

**ВПЛИВ ПРОКОАГУЛЯНТНИХ ФАКТОРІВ ТРОМБОЦИТІВ НА ЗАГОЄННЯ ГНІЙНИХ РАН  
У СОБАК ЗА ВИКОРИСТАННЯ ДЕЗАГРЕГАНТІВ**

**Рубленко М.В.**

*Національна академія аграрних наук України, м. Київ*

**Матвієнко С.Г.**

*Білоцерківський національний аграрний університет*

За літературними даними значна частка у структурі хвороб дрібних домашніх тварин припадає на хірургічну патологію. Так, за даними вітчизняних дослідників [1-2] в умовах міста серед собак і кішок патологія становить близько 42-43 %, тоді як за інформацією російських вчених цей показник дещо менший і коливається у межах 25-30 % від загальної кількості захворювань [3].

При цьому більшість травм у собак виникає внаслідок різноманітних механічних пошкоджень, на долю яких припадає від 45 до 80 % всіх хірургічних захворювань [1, 4, 5]. Найбільш поширеними ускладненнями останніх є рани, частка яких складає близько 33 % патології хірургічного профілю [6]. Поряд з цим, нерідко різноманітні рани ускладнюються гнійним запаленням, частота нагноєння яких у ветеринарній хірургії досягає 73,2 % [7].

Гнійно-запальний процес перебігає за участі різних клітинних і тканинних структур, біохімічних та функціональних систем, зміни в яких і визначають фазу його перебігу [8]. Відомо, що при запаленні, у тому числі ускладненому гнійною мікрофлорою, переважають процеси активації системи зсідання крові за рахунок продукування лізосомальних, тканинних та бактеріальних ензимів [9].

Система гемостазу має неабияке значення в розвитку гнійно-запальної реакції, адже активація коагуляційної ланки гемостазу та перетворення розчинного фібрину в нерозчинний фібрин сприяє припиненню кровотечі з наступним відмежуванням пошкодженої ділянки від навколишніх тканин. Утворений фібриновий бар'єр гальмує дисемінацію мікроорганізмів із вогнища запалення та служить каркасом для росту судин під час регенерації. [10]. Крім того, фібрин при загоєнні ран виявляє лейкоцитотоксичну та бактеріостатичну дію, стимулюючи при цьому появу та ріст грануляції [11]. У загоєнні ран окрім утворення повноцінного фібрину важливе значення має і взаємоконтролюючий вплив як прокоагулянтної так фібринолітичної ланки гемостазу.

Поряд з цим мікробна агресія є одним з визначаючих факторів, які викликають глибокі порушення функціонального стану системи гемостазу. Так, попадання мікроорганізмів чи їх продуктів життєдіяльності в кровоток сприяє посиленню ступеня коагулопатії з попереднім порушенням функціонального стану судинно-тромбоцитарної, коагуляційної, фібринолітичної ланок гемостазу чи в їх поєднанні [10, 12, 13].

Одну з провідних ролей у реалізації механізмів захисту при гнійно-запальних процесах займає судинно-тромбоцитарна ланка гемостазу, оскільки тромбоцити під впливом безпосереднього контакту з бактеріальними клітинами проявляють свої агрегаційні та адгезивні властивості, попереджуючи тим самим генералізацію інфекційно-запального процесу. Крім того вони беруть участь в ініціації гемостатичних реакцій, будучи одним із пускових механізмів запуску коагуляційного гемостазу [13].

Зважаючи на сказане вище, патогенетичний взаємозв'язок компонентів судинного та коагуляційного гемостазу з подальшою їх корекцією за гнійних ран у тварин потребують клініко-експериментального обґрунтування.

Мета роботи – вивчити прокоагулянтні властивості тромбоцитів у динаміці загоєння гнійних ран у собак у разі застосування мазі «Левосин» в поєднанні з тіотриазоліном і пентоксифіліном.

**Матеріали та методи дослідження.** Дослідження проводили на собаках (36 голів) різного віку (1-8 років) та порід з гнійними ранами. Тварин розподілили на контрольну і дві дослідні групи по 12 голів у кожній. Лікування включало ревзію рани, її промивання 3 % перексидом гідрогену і фурациліном 1:5000 з наступним дрениванням із маззю на гідрофільній основі «Левосин». У дослідних групах з метою корекції тромбоцитарної ланки гемостазу в схему лікування додатково включали: в першій дослідній групі 2,5 % розчин тіотриазоліну в дозі 2-4 мг/кг, двічі на добу внутрішньом'язово протягом 4-х діб; у другій – внутрішньовенно 2 % розчин пентоксифіліну в дозі 8 мг/кг, двічі на добу.

Для дослідження використовували стабілізовану 3,8 % розчином натрію цитрату венозну кров, яку отримували до лікування, на 3-ю, 7-у та 14-у добу раньового процесу. Далі отримували багату на тромбоцити плазму (БТП) шляхом центрифугування крові за 1000 об/хв протягом 8-10 хв., а бідну (БіТП) – за 3000 об/хв 15 хв. В отриманій плазмі визначали кількість фібриногену [14] та розчинного фібрину [15], активність фібрінази (ФХІІІ) наборами фірми «Сінко» та протромбіновий час (ПЧ) – уніфікованим методом.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Попередніми дослідниками було встановлено [6, 10], що у собак із ранами, ускладненими гнійно-запальним процесом, розвивається гіперкоагуляційний синдром, який характеризується перш за все гіперфібриногенемією, підвищенням у плазмі крові метаболітів фібриногену, зокрема, розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК) та підвищення активності фібриностабілізуючого фактора (ФХІІІ).

**Таблиця 1** – Динаміка гемостазологічних показників у БТП та БіТП у собак з гнійно-запальними процесами (мазь «Левосин»+тіотриазолін)

<b>Доба</b>	<b>Плазма</b>	<b>Фібриноген, г/л</b>	<b>Розчинний фібрин, мг/100 мл</b>	<b>ФХІІІ, %</b>	<b>ПЧ, с</b>
1	2	3	4	5	6
Клінічно здорові, n=24	БТП	3,33±0,15	7,58±1,32	101,8±2,29	16,1±0,51
	БіТП	2,70±0,14	0,03±0,01	94,6±2,22	14,3±0,60
До лікування, n=24	БТП	5,06±0,16***	21,7±2,07***	80,9±3,87***	17,6±0,5*
	БіТП	4,60±0,15***	11,7±1,47***	70,0±3,18***	18,4±0,84***
3-тя, n=12	БТП	<u>5,06±0,29***</u>	<u>11,6±1,91</u>	<u>87,5±6,72*</u>	<u>17,1±1,1</u>
		4,32±0,35*	12,4±2,09	99,2±2,51	16,1±0,6
	БіТП	<u>3,92±0,26***</u>	<u>8,3±1,77***</u>	<u>91,6±4,97</u>	<u>17,7±1,22*</u>
		3,46±0,28*	5,32±2,01*	96,1±2,84	16,3±0,68

1	2	3	4	5	6
7-а, n=12	БТП	<u>4,26±0,38*</u> 3,29±0,26 •	<u>10,9±3,55</u> 11,58±1,91	<u>95,8±4,37</u> 96,5±2,63	<u>17,2±0,69</u> 17,4±0,33
	БіТП	<u>3,10±0,27</u> 2,95±0,21	<u>8,2±4,25***</u> 5,68±1,59**	<u>92,5±3,52</u> 91,4±3,12	<u>16,0±0,74</u> 17,3±0,37***
14-та, n=12	БТП	<u>2,89±0,22</u> 2,76±0,27	<u>3,99±1,1</u> 4,62±1,75	<u>86,7±5,99*</u> 101,0±1,83 •	<u>15,3±0,65</u> 15,4±0,45
	БіТП	<u>2,42±0,18</u> 2,20±0,23	<u>2,73±1,07*</u> 0,39±0,2	<u>84,2±5,17</u> 98,9±2,63 •	<u>14,7±0,76</u> 14,5±0,36

**Примітки:** 1. Значення р: \*-<0,05; \*\*-<0,01; \*\*\*-<0,001; решта →0,05, порівняно з клінічно здоровими тваринами; 2. Значення р: • -<0,05; \*\* -<0,01; \*\*\* -<0,001; решта →0,05, порівняно з контрольною групою; 3. Чисельник-контроль (мазь Левосин, n=12), знаменник-дослід (мазь Левосин та тіотриазолін, n=12).

Результатами представлених досліджень (табл. 1, 2) було підтверджено розвиток гіперкоагуляційного синдрому за гнійних ран у собак. При цьому встановлено вірогідне підвищення (p<0,001) кількості фібриногену в обох зразках плазми як у контрольній, так і у дослідних групах. Це пояснюється перш за все, посиленням синтезом печінкою білків гострої фази під впливом цитокінів.

Не менш значущою є роль тромбоцитів у розвитку запальної реакції. Так, на 3-ю добу лікування у дослідних групах, тваринам яких додатково застосовували тіотриазолін чи пентоксифілін, відмічено зниження кількості фібриногену в БіТП до 3,46±0,28 та 3,40±0,23 г/л (p<0,05), відповідно, що свідчить про антифлогогенну дію цих препаратів.

У контрольній групі в цей період рівень фібриногену становив 3,92±0,26 г/л, при значно вищому рівні вірогідності – p<0,001, порівняно із клінічно здоровими тваринами.

Водночас у БТП кількість фібриногена виявилася у 1,3–1,5 рази більшою, ніж у БіТП тварин усіх груп, що вказує на його тромбоцитарне походження та участь кров'яних пластинок в ініціації запального процесу [16].

**Таблиця 2** – Динаміка гемостазологічних показників у БТП та БіТП у собак з гнійно-запальними прочесами (мазь «Левосин» + пентоксифілін)

Доба	Плазма	Фібриноген, г/л	Розчинний фібрин, мг/100 мл	ФХІІІ, %	ПЧ, с
Клінічно здорові, n=24	БТП	3,33±0,15	7,58±1,32	101,8±2,29	16,1±0,51
	БіТП	2,70±0,14	0,03±0,01	94,6±2,22	14,3±0,60
До лікування, n=24	БТП	5,06±0,16***	21,7±2,07***	80,9±3,87***	17,6±0,50*
	БіТП	4,60±0,15***	11,7±1,47***	70,0±3,18***	18,4±0,84***
3-тя, n=12	БТП	<u>5,06±0,29***</u> 5,01±0,30***	<u>11,6±1,91</u> 11,1±1,87	<u>87,5±6,72*</u> 98,8±5,77	<u>17,1±1,1</u> 17,1±0,97
	БіТП	<u>3,92±0,26***</u> 3,40±0,23*	<u>8,3±1,77***</u> 6,4±2,03**	<u>91,6±4,97</u> 101,5±8,41	<u>17,7±1,22*</u> 16,5±1,21
7-а, n=12	БТП	<u>4,26±0,38*</u> 3,87±0,17*	<u>10,9±3,55</u> 10,5±1,97	<u>95,8±4,37</u> 93,8±4,32	<u>17,2±0,69</u> 17,0±1,13
	БіТП	<u>3,10±0,27</u> 3,04±0,21	<u>8,2±4,25***</u> 5,63±1,73**	<u>92,5±3,52</u> 98,2±9,4	<u>16,0±0,74</u> 16,0±0,83
14-та, n=12	БТП	<u>2,89±0,22</u> 2,89±0,22	<u>3,99±1,1</u> 4,44±1,53	<u>86,7±5,99*</u> 100,1±3,45	<u>15,3±0,65</u> 15,5±0,38
	БіТП	<u>2,42±0,18</u> 2,43±0,24	<u>2,73±1,07*</u> 0,87±1,0	<u>84,2±5,17</u> 92,5±2,53	<u>14,7±0,76</u> 14,3±0,66

**Примітки:** 1. Примітки: 1. Значення р: \*-<0,05; \*\*-<0,01; \*\*\*-<0,001; решта →0,05, порівняно з клінічно здоровими тваринами; 2. Значення р: • -<0,05; \*\* -<0,01; \*\*\* -<0,001; решта →0,05, порівняно з контрольною групою; 3. Чисельник – контроль (мазь Левосин, n=12), знаменник – дослід (мазь Левосин та пентоксифілін, n=12).

Рівень фібриногенемії на 7-у добу лікування в усіх групах поступово продовжував зменшуватись і у БіТП дослідних груп не мав вірогідної різниці в порівнянні з клінічно здоровими тваринами, тоді як у контрольній групі вона була на рівні (p<0,05). Разом з цим у БТП в усіх групах також відмічали підвищену кількість фібриногену (p<0,05), але окрім плазми крові тварин, яким додатково застосовували тіотриазолін. У них вона становила 3,29±0,26 г/л при 4,26±0,38 г/л (p<0,05) у контрольних тварин.

На 14-у добу лікування кількісні показники фібриногену в усіх групах були наближені до показників клінічно здорових собак.

Стан системи згортання крові оцінювали також і за наявністю чи відсутністю в кровотоці розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК). Як відомо [17], накопичення у крові РФМК свідчить не лише про активацію системи зсідання крові, а й про порушення динамічної рівноваги між функціонуванням системи зсідання крові та фібринолізом.

За результатами гемостазологічних досліджень на початок лікування ран у собак було встановлено збільшення кількості розчинних фібрин-мономерних комплексів у БіТП до 11,7±1,47 та БТП – до 21,7±2,07мг/100мл, при нормі 0,03±0,01 та 7,58±1,32мг/100мл, відповідно. Збільшення їх концентрації є одним із головних свідчень гіперкоагуляційного стану організму [18]. На 3-ю добу лікування цей процес проявляв тенденцію до зниження у всіх зразках плазми крові, що свідчить про інактивацію коагуляційного каскаду та зниження тромбінемії. Однак, у бідній тромбоцитами плазмі крові собак дослідної груп, яким додатково застосовували тіотриазолін (табл. 1) спостерігалось зниження РФМК до 5,32±2,01мг/100мл (p<0,05), тоді як у групі із використанням пентоксифіліну (табл. 2) – до 6,4±2,03мг/100мл (p<0,01), що свідчить про більш виражену протизапальну дію першого. В свою чергу показники розчинного фібрину у БТП, хоч і в меншій мірі мають діагностичне значення, оскільки

на фосфоліпідній матриці тромбоцитів постійно відбувається незначна активація крові [19], але в даному випадку вони дають можливість охарактеризувати дію дезагрегантів саме на судинно-тромбоцитарну ланку гемостазу. При цьому більш виражений дезагрегаційний вплив встановлено у пентоксифіліну.

На 7-у добу лікування ран констатували подальше зниження кількості РФ у БТП як у контрольній, так і дослідних груп, при збереженні вірогідної різниці в порівнянні із клінічно здоровими тваринами. Лише, як на чотирнадцяту добу лікування його кількість в усіх групах не відрізнялась від клінічно здорових тварин, окрім БТП у собак контрольної групи ( $p < 0,05$ ).

Важливим компонентом у процесі повноцінного фібриноутворення є фібриностабілізувальний фактор (ФХІІІ). За гнійних ран патології відмічено зниження його активності в усіх групах, яке виявилось вірогідним ( $p < 0,001$ ), що пояснюється її активним споживанням у формуванні первинного фібринового бар'єра [20]. В подальшому, на 3-ю добу лікування, в усіх групах активність ФХІІІ нормалізувалась і вірогідно не відрізнялась від такої у клінічно здорових тварин, за винятком збагаченої тромбоцитами плазми крові собак контрольної групи, де вона залишалась зниженою і становила  $87,5 \pm 6,72\%$ . ( $p < 0,05$ ). Підвищення активності фібриностабілізувальної трансглютамінази, особливо у дослідних групах протягом 7-ї та на 14-у добу лікування є показником повноцінного, а у порівнянні із контрольною групою і більш швидшого перебігу фази регенерації [6].

Стан системи гемостазу в цілому оцінюється за показниками протромбінового часу (ПЧ), який характеризує зовнішній шлях її активації. Подовження протромбінового часу у БТП у 1,1 та у БТП – в 1,3 рази на фоні підвищення в плазмі крові концентрації фібриногену та розчинного фібрину свідчить про активацію процесів гіперкоагуляції, що характерно для гострої фази гнійно-запального процесу. Крім того, розвиток ранового процесу в собак характеризувався більш вираженим подовженням ПЧ у БТП, що пояснюється виходом медіаторів з гранулярного апарату тромбоцитів при їх активації. Це в свою чергу спричинює додаткову флогогенну дію у місцях формування тромбоцитарних агрегатів з одночасним посиленням коагуляційного процесу. Починаючи з третьої доби, лікування ран, динаміка показників ПЧ у всіх групах тварин була подібною і відображала уповільнення коагуляційних процесів.

Отже, тіотриазолін та пентоксифілін характеризуються вираженими дезагрегантними властивостями, а у комплексі із місцевою терапією сприяють сповільненню процесів гіперкоагуляції, що зумовлює суттєвий терапевтичний ефект щодо ранозагоєння.

### Висновки.

1. Перебіг гнійно-запального ранового процесу у собак характеризується гіперкоагуляцією із споживанням як плазмових, так і тромбоцитарних факторів згортання.
2. Корекція гнійно-запального процесу в собак тіотриазоліном чи пентоксифіліном зумовлена їх вираженими антикоагуляційними та протизапальними властивостями.
3. За результатами клінічних досліджень застосування тіотриазоліну чи пентоксифіліну сприяє прискоренню загоєння гнійних ран у собак близько в 1,3 рази.
4. Перспектива подальших досліджень полягає у вивченні фібринолітичних факторів тромбоцитів на перебіг загоєння гнійних ран у собак у разі застосування дезагрегантів та протизапальних засобів.

### Список літератури

1. Фасоля, В.П. Вікова, нозологічна і порідна структура хвороб собак у місті Житомирі / В.П. Фасоля // Вісник Білоцерків. держ. аграр. ун-ту. – Біла Церква, 2004. – Вип. 28. – С. 256-263.
2. Пустовіт, Р.В. Моніторинг хірургічної патології серед дрібних домашніх тварин ДЛВМ у Київському районі м. Одеси за 2003–2005 роки / Р.В. Пустовіт, Ю.М. Данилейко, М.В. Рубленко // Вісник Білоцерків. держ. аграр. ун-ту. – Біла Церква, 2006. – Вип. 36. – С. 132-137.
3. Кононов, В.П. Новые технологии хирургии кишечника мелких домашних животных на основе никелид титановых сплавов / В.П. Кононов, А.И. Кечеруков // Вет. патология. – 2007. – №1. – С. 166-168.
4. Веремей, Э.И. Квантовое излучение при лечении собак с гнойными ранами / Э.И. Веремей, А.И. Коломак // Ветеринария. – 2003. – №5. – С. 53-55.
5. Борисевич, В.Б. Травматична хвороба / В.Б. Борисевич, Б.В. Борисевич, Т.О. Авраменко // Вісник Білоцерків. держ. аграр. ун-ту. – Біла Церква, 2002. – Вип. 21. – С. 27-32.
6. Ханєєв, В.В. Вміст фібриногену та активність фібрінази у плазмі крові собак при інфікованих ранах і переломах кісток // Вісник Білоцерків. держ. аграр. ун-ту. – Вип. 23. – Біла Церква, 2002. – С. 213-217.
7. Макєєв, Н.Г. Цидисепт-гель при леченні ран у малих домашніх тварин / Н.Г. Макєєв, С.В. Шабунін // Ветеринария. – 2006. – №12. – С. 52-53.
8. Вульнеросорбція / О.И. Бондарчук, Е.Б. Медведкий, С.В. Сандер и др. // Клінічна хірургія. – 1996. – №9. – С. 41-44.
9. Рубленко, М.В. Функціонування системи протеолізу у свиней при гострих запальних процесах та під впливом вірутрициду / М.В. Рубленко // Ветеринарна медицина України. – 1998. – №4. – С. 36-37.
10. Гемостазіологічні зміни у собак із гнійними ранами залежно від мікробного фактора та методу лікування / М. Рубленко, В. Ханєєв, В. Рухляда та ін. // Ветеринарна медицина України. – 2004. – №6. – С. 38-40.
11. Семенов, Б.С. Влияние различного состояния системы гемостаза на активность протромбинового комплекса при заживлении ран у крупного рогатого скота / Б.С. Семенов, В.А. Ермолаев // Вісник Білоцерків. держ. аграр. ун-ту. – Вип. 5. – С. 212-216.
12. Гаврилук, С.П. Вплив нетоксичного 7-ї Да фрагменту стрептокінази на параметри системи гемостазу / С.П. Гаврилук, О.М. Савчук, Л.І. Остапенко // Современные проблемы токсикологии. – 2008. – №4. – С. 52-55.
13. Левицький, В.А. Зміни адгезивних та агрегаційних властивостей тромбоцитів при лікуванні гострих запальних процесів м'яких тканин щелепно-лицевої ділянки у порівняльному аспекті / В.А. Левицький, О.Т. Білоус, І.В. Білоус // Галицький лікарський вісник. — 2006. – Т. 13, №1. – С. 35-37.
14. Кількісне визначення фібриногену в плазмі крові людини / В.О. Беліцер, Т.В. Варецька, К.М. Веремєєнко та ін. // Лабор. діагностика. – 1997. – №2. – С. 52-55.
15. Визначення розчинного фібрину в плазмі крові / Т.В. Варецька, Л.І. Михайловська, Л.О. Світальська та ін. // Клін. лаб. діагностика. – 1992. – №7-8. – С. 10-14.
16. Рубленко, М.В. Стан системи гемостазу у бідній та багатій на тромбоцити плазмі собак за абдомінальної патології / М.В. Рубленко, В.Г. Андрієць // Вісник Білоцерків. держ. аграр. ун-ту. – 2008. – Вип. 5. – [http://www.btsau.kiev.ua/files/list/edition/ed\\_uvlpjxblbs.pdf](http://www.btsau.kiev.ua/files/list/edition/ed_uvlpjxblbs.pdf).
17. Заїчко, Н.В. Вплив розчинного фібрину на процеси зсідання крові та агрегації тромбоцитів / Н.В. Заїчко, Т.М. Чернишенко, Т.М. Платонова та ін. // Укр. біохім. журн. – 2006. – Т.78, №3. – С. 118-123.
18. Савчук, О.М. / О.М. Савчук, Є.М. Краснобрига, Т.М. Платонова та ін. // Лаб. Діагностика – 2002. – №2. – С. 50-54.
19. Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз // Современные представления о системе гемостаза / Г.Л. Волков, Т.Н. Платонова, А.Н. Савчук и др. – К.: Наукова думка, 2005. – С. 13-84.
20. Рубленко, М.В. Патогенетичні особливості запальної реакції у свиней при хірургічних хворобах та методи їх лікування : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня докт. вет. наук : спец. "Ветеринарна хірургія" / М.В. Рубленко. – Біла Церква, 2000. – 36 с.

### INFLUENCE OF PROCOAGULANT FACTORS OF THROMBOCYTES ON HEALING PURULENT WOUNDS AT DOGS USING DISAGGREGANTS

Rublenko M.V.

National Academy of Agrarian Science of Ukraine, Kyiv

Matvienko S.G.

Bila Cerkva National Agrarian University

*In this study shown results of haemostasiologic researches in a poor and rich blood plasma on platelets are presented at purulent wounds at dogs. It is shown importance platelets a component in a pathogeny of pyoinflammatory processes, namely development prokoaguljatsion the answer to activation primary haemostasis. It is established, that incorporation thiotriazoline or pentoxifylline in treatment of sharp inflammatory processes of soft fabrics at dogs promotes normalisation of indicators to a hemostasis and an acceleration of healing of wounds in earlier terms compared with use only "Laevosinum" ointment.*