

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ПАРАМЕТРОВ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПРИ ПАРВОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ПЛОТОЯДНЫХ

Е.С. Баруздина, Е.Н. Соболева, кандидат ветеринарных наук

Вологодская государственная молочно-хозяйственная академия имени Н.В. Верещагина,
160555, Вологда, с. Молочное, ул. Шмидта, 2
E-mail: ENSobol@yandex.ru

Дана оценка прогностической значимости параметров системы гемостаза у собак, больных парвовирусной инфекцией. Сравнивали результаты исследования крови погибших ($n=4$) и выживших собак ($n=11$) на 3-й и 5-й день болезни в возрасте от 2 до 6 месяцев между собой и с результатами исследования крови здоровых собак контрольной группы ($n=10$). На 3-й день болезни в качестве маркеров неблагоприятного прогноза можно выделить понижение количества тромбоцитов до $285,97 \pm 14,84 \times 10^9/\text{л}$, увеличение среднего объема тромбоцита до $8,5 \pm 1,7 \text{ фл}$, тромбокрит до $0,53 \pm 0,02\%$, суммирующего индекса агрегации тромбоцитов с индукторами агрегации АДФ до $131,67 \pm 9,28\%$ и ристомицином до $127,77 \pm 14,71\%$; уменьшение дезагрегации с индукторами агрегации АДФ до $1,03 \pm 1,03\%$ и ристомицином до $0,08 \pm 0,08\%$, увеличение количества фибриногена до $5,2 \pm 0,49 \text{ г/л}$ и растворимых фибрин-мономерных комплексов до $12,97 \pm 1,15 \text{ мг/100 мл}$ с понижением активности антитромбина до $105,3 \pm 3,16\%$. На 5-й день болезни с риском летального исхода связаны такие параметры, как прогрессирующее снижение количества тромбоцитов до $227 \pm 15,64 \times 10^9/\text{л}$ с уменьшением среднего объема тромбоцита до $5,5 \pm 1,2 \text{ фл}$, а также тромбокрит до $0,21 \pm 0,03\%$ с суммирующим индексом агрегации тромбоцитов с индукторами агрегации АДФ до $31,67 \pm 12,03\%$, с коллагеном – до $15,53 \pm 4,26\%$ и ристомицином – до $14,8 \pm 5,6\%$; дезагрегации – на 81% с АДФ, на 77% – с коллагеном и на $98,7\%$ – с ристомицином; увеличение протромбинового времени с $14,17 \pm 0,24$ до $18,5 \pm 2,9 \text{ с}$, тромбинового времени – с $9,07 \pm 0,58$ до $15,3 \pm 2,08 \text{ с}$ и активированного частичного тромбопластинового времени – с $18,03 \pm 1,54$ до $26,37 \pm 1,57 \text{ с}$, а также растворимых фибрин-мономерных комплексов до $17,3 \pm 1,17 \text{ мг/100 мл}$; уменьшение количества фибриногена до $2,73 \pm 0,89 \text{ г/л}$ и активности антитромбина до $88,63 \pm 14,93\%$.

PROGNOSTIC USEFULNESS OF CHANGES IN HEMOSTATIC PARAMETERS OF DOGS WITH PARVOVIRAL ENTERITIS

Baruzdina E.S., Soboleva E.N.

Vologda State Dairy Farming Academy named after N.V. Vereshchagin,
160555, Vologda, Molochnoye, ul. Schmidta, 2
E-mail: ENSobol@yandex.ru

The aim of the work was to study the prognostic usefulness of changes in hemostatic parameters of dogs with parvoviral enteritis. Compared the results of a study of the blood of the dead ($n = 4$) and the surviving dogs ($n = 11$) on days 3 and 5 of illness between 2 and 6 months of age among themselves and with the results of blood tests of healthy dogs in the control group ($n = 10$). On the 3rd day of the disease, we can identify as markers of an unfavorable prognosis a decrease in platelet count to $285,97 \pm 14,84 \times 10^9/\text{L}$, an increase in MPV to $8,5 \pm 1,7 \text{ fl}$ and PCT to $0,53 \pm 0,02\%$, an increase in SIAP with ADP to $131,67 \pm 9,28\%$ and ristomycin to $127,77 \pm 14,71\%$, a decrease in disaggregation with ADP to $1,03 \pm 1,03\%$ and ristomycin to $0,08 \pm 0,08\%$, an increase in the amount of fibrinogen to $5,2 \pm 0,49 \text{ g/l}$ and SFMC to $12,97 \pm 1,15 \text{ mg/100 ml}$ along with a decrease in the activity of antithrombin to $105,3 \pm 3,16\%$. On the 5th day of illness, such parameters as a progressive decrease in platelet count to $227 \pm 15,64 \times 10^9/\text{L}$ are associated with a decrease in the MPV to $5,5 \pm 1,2 \text{ fl}$ and PCT to $0,21 \pm 0,03\%$, a decrease in SIAP with ADP to $31,67 \pm 12,03\%$, collagen to $15,53 \pm 4,26\%$ and ristomycin to $14,8 \pm 5,6\%$, reduction of disaggregation with all inductors, lengthening of PT from $14,17 \pm 0,24$ to $18,5 \pm 2,9 \text{ sec.}$, TT from $9,07 \pm 0,58$ to $26,37 \pm 1,57 \text{ sec.}$ and APTT from $18,03 \pm 1,54$ to $26,37 \pm 1,57 \text{ sec.}$, increase in SFMC to $17,3 \pm 1,17 \text{ mg/100 ml}$, a decrease in fibrinogen to $2,73 \pm 0,89 \text{ g/l}$ and antithrombin activity to $88,63 \pm 14,93\%$.

Ключевые слова: плазменно-коагуляционный гемостаз, тромбоцитарный гемостаз, прогностические маркеры, собаки, парвовирусный энтерит

Key words: coagulation parameters, platelet hemostasis, prognostic markers, dogs, parvoviral enteritis

Парвовирусная инфекция плотоядных вызывается ДНК-содержащим вирусом, широко распространена и приводит к тяжелому, угрожающему жизни состоянию [1,2]. Основное патогенетическое проявление парвовирусной инфекции собак – индуцированная деструкция быстро делящихся клеток, включая клетки эпителия крипт кишечника, тимуса, лимфоузлов и клеток-предшественников костного мозга. Возникающая септицемия и эндотоксемия вызывают системный воспалительный процесс и гиперкоагуляцию, что приводит к мультиорганной дисфункции и смерти [3-5]. Системный воспалительный ответ организма зачастую связан с развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС) [6]. В литературе имеются данные, указывающие на наличие нарушений в системе гемостаза при парвовирусной инфекции у собак, в частности гиперкоагуляции [7,8]. Гемостазиологические параметры крови относительно

постоянны у здоровых животных, поэтому их измерение у больных может информировать врача об ответе пациента на лечение или позволит использовать эти показатели как индикаторы прогноза [9-12].

Методика. Исследования выполняли на базе факультета ветеринарной медицины и биотехнологий Вологодской государственной молочно-хозяйственной академии имени Н.В. Верещагина. Контрольную группу животных составляли клинически здоровые собаки в возрасте от 2 до 6 месяцев ($n=10$). В опытные группы вошли собаки того же возраста, больные парвовирусным энтеритом ($n=15$). Из них 4 щенка погибли и составили группу погибших собак, а 11 щенков выжили и составили группу выживших собак. Диагноз ставили с помощью клинического осмотра и выявления антигена парвовируса в фекалиях собак хроматографическим иммунохимическим методом с использованием одношагового экспресс-теста VetExpert CPV Ag. Собакам

опытных групп применяли стандартизованную терапию, включающую введение раствора Рингера-Локка 30-60 мл/кг/сут с целью регидратации, дезинтоксикации и восполнения электролитов, ампициллина 20-40 мг/кг каждые 8 ч внутривенно и цефтриаксона 50 мг/кг каждые 24 ч внутримышечно для профилактики бактериальной инфекции. Рвоту купировали с помощью подкожного введения маропитанта цитрата (Серения) в дозе 1 мг/10 кг каждые 24 ч первые 3-5 дней болезни. После купирования рвоты применяли Энтеросгель по 2-5 г 6 раз в сут перорально и диетический рацион Роял Канин Рекавери.

У животных опытных групп определяли гематологические и гемостатические показатели на 3-й и 5-й день болезни с момента появления клинических признаков. Уровень тромбокрита (РСТ) и среднего объема тромбоцита (MPV) определяли с помощью автоматического гематологического анализатора Exigo 17 (Boule Medical A.B., Швеция). Количество тромбоцитов подсчитывали вручную в мазке крови, окрашенной по Романовскому-Гимзе. Адгезивно-агрегационную активность тромбоцитов определяли количественным методом с применением фотоэлектроколориметра КФК-2 по Howard M.A. [13]. Суммирующий индекс агрегации тромбоцитов (СИАТ), скорость агрегации (СА) и индекс дезагрегации тромбоцитов (ИДТ) с индукторами агрегации – АДФ (концентрация 0,1 мг/мл), коллагеном (концентрация 20 мг/мл) и ристомидином (концентрация 15 мг/мл). Величину плазменно-коагуляционного гемостаза определяли на коагулометре Thrombostat производства Behnk Elektronik (Германия) с помощью следующих показателей: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ); протромбиновое время (ПВ); тромбиновое время (ТВ); количественный состав фибриногена и растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК, ортофенантролиновый тест) и активность антитромбина (акт. АТIII).

Полученные в ходе исследования результаты обработаны с помощью программного пакета Statistica 6.1. Значения полученных результатов представлены в виде средней величины и стандартной ошибки средней. Результаты исследования со значением вероятности допущения альфа-ошибки, равные либо менее 5% ($p \leq 0,05$), расценивали как статистически значимые. Сравнение независимых выборок проводили с помощью критерия Манна-Уитни, зависимых – с помощью критерия Вилкоксона.

Результаты и обсуждение. Количество тромбоцитов на 3-й день болезни составило $350,12 \pm 16,68 \times 10^9/\text{л}$ у выживших и $285,97 \pm 14,84 \times 10^9/\text{л}$ у погибших собак, что уже имеет существенные различия ($p=0,0017$), к 5-му дню в группе погибших собак отмечена тромбоцитопения ($227 \pm 15,64 \times 10^9/\text{л}$, $p=0,043$), которая обусловила значительные отличия от результатов группы выживших собак ($p=0,0015$), где количество тромбоцитов слегка увеличилось и составило $366,65 \pm 14,6 \times 10^9/\text{л}$, и от параметров контрольной группы ($p=0,0001$). Тромбокрит в группе выживших собак на 3-й день болезни составил $0,41 \pm 0,03\%$, на 5-й день – $0,36 \pm 0,05\%$, что не отличалось от результатов контрольной группы (рис. 1). Средний объем тромбоцитов на 3-й день болезни у выживших животных составил $6,6 \pm 1,5 \text{ fl}$, к 5-му дню этот показатель достоверно увеличился до $9,2 \pm 2 \text{ fl}$ ($p=0,0031$). В группе погибших собак тромбокрит на 3-й день болезни составил $0,53 \pm 0,02\%$, что достоверно ($p=0,0018$) отличалось от результатов контрольной

группы. На 5-й день заболевания уровень тромбокрита уменьшился до $0,21 \pm 0,03\%$ ($p=0,0012$), что существенно отличалось от результатов как контрольной группы ($p=0,015$), так и группы выживших собак ($p=0,015$). На 3-й день болезни у погибших животных средний объем тромбоцита увеличился до $8,5 \pm 1,7 \text{ fl}$ ($p=0,03$), к 5-му дню достоверно снизился до $5,5 \pm 1,2 \text{ fl}$ ($p=0,023$).

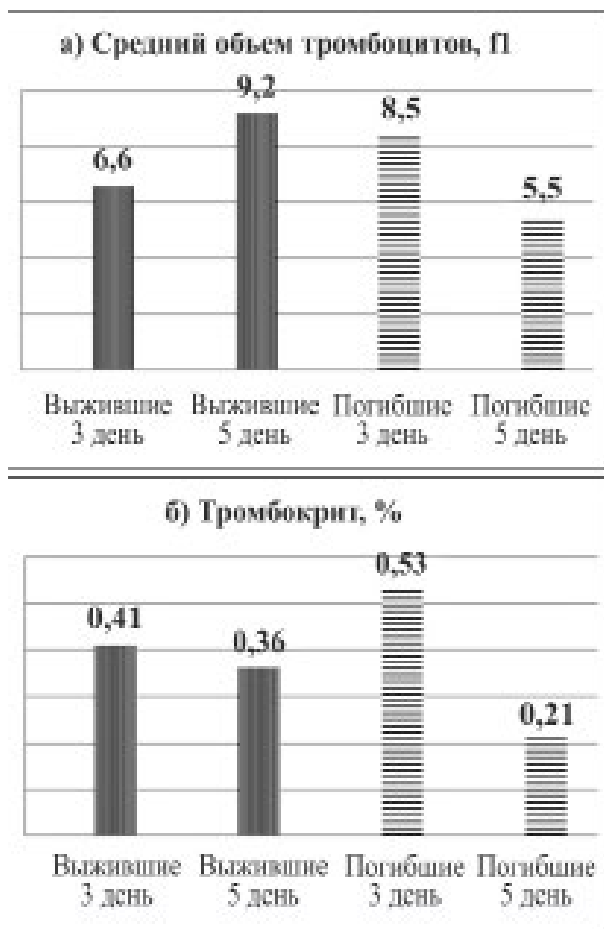


Рис. 1. Морфологические параметры тромбоцитов у погибших и выживших собак:
 а) – средний объем тромбоцитов, fl,
 б) – тромбокрит, %.

Функциональная активность тромбоцитов у животных исследуемых групп представлена в табл. 1. На 3-й день болезни агрегационные способности тромбоцитов были выше в группе погибших собак, на что указывает разница в СИАТ с АДФ ($p=0,005$) и ристомидином ($p=0,002$) и ИДТ с АДФ ($p=0,01$) и ристомидином ($p=0,02$).

На 5-й день в группе погибших собак существенно уменьшились агрегационные свойства тромбоцитов, что выражалось в снижении СИАТ с АДФ ($p=0,004$), коллагеном ($p=0,003$) и ристомидином ($p=0,004$), при этом в группе выживших собак эти параметры незначительно повышались.

В показателях плазменно-коагуляционного гемостаза (табл. 2) на 3-й день болезни в группе погибших собак наблюдали увеличение ПВ ($p=0,005$) и АЧТВ ($p=0,002$), уменьшение ТВ ($p=0,005$), повышение количества фибриногена ($p=0,01$) и РФМК ($p=0,005$) и снижение активности антитромбина ($p=0,005$) относительно группы выживших животных.

Табл. 1. Показатели тромбоцитарного гемостаза

Показатель	Контроль (n=10)	Выжившие (n=11)		Погибшие (n=4)	
		3-й день	5-й день	3-й день	5-й день
Агрегация с АДФ					
СИАТ, %	92,96 ± 10,23	77,46 ± 6,8	86,15 ± 7,34	131,67 ± 9,28	31,67 ± 12,03
СА, мин	0,01 ± 0,002	0,02 ± 0,006	0,01 ± 0,003	0,01 ± 0,005	0,02 ± 0,005
ИДТ, %	5,31 ± 1,19	7,94 ± 1,02	4,97 ± 1,49	1,03 ± 1,03	-1,1 ± 1,1
Агрегация с коллагеном					
СИАТ, %	114,01 ± 12,05	95,07 ± 7,83	102,48 ± 6,34	138,87 ± 20,00	15,53 ± 4,26
СА, мин	0,01 ± 0,003	0,0126 ± 0,003	0,02 ± 0,003	0,02 ± 0,005	0,0162 ± 0,001
ИДТ, %	7,15 ± 1,52	4,92 ± 1,06	4,74 ± 0,96	1,7 ± 0,90	1,73 ± 0,59
Агрегация с ристомидином					
СИАТ, %	110,69 ± 12,36	81,81 ± 4,95	95,04 ± 10,00	127,77 ± 14,71	14,8 ± 5,60
СА, мин	0,010 ± 0,002	0,015 ± 0,003	0,022 ± 0,008	0,008 ± 0,002	0,014 ± 0,007
ИДТ, %	5,75 ± 1,26	5,03 ± 0,87	4,08 ± 1,19	0,08 ± 0,08	-1,67 ± 1,79

Табл. 2. Показатели плазменного гемостаза

Показатель	Контроль (n=10)	Выжившие (n=11)		Погибшие (n=4)	
		3-й день	5-й день	3-й день	5-й день
ПВ, с	8,87 ± 0,75	11,41 ± 0,34	11,75 ± 0,17	14,17 ± 0,24	18,5 ± 2,9
ТВ, с	9,86 ± 0,21	11,97 ± 0,35	11,84 ± 0,25	9,07 ± 0,58	15,3 ± 2,08
Фибриноген, г/л	2,92 ± 0,30	3,31 ± 0,25	3,15 ± 0,19	5,20 ± 0,49	2,73 ± 0,89
АЧТВ, с	12,29 ± 0,94	13,84 ± 0,42	13,10 ± 0,22	18,03 ± 1,54	26,37 ± 1,50
РФМК, мг/100 мл	4,35 ± 0,28	5,82 ± 0,65	5,02 ± 0,42	12,97 ± 1,15	17,30 ± 1,17
Акт. АТШ, %	146,65 ± 4,30	122,39 ± 2,71	125,71 ± 2,54	105,3 ± 3,16	88,63 ± 14,93

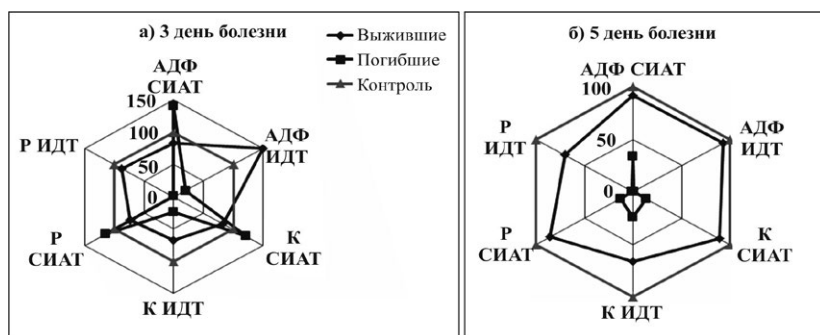


Рис. 2. Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз у погибших и выживших собак (показатели контрольной группы приняты за 100%): а) – на 3-й день болезни, б) – на 5-й день болезни.

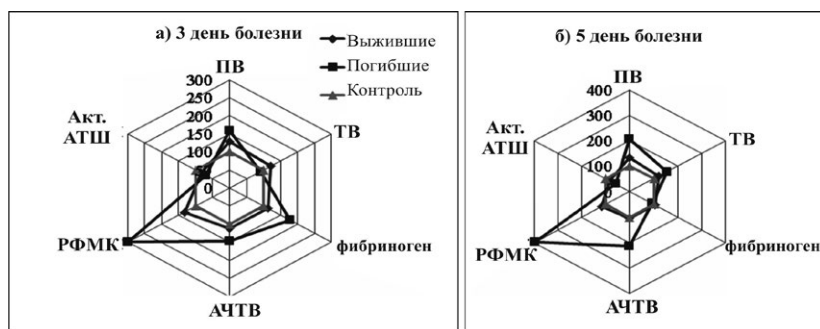


Рис. 3. Плазменно-коагуляционный гемостаз у погибших и выживших собак (показатели контрольной группы приняты за 100%): а) – на 3-й день болезни, б) – на 5-й день болезни.

На 5-й день болезни в группе погибших собак выявили увеличение ПВ ($p=0,005$), ТВ ($p=0,043$) и АЧТВ ($p=0,005$), высокое содержание РФМК ($p=0,002$) и низкую активность анти-тромбина ($p=0,005$), при этом относительно первоначальных значений достоверно увеличились ПВ, ТВ и АЧТВ, а также РФМК, уменьшилось количество фибриногена и активность анти-тромбина.

Для формирования наглядной картины гемостазиологических изменений у погибших и выживших собак провели анализ полученных результатов в динамике, для чего использовали относительные величины, при этом за 100% принимали значение показателей гемостаза у контрольной группы собак. Параметры сосудисто-тромбоцитарного гемостаза (рис. 2) в группе выживших собак на 3-й день болезни были незначительно ниже, а ИДТ с АДФ выше на 49%, чем в контрольной группе, но к 5-му дню болезни различий не наблюдали. В группе погибших собак на 3-й день заболевания агрегационная способность тромбоцитов повышалась на 41% с АДФ, на 21% с коллагеном и на 15% с ристомидином относительно результатов контрольной группы. При этом существенно снижались индексы дезагрегации: на 81% с АДФ, на 77% с коллагеном и на 98,7% с ристомидином.

На 5-й день болезни в группе погибших собак по сравнению с показателями контрольной группы резко снизились все величины агрегации тромбоцитов – СИАТ с АДФ на 66%, СИАТ с коллагеном и ристомидином на 87%. При этом дезагрегация под действием АДФ и ристомидина отсутствовала полностью, а дезагрегация с коллагеном уменьшилась на 87%.

На 3-й день болезни в группе выживших собак показатели плазменно-коагуляционного гемостаза (рис. 3) незначительно отличались от контрольной группы, за исключением увеличения ПВ на 28% и концентрации РФМК на 33%, тогда как в группе погибших собак изменения были более выражены – ПВ увеличилось на 59%, АЧТ – на 46%, фибриноген – на 78% и РФМК – на 198%, а также снизилась активность антитромбина на 29%.

К 5-му дню болезни коагуляционные показатели в группе выживших собак практически не отличались от контрольной группы, сохранилось только увеличенное на 32% ПВ. В группе погибших собак отмечены серьезные изменения – увеличение ПВ на 108%, ТВ – на 55%, АЧТВ – на 114%, РФМК – на 297%, вместе с понижением активности антитромбина на 40%.

Таким образом, изменения в параметрах крови при парвовирусной инфекции возникают у всех заболевших собак, но у некоторых животных эти изменения выражены сильнее, что к 5-му дню болезни приводит к летальному исходу. В группе выживших собак присутствуют гемостазиологические отклонения, но к 5-му дню заболевания они достигают уровня, присущего здоровым животным, за счет компенсаторных процессов. В группе погибших собак уже на 3-й день болезни присутствует тромбоцитопения вместе с повышением тромбоцитарной функции и устойчивости образованных агрегатов, количество фибриногена и РФМК увеличиваются вместе с понижением активности антитромбина. К 5-му дню болезни у этих животных не происходит улучшения – усугубляются морфологические изменения клеточного состава крови, снижается тромбоцитарная функция, достоверно увеличиваются ПВ, ТВ и АЧТВ, РФМК, уменьшаются уровень фибриногена и активность антитромбина, что свидетельствует о наличии лабораторных признаков синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Этот синдром с преобладанием сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза служит закономерным итогом генерализованного поражения стенок сосудов при первичном воздействии на тромбоциты различных инфекционных агентов. При этом обнажаются субэндотелиальные структуры, которые активируют тромбоциты и внутреннюю систему свертывания крови через контактный фактор XII (фактор Хагемана) [14]. Повреждение вирусами и их токсинами эндотелия и других слоев сосудистой стенки, клеток крови при парвовирусном энтерите ведет к активации свертывающей системы и ухудшению тканевого кровотока, что способствует развитию осложнений и увеличивает вероятность неблагоприятного исхода.

На 3-й день болезни в качестве маркеров неблагоприятного прогноза можно выделить понижение количества тромбоцитов до $285,97 \pm 14,84 \times 10^9/\text{л}$, увеличение среднего объема тромбоцита до $8,5 \pm 1,7 \text{ fl}$, тромбокрит – до $0,53 \pm 0,02\%$, СИАТ с АДФ – до $131,67 \pm 9,28\%$ и ристомиином – до $127,77 \pm 14,71\%$; снижение дезагрегации с АДФ до $1,03 \pm 1,03\%$ и ристомиином до $0,08 \pm 0,08\%$, увеличение количества фибриногена до $5,2 \pm 0,49 \text{ г/л}$ и РФМК до $12,97 \pm 1,15 \text{ мг/100 мл}$ вместе с понижением активности антитромбина до $105,3 \pm 3,16\%$. На 5-й день болезни с риском летального исхода связаны такие параметры, как прогрессирующее снижение количества тромбоцитов до $227 \pm 15,64 \times 10^9/\text{л}$ вместе с уменьшением среднего объема тромбоцита до $5,5 \pm 1,2 \text{ fl}$ и тромбокрита до $0,21 \pm 0,03\%$, уменьшение СИАТ с АДФ до $31,67 \pm 12,03\%$, с коллагеном – до $15,53 \pm 4,26\%$ и ристомиином – до $14,8 \pm 5,6\%$, а также дезагрегации на 81% с АДФ, на 77% – с коллагеном и на $98,7\%$ – с ристомиином, увеличение ПВ с $14,17 \pm 0,24$ до $18,5 \pm 2,9$ с, ТВ – с $9,07 \pm 0,58$ до $15,3 \pm 2,08$ с, АЧТВ – с $18,03 \pm 1,54$ с до $26,37 \pm 1,57$ с, РФМК – до $17,3 \pm 1,17 \text{ мг/100 мл}$, уменьшение фибриногена до $2,73 \pm 0,89 \text{ г/л}$ и активности антитромбина до $88,63 \pm 14,93\%$.

Литература.

1. Власов Н.А., Уласов В.И., Черняева И.С., Элизбашивили Э.И., Вахрамеева В.В., Васильев Д.А. Парвовирусы плотоядных и вызываемые ими болезни. – Ульяновск, 2000. – 35 с.
2. Houston D.M., Ribble C.S., Head L.L. Risk factors associated with parvovirus enteritis in dogs: 283 cases (1982-1991) // *J. Am. Vet. Med. Assoc.* – 1996. – 208(4). – P.542-546.
3. Сулимов А.А., Уласов В.И. Парвовирусные инфекции плотоядных // *Российский Ветеринарный Журнал. Мелкие Домашние Животные* – 2008. – №2. – С.40-45.
4. Mathios E., Mylonakis, Iris Kalli, Timoleon S. Rallis Canine parvoviral enteritis: an update on the clinical diagnosis, treatment, and prevention // *Veterinary Medicine: Research and Reports.* – 2016. – P.91-100.
5. Goddard A., Leisewitz A.L. Canine parvovirus // *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* – 2010. – №40(6). – P.1041-1053.
6. Gauthier V. Effects of Tetrastarch Administration on Hemostatic, Laboratory, and Hemodynamic Variables in Healthy Dogs and Dogs with Systemic Inflammation // *A Thesis presented to The University of Guelph. - Guelph, Ontario, Canada.* – 2013. – 164 pp.
7. Баруздина Е.С. Возрастные особенности плазменно-коагуляционного гемостаза у собак, больных парвовирусной инфекцией // *Актуальные вопросы ветеринарной биологии.* – 2018. – №2 (38). – С.4-10.
8. Otto C.M., Rieser T.M., Brooks M.B. Evidence of hypercoagulability in dogs with parvoviral enteritis // *J. Am. Vet. Med. Assoc.* – 2000. – №21(7). – P. 1500-1504.
9. Kocaturk M.S., Martinez O., Eralp A., Tvarijonaviciute J., Ceron Z., Yilmaz Prognostic value of serum acute phase proteins in dogs with parvoviral enteritis // *J. Small Anim. Pract.* – 2010. – №51(9). – P.478-483.
10. Goddard A., Leisewitz A.L., Christopher M.M., Duncan N.M., Becker P.J. Prognostic Usefulness of Blood Leukocyte Changes in Canine Parvoviral Enteritis // *Journal of Veterinary Internal Medicine.* – 2008. – №22(2). – P.309-316.
11. Schoeman J.P., Goddard A., Leisewitz A.L. Biomarkers in canine parvovirus enteritis // *N. Z. Vet. J.* – 2013. – №61(4). – P.217-222.
12. Баруздина Е.С., Ошуркова Ю.Л. Особенности функционирования системы гемостаза у здоровых собак в возрасте от двух до шести месяцев // *Актуальные вопросы ветеринарной биологии.* – 2016. – №3(31). – С.8-12.
13. Балуда В. П., Баркаган З. С., Гольдберг Е. Д. Лабораторные методы исследования системы гемостаза. – Томск, 1980. – 304 с.
14. Девяткин А. В. Клиническое значение нарушений микроциркуляции и гемореологии при гриппе и других острых респираторных вирусных инфекциях у больных с осложнениями и сопутствующими заболеваниями. – Дисс. ... д. мед. наук: 14.00.10. М., 2003. – 272 с.

Поступила в редакцию 30.10.18
После доработки 01.04.19
Принята к публикации 20.09.19