічне відділення представлено 4 операційними для проведення хірургічних втручань різної складності, кожна з яких обладнана в залежності від виду оперативних втручань. Перша використовується для проведення офтальмологічних операцій, друга – для травматології, третя для ендоскопічних досліджень та операцій, а четверта – для м'якотканинної хірургії та стоматології. Для тварин, які проходять післяопераційний догляд є окремий хірургічний стаціонар.

Для проведення лекцій та семінарів обладнаний конференц-зал з проектором, де співробітники клініки можуть збиратися для обговорювання своїх клінічних випадків та перегляду лекцій.

Ветеринарна клініка надає ветеринарні послуги не тільки стаціонарно безпосередньо у ветеринарній клініці, але і з виїздом на будинок в разі потреби. Для цього клініка має два службових автомобілі, один з яких

представляє собою модель швидкої допомоги, в якій є все необхідне для огляду, надання допомоги тваринам, а також проведення деяких хірургічних втручань.

Клініка також має власний інтернет-магазин з продажу зоотоварів, ветеринарних препаратів, дієт та кормів. Замовлення з інтернет-магазину відправляються по всій країні, а також існує доставка по місту.

Персонал клініки представлений ветеринарними лікарями, які мають свою спеціалізацію: терапевт, кардіолог, ендокринолог, дерматолог, гастроентеролог, офтальмолог, онколог, нефролог, невролог, рентгенолог, сонолог, хірург, анестезіолог та ін. Всі спеціалісти постійно вдосконалюють свої знання та відвідують навчальні конференції з їхнього профілю. Для виконання призначень лікаря та догляду за пацієнтами в клініці працюють ветеринарні асистенти. Кожного робочого дня асистенти закріплюються за певною зоною, де вони будуть працювати сьогодні (маніпуляційна, стаціонари, хірургія і тп). Також колектив клініки представлений лаборантами, фармацевтами, адміністраторами, санітарами та менеджерами. Колектив клініки працює злагоджено, допомагаючи один одному за потреби, як одна команда.

2.3. Результати власних досліджень та їх аналіз.

Для участі в дослідженні було зареєстровано 8 собак породи такса з виявленим ЕМК на стадії В2. Кожній собаці було присвоєно порядковий номер від 1 до 8. Базові характеристики фізіологічного стану собак та їх порівняння представлені в Таблиці 1. Якість життя оцінювали за допомогою системи балів. Після збору анамнезу та клінічного обстеження були оцінені такі параметри: оцінка кондиції тіла, апетит, кашель, переносимість фізичних навантажень, задишка, тахіпноє, втрати свідомості, ректальна температура тіла, частота серцевих скорочень, частота дихальних рухів, наявність

Непереносимість фізичних навантажень (так – 0, ні – 1)	1	1	1	0	1	1	1	1	
Задишка (ні – 0, при інтенсивному навантаженні – 1, у спокої – 2)	0	0	0	0	1	0	0	0	
Тахіпное (ні – 0, так – 1)	0	0	0	0	0	0	0	0	
Втрата свідомості (так – 0, ні – 1)	0	1	1	1	1	1	1	0	
Ректальна температура тіла (°C)	37,8	38,1	38,0	38,3	37,7	38,6	38,1	37,9	38,1 ±0,1
Частота серцевих скорочень (уд/хв)	110	120	100	120	115	135	115	150	120, 6± 5,46
Частота дихання на прийомі (дих.рух./хв)	34	28	32	32	26	34	38	26	31,3 ±1,5 1
Дихальна синусова аритмія (так – 0, ні – 1)	1	1	0	1	1	1	0	1	
Ступінь систолічного шуму при	4/6	4/6	4/6	4/6	3/6	4/6	5/6	5/6	

аускуль- тації									
-------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Середній вік пацієнтів становив $10,5 \pm 0,73$ років. 75% собак досліджуваної групи становили самці. Середня вага собак становила $9,1 \pm 0,58$ кг. Не було виявлено значної різниці в кількості серцевих скорочень, частоті дихальних рухів та ректальній температурі тіла у собак з ЕМК. У собаки №5 була виявлена надмірна маса тіла, підвищений апетит і задишка при навантаженнях, яку власники пов'язували з надмірною масою тіла. Після включення собаки в групу досліджуваних тварин у неї був діагностований інсулін залежний цукровий діабет. Собаки №7 і №8 навпаки мали знижену масу тіла. Симптоми кашлю і тахіпное не спостерігалися ні в однієї з досліджуваних собак. У собаки №4 була підвищена стомлюваність після більш активних прогулянок та ігор, але при цьому проблеми з диханням ніколи не відзначалися. У собак №1 і №8 раніше спостерігалися поодинокі короткі епізоди втрати свідомості, які найімовірніше можна охарактеризувати як рефлекторні втрати свідомості через неадекватну дію серцево-судинних рефлексів. На момент включення в дослідження одна з собак (№4) вже отримувала пімобендан в стандартній терапевтичній дозі $0,25$ мг/кг 2 р/д протягом 2-х місяців. У 2 собак (№3, №7) була виявлена дихальна синусова аритмія. З огляду на ці дані, можна зробити висновок про те, що всі 8 собак в групі хоча і належать до однієї породи, але є гетерогенними за віком і вагою. Симптоми лівосторонньої застійної серцевої недостатності не спостерігалися в момент дослідження і не спостерігалися раніше у жодної з досліджуваних тварин. При аускультатії серця у тварин був виявлений систолічний шум в пункті оптимуму аускультатії мітрального клапана: у 62,5% собак ступінь шуму був 4/6 (№1-4, №6), у 12,5% - 3/6 (№5), у 25% - 5/6 (№7, №8). За даними аускультатії серця можна припустити, що у собак є наявність ендокардіоза мітрального клапана.

Для підтвердження діагнозу у цих собак було проведено ехокардіографічне дослідження та вимірювання систолічного артеріального тиску (SAP). Результати цих досліджень представлені у Таблиці 2.

Таблиця 2

Результати ехокардіографії та систолічного артеріального тиску у досліджуваної групи собак з ЕМК на стадії В2. (М, М±m, n=8).

	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5	№ 6	№ 7	№ 8	М±m
LA:Ao	2	2,1	1,8	2,23	1,73	1,9	2,15	2,26	2±0,07
LVIDd (см)	4,14	3,52	3,49	4,52	3,51	4,24	3,62	4,57	4±0,17
LVIDDN	2,14	2,0	1,88	2,38	1,74	2,05	2	2,33	2,1±0,08
LVIDs (см)	2,0	1,81	1,93	2,2	1,91	2,18	1,75	2,68	2,1±0,11
LVIDSN	0,98	0,99	0,99	1,1	0,9	1,0	0,93	1,3	1±0,04
Пікова швидкість Е (м / с)	1,13	1,2	1,05	0,99	0,8	1,02	1,21	1,34	1,1±0,06
Пікова швидкість А (м / с)	0,67	1,13	0,99	0,66	0,8	0,71	0,73	0,68	0,8±0,06
Е/А	1,68	1,06	1,06	1,59	1	1,44	1,66	1,98	1,4±0,13
SAP	202	200	172	165	188	169	175	182	181,6± 4,94

Пояснення до таблиці: LA:Ao – співвідношення лівого передсердя до кореня аорти; LVIDd – кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка; LVIDDN – нормалізований кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка; LVIDs – кінцевий систолічний розмір лівого шлуночка; LVIDSN – нормалізований кінцевий систолічний розмір лівого шлуночка; пікова швидкість Е хвилі мітрального клапана; Пікова швидкість А хвилі мітрального клапана; співвідношення пікової швидкості Е/А хвилі мітрального клапана; SAP – систолічний артеріальний тиск.

Всі собаки дослідницької групи мали докази ендокардіоза мітрального клапана на стадії В2 за результатами ехокардіографії, а саме типові зміни морфології мітрального клапану, мітральну регургітацію, дилатацію лівого

передсердя і ексцентричну гіпертрофію лівого шлуночка (LA: Ao \geq 1,6; LVIDDN \geq 1,7). Інші супутні захворювання серцево-судинної системи у собак не були виявлені. За показниками ехокардіографії група була гетерогенна, деякі тварини тільки перейшли на стадію B2 (№5), а деякі мали вже виражене ремоделювання лівих камер (№1, №4, №8). 62,5% собак мали значну дилатацію лівого передсердя (LA:Ao \geq 2), 70% мали виражене збільшення нормалізованого кінцевого діастолічного розміру лівого шлуночка (LVIDDN \geq 2), а 37,5% мали збільшення нормалізованого кінцевого систолічного розміру лівого шлуночка (LVIDSN \geq 1). Всі тварини мали підвищення артеріального тиску більше верхньої допустимої межі, але 50% тварин мали значне підвищення $>$ 180 мм.рт.ст. Враховуючи середні показники, група досліджуваних тварин мала виражене ремоделювання лівих камер серця та значне підвищення систолічного артеріального тиску.

Для виключення наявності супутніх захворювань у досліджуваних тварин були проведені гематологічні та біохімічні дослідження крові, які представлені у Таблиці 3 та Таблиці 4.

Таблиця 3

Результати гематологічного дослідження крові у собак з ЕМК на стадії B2. (M, M \pm m, n=8).

	Норма	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№5	№ 6	№ 7	№ 8	M \pm m
Лейкоцити (Г/л)	6,0-17,0	9,3	11,4	11,8	10,0	14	7,2	11,5	16,4	11,5 \pm 1
Еритроцити (Т/л)	5,5-8,5	6,18	6,74	6,25	5,64	6,95	6,23	7,17	6,34	6,4 \pm 0,17
Гемоглобін (г/л)	110-190	153	168	160	147	173	162	166	162	161,4 \pm 2,93
Гематокрит (%)	39-56	50,5	52,8	49,3	46,9	53,8	49,3	51,6	49,5	50,5 \pm 0,78
Тромбоцити (Г/л)	117-460	354	126	415	362	189	224	329	409	301 \pm 38,05
Сегментоядерні нейтрофіли (%)	50-85	73	76	71	75	68	82	69	75	73,6 \pm 1,58
Паличко-	1-5	4	4	3	3	2	1	3	7	3,4 \pm 0,63

ядерні нейтрофіли (%)										
Лімфоцити (%)	12-30	15	14	17	14	23	13	22	12	16,3± 1,46
Моноцити (%)	2-9	6	6	5	6	4	2	6	4	4,9±0,52
Еозинофіли (%)	0-6	2	0	4	2	3	2	0	2	1,9±0,48

За результатами гематологічного дослідження крові значних відмінностей морфофункціональних показників між окремими тваринами даної групи не було виявлено. Тварини мали фізіологічно нормальний вміст еритроцитів, гемоглобіну та показник гематокриту, що виключало наявність у них анемії та гіповолемії. Загальна кількість лейкоцитів та лейкоцитарна формула тварин не демонстрували ознак запалення або імунодефіциту. Однак в однієї досліджуваної собаки (№8) було зареєстровано незначне підвищення паличкоядерних нейтрофілів, що може бути пов'язано з наявністю у цієї тварини захворювань ротової порожнини (наявність зубного каменю та гінгівіту). Вміст тромбоцитів у собак також був в межах фізіологічної норми.

Таблиця 4

Результати біохімічного дослідження крові собак з ЕМК на стадії В2.

(М, М±m, n=8).

	Норма	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5	№ 6	№ 7	№ 8	М±m
Загальний білок (г/л)	54 -70	57	56	58	67	51	64	56	58	58,4±1,76
Альбумін (г/л)	28-42	32,6	33,4	32	36,8	34,2	35	33	29,2	33,3±0,79
Креатинін (мкмоль/л)	49 - 116	89	58	96,9	76	77	92	55	46	73,7±6,66
Сечовина (ммоль/л)	2,8-8,9	8,6	3,5	3,3	5,4	5,45	7,8	3,57	6,6	5,5±0,72
Калій (ммоль/л)	3,6-5,5	3,4	3,7	3,55	4,2	3,3	4,4	3,4	3,1	3,6±0,16

Кальцій (мг/дл)	8,1- 10,4	8,5	9,4	8,9	8,2	9,1	9,2	9,8	10,1	9,2±0,22
Фосфор (ммоль/л)	0,7- 1,62	1,44	1,34	1,36	0,9	1,23	1,51	1,46	1,52	1,3±0,07

За комплексом показників біохімічного дослідження крові у собак не було виявлено супутньої ниркової недостатності. Загальний білок та альбумін були в межах фізіологічної норми, що виключило наявність нефропатії з втратою білку, дегідратацію, печінкову недостатність, запальний процес та ін. Нормальний рівень креатиніну, сечовини, фосфору та кальцію в крові характеризує нормальну швидкість клубочкової фільтрації нирок, відсутність пошкодження м'яких тканин та м'язів, ендокринних патологій, печінкової недостатності. У 5 тварин досліджуваної групи (№1, №3, №5, №7, №8) був знижений рівень калію в крові, максимально на 13,8% від нижньої допустимої норми (собака №8). Це може бути пов'язано з підвищенням рівня альдостерону в крові, вторинного до надмірної активації РААС. Адже надлишок альдостерону викликає гіпокальємію через збільшену втрату калію з сечею.

Вважається, що визначення активації РААС, а саме рівень активації такого її компоненту як вміст альдостерону в крові, краще діагностувати за допомогою визначення співвідношення кількості альдостерону до креатиніну в сечі (UAldo: C). Було доведено, що воно відображає активацію РААС та його можна порівняти з 24-годинною екскрецією альдостерону з сечею, яка, на відміну від альдостерону в сироватці крові, не залежить від пульсуючих змін секреції цього гормону [67, 82, 83]. Проте дані про співвідношення UAldo: C в здорових популяціях собак і собак з ЕМК ще недостатньо консолідовані і мають бути розширені перш ніж вводити їх в рутинну діагностику. Для концентрації альдостерону в крові у ветеринарній медицині існують референтні значення, тому оцінка рівня альдостерону в сироватці крові конкретних пацієнтів в динаміці також може бути корисною та відображати рівень активації РААС у цих тварин. Більш того, в порівнянні з

іншими компонентами РААС, альдостерон має ту перевагу, що він є останнім ефектором каскаду ренін-ангіотензин-альдостерон; таким чином, його оцінка також бере до уваги альтернативні шляхи активації РААС [42]. Рівень альдостерону у сироватці крові досліджуваної групи тварин представлений у Таблиці 5.

Таблиця 5

Рівень альдостерону у сироватці крові досліджуваних собак з ЕМК на стадії В2. (М, М±m, n=8)

	Норма	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5	№ 6	№ 7	№ 8	М±m
Альдостерон (пг/мл)	12-125	400	268	55	56	268	76	156	162	180,1±43,63

Середнє значення концентрації альдостерону в досліджуваній групі тварин з ЕМК на стадії В2 було вище за норму (180,1±43,63), а саме на 44% від максимальної фізіологічної норми для даного виду тварин. Проте вміст цього гормону сильно відрізнявся між окремими тваринами. 62,5% собак досліджуваної групи продемонстрували підвищену концентрацію альдостерону в сироватці крові. Найбільша концентрація альдостерону була зареєстрована у собаки №1 (400 пг/мл), а найнижча – у собаки №3 (55 пг/мл). За результатами клінічного огляду тварин, гематологічного та біохімічного дослідження крові не було виявлено інших причин, що могли вплинути на рівень альдостерону в крові, окрім підвищення активації РААС через ендокардіоз мітрального клапана. Не дивлячись на те, що всі тварини цієї групи мають ЕМК на стадії В2 з достатньо значними змінами лівих камер серця (табл. 2), група все одно є гетерогенною по ступеню ремоделювання серця, а також не виключається, що і по швидкості прогресування захворювання. Тому для більш детального розуміння ролі концентрації альдостерону як прогностичного фактора активації РААС при більш тяжкому перебігу ЕМК, необхідно зіставити ехокардіографічні параметри досліджуваних тварин та їх рівень альдостерону в крові. За даними

досліджень, збільшення в динаміці таких параметрів, як: LA:Ao, LVIDDN, LVIDSN, Пікова швидкість E (м / с), E / A, є негативними прогностичними факторами в прогресуванні ЕМК [68-70]. Тому порівняння цих параметрів з рівнем альдостерону в сироватці крові може допомогти в подальшому оптимізувати виявлення пацієнтів з ЕМК на стадії В2 та надмірною активацією РААС.

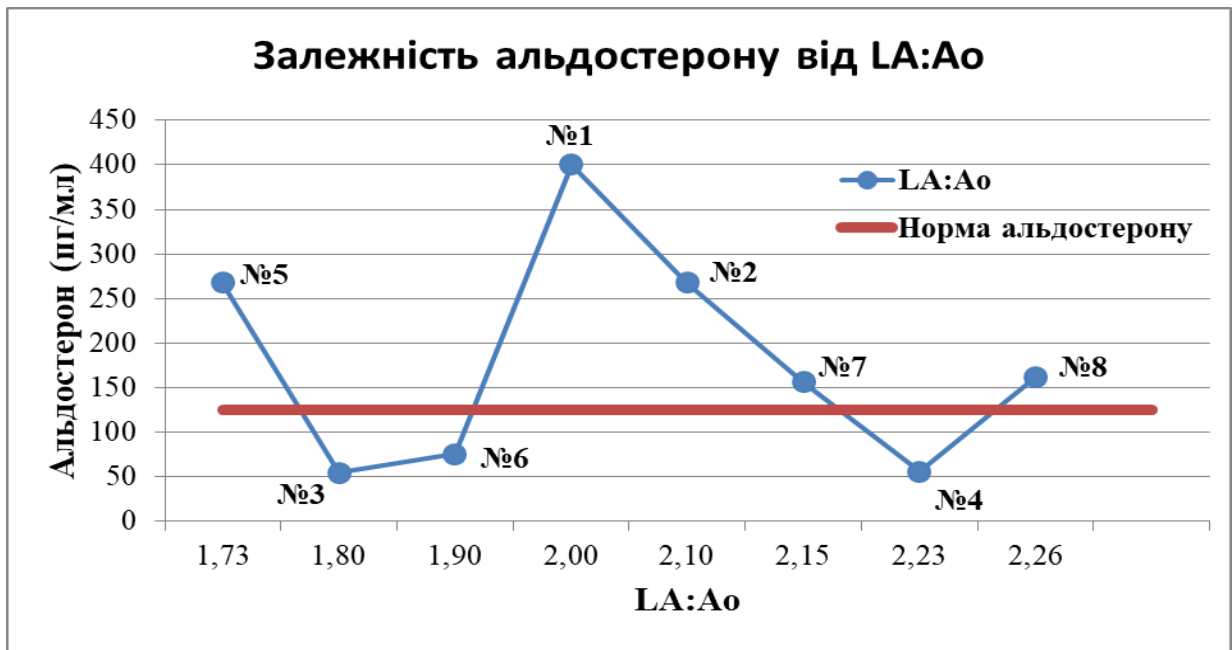


Рисунок 1. Залежність рівня альдостерону в крові від LA:Ao у собак з ЕМК на стадії В2.

Аналізуючи залежність рівня альдостерону в крові від LA:Ao у собак з ЕМК на стадії В2 (рис. 1), можна побачити, що тварини з підвищеним рівнем альдостерону мають більш значне збільшення лівого передсердя (LA:Ao \geq 2) окрім двох виключень. Собака №5 при найнижчому розмірі лівого передсердя серед дослідних тварин має достатньо значуще підвищення рівня альдостерону. Як вже було згадано раніше, собака №5 має надмірну вагу тіла та під час проведення дослідження в неї був діагностований інсулін залежний цукровий діабет, самі ці фактори могли вплинути на такий результат. З досліджень гуманної та ветеринарної медицини відомо, що жирова тканина є важливим джерелом синтезу багатьох компонентів РААС [42,48]. Передбачається, що компоненти РААС, що утворюються в жировій тканині,

надають не тільки системний ефект (потрапляючи в кров і поповнюючи циркулюючі компоненти РААС), а і локальну дію безпосередньо на жирову тканину. Встановлено, що особи з ожирінням в більшості мають підвищений вміст альдостерону в крові, причому по мірі прогресування ожиріння концентрація цього гормону збільшується. Була виявлена чітка кореляція між рівнем альдостерону та індексом маси тіла у людей [85]. Можна розглядати два основних механізми розвитку гіперальдостеронемії у хворих з надлишковою масою тіла: прямий і опосередкований. Перший реалізується за рахунок самостійної продукції альдостерону адипоцитами за допомогою функціонально активної альдостерон-синтази. Другий обумовлений стимуляцією секреції альдостерону наднирниками за допомогою адипокінів, мінералкортикоїдних рилізінг-факторів або окислених вільних жирних кислот, які в надлишку вивільняються з депо вісцерального жиру. Найпотужнішим тригером також вважається окислене похідне ліноленової кислоти. Її концентрація в крові прямо корелює з рівнем альдостерону. До надмірної стимуляції кори надниркових залоз у осіб з ожирінням може також призводити і підвищений рівень циркулюючого Анг II, що виділяється жировою тканиною [84,86]. Тому враховуючі дані дослідження, можна припустити, що підвищення рівню альдостерону в сироватці крові у собаки №5 пов'язане не з ЕМК, а з наявністю надлишкової маси тіла та ожирінням.

Собака №4 попре значне збільшення лівого передсердя, майже найбільше з усієї групи тварин, навпаки мала низький рівень альдостерону в крові. Ця тварина протягом 2 місяців вже раніше приймала пімобендан в терапевтичній дозі. Як з'ясувалося пізніше, в день відбору крові власниця задала тварині зранку подвійну дозу пімобендана (0,5 мг/кг). Існують дослідження з приводу активності компонентів РААС при прийомі пімобендана у терапевтичній та підвищеній дозі. Вони показали, що пімобендан не активує РААС та не запобігає активації РААС при терапії фуросемідом [87-89]. Однак, ці дослідження оцінювали короткостроковий вплив прийому пімобендана (10 діб) на активацію РААС. Вплив хронічного

прийому даного препарату на активацію цієї системи ще невизначений. Тому можна зробити припущення, що хронічний прийом пімобендана може впливати на активність РААС, але потрібні ще додаткові дослідження та додатковий моніторинг активності альдостерону у собаки №4 для уточнення цього припущення.

Отже враховуючи залежність рівня альдостерону в крові від розміру лівого передсердя (LA:Ao), можна зробити висновок, що досліджувані собаки з ЕМК на стадії В2 та значним збільшенням лівого передсердя ($LA:Ao \geq 2$) мають підвищений вміст альдостерону в сироватці крові. За відсутності інших ясних факторів, що могли б вплинути на рівень альдостерону, підвищення даного гормону у цих тварин більш за все пов'язане з надмірною активацією РААС через наявність більш прогресуючого ЕМК. Слід також відмітити, що рівень, до якого був підвищений альдостерон, відрізнявся у цих тварин, що може бути пояснено індивідуальними особливостями активації РААС, які вже були продемонстровані іншими авторами [6].

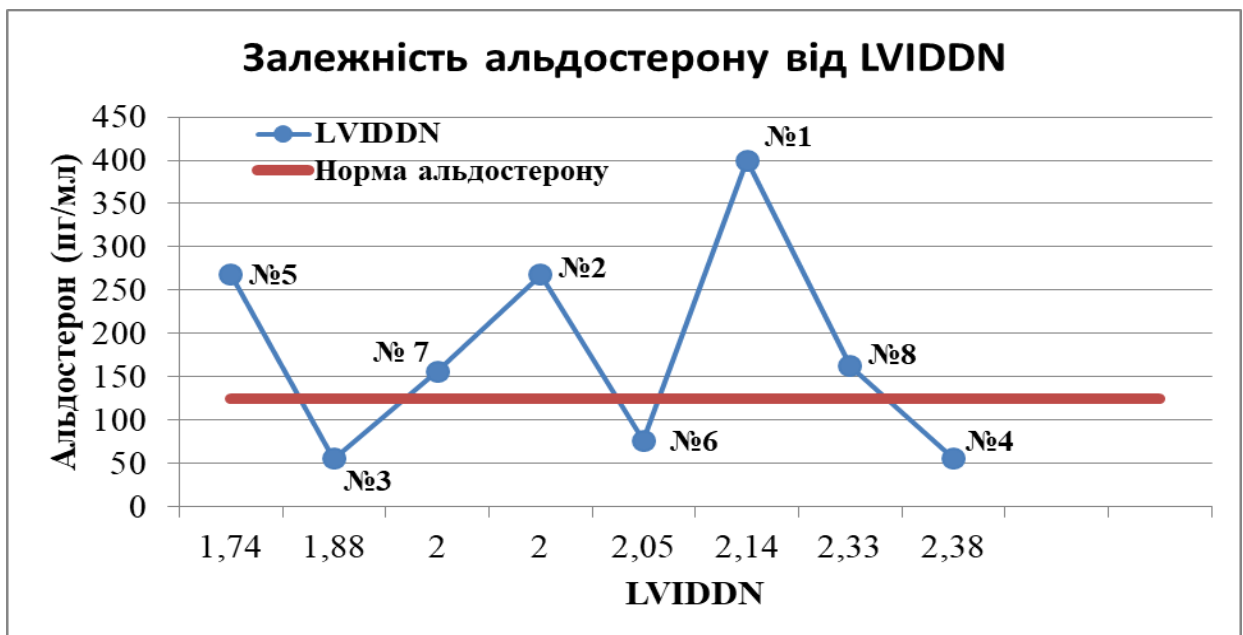


Рисунок 2. Залежність рівня альдостерону в крові від LVIDDN у собак з ЕМК на стадії В2.

Оцінка залежності концентрації альдостерону в крові від нормалізованого кінцевого діастолічного розміру лівого шлуночка (LVIDDN)

не змогла надати чіткої картини. Тварини з більш значним ремоделюванням лівого шлуночка ($LVIDDN \geq 2$) також мають підвищений рівень альдостерону в крові, але одна з цих собак (№6) продемонструвала нормальний вміст цього гормону, не дивлячись на значно збільшений лівий шлуночок. Відсутність наочності результатів також може бути пов'язана з тим, що тільки дві тварини мали $LVIDDN < 2$. Результати собак №4 та №5 були вже розглянуті вище. Якщо порівняти результати представлені на рис. 1 та рис. 2, можна зробити висновок, що собаки з підвищеним рівнем альдостерону (окрім №5) мали і значне збільшення лівого передсердя ($LA:Ao \geq 2$), і значне збільшення лівого шлуночка ($LVIDDN \geq 2$), що може мати певне діагностичне значення у подальшому для підозри надмірної активації РААС у тварин з такими параметрами ехокардіографії.

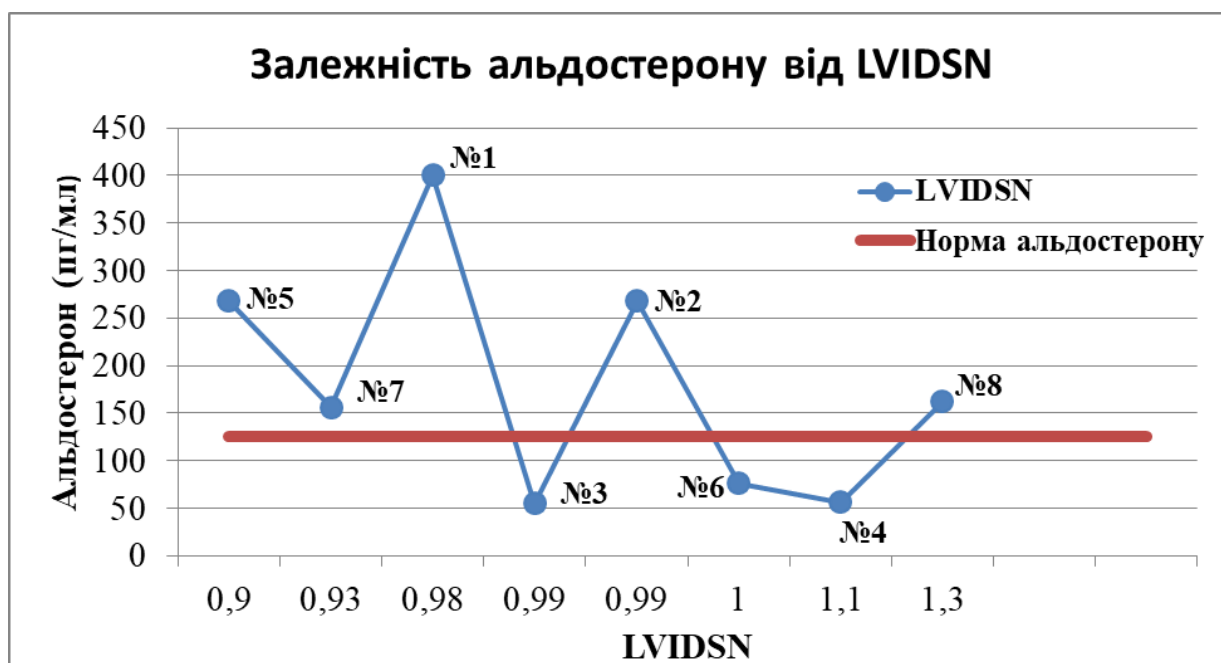


Рисунок 3. Залежність рівня альдостерону в крові від LVIDSN у собак з ЕМК на стадії В2.

Не вдалося простежити залежність рівня альдостерону від нормалізованого кінцевого систолічного розміру лівого шлуночка. Це може свідчити про те, що активація РААС менше залежить від даного параметра. Проте варто також зазначити, що дані LVIDSN не сильно відрізнялися між

тваринами цієї групи. Можливо дослідження тварин з більш гетерогенними показниками цього параметру зможуть показати інші результати.

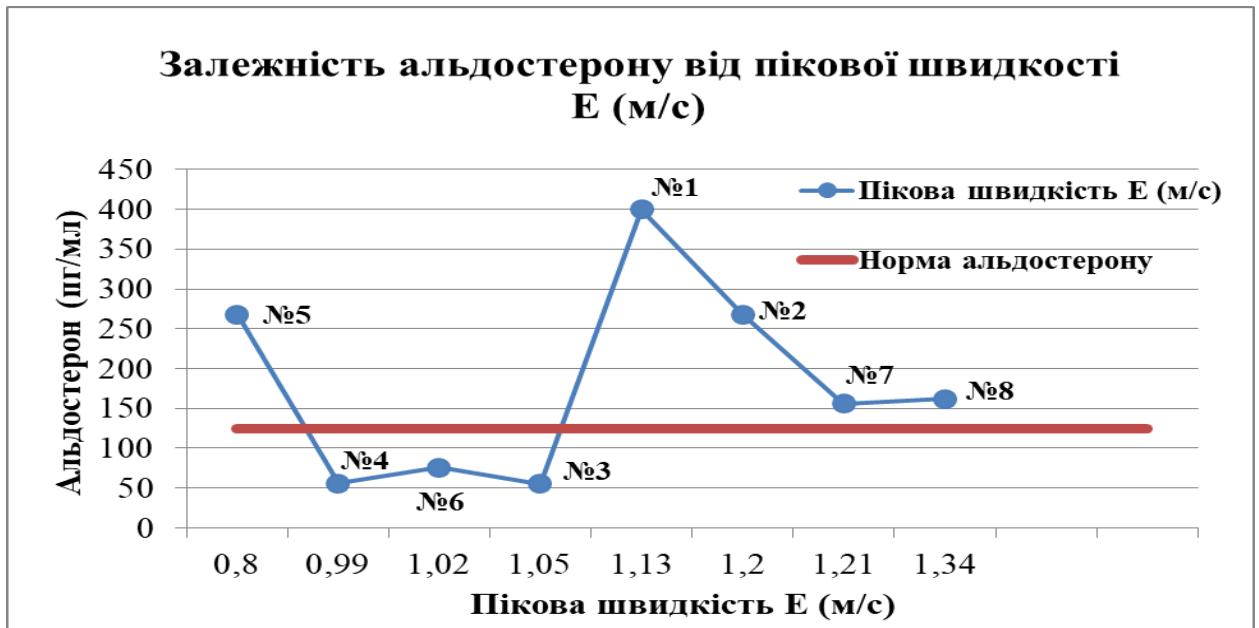


Рисунок 4. Залежність рівня альдостерону в крові від пікової швидкості Е у собак з ЕМК на стадії В2.

Можна прослідкувати пряму залежність, що у тварин з більш високим рівнем пікової швидкості Е хвилі мітрального клапану діагностується підвищення рівня альдостерону в крові (виключення №5). У тварин цієї дослідницької групи був підвищений вміст альдостерону, а отже і рівень активації РААС, при рівні пікової швидкості Е > 1,13 м/с. Проте знову ж таки, по результатам даного дослідження не можна стверджувати, що активація РААС збільшується зі збільшенням цього показника. В одному з досліджень було продемонстровано, що рівень пікової швидкості Е > 1,2 м/с був пов'язаний з переходом тварин з безсимптомної фази до серцевої недостатності [68].

Дослідження DELAY змогло продемонструвати зниження пікової швидкості Е хвилі в групі лікування препаратами для блокади РААС (іАПФ, спіронолактон) у порівнянні з групою плацебо [7]. Це може свідчити про прямий вплив компонентів РААС на цей показник. Отже, виявлення підвищення пікової швидкості Е хвилі мітрального клапана може вказувати

на можливість активації та необхідність блокування системи РААС у пацієнтів з ЕМК на стадії В2.

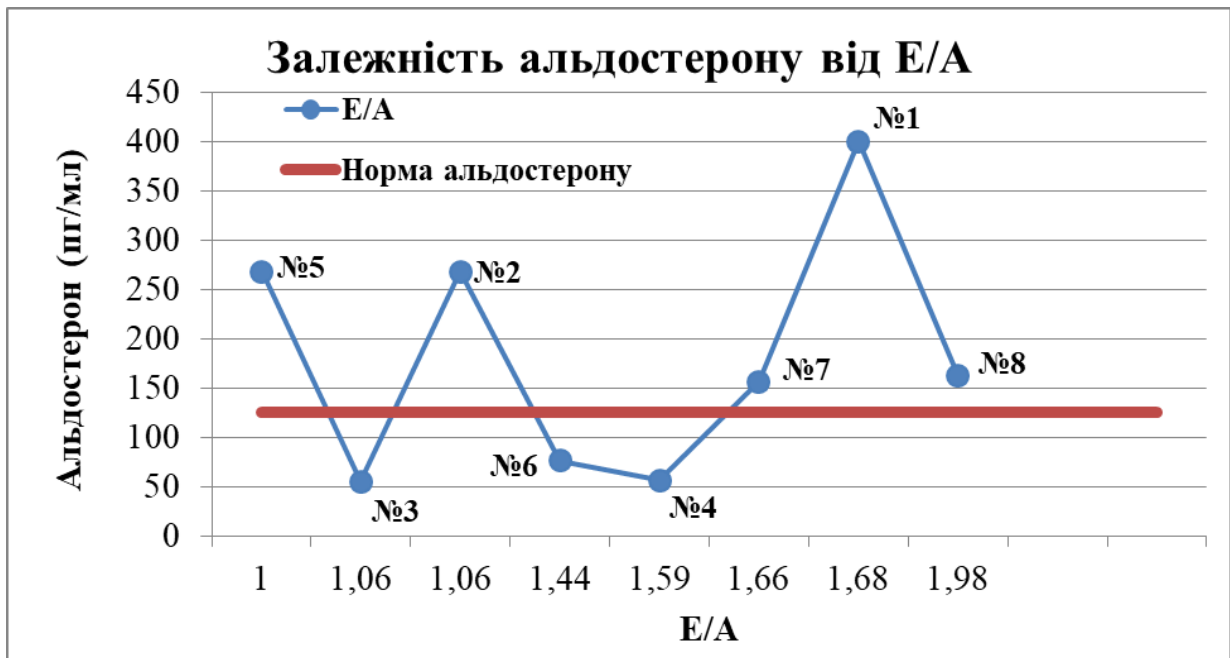


Рисунок 5. Залежність рівня альдостерону в крові від Е/А у собак з ЕМК на стадії В2.

Не виявлено значної кореляції між співвідношенням Е/А хвилі мітрального клапана та рівнем альдостерону в крові. Хоча тварини з найбільшим рівнем цього співвідношення в даному дослідженні продемонстрували підвищення концентрації цього гормону. Співвідношення Е/А хвилі це один з показників, який відображає діастолічну функцію лівого шлуночка та ступінь підвищення тиску в порожнині лівого передсердя. Можливо у тварин зі значним збільшення лівого передсердя, а також підвищенням співвідношення швидкості Е/А хвилі мітрального клапану, ми можемо з більшої вірогідністю очікувати збільшення активації альдостерону в крові.

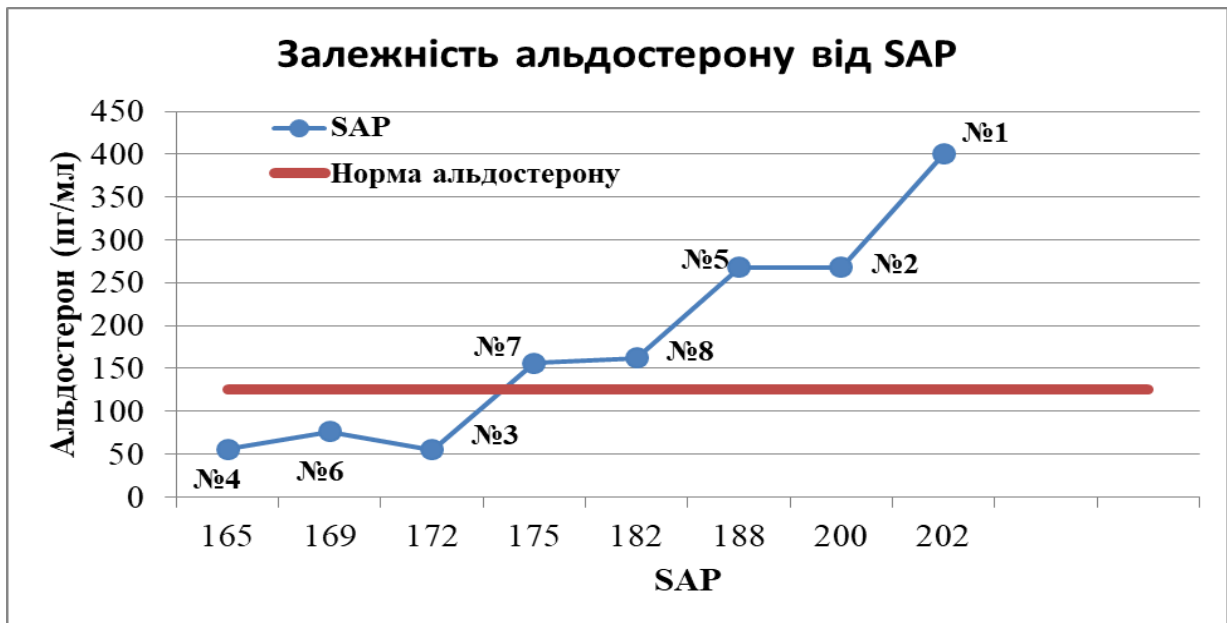


Рисунок 6. Залежність рівня альдостерону в крові від систолічного артеріального тиску у собак з ЕМК на стадії В2.

Виходячи з результатів оцінки залежності рівня альдостерону від систолічного артеріального тиску, можна побачити позитивну кореляцію цих двох показників. Тварини з більш високим артеріальним тиском мали більші значення концентрації альдостерону в крові. Такі результати є очікуваними, адже активація альдостерону, а отже і РААС, призводить до вазоконстрикції та затримці води в організмі, що впливає на рівень систолічного артеріального тиску.

Варто зауважити, що діагностика артеріального гіпертензії у собак є достатньо складною задачею. Пряме визначення артеріального тиску включає катетеризацію артерії і оцінку артеріального тиску за допомогою електронного датчика. Хоча це золотий стандарт, він непрактичний для скринінгу і лікування гіпертонії. Клінічно зазвичай використовуються неінвазивні непрямі оцінки артеріального тиску, такі як доплерівські та осцилометричні пристрої. Для отримання надійних результатів при вимірюванні артеріального тиску важливо слідувати стандартним протоколам. Термін «системна гіпертензія» застосовується до стійкого підвищення SAP. Але варто зазначити, що є такий термін як ситуаційна гіпертензія, яка викликається змінами вегетативної нервової системи, які

виникають в результаті впливу збудження або тривоги на вищі центри центральної нервової системи. Тому підвищення артеріального тиску, викликане тривогою або збудженням, може привести до помилкового діагнозу істинної патологічної системної гіпертензії. На жаль, вплив тривоги на артеріальний тиск непередбачуваний, і у деяких тварин спостерігається помітне підвищення артеріального тиску, а у інших - ні. В більшості випадків результати мають бути підтверджені вимірами, повтореними кілька разів (> 2) [90]. Тому за результатами одного вимірювання артеріального тиску не можна зробити висновок про дійсну наявність системної артеріальної гіпертензії у досліджуваних собак. Це має підтвердитися або навпаки бути спростованим завдяки повторним вимірюванням.

Підсумовуючи всі отримані дані в результаті проведеного дослідження, можна зробити декілька висновків. Підвищення альдостерону, а отже і активація РААС, дійсно може відбуватися у собак з ЕМК на стадії В2. В цьому дослідженні вдалося продемонструвати залежність рівня альдостерону від розміру лівого передсердя, нормалізованого кінцевого діастолічного розміру лівого шлуночка, пікової швидкості Е хвилі мітрального клапану та систолічного артеріального тиску. 62,5% собак з досліджуваної групи мали підвищення вмісту альдостерону в крові, з них 80% собак мали значну дилатацію лівого передсердя ($LA:A_0 \geq 2$), виражену ексцентричну гіпертрофію лівого шлуночка ($LVIDDN \geq 2$), значення пікової швидкості Е хвилі мітрального клапану $\geq 1,13$ м/с, а 100% цієї групи мали також підвищений рівень систолічного артеріального тиску (>175 мм.рт.ст.). Враховуючи ці дані, можна очікувати підвищення рівня альдостерону в крові у тварин зі значним ремоделюванням серця і рівнем показників ехокардіографії, які були відображені вище. Проте не можна стверджувати, що чим більші будуть ці показники, тим більша буде активність цього гормону в крові, адже тварини дослідницької групи продемонстрували різні рівні підвищення альдостерону. Обов'язково необхідно пам'ятати про

індивідуальні фактори організму тварин (порода, стать, вік), що можуть впливати на їх ступінь активації РААС.

Дослідження DELAY змогло продемонструвати, що з плином часу і прогресуванням захворювання у тварин з ЕМК на стадії В2 відбувається збільшення рівня UAldo: C, а отже і активація РААС, у порівнянні з початковим рівнем цього гормону [7]. Отже, виявлення тварин з підвищеною концентрацією альдостерону, контроль цього показника у динаміці, зможе допомогти оцінити ступінь прогресування їх ЕМК та необхідність додаткового впливу на компоненти РААС за допомогою медикаментів. Також необхідне проведення додаткових досліджень у цій галузі, адже багато питань досі залишаються відкритими. По-перше, так як визначення співвідношення UAldo: C є більш надійним методом діагностики, що краще відображає рівень активності альдостерону [82], необхідна розробка референтних норм цього показника для подальшого введення його в діагностичну практику ветеринарних лікарів. По-друге, необхідні подальші дослідження підвищення рівня цього гормону у більш великої та різнобічної групи пацієнтів з ЕМК на стадії В2, порівнюючи його з показниками ехокардіографії та контролюючи у динаміці, адже існуючих досліджень недостатньо для остаточних висновків [6, 7, 80]. По-третє, потрібно провести оцінку активації РААС при хронічному прийомі пімобендану в терапевтичній дозі, адже наразі його дія на цю систему відома тільки після 10-денного використання [87, 88]. Враховуючи те, що пімобендан наразі є єдиним препаратом з доведеною ефективністю у продовженні безсимптомного періоду ЕМК стадії В2, ветеринарні лікарі обов'язково мають рекомендувати його на цій стадії захворювання. Вплив хронічного прийому даного препарату на активацію РААС має важливе значення в розумінні використання препаратів, що блокують цю систему. По-четверте, необхідні дослідження у порівнянні ефективності подовження доклінічного періоду ЕМК на стадії В2, застосовуючи стандартну терапію (пімобендан) або стандартну терапію з додаванням препаратів, що блокують РААС (іАПФ,

спіронолактон), у тварин з лабораторним підтвердженням активації РААС. Використання тільки іАПФ та спіронолактону не змогло продемонструвати ефективність продовження безсимптомного періоду у собак з ЕМК на стадії В2, але ці препарати змогли довести свій позитивний вплив на ремоделювання серця та показали свою безпечність для собак [7]. Тому їх комбінація з пімобенданом може показати кращі результати у відстроченні початку серцевої недостатності у тварин з ЕМК.

Підсумовуючи всю інформацію, можна зробити висновок, що визначення активності альдостерону в сироватці крові собак з ЕМК на стадії В2, може допомогти в оцінці ступеня тяжкості протікання захворювання, а також в кращому терапевтичному веденні цих пацієнтів. До лікування кожної тварини з ЕМК на стадії В2 необхідно підходити індивідуально, враховуючи її вік, стать, породу, дані ехокардіографії, лабораторні дослідження та наявність супутніх захворювань. Визначення вмісту альдостерону в крові має проводитися одразу ж після постановки діагнозу і контролюватися в динаміці весь період спостереження за твариною. Розпочинати лікування собак рекомендується з призначення пімобендана, що показав свою ефективність в дослідженні ЕРІС [5]. Враховуючи відсутність даних про вплив хронічного прийому пімобендана на активацію РААС [88,89], необхідно контролювати концентрацію альдостерону в сироватці крові після початку терапії. Додавання іАПФ до лікування може бути розглянуто при ознаках прогресування захворювання за результатами ехокардіографії та при виявленні підвищеного вмісту альдостерону в крові при повторних дослідженнях, що буде слугувати ознакою активації РААС через ЕМК при відсутності інших супутніх причин, що можуть вплинути на вміст альдостерону. Подальші дослідження концентрації альдостерону в крові необхідні для виявлення ефекту прориву альдостерону, що за даними досліджень відбувається у 30% собак з ЕМК [67]. В цьому випадку до терапії може бути доданий спіронолактон. Після призначення спіронолактона визначення вмісту альдостерону в крові вже не є доцільним, адже його

концентрація буде зростати через те, що спіронолактон є конкурентним антагоністом альдостерону. Такий індивідуальний підхід до кожного пацієнта з ЕМК допоможе у розумінні особливостей прогресування захворювання цієї тварини та подовженні її безсимптомної стадії захворювання.

2.4. Розрахунок економічної ефективності.

Вартість діагностики та лікування ендокардіозу мітрального клапана на стадії В2 за загальноприйнятою схемою.

Для підрахунку витрат на діагностику та лікування ЕМК на стадії В2 у собак необхідно провести розрахунки за такою формулою:

$V_{заг} = V_{медзаг} + V_{пзаг}$, де $V_{заг}$ – загальні ветеринарні витрати за даною схемою лікування; $V_{мед}$ – загальні витрати на медикаменти за весь період лікування однієї тварини; $V_{пзаг}$ – загальна вартість ветеринарних послуг за весь період лікування однієї тварини.

Для розрахунку загальної вартості ветеринарних послуг будемо використовувати наступну формулу:

$V_{пзаг} = V_{пп} + V_{пд}$, де $V_{пп}$ – первинна вартість послуг для постановки діагнозу, $V_{пд}$ – вартість додаткових послуг для контролю стану тварини та її дослідження у динаміці.

Спочатку проведемо розрахунок первинної вартості ($V_{пп}$) послуг для однієї тварини. Вартість послуг для діагностики захворювання буде включати в себе: вартість амбулаторного прийому лікаря (365 грн), ехокардіографію (595 грн), вимірювання артеріального тиску (115 грн), гематологічне (150 грн) та біохімічне дослідження крові (нирковий скринінг)(445 грн).

$$V_{пп} = 365 + 595 + 115 + 150 + 445;$$

$$V_{пп} = 1670 \text{ грн.}$$

Отже, вартість діагностики ендокардіозу мітрального клапану у собак становить 1670 грн. Так як лікування ендокардіозу мітрального клапана не має впливу на етіологічний чинник захворювання (дегенерацію клапана), а направлено на підтримання і подовження життя хворих тварин, кожні 6 місяців цим собакам потрібні повторні обстеження. Середній вік собак з виявленим ЕМК на стадії В2 у дослідницькій групі склав 10,5 років, а середня тривалість життя собаки породи такса становить 13 років. Отже, необхідно провести розрахунок витрат на додаткові ветеринарні послуги ще на 2,5 роки, тобто на 5 повторних візитів, які будуть включати в себе: повторний амбулаторний прийом лікаря (270 грн), ехокардіографію, вимірювання артеріального тиску, гематологічне та біохімічне дослідження крові (нирковий скринінг).

$$В_{\text{пд}} = (270 + 595 + 115 + 150 + 445) \times 5;$$

$$В_{\text{пд}} = 7875 \text{ грн.}$$

Розраховуємо загальні витрати на ветеринарні послуги за весь період лікування.

$$В_{\text{пзаг}} = 1670 + 7875;$$

$$В_{\text{пзаг}} = 9545 \text{ грн.}$$

Для розрахунку витрат на медикаменти за весь період лікування собак з ЕМК візьмемо середню вагу собак з проведеного дослідження – 9,1 кг. Одній тварині з такою вагою необхідно отримувати пімобендан (Ветмедін) в дозі 1,25 мг по 1,5 т. 2р/д пожиттєво, тобто по 3 т. кожного дня і всього 2739 таблеток на 2,5 роки життя. Вартість 50 таблеток Ветмедіну 1,25 мг становить 756 грн, однієї таблетки – 16 грн. Отже для лікування однієї тварини необхідно 54 упаковки Ветмедіну по 50 таблеток в кожній і ще 39 таблеток поштучно.

$$В_{\text{мед}} = 756 \times 54 + 16 \times 39;$$

$$В_{\text{мед}} = 41448 \text{ грн.}$$

Отже тепер можна визначити загальні витрати на діагностику і лікування даного захворювання.

$$\text{Взаг} = 9545 + 41448;$$

$$\text{Взаг} = 50993 \text{ грн.}$$

Відповідно вартість діагностики та лікування однієї собаки вагою 9,1 кг з ендокардіозом мітрального клапана на стадії В2 протягом 2,5 років коштує 50993 грн.

Вартість діагностики та лікування ендокардіозу мітрального клапана на стадії В2 за запропонованою у дослідженні схемою.

В проведеному дослідженні було запропоновано додати визначення рівня альдостерону в сироватці крові для оцінки ступеня тяжкості ЕМК та рівня активації РААС при даному захворюванні. Вартість визначення рівня альдостерону в крові становить 335 грн. Його визначення необхідно проводити при виявленні захворювання і кожні 6 місяців при повторних візитах протягом 2,5 років (загально 6 разів).

$$\text{Впзаг} = 7875 + 335 \times 6;$$

$$\text{Впзаг} = 9885 \text{ грн.}$$

Отже додаткове визначення альдостерону в сироватці крові тварин з ЕМК на стадії В2 на весь період лікування збільшує вартість ветеринарних послуг на 20,3 %.

При виявленні підвищеного рівня альдостерону, а отже і надмірної активації РААС, до стандартної схеми лікування пімобенданом (Ветмедін) можуть бути додані препарати, що блокують РААС (іАПФ, спіронолактон). Для визначення витрат на додаткові медикаменти проведемо розрахунок вартості лікування комбінації препаратів пімобендан + іАПФ (Вмед1) та комбінації пімобендан + іАПФ + спіронолактон (Вмед2).

В якості інгібітора ангіотензперетворюючого ферменту візьмемо еналаприл (Енап). Для лікування собаки масою 9,1 кг необхідно приймати Енап 2,5 мг по 1,5т. 1р/д кожного дня, тобто 1370 таблеток протягом 2,5 років життя. Вартість 20 таблеток Енап 2,5 мг становить 23,60 грн, 10 таблеток – 11,80 грн. Отже для лікування тварини необхідно 68 упаковок Енапу по 20

таблеток в упаковці і один блістер на 10 таблеток. Вартість лікування тварини пімобенданом розрахована раніше.

$$Вмед1 = 41448 + 68 \times 23,60 + 1 \times 11,80;$$

$$Вмед1 = 43064,60 \text{ грн.}$$

Отже додаткове використання іАПФ (Енап) для лікування ендокардіоза мітрального клапана на стадії В2 збільшує витрати на медикаменти на 3,7 %, порівнюючи зі стандартною терапією пімобенданом.

$$Взаг = 9885 + 43064,60;$$

$$Взаг = 52949,60 \text{ грн.}$$

Запропонований метод діагностики з додатковим визначенням вмісту альдостерону в сироватці крові та лікування з можливим додатковим використання іАПФ за ЕМК на стадії В2 збільшує загальні витрати на 3,7 % у порівнянні зі стандартною схемою діагностики та лікування цього захворювання.

Для визначення витрат на медикаменти для лікування комбінацією препаратів пімобендан + іАПФ + спіронолактон, необхідно розрахувати вартість спіронолактону на весь період лікування. Собаці 9,1 кг необхідно 1 таблетка 25 мг спіронолактону 1 р/д, тобто 913 таблеток протягом 2,5 років. Вартість 30 таблеток спіронолактону складає 48,10 грн. На весь період лікування тварині необхідна 31 упаковка спіронолактону по 30 таблеток в кожній. Вартість лікування тварини пімобенданом та іАПФ розрахована раніше (Вмед1).

$$Вмед2 = 43064,60 + 31 \times 48,10;$$

$$Вмед2 = 44555,7 \text{ грн.}$$

Отже лікування тварини комбінацією препаратів пімобендан + іАПФ + спіронолактон збільшує витрати на лікування на 6,9 % порівняно зі стандартною схемою лікування пімобенданом.

$$Взаг = 9885 + 44555,7;$$

$$Взаг = 54440,7 \text{ грн.}$$

Запропонований метод діагностики з додатковим визначенням рівня альдостерону в сироватці крові та лікування з можливим додатковим використанням іАПФ та спіронолактону за ЕМК на стадії В2 збільшує загальні витрати на 6,3 % у порівнянні зі стандартною схемою діагностики та лікування цього захворювання.

Хоча запропоновані схеми діагностики та лікування ЕМК на стадії В2 є трохи дорожчими за стандартну схему (на 3,7% або на 6,7%), такий підхід до даного захворювання може допомогти у подовженні безсимптомної стадії хворих тварин, а отже і подовжені їхнього життя.

3. ОХОРОНА ПРАЦІ У ВЕТЕРИНАРНІЙ МЕДИЦИНІ

3.1. Аналіз стану охорони праці у клініці ветеринарної медицини «На Рабочей».

Охорона праці – це система правових, санітарно-гігієнічних, соціально-економічних, організаційно-технічних і лікувально-профілактичних заходів та засобів, які спрямовані на збереження здоров'я і працездатності людини під час трудової діяльності. Законодавча база охорони праці України містить ряд законів, основними з яких є Закон України "Про охорону праці", який був прийнятий Верховною Радою України 14 жовтня 1992 р., був переглянутий і затверджений Президентом України в новій редакції 2012 р., та Кодекс законів про працю. Закон України "Про охорону праці" визначає основні положення стосовно реалізації конституційного права громадян з охорони їх життя і здоров'я при трудовій діяльності, регулює за допомогою участі відповідних державних органів відношення між власниками підприємства, організацій, закладу, або уповноваженим органом з питання безпеки, гігієни праці та виробничої сфери, встановлює єдиний порядок з охорони праці в Україні. Кодекс законів про працю України трактує вимоги до трудової діяльності громадян в Україні і регулює трудові відносини всіх працівників, сприяючи зростанню продуктивності праці і поліпшенню її якості [91].

Нагляд і контроль за додержанням законодавства про працю - діяльність компетентних державних і громадських органів, яка спрямована на перевірку відповідності трудовому законодавству дій роботодавців у процесі управління найманою працею, попередження і виявлення правопорушень, притягнення винних у порушенні трудових прав працівників до юридичної відповідальності. В Україні створено систему спеціальних державних органів та інспекцій, які здійснюють нагляд і контроль за додержанням законодавства про працю і не залежать у своїй діяльності від роботодавців [92].

Вимогами законів України "Про охорону праці" і "Про колективні договори і угоди" передбачено, що здійснення комплексних заходів щодо організації безпечних і нешкідливих умов праці, визначення обов'язків сторін, а також реалізація працівниками своїх прав і соціальних гарантій на охорону праці забезпечуються насамперед за допомогою колективного договору (угоди). Колективний договір - це локальний нормативно-правовий акт, який регулює трудові, соціально-економічні відносини між власником і працівниками даного підприємства. Колективний договір (угода) повинен обов'язково передбачати захист прав і спеціальних інтересів осіб, які постраждали на виробництві від нещасних випадків (профзахворювань), а також утриманців і членів сімей загиблих [93].

Охорона праці у ветеринарній медицині має за мету оберігати лікарів – ветеринарів та інших працівників галузі від численних небезпек, нещасних випадків на виробництві, професійних захворювань, що можуть мати місце на робочих місцях ветеринарних спеціалістів. Вся організація роботи з охорони праці у ветеринарній клініці «На Рабочей» здійснюється на основі Законів України «Про охорону праці», «Про ветеринарну медицину» та інших. У клініці присутні журнали обліку інструктажів з техніки безпеки. Для окремих видів робіт розроблені інструкції з техніки безпеки. Ці інструкції розроблені згідно з законодавством і постійно переглядаються і оновлюються. Такі інструкції особливо важливі при виникненні підозри на небезпечні зоонозні захворювання (сказ, лептоспіроз). Робітники клініки допускаються до роботи тільки, якщо вони підготовлені з охорони праці. Відповідальність за організацію охорони праці в клініці накладається на керівника клініки.

У ветеринарній клініці «На Рабочей» керівником клініки для співробітників клініки обов'язково проводиться вступний інструктаж з охорони праці на підприємстві. Інструктажі з охорони праці — один із найбільш ефективних видів навчання з питань безпечного виконання робіт.

Працівники, під час прийняття на роботу та періодично, повинні проходити на підприємстві інструктажі з питань охорони праці, надання першої допомоги потерпілим від нещасних випадків, а також з правилами поведінки та діями при виникненні аварійних ситуацій, пожеж і стихійних лих. Вступний інструктаж проводиться спеціалістом служби охорони праці або іншим фахівцем відповідно до наказу (розпорядження) по підприємству, який в установленому типовим положенням порядку пройшов навчання і перевірку знань з питань охорони праці. Також проводяться первинні інструктажі з працівниками до початку роботи безпосередньо на робочому місці. Повторний інструктаж проводиться на робочому місці індивідуально не рідше одного разу на шість місяців. Позаплановий інструктаж з охорони праці проводять у тому разі, якщо на підприємстві внесені нові зміни. Цільовий інструктаж з охорони праці проводять у разі ліквідації аварії або стихійного лиха. Керівник ветеринарної клініки відповідає за проведення занять з охорони праці, контролю дотримання правил техніки безпеки, а також проводить перевірку знань з питань охорони праці.

Тільки особи, які ознайомлені з правилами поводження з тваринами, і мають відповідну підготовку, можуть допускатися до роботи у ветеринарній клініці. У ветеринарній клініці «На Рабочей» всі інструктажі з охорони праці проводяться своєчасно, робітники добре ознайомлені з існуючими інструкціями.

Фінансування охорони праці здійснюється роботодавцем відповідно до ст. 19 Закону України «Про охорону праці». Витрати на охорону праці становлять не менше 0,5 відсотка від фонду оплати праці за попередній рік. Працівники забезпечуються спеціальним одягом та засобами індивідуального захисту відповідно до встановлених норм при роботі з тваринами та з тваринами з підозрою на зоонозні хвороби. Основний виробничий травматизм у ветеринарній клініці пов'язаний з подряпинами і укусами дрібних домашніх тварин. Для зменшення даного виду травматизму працівники мають завжди пам'ятати і застосовувати методи фіксації дрібних

тварин та знати правила поводження при роботі з тваринами з підозрою на зоонозні захворювання. Обов'язково здійснюються попередній та періодичні медичні огляди ветеринарних лікарів.

3.2. Аналіз небезпечних та шкідливих виробничих факторів.

Ветеринарна клініка «На Рабочей» розміщується в окремій будівлі. Періодично проводиться механічне прибирання навколишньої території клініки, адже на цій зоні власники вигулюють хворих тварин. При вході в клініку знаходиться дезкилимоч, який щоденно обробляється. Приміщення клініки постійно дезінфікується, вологе прибирання проводиться з використанням спеціальних розчинів. Після прийому кожної тварини стіл для прийому та використані інструменту також обов'язково обробляються дезінфектантами. У кожному кабінеті є умивальник з гарячою та холодною водою для миття рук працівників. Також у кожному кабінеті наявні кварцові лампи. Вентиляція у клініці подвійна: природня та штучна у вигляді вентиляційної системи, які є у кожному кабінеті. У хірургічному відділенні штучна вентиляція проводиться через спеціальні медичні фільтри та бактерицидні лампи, що дозволяє повітрю потрапляти чистим та стерильним. Всі приміщення добре освітлені за допомогою природнього та штучного освітлення.

У клініці є спеціально обладнані окремі кімнати для хлопців та дівчат для переодягання та зберігання речей персоналу. Для прийняття їжі існує кухня, яка обладнана всім необхідним для розігріву та приготування їжі. Є туалетна кімната з душовою кабіною та пральна машина для прання спецодягу працівників.

Домашні тварини можуть бути переносниками зоонозних захворювань. При роботі з тваринами ветеринарні лікарі обов'язково мають дотримуватися правил особистої гігієни та застосовувати додаткові засоби індивідуального

захисту. Працювати з тваринами необхідно тільки в спеціальній робочій формі, а також мати запасний спецодяг. При безпосередньому контакті з тваринами необхідно застосовувати одноразові рукавички, а за необхідності захисні маски, окуляри, щити, одноразові халати та шапочки. Не можна торкатись руками обличчя та волосся. Після завершення огляду тварин необхідно ретельно вимити руки з милом, обробити антисептичним засобом. У ветеринарній клініці «На Рабочей» працівники повністю забезпечені спеціальним захисним спецодягом.

При роботі з тваринами, які мають підозру на зоонозне захворювання, персонал забезпечується додатковими захисними гумовими костюмами. Ці тварини розміщуються в інфекційному стаціонарі, де виключається їх контакт з іншими тваринами, за ними закріплюється окремий персонал.

Належна увага в клініці приділяється правилам техніки безпеки при роботі з дрібними домашніми тваринами. Для огляду собак зазвичай фіксують в сидячому або стоячому положенні. Собак слід досліджувати тільки при наявності намордника або після накладання на щелепи тасьми, яка зав'язується простим вузлом під нижньою щелепою і потім надійно закріплюється на потилиці. Короткомордих собакам в ротіву порожнину вставляють і закріплюють тасьмою дерев'яну палицю діаметром 2-3 см, довжиною 20-30 см. Для фіксації в лежачому положенні використовують спеціальний операційний стіл, при цьому прив'язують грудні і тазові кінцівки. Нерідко агресивним і неспокійним собакам застосовують місцевоанестезуючі засоби і міорелаксанти. Всі процедури і маніпуляції необхідно проводити в присутності і за допомогою господаря [94].

3.3. Пожежна безпека

У ветеринарній клініці «На Рабочей» дотримуються всіх правил пожежної безпеки. У приміщенні є кілька пожежних виходів. В клініці

встановлена димова протипожежна сигналізація. У кожному окремому приміщенні є засоби для гасіння пожежі, а саме вогнегасники.

Постійно проводяться навчальні інструктажі з використання необхідної техніки, засобів і способів протипожежної безпеки. Справність та готовність вогнегасників обов'язково перевіряється.

Провівши аналіз організації праці у ветеринарній клініці «На Рабочей», можна зробити висновок, що у цій клініці дотримуються всіх норм охорони праці. В клініці проводяться інструктажі і навчання працівників щодо правил техніки безпеки, з питань охорони праці та правилами поводження з тваринами. Всім працівникам обов'язково видаються засоби індивідуального захисту, а також проводяться інструктажі з пожежної безпеки.

ВИСНОВКИ І ПРОПОЗИЦІЇ ВИРОБНИЦТВУ

1. Встановлено, що визначення активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи у собак з ендокардіозом мітрального клапану на стадії В2 має практичне діагностичне значення для розуміння прогресування захворювання та необхідності медикаментозного впливу на цю систему. Індивідуальні фактори організму, ступінь тяжкості та швидкість прогресування захворювання мають безпосередній вплив на активацію РААС. Для належної діагностики та вибору необхідного методу лікування має бути використаний індивідуальний підхід до кожної тварини.
2. З усієї досліджуваної групи тварин породи такса 17,4% тварин мали ендокардіоз мітрального клапана на стадії В2. Ці тварини ніколи раніше і на час дослідження не мали клінічних ознак захворювання серцево-судинної системи. Не було виявлено відмінностей по фізіологічним показникам досліджуваної групи (частота серцевих скорочень, частота дихальних рухів, ректальна температура тіла).
3. Визначено, що ехокардіографічні критерії собак, що були включені в дослідження, відповідали наявності ЕМК на стадії В2 ($LA:Ao \geq 1,6$, $LVIDDN \geq 1,7$). За результатами ехокардіографії група була гетерогенна по ступеню ремоделювання серця. 62,5% собак мали значну дилатацію лівого передсердя ($LA:Ao \geq 2$), 70% тварин мали виражене збільшення нормалізованого кінцевого діастолічного розміру лівого шлуночка ($LVIDDN \geq 2$), а 50% - значне підвищення систолічного артеріального тиску (> 180 мм.рт.ст.).
4. Гематологічне та біохімічне дослідження (нирковий скринінг) крові не виявили наявності супутніх захворювань у досліджуваних тварин. Середнє значення концентрації альдостерону в крові у собак становило $180,1 \pm 43,63$ пг/мл, що було вище за фізіологічну норму на 44%. При цьому 62,5% собак з досліджуваної групи продемонстрували

підвищений вміст альдостерону в крові, який варіював від 156 пг/мл до 400 пг/мл.

5. Виявлена залежність рівня альдостерону від розміру лівого передсердя, нормалізованого кінцевого діастолічного розміру лівого шлуночка, пікової швидкості E хвилі мітрального клапана та систолічного артеріального тиску. 80% собак з підвищеною концентрацією альдостерону мали значну дилатацію лівого передсердя ($LA:Ao \geq 2$), виражену ексцентричну гіпертрофію лівого шлуночка ($LVIDDN \geq 2$), значення пікової швидкості E хвилі мітрального клапану $\geq 1,13$ м/с, а 100% тварин мали підвищений рівень систолічного артеріального тиску (>175 мм.рт.ст.). Одна з тварин (№5), що не мала ці ехокардіографічні критерії, продемонструвала підвищений вміст альдостерону в крові, що вірогідніше пов'язано з наявністю у неї надлишкової маси тіла. Одна з собак (№4) попри значне ремоделювання лівих камер серця мала нормальний вміст альдостерону в крові, що може бути пов'язано з попереднім прийомом пімобендану протягом 2-х місяців.
6. Враховуючи результати дослідження, можна рекомендувати додаткове визначення вмісту альдостерону в сироватці крові собак з ендокардіозом мітрального клапана на стадії B2. Це необхідно для того, щоб своєчасно виявити надмірну активацію РААС, оцінити ступінь тяжкості захворювання і призначити відповідне лікування для подовження безсимптомного періоду хвороби. Визначення рівня альдостерону в крові рекомендовано проводити при постановці діагнозу, перед призначенням специфічного лікування. Незалежно від результатів дослідження, рекомендовано повторно оцінювати рівень цього гормону після начала терапії пімобенданом приблизно кожні 6 місяців, в залежності від ступеня ремоделювання серця та швидкості прогресування захворювання за результатами ехокардіографії.
7. При виявленні підвищеного рівня альдостерону в крові рекомендовано розглянути додавання до стандартної терапії ЕМК на стадії B2

(пімобендан) інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту. В період цього лікування продовжувати контролювати концентрацію альдостерону в крові, а також систолічний артеріальний тиск та функцію нирок за допомогою лабораторних досліджень. При виявленні явища прориву альдостерону, тобто підвищенні вмісту цього гормону в порівнянні з минулими дослідження, рекомендовано додати до лікування спіронолактон. Після початку використання спіронолактону, оцінка альдостерону в крові є недоцільною, так як спіронолактон є конкурентним антагоністом альдостерону.

8. Запропонований метод діагностики з додатковим визначенням рівня альдостерону в сироватці крові та лікування з можливим додатковим використанням іАПФ за ендокардіозу мітрального клапану на стадії В2 збільшує загальні витрати на 3,7 % у порівнянні зі стандартною схемою діагностики та лікування цього захворювання пімобенданом. При додатковому використанні іАПФ та спіронолактону у комбінації з пімобенданом загальні витрати збільшуються на 6,3 % у порівнянні зі стандартною схемою діагностики та лікування. Отже, запропонована схема трохи збільшує загальні витрати власників на лікування їх улюбленців, але такий підхід може подовжити безсимптомний період ЕМК та подовжити життя хворих тварин.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Egenvall, B.N. Bonnett, A. Hedhammar, P. Olson. Mortality in over 350,000 insured Swedish dogs from 1995-2000: II. Breed-specific age and survival patterns and relative risk for causes of death. *Acta Vet Scand*, 46 (2005), pp. 121-136
2. M. Borgarelli, J.W. Buchanan. Historical review, epidemiology and natural history of degenerative mitral valve disease. *J Vet Cardiol*, 14 (2012), pp. 93-101
3. Buchanan JW. Prevalence of cardiovascular disorders In: Fox PR, Sisson D, Moise NS, eds. *Textbook of Canine and Feline Cardiology*. Philadelphia: Saunders, W.B.; 1999:457–470.
4. Kenee BW, Atkins CE, Bonagura JD, et al. ACVIM consensus guidelines for the diagnosis and treatment of myxomatous mitral valve disease in dogs. *J Vet Intern Med*. 2019
5. A. Boswood, J. Haggstrom, S.G. Gordon, G. Wess, R.L. Stepien, et al. Effect of pimobendan in dogs with preclinical myxomatous mitral valve disease and cardiomegaly: the EPIC study-A randomized clinical trial. *J Vet Intern Med*, 30 (2016), pp. 1765-1779
6. Alberto Galizzi, Mara Bagardi, Angelica Stranieri, Anna Maria Zanaboni, Dario Malchiodi, et al. Factors affecting the urinary aldosterone-to-creatinine ratio in healthy dogs and dogs with naturally occurring myxomatous mitral valve disease. *BMC Vet Res*. 2021; 17: 15
7. Borgarelli M, Ferasin L, Lamb K, et al. DELay of appearance of symptoms of canine degenerative mitral valve disease treated with spironolactone and benazepril: the DELAY study. *J Vet Cardiol*. 2020;27:34–53.
8. Wendy A. Ware. *Cardiovascular disease in small animal medicine*, 2007 pp 264-280
9. Buchanan JW. Chronic valvular disease (endocardiosis) in dogs. *Adv Vet Sci Comp Med*. 1977;21:75-106.

10. T. Lewis, S. Swift, J.A. Woolliams, S. Blott. Heritability of premature mitral valve disease in Cavalier King Charles spaniels. *Vet J*, 188 (2011), pp. 73-76
11. Olsen LH, Fredholm M, Pedersen HD. Epidemiology and inheritance of mitral valve prolapse in dachshunds. *J Vet Intern Med*. 1999;13:448-456.
12. P. Serfass, V. Chetboul, C.C. Sampedrano, A. Nicolle, T. Benalloul, et al. Retrospective study of 942 small-sized dogs: prevalence of left apical systolic heart murmur and left-sided heart failure, critical effects of breed and sex. *J Vet Cardiol*, 8 (2006), pp. 11-18
13. Madsen MB, Olsen LH, Häggström J, et al. Identification of 2 loci associated with development of myxomatous mitral valve disease in cavalier king charles spaniels. *J Hered*. 2011;102:S62-S67.
14. Arianna Bionda, Matteo Cortellari, Mara Bagardi, Stefano Frattini, Alessio Negro, et al. A Genomic Study of Myxomatous Mitral Valve Disease in Cavalier King Charles Spaniels. *Animals (Basel)*. 2020 Oct; 10(10): 1895.
15. Aupperle H , Disatian C . Polymorphism in the serotonin transporter protein gene in Maltese dogs with degenerative mitral valve disease. *J Vet Cardiol* . 2012 ; 14 (1) : 59 – 71
16. Stephen J. Ettinger, Edward C. Feldman. *Textbook of veterinary internal medicine: diseases of the dog and the cat / 7th ed.* 2009, pp. 1235-1268.
17. G. Markby, K. M. Summers, V. E. MacRae, J. Del-Pozo and B. M. Corcoran. Myxomatous Degeneration of the Canine Mitral Valve: From Gross Changes to Molecular Events. *J. Comp. Path.* 2017, Vol. 156, 371-383
18. Mow T, Pedersen HD. Increased endothelin-receptor density in myxomatous canine mitral valve leaflets. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1999;34:254-260.
19. Oyama M a, Levy RJ. Insights into serotonin signaling mechanisms associated with canine degenerative mitral valve disease. *J Vet Intern Med*. 2010;24:27-36.
20. Aupperle H , Disatian C . Pathology, protein expression and signaling in myxomatous mitral valve degeneration: comparison of dogs and humans. *J Vet Cardiol* . 2012 ; 14 (1) : 59 – 71

21. Han RI, Black A, Culshaw GJ, French AT, Else RW, Corcoran BM. Distribution of myofibroblasts, smooth muscle-like cells, macrophages, and mast cells in mitral valve leaflets of dogs with myxomatous mitral valve disease. *Am J Vet Res.* 2008;69:763-769.
22. Han RI, Black A, Culshaw G, French AT, Corcoran BM. Structural and cellular changes in canine myxomatous mitral valve disease: an image analysis study. *J Heart Valve Dis.* 2010;19:60-70.
23. Menciotti G, Borgarelli M, Aherne M, et al. Mitral valve morphology assessed by three-dimensional transthoracic echocardiography in healthy dogs and dogs with myxomatous mitral valve disease. *J Vet Cardiol.* 2017;19(2):113-123.
24. Sonya G. Gordon, DVM, DVSc, Ashley B. Saunders, DVM, Sonya R. Wesselowski, DVM, MS. Asymptomatic Canine Degenerative Valve Disease: Current and Future Therapies. *Veterinary Clinic Small Animal Practice* 47 (2017) 955–975
25. C. Atkins, J. Bonagura, S. Ettinger, P. Fox, S. Gordon, J. Haggstrom, R. Hamlin, B. Keene, V. Luis-Fuentes, R. Stepien. Guidelines for the diagnosis and treatment of canine chronic valvular heart disease. *J Vet Intern Med*, 23 (2009), pp. 1142-1150
26. K. Hansson, J. Haggstrom, C. Kwart, P. Lord. Left atrial to aortic root indices using two-dimensional and M-mode echocardiography in Cavalier King Charles Spaniels with and without left atrial enlargement. *Vet Radiol Ultrasound*, 43 (2002), pp. 568-575
27. C.C. Cornell, M.D. Kittleson, P. Della Torre, J. Haggstrom, C.W. Lombard, H.D. Pedersen, A. Vollmar, A. Wey. Allometric scaling of M-mode cardiac measurements in normal adult dogs. *J Vet Intern Med*, 18 (2004), pp. 311-321
28. J.W. Buchanan, J. Bucheler. Vertebral scale system to measure canine heart size in radiographs. *J Am Vet Med Assoc*, 206 (1995), pp. 194-199

29. Côté E., Edwards N.J., Ettinger S.J., Fuentes V.L., MacDonald K.A., Scansen B.A., Sisson D.D., Abbott J.A. Management of incidentally detected heart murmurs in dogs and cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2015;246:1076–1088
30. Pedersen H.D., Häggström J., Falk T., Mow T., Olsen L.H., Iversen L., Jensen A.L. Auscultation in mild mitral regurgitation in dogs: Observer variation, effects of physical maneuvers, and agreement with color doppler echocardiography and phonocardiography. *J. Vet. Intern. Med.* 1999;13:56–64
31. Giulio Menciotti, Michele Borgarelli, Sonja Fonfara, Academic Editor and Lynne O’Sullivan, Academic Editor. Review of Diagnostic and Therapeutic Approach to Canine Myxomatous Mitral Valve Disease. *Vet Sci.* 2017 Dec; 4(4): 47.
32. Mark A. Oyama, DVM, Diplomate ACVIM (Cardiology). An Everyday Approach to Canine Degenerative Mitral Valve Disease. *Today’s Veterinary Practice* July/August 2012 pp. 22-25
33. Malcolm EL, Visser LC, Phillips KL, Johnson LR. Diagnostic value of vertebral left atrial size as determined from thoracic radiographs for assessment of left atrial size in dogs with myxomatous mitral valve disease. *J Am Vet Med Assoc.* 2018;253(8):1038-1045.
34. Rishniw M., Erb H.N. Evaluation of four 2-dimensional echocardiographic methods of assessing left atrial size in dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 2000;14:429–435.
35. Wesselowski S., Borgarelli M., Bello N.M., Abbott J. Discrepancies in identification of left atrial enlargement using left atrial volume versus left atrial-to-aortic root ratio in dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 2014;28:1527–1533.
36. Dillon A.R., Dell’Italia L.J., Tillson M., Killingsworth C., Denney T., Hathcock J., Botzman L. Left ventricular remodeling in preclinical experimental mitral regurgitation of dogs. *J. Vet. Cardiol.* 2012;14:73–92.
37. W.P. Thomas, C.E. Gaber, G.J. Jacobs, P.M. Kaplan, C.W. Lombard, N.S. Moise, B.L. Moses Recommendations for standards in transthoracic two-

- dimensional echocardiography in the dog and cat. Echocardiography committee of the specialty of cardiology, American college of veterinary internal medicine. *J Vet Intern Med*, 7 (1993), pp. 247-252
38. C.E. Atkins, B.W. Keene, W.A. Brown, J.R. Coats, M.A. Crawford, T.C. DeFrancesco, et al. Results of the veterinary enalapril trial to prove reduction in onset of heart failure in dogs chronically treated with enalapril alone for compensated, naturally occurring mitral valve insufficiency. *J Am Vet Med Assoc*, 231 (2007), pp. 1061-1069
 39. C. Kvarn, J. Haggstrom, H.D. Pedersen, K. Hansson, A. Eriksson, A.K. Jarvinen, et al. Efficacy of enalapril for prevention of congestive heart failure in dogs with myxomatous valve disease and asymptomatic mitral regurgitation. *J Vet Intern Med*, 16 (2002), pp. 80-88
 40. Bernay F., Bland J.M., Häggström J., Baduel L., Combes B., Lopez A., Kaltsatos V. Efficacy of spironolactone on survival in dogs with naturally occurring mitral regurgitation caused by myxomatous mitral valve disease. *J. Vet. Intern. Med.* 2010;24:331–341.
 41. Pouchelon J.-L., Jamet N., Gouni V., Tissier R., Serres F., Carlos Sampedrano C., Castagnet M., Lefebvre H.P., Chetboul V. Effect of benazepril on survival and cardiac events in dogs with asymptomatic mitral valve disease: A retrospective study of 141 cases. *J. Vet. Intern. Med.* 2008;22:905–914
 42. Marisa K. Ames, Clarke E. Atkins and Bertram Pitt. The renin-angiotensin-aldosterone system and its suppression. *J Vet Intern Med.* 2019 Mar-Apr; 33(2): 363–382.
 43. De Mello WC. Chemical communication between heart cells is disrupted by intracellular renin and angiotensin ii: implications for heart development and disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2015;6:1-6.
 44. De Mello WC, Frohlich ED. Clinical perspectives and fundamental aspects of local cardiovascular and renal Renin-Angiotensin systems. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014;5:16.

45. Seelinger E, Wronski T, Ladwig M, et al. The “body fluid pressure control system” relies on the renin-angiotensin-aldosterone system: balance studies in freely moving dogs. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2005;32(5–6):394-399.
46. Hall JE, Guyton AC. Role of the kidneys in long-term control of arterial pressure and in hypertension: the integrated system for arterial pressure regulation Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. Philadelphia, PA: Elsevier Health Sciences; 2010:213-228.
47. Funder JW, Pearce PT, Smith R, Smith AI. Mineralocorticoid action: target tissue specificity is enzyme, not receptor, mediated. *Science*. 1988;242(4878):583-585.
48. Marzolla V, Armani A, Zennaro M-C, et al. The role of the mineralocorticoid receptor in adipocyte biology and fat metabolism. *Mol Cell Endocrinol*. 2012;350(2):281-288.
49. Bader M, Ganten D. Update on tissue renin–angiotensin systems. *J Mol Med*. 2008;86(6):615-621.
50. Dzau VJ, Bernstein K, Celermajer D, et al. The relevance of tissue angiotensin-converting enzyme: manifestations in mechanistic and endpoint data. *Am J Cardiol*. 2001;88(9A):1L-20L.
51. Welch WJ. Angiotensin II-dependent superoxide: effects on hypertension and vascular dysfunction. *Hypertension*. 2008 Jul; 52(1): 51–56.
52. Silvestre JS, Robert V, Heymes C. Myocardial production of aldosterone and corticosterone in the rat physiological regulation. *J Biol Chem*. 1998;273:4883-4891.
53. Gordon CR, Lavie P. Day-night variations in urine excretions and hormones in dogs: role of autonomic innervation. *Physiol Behav*. 1985;35(2):175-181.
54. Reinhardt HW, Seeliger E, Lohmann K, et al. Changes of blood pressure, sodium excretion and sodium balance due to variations of the renin-angiotensin-aldosterone system. *J Auton Nerv Syst*. 1996;57(3):184-187.

55. Mochel JP, Fink M, Peyrou M, et al. Chronobiology of the renin-angiotensin-aldosterone system in dogs: relation to blood pressure and renal physiology. *Chronobiol Int.* 2013;30(9):1144-1159.
56. Mochel JP, Fink M, Bon C, et al. Influence of feeding schedules on the chronobiology of renin activity, urinary electrolytes and blood pressure in dogs. *Chronobiol Int.* 2014;31(5):715-730.
57. Martino TA, Tata N, Simpson JA, et al. The primary benefits of angiotensin-converting enzyme inhibition on cardiac remodeling occur during sleep time in murine pressure overload hypertrophy. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(20):2020-2028.
58. Van den Berg TNA, Rongen GA, Fröhlich GM, Deinum J, Hausenloy DJ, Riksen NP. The cardioprotective effects of mineralocorticoid receptor antagonists. *Pharmacol Ther.* 2014;142(1):72-87.
59. Lassègue B, Sorescu D, Szöcs K, et al. Novel gp91(phox) homologues in vascular smooth muscle cells : nox1 mediates angiotensin II-induced superoxide formation and redox-sensitive signaling pathways. *Circ Res.* 2001;88(9):888-894.
60. Brilla CG, Zhou G, Rupp H, Maisch B, Weber KT. Role of angiotensin II and prostaglandin E2 in regulating cardiac fibroblast collagen turnover. *Am J Cardiol.* 1995;76(13):8D-13D.
61. Fujita M, Minamino T, Asanuma H, et al. Aldosterone nongenomically worsens ischemia via protein kinase C-dependent pathways in hypoperfused canine hearts. *Hypertension.* 2005;46(1):113-117.
62. Hezzell MJ, Boswood A, Chang YM, et al. Associations among serum N-terminal procollagen type III concentration, urinary aldosterone-to-creatinine ratio, and ventricular remodeling in dogs with myxomatous mitral valve disease. *Am J Vet Res.* 2012;73:1765–1774.
63. Pedersen HD, Koch J, Poulsen K, et al. Activation of the renin-angiotensin system in dogs with asymptomatic and mildly symptomatic mitral valvular insufficiency. *J Vet Intern Med.* 1995;9:328–331.

64. Pedersen HD. Effects of mild mitral valve insufficiency, sodium intake, and place of blood sampling on the renin-angiotensin system in dogs. *Acta Vet Scand.* 1996;37:109–118.
65. Pedersen HD, Olsen LH. Neuroendocrine changes in dachshunds with mitral valve prolapse examined under different study conditions. *Res Vet Sci.* 1999;66(1):11–7.
66. Adin D, Kurtz K, Atkins C, et al. Role of electrolyte concentrations and renin-angiotensin-aldosterone activation in the staging of canine heart disease. *J Vet Intern Med.* 2020;34(1):53–64.
67. M.K. Ames, C.E. Atkins, A. Eriksson, A.M. Hess Aldosterone breakthrough in dogs with naturally occurring myxomatous mitral valve disease *J Vet Cardiol*, 19 (2017), pp. 218-227
68. M. Borgarelli, S. Crosara, K. Lamb, P. Savarino, G. La Rosa, A. Tarducci, J. Haggstrom. Survival characteristics and prognostic variables of dogs with preclinical chronic degenerative mitral valve disease attributable to myxomatous degeneration. *J Vet Intern Med*, 26 (2012), pp. 69-75
69. M.J. Hezzell, A. Boswood, W. Moonarmart, J. Elliott Selected echocardiographic variables change more rapidly in dogs that die from myxomatous mitral valve disease. *J Vet Cardiol*, 14 (2012), pp. 269-279 -
70. P. Lord, K. Hansson, C. Kwart, J. Haggstrom. Rate of change of heart size before congestive heart failure in dogs with mitral regurgitation. *J Small Anim Pract*, 51 (2010), pp. 210-218
71. J. Wolf, N. Gerlach, K. Weber, A. Klima, G. Wess. Lowered N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in response to treatment predict survival in dogs with symptomatic mitral valve disease. *J Vet Cardiol*, 14 (2012), pp. 399-408
72. M.J. Hezzell, A. Boswood, Y.M. Chang, W. Moonarmart, K. Souttar, J. Elliott The combined prognostic potential of serum high-sensitivity cardiac troponin I and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentrations in

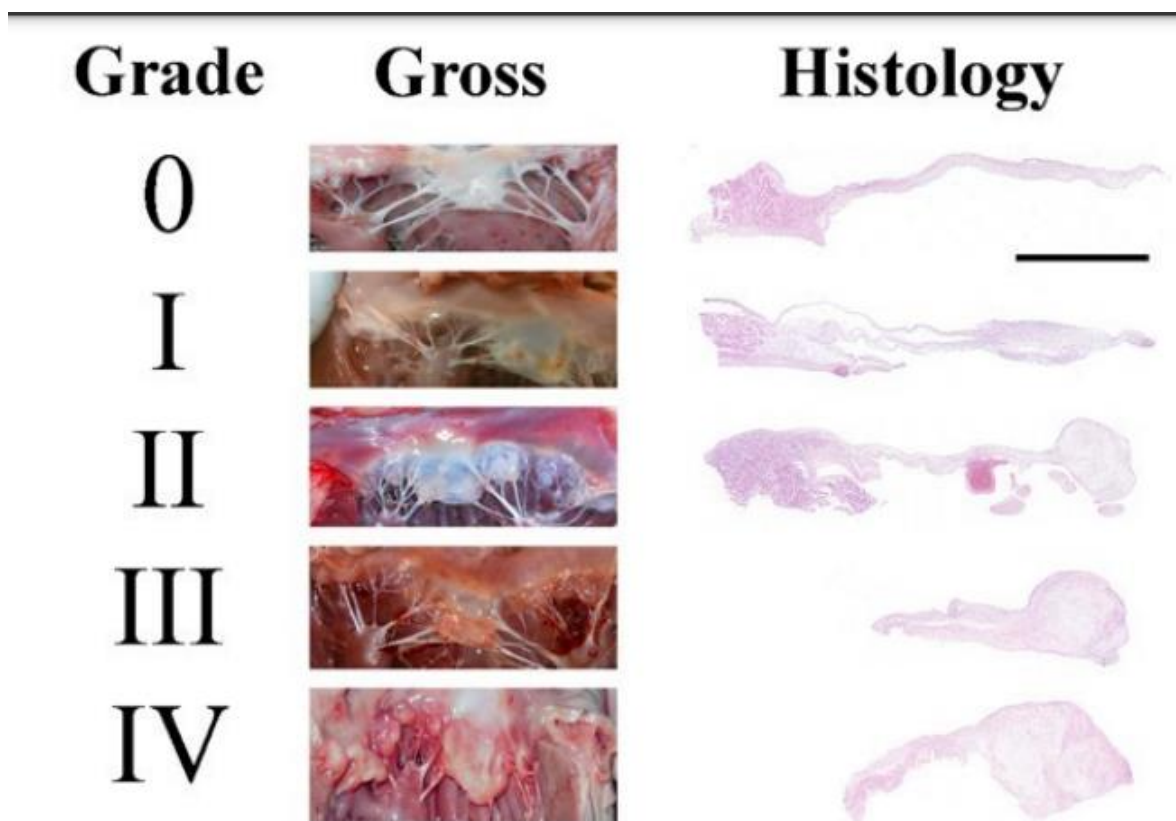
- dogs with degenerative mitral valve disease. *J Vet Intern Med*, 26 (2012), pp. 302-311
73. I. Tarnow, L.H. Olsen, C. Kwart, K. Hoglund, S.G. Moesgaard, T.S. Kamstrup, H.D. Pedersen, J. Haggstrom. Predictive value of natriuretic peptides in dogs with mitral valve disease. *Vet J*, 180 (2009), pp. 195-201
 74. Thomason JD, Rockwell JE, Fallaw TK, Calvert CA. Influence of combined angiotensin-converting enzyme inhibitors and spironolactone on serum K⁺, Mg²⁺, and Na⁺ concentrations in small dogs with degenerative mitral valve disease. *J Vet Cardiol*. 2007;9(2):103-108
 75. Pedersen HD, Olsen LH, Arnorsdottir H. Breed differences in the plasma renin activity and plasma aldosterone concentration of dogs. *J Vet Med A*. 1995;42:435–441.
 76. Adin D, Atkins C, Domenig O, et al. Renin-angiotensin aldosterone profile before and after angiotensin-converting enzyme-inhibitor administration in dogs with angiotensin-converting enzyme gene polymorphism. *J Vet Intern Med*. 2020;34:600–606.
 77. Meurs KM, Olsen LH, Reimann MJ, et al. Angiotensin-converting enzyme activity in cavalier king charles spaniels with an ACE gene polymorphism and myxomatous mitral valve disease. *Pharmacogenet Genomics*. 2018;28:37–40.
 78. Meurs KM, Stern JA, Atkins CE, et al. Angiotensin-converting enzyme activity and inhibition in dogs with cardiac disease and an angiotensin-converting enzyme polymorphism. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2017;18:1470320317737184
 79. Bomback AS, Klemmer PJ. The incidence and implications of aldosterone breakthrough. *Nat Rev Nephrol*. 2007;3:486–492.
 80. Hezzell MJ, Boswood A, Chang YM, et al. Associations among serum N-terminal procollagen type III concentration, urinary aldosterone-to-creatinine ratio, and ventricular remodeling in dogs with myxomatous mitral valve disease. *Am J Vet Res*. 2012;73:1765–1774.

81. Acierno MJ, Brown S, Coleman AE, et al. ACVIM consensus statement: guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. *J Vet Intern Med.* 2018;32:1803–1822.
82. Gardner SY, Atkins CE, Rausch WP, et al. Estimation of 24-h aldosterone secretion in the dog using the urine aldosterone:creatinine ratio. *J Vet Cardiol.* 2007
83. Ames MK, Atkins CE, Lantis AC, et al. Evaluation of subacute change in RAAS activity (as indicated by urinary aldosterone:creatinine, after pharmacologic provocation) and the response to ACE inhibition. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2016
84. Н.Т. Ватутин, А.Н. Шевелек, А.Э. Дегтярева. Альдостерон и ожирение: где искать ключ к терапии? *Архивъ внутренней медицины.* № 4. 2016, стр. 21-29
85. Andronico G., Cottone S., Mangano M.T. et. al. Insulin, renin-aldosterone system and blood pressure in obese people. In *J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2001; 25: 239–242.
86. Briones A.M., Nguyen Dinh Cat. A., Callera G.E. et.al. Adipocytes produce aldosterone through calcineurin-dependent signaling pathways: implications in diabetes mellitus-associated obesity and vascular dysfunction. *Hypertension.* 2012; 59(5): 1069-1078.
87. Lantis AC, Atkins CE, DeFrancesco TC, et al. Effects of furosemide and the combination of furosemide and the labeled dosage of pimobendan on the circulating reninangiotensin- aldosterone system in clinically normal dogs. *Am J Vet Res.* 2011
88. Ames MK, Atkins CE, Lantis AC, et al. Effect of furosemide and high-dosage pimobendan administration on the renin-angiotensin-aldosterone system in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 2013
89. Sayer MB, Atkins CE, Fujii Y, et al. Acute effect of pimobendan and furosemide on the circulating renin-angiotensin-aldosterone system in healthy dogs. *J Vet Intern Med.* 2009

90. Mark J. Acierno Scott Brown Amanda E. Coleman Rosanne E. Jepson Mark Papich Rebecca L. Stepien Harriet M. Syme. ACVIM consensus statement: Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. *Journal of veterinary internal medicine*, 2018, pp. 1803-1822
91. Назарова М. В. Применение пимобендана (Ветмедин®) в клинической практике при эндокардиозе митрального клапана. *Vet Pharma №4* – 2016.
92. Гандзюк М.П. Основи охорони праці /Підручник. За ред. Гандзюка М.П., К.: Каравелла, 2008-384
93. Гандзюк М.П., Желібо Є.П., Халімовський М.О. Основи охорони праці: Підручник. 5-е вид. / За ред. М.П. Гандзюка. - К.: Каравела, 2011. - 384с
94. Законодавство України про ветеринарну медицину. /За ред. П.П. Достоевського, В.І. Хоменка. – К.: Урожай, 1999. – 157 с.
95. Войналович О. В. Охорона праці у ветеринарній медицині. навчальний підручник / О. В. Войналович, Т. О. Білько, Є. І. Марчишина. – К. : «Центр учбової літератури», 2016. – 554 с.

ДОДАТКИ

Додаток 1



Зміни листків клапана при ендокардіозі мітрального клапана за класифікацією Уітні. Зазвичай хвороба починається з невеликої кількості окремих вузликів, що розвиваються на вільному краї стулки (ступінь 1), прогресуючі до розвитку більш великих вузликів (ступінь 2), зрощування цих вузликів (ступінь 3), ураження хорд і, нарешті, грубого перекручування і роздування стулок з потовщенням хорд і можливим розривом хорд (ступінь 4).



Виражена хронічна клапанна хвороба у 8-річної собаки: стулки мітрального клапана потовщені, білого кольору і деформовані з загнутими вгору вільними краями.



Дослідження собак породи такса.

Додаток 4



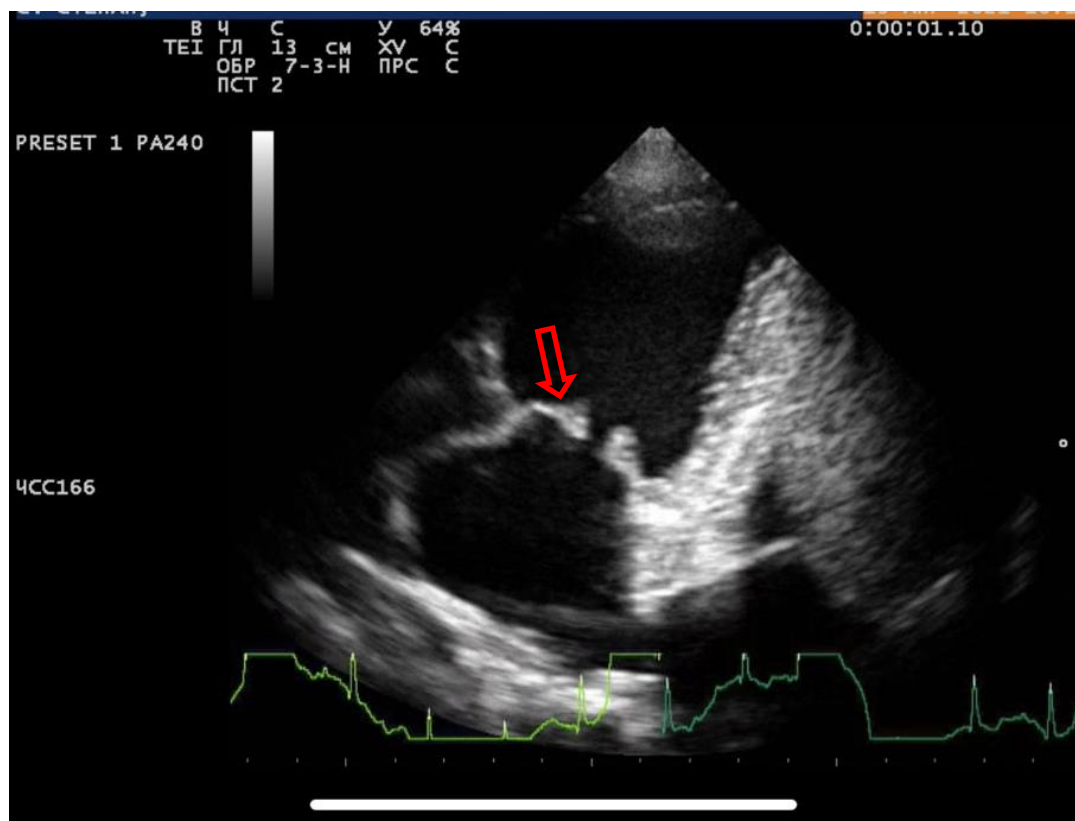
Проведення аускультатії серця для виявлення систолічного шуму зліва ($\geq 3/6$ ступеня), що може слугувати ознакою ендокардіозу мітрального клапана на стадії В2.

Додаток 5



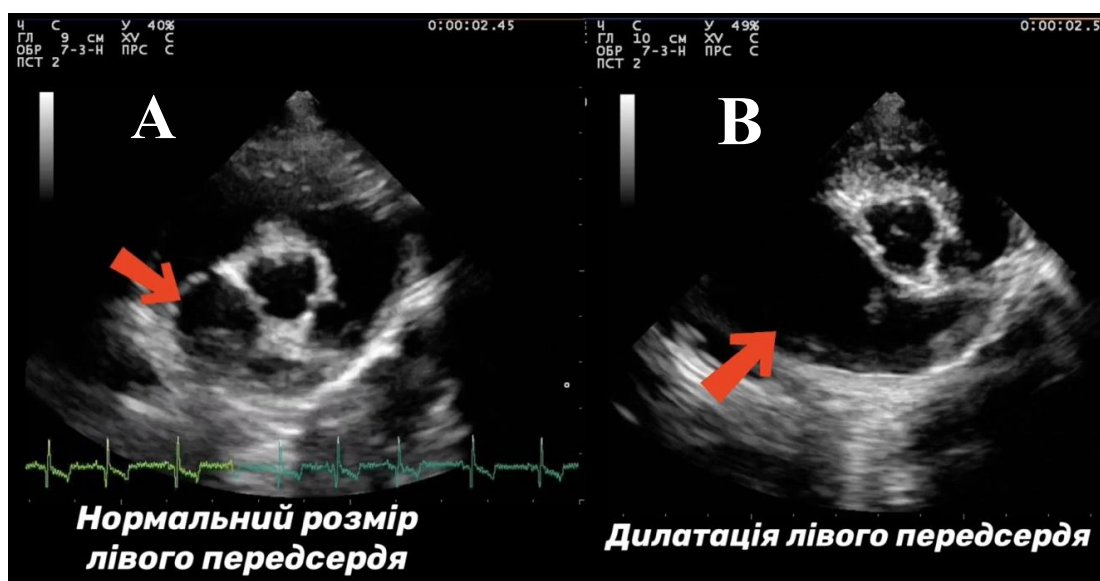
Проведення ехокардіографії для виявлення ендокардіозу мітрального клапана на стадії В2.

Додаток 6



Ехокардіографія, ліва апікальна проекція, В-режим.
Деформація стулок мітрального клапана через ендокардіоз мітрального
клапана.

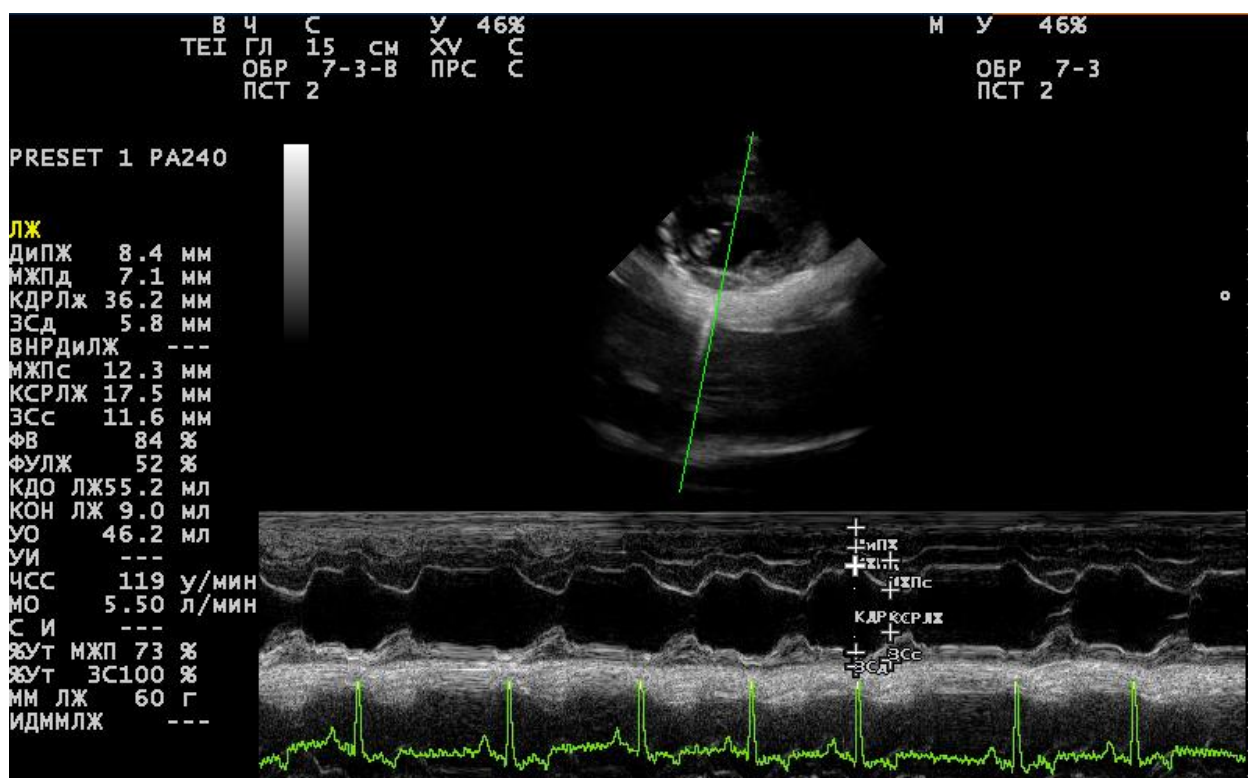
Додаток 7



Ехокардіографія, права парастернальна проекція коротка вісь, В-режим.

А – розмір лівого передсердя здорової собаки; В – дилатація лівого
передсердя у собаки з ендокардіозом мітрального клапана на стадії В2.

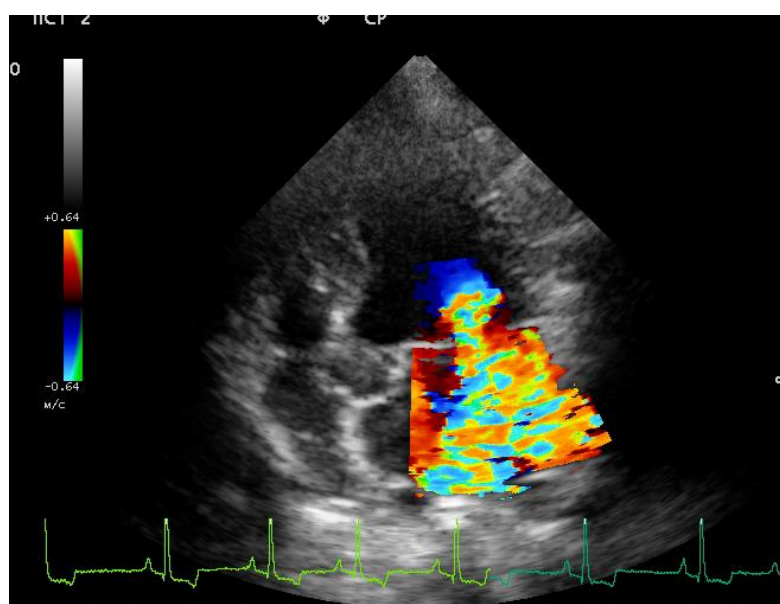
Додаток 8



Ехокардіографія, права парастернальна проекція коротка вісь, М-режим.

Ексцентрична гіпертрофія лівого шлуночка у собаки з ендокардіозом мітрального клапана на стадії В2.

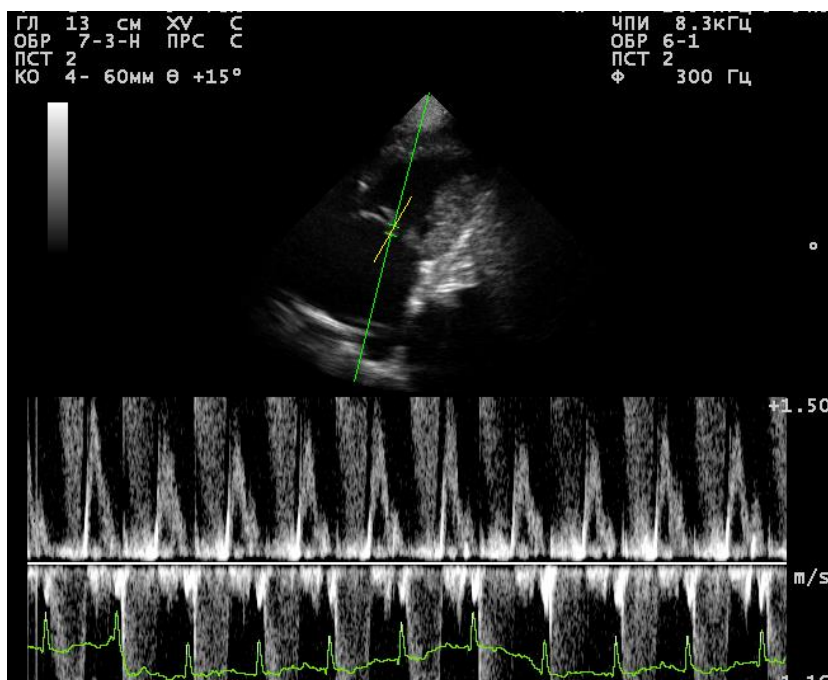
Додаток 9



Ехокардіографія, ліва апікальна проекція, режим кольорового доплеру.

Мітральна регургітація у собаки з ендокардіозом мітрального клапана на стадії В2.

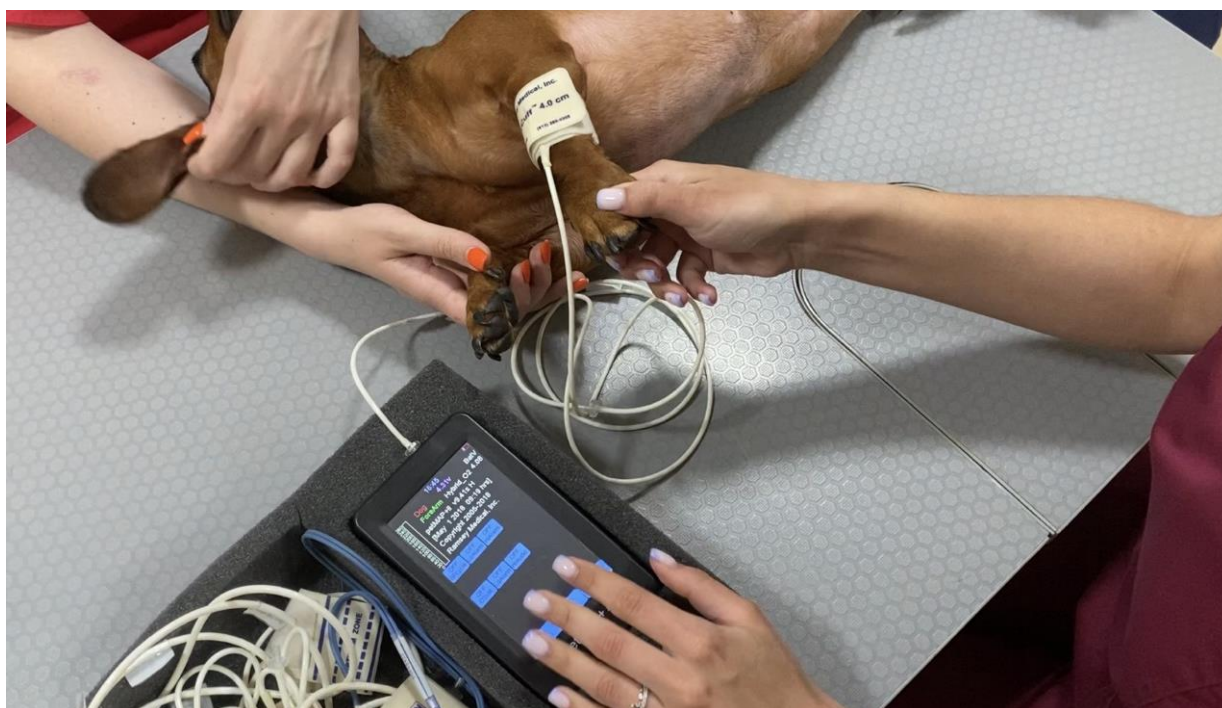
Додаток 10



Ехокардіографія, ліва апікальна проекція, режим імпульсно-хвильового доплеру.

Трансмітральний потік у собаки з ендокардіозом мітрального клапана на стадії В2.

Додаток 11



Вимірювання систолічного артеріального тиску за допомогою ветеринарного тонометра PetMAP graphic II.



Визначення вмісту альдостерону в сироватці крові собак з ендокардіозом мітрального клапана на стадії В2 за допомогою імуноферментного аналізатора.