



УДК: 619:636.7:616-006.694:616.06:616.15-009.1

## СТАН СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ ЗА ТРАНСМІСИВНОЇ ВЕНЕРИЧНОЇ САРКОМИ СОБАК

**О. А. ДУБОВА**, кандидат ветеринарних наук, доцент кафедри внутрішніх хвороб тварин та фізіології

E-mail: oxdubova@gmail.com

**Д. В. ФЕЩЕНКО**, кандидат ветеринарних наук, доцент кафедри паразитології, ветеринарно-санітарної експертизи та зоогієни

E-mail: dolly-d@i.ua

**О. А. ЗГОЗИНСЬКА**, кандидат ветеринарних наук, доцент кафедри паразитології, ветеринарно-санітарної експертизи та зоогієни

E-mail: ksenya\_sss@ukr.net

**А. А. ДУБОВИЙ**, кандидат ветеринарних наук, доцент кафедри внутрішніх хвороб тварин та фізіології

E-mail: dubovyivhy@gmail.com

**Житомирський національний агроекологічний університет**

<https://doi.org/10.31548/bio2018.05.023>

У роботі представлені результати досліджень системи гемостазу за перебігу трансмісивної венеричної саркоми собак. Встановлено, що розвиток локальної злоякісної пухлини статевих органів, яка поширюється за статевих відносин тварин, втягує у патологічний процес весь організм через особливості свого росту та вплив продуктів життєдіяльності неоплазії на систему гемостазу, активуючи каскад згортання крові за внутрішнім механізмом. Розлади гемостазу розвиваються за патогенезом синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВЗ) – вторинного ускладнюючого процесу, що є загрозою порушення життєво важливих функцій організму за свого бурхливого розвитку. У хворих тварин синдром перебігає у підгострій формі. На стадії реєстрації клінічних ознак у вигляді пухлинних розростань, що нагадують «цвітну капусту», та кров'яних виділень гемостазіопатія перебуває у стадії коагулопатії споживання і визначає хитку рівновагу, за якою розпочинаються незворотні процеси. Критеріями діагностики є індикація продуктів деградації фібриногена/фібрин, розчинних фібрин-мономерних комплексів, гіпофібриногенемія, тромбоцитопенія, збільшення спонтанної агрегаційної здатності тромбоцитів та активності тромбоцитарного фактору 3, а різноспрямованість у коагуляційних тестах гемостазіограми визначають стадію процесу – коагулопатію споживання.

*Ключові слова:* трансмісивна венерична саркома, гемостазіопатія, синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові, коагулопатія споживання, продукти деградації фібриногена/фібрин, розчинні фібрин-мономерні комплекси, тромбоцитопенія, хитка рівновага



**Актуальність.** Трансмісивна венерична саркома собак є досить розповсюдженою проблемою у гінекології цих тварин. Вона спричиняє погіршення репродуктивної функції, приводить до інтоксикації організму, а за надзвичайного розростання може чинити механічні перепони для сечовипускання тощо. Особливої уваги фахівців ветеринарної медицини викликає значна тенденція до наростання інтенсивності захворюваності тварин, розвиток ускладнень та втягнення всього організму у патологічний процес. Вивчення особливостей розвитку ускладнень у наш час є одним з нагальних завдань гінекології собак з метою збереження як репродуктивної здатності тварин, так і їх здоров'я.

**Аналіз останніх досліджень та публікацій.** Трансмісивна венерична саркома (ТВС) собак – трансмісивна гістіоцитарна пухлина зовнішніх статевих органів собак та інших псових. Пухлинні клітини передаються між тваринами статевим шляхом.

Інфекційним агентом є самі пухлинні клітини, що генетично відмінні від клітин зараженої тварини [6–8]. Геном цих клітин спочатку був близький до геному псових, однак, у подальшому вони стали одноклітинними патогенами, що розмножуються нестатевим шляхом та передаються за статевого контакту [7].

ТВС є злоякісним утворенням. На відміну від інших таких новоутворень вона не має властивостей давати метастази. Проте хвора собака за лизання пухлини механічним шляхом може перенести її клітини на слизові оболонки порожнини рота, носа, очей. На сьогодні вірусна етіологія передачі венеричної саркоми не доведена. У силу того, що ТВС має певну контагіозність, то не є пухлиною в чистому вигляді. У той само час за проведення гістологічного дослідження [6, 7] для неї характерні усі ознаки злоякісної пухлини, що за своєю будовою належить до групи сарком альвеолярного типу.

За зовнішнім виглядом пухлина має вигляд «цвітної капусти». Локалізується на слизовій оболонці піхви, переддвер'я піхви, шийки матки.

За свого розвитку пухлина здійснює свій вплив на гомеостаз організму собаки. Зокрема, продукти її метаболізму є стимулюючими факторами, що сприяють розвитку значних змін у системі гемостазу [3–5], які включаються у патогенез і далі втягують увесь організм у патогенний процес.

За статистичними даними навчально-науково-виробничої клініки ветеринарної медицини Житомирського національного агроєкологічного університету венерична саркома у самок собак складає до 20 % від усієї гінекологічної патології.

Зв'язок розвитку пухлини зі станом системи гемостазу не вивчений.

**Мета дослідження** – виявлення та вивчення зрушень у системі гемостазу за перебігу ТВС, встановлення симптоматичного комплексу за клінічними та лабораторними показниками, його форми перебігу та стадійності.

**Матеріали і методи досліджень.** Матеріалом для досліджень слугувала кров від 25 самок собак, хворих на ТВС, які були пацієнтами навчально-науково-виробничої клініки ветеринарної медицини Житомирського національного агроєкологічного університету. Проводили гематологічне (уміст гемоглобіну, кількість формених елементів, швидкість осідання еритроцитів, гематокритна величина, спонтанна агрегаційна здатність тромбоцитів, спонтанна агрегаційна здатність еритроцитів), гемостазіологічне (показники коагулограми, продукти «паракоагуляції»), біохімічне (продукти деградації фібриногена/фібрина, кількість фібриногену) дослідження базовими уніфікованими методами [1, 2]. Еритроцитарні індекси розраховували, використовуючи IT-програму «Калькулятор показників червоної крові» (<https://yadi.sk/d/rdzMqId73He6xg>).



Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням пакету прикладних програм Statistica 13.3. Достовірність результатів оцінювали за t-критерієм Ст'юдента на 5 %-му довірчому рівні.

**Результати дослідження та їх обговорення.** У собак, хворих на ТВС, клінічним оглядом виявляли кров'янисті виділення зі статевої щілини, що й привертало увагу їх власників. Загальний стан і поведінка тварин особливо не змінювались, температура тіла, частота пульсу та дихання не перевищували фізіологічних меж, апетит трохи погіршувався. Під час сечовиділення спостерігались незвичайна поза і непокоєння тварин.

За вагінального дослідження виявляли гіперемію слизової оболонки переддвер'я піхви і піхви, шийки матки та наявність на них розростань, що нагадували «цвітну капусту». Інколи вони заповнювали весь просвіт піхви.

Лабораторним дослідженням крові виявлено зміни, наведені у таблицях 1 та 2.

Аналізуючи дані таблиці 1, слід зазначити, що в гематологічних показниках собак, хворих на венеричну саркому, виявлено достовірні тромбоцитопенію та збільшення спон-

танної агрегації тромбоцитів, які свідчать про тромбоутворення в мікроциркуляторному руслі та вихід тромбоцитів із циркуляції у тромби внаслідок споживання їх. Поряд із достовірним збільшенням умісту гемоглобіну в еритроциті та тенденцією до збільшення середнього об'єму еритроцитів, установили також тенденцію до збільшення колірного показнику, що на тлі зниження кількості еритроцитів свідчить про гемолітичний процес.

За показниками гемостазіограми (табл. 2) підтвердження порушення цілісності ендотелію та зростання його змочуваності є збільшення Z-потенціалу – різниці між негативним електростатичним зарядом інтими та позитивним зарядом поверхні тромбоциту. Відомо [3–5], що пошкодження ендотелію відіграє одну із провідних ролей у виникненні тромбоутворення.

Пошкодження стінки судин активує плазмовий каскад згортання крові. У собак, хворих на ТВС, гіперкоагуляцію виявлено у тестах спонтанного згортання крові ( $p < 0,5$ ), силіконового часу цільної крові ( $p < 0,001$ ), ЧТЧ а ЧТЧ ( $p < 0,001$ ). Подовження часу рекальцифікації безтромбоцитної плазми при підвищенні активності тромбо-

### 1. Гематологічні показники собак, хворих на венеричну саркому ( $n = 25$ , $M \pm m$ )

Показник	Хворі тварини $n = 25$	Здорові тварини $n = 40$
Гематокритна величина, л/л	$0,414 \pm 0,01$	$0,42 \pm 0,01$
Вміст гемоглобіну, г/л	$134,9 \pm 48,9$	$113,1 \pm 3,9$
Швидкість осідання еритроцитів, мм/год	$8,17 \pm 4,9$	$3,75 \pm 0,2$
Кількість еритроцитів, Т/л	$5,1 \pm 1,2$	$5,35 \pm 0,2$
Кількість лейкоцитів, Г/л	$12,6 \pm 2,4$	$11,8 \pm 0,5$
Кількість тромбоцитів, Г/л	$144,2 \pm 43,6$ ***	$287,8 \pm 12,3$
Колірний показник	$1,45 \pm 0,2$	$1,1 \pm 0,04$
Вміст гемоглобіну в еритроциті, пг	$30,1 \pm 4,1$ *	$21,7 \pm 0,8$
Середній об'єм еритроцитів, мкм <sup>3</sup>	$131,5 \pm 60,1$	$82,1 \pm 3,9$
Спонтанна агрегація еритроцитів, %	$35,8 \pm 18,4$	$29,0 \pm 1,8$
Спонтанна агрегація тромбоцитів, %	$53,1 \pm 12,7$ **	$18,7 \pm 1,1$

\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$


**2. Показники гемостазіограми собак, хворих на венеричну саркому (n = 25, M ± m)**

Показник	Хворі тварини n = 25	Здорові тварини n = 40
Спонтанне згортання крові, с	185 ± 31,5 *	256,4 ± 10,6
Рекальцифікація безтромб. плазми, с	351,0 ± 207,9	108,2 ± 7,5
Актив. каолін. час тромбоцит. плазми, с	69,1 ± 22,0	71,4 ± 3,0
Актив. каолін. час безтромб. плазми, с	169,3 ± 97,4	121,1 ± 4,8
Тромбоцитарний фактор 3 (ТФ-3), с	100,2 ± 10,5 ***	47,5 ± 4,5
Силіконовий час цільної крові, с	287,7 ± 48,9 ***	47,5 ± 4,5
Z-потенціал	0,65 ± 0,05 ***	0,29 ± 0,02
Протромбіновий індекс плазми, %	90,8 ± 7,8	91,2 ± 3,6
Тромбіновий індекс плазми, %	125,2 ± 27,8	89 ± 5,1
Частковий тромбопластиновий час (ЧТЧ), с	27,8 ± 5,4 ***	64,5 ± 3,8
Активованний частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ), с	22,2 ± 2,9 ***	48,5 ± 3,1
Ретракція згустку крові, %	57,9 ± 7,6	63,4 ± 2,3
Спонтанний фібриноліз, %	31,6 ± 10,7	20,6 ± 2,6
Еуглобуліновий лізис активований, хв.	10,3 ± 4,0	4,8 ± 0,6
Етаноловий тест (скринінг)	0,917 ± 0,09 ***	0,13 ± 0,04
Фосфатний тест (скринінг)	3,33 ± 0,23 ***	0,06 ± 0,01
Продукти деградації фібриногена /фібрин (ПДФ), г/л	0,27 ± 0,03 ***	0,093 ± 0,01
Активність фактору XIII, %	98,7 ± 19,8	109,0 ± 9,3
Фібриноген, г/л	1,7 ± 0,9	2,1 ± 0,12
Толерантність плазми до гепарину, с:		
0,6 од	>1800 ***	228,4 ± 14,8
1,4 од	>1800 ***	420,8 ± 30,4
2,0 од	>1800 ***	612,0 ± 41,8

\* p < 0,05; \*\* p < 0,01; \*\*\* p < 0,001

цитарного фактору 3 майже повністю виключає контактну фазу згортання, на що вказує від'ємна величина різниці між часом спонтанного згортання крові та рекальцифікації безтромбоцитної плазми.

Збільшення тромбінового індексу характеризує процес тромбінемії, що є провідною ланкою у патогенезі набуті гемостазіопатії – синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВЗ). Виходячи з отриманих даних, ми вважаємо, що у хворих на ТВС собак перебіг процесу

тромбіноутворення домінує за внутрішнім механізмом, що вказує на переважання стимуляторів фактору контакту XII Хагемана, які, ймовірно, являють собою продукти метаболізму та деструкції пухлини.

Показники фібринолітичної активності мають виражену тенденцію до різнобічного зрушення – збільшення спонтанного фібринолізу та зниження еуглобулінового лізису, але ці зміни недостовірні.

Зростання толерантності плазми до гепарину більше ніж 1800 секунд вказує на



підвищення антикоагулянтної активності, яке, можливо, відбувається за рахунок збільшення у циркуляції ендогенних антикоагулянтів, що являють собою змінені глобуліни плазми [3–5].

Продукти деградації фібриногена/фібрин (ПДФ) та розчинні фібрин-мономерні комплекси (РФМК) є свідченням вторинного фібринолізу і достовірно вищі у хворих собак, що є беззаперечним маркером набутої гемостазіопатії – синдрому ДВЗ [4, 5]. Поряд із цим спостерігається тенденція до гіпофібриногенемії, що також характерно для даної патології.

Визначення форми перебігу синдрому ДВЗ та його стадії характеризується зрушеннями у коагуляційних тестах. Різнострамованість таких є патогномонічною для II стадії процесу – коагулопатії споживання, що й встановлено нашими дослідженнями. Форма перебігу відповідає підгострій, а з клінічних ознак можна виділити лише кров'янисті виділення зі статевої щілини.

Поява клінічних ознак, що привернули увагу власників тварин, відбувається у стадії наростання інтенсивності процесу, оскільки характерні для пухлин тромбоцитоз та гіперфібриногенемія змінюються на тромбоцитопенію і гіпофібриногенемію, визначаючи споживання клітин та факторів про розвиток гемостазіопатії та тенденцію до незворотності [4]. Сам факт наявності такого ускладнення вказує на загрозу небезпечних для життя змін за дії будь-якого патологічного стимулу, сила якого перевищить захисні можливості організму.

### Висновки і перспективи

Трансмисивна венерична саркома як злоякісна пухлина завжди ускладнюється порушенням гемостазу у вигляді синдрому ДВЗ, який можна розглядати як ланку патогенезу перебігу пухлинного процесу.

Стимулом для розвитку ускладнення, очевидно, є продукти метаболізму пухлини, що активують згорання крові за внутрішнім каскадом.

Беззаперечними маркерами внутрішньосудинної коагуляції є достовірне ( $p < 0,001$ ) збільшення у плазмі крові рівню ПДФ та РФМК. Визначення насамперед цих маркерів у клініці доводить розвиток ускладнення і тому пропонується як ранній метод діагностики набутої гемостазіопатії – синдрому ДВЗ.

Підгострий перебіг синдрому ДВЗ визначається клінічно кров'янистими виділеннями і лабораторно різнобічними зрушеннями у гемостазіограмі, що свідчить про розвиток стадії коагулопатії споживання.

Наростання інтенсивності процесу споживання факторів гемостазу підтверджується розвитком тромбоцитопенії і гіпофібриногенемії та визначає тенденцію до незворотності процесу.

Перспективи подальших досліджень полягають у глибшому вивченні змін системи гемостазу за розвитку трансмісивної венеричної саркоми собак у динамічному аспекті і встановленні діагностичних критеріїв потенційної небезпеки розвитку незворотних процесів. Це також дозволить оптимізувати схему консервативної терапії ускладнення на різних етапах перебігу захворювання.

### Література

1. Дубова О. А., Сорока Н. М., Калиновський Г. М. Лабораторна діагностика набутих розладів системи гемостазу у собак: навч. посібник. Київ: Видавництво Національного аграрного університету, 2005. 83 с.
2. Спосіб прижиттєвої діагностики синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згорання крові у собак: пат. 9427 Україна: 7 А61В10/00, № u200503510, заявл. 14.04.2005; опубл. 15.09.2005, Бюл. № 9, 2005 р.



3. Baglin T. Disseminated intravascular coagulation: diagnosis and treatment. *BMJ*. 1996. Vol. 312, № 7032. P. 683–687. doi: 10.1136/bmj.312.7032.683
4. Carey M.J., Rodgers G.M. Disseminated intravascular coagulation: Clinical and laboratory aspects. *Amer. J. Hematol*. 1998. Vol. 59. P. 65–73. doi: 10.1002/(SICI)1096-8652(199809)59:1<65::AID-AJH13>3.0.CO;2-0
5. Hack C.E. Fibrinolysis in disseminated intravascular coagulation. *Semin. Thromb. Hemost.* 2001. Vol. 27, № 6. P. 633–638. doi: 10.1055/s-2001-18867.
6. Marcos R., Santos M., Marrinhas C. et al. Cutaneous transmissible venereal tumor without genital involvement in a prepubertal female dog. *Vet Clin Pathol* 2006. 35 (1): 106–109. doi: 10.1111/j.1939-165X.2006.tb00097.x
7. Murgia C., Pritchard J. K., Kim S. Y., et al. Clonal origin and evolution of a transmissible cancer. *Cell*. 2006; 126 (3); 477–487. doi: 10.1016/j.cell.2006.05.051
8. Noeme Sousa Rocha, Tália Missen Tremori, João Alexandre Matos Carneiro. Fine Needle Aspiration Cytology in the Diagnosis of Canine Cutaneous Transmissible Venereal Tumor Case Report. *Open Journal of Veterinary Medicine*. Vol.4, No.9(2014), Article ID:49548,6 pages. doi:10.4236/ojvm.2014.49024

## References

1. Dubova O. A., Soroka N. M., Kalynovskyi G. M. (2005). Laboratorna diahnozyka nabutykh rozladiv systemy hemostazu u sobak: navch. posibnyk [Laboratory diagnosis of acquired disorders of the hemostatic system in dogs]. Kyiv: National agrarian university. 83.
2. Soroka N. M., Dubova O. A. (2005). Method of in vivo diagnosis of disseminated intravascular coagulation syndrome in dogs. Patent of Ukraine for useful model. 7 A61B10/00. № 9427; declared 14.04.2005; published 15.09.2005, № 9.
3. Baglin T. (1996) Disseminated intravascular coagulation: diagnosis and treatment. *BMJ*. 312 (7032) : 683–687. doi: 10.1136/bmj.312.7032.683
4. Carey M.J., Rodgers G.M. (1998) Disseminated intravascular coagulation: Clinical and laboratory aspects. *Amer. J. Hematol*, 59 : 65–73. doi: 10.1002/(SICI)1096-8652(199809)59:1<65::AID-AJH13>3.0.CO;2-0
5. Hack C.E. (2001) Fibrinolysis in disseminated intravascular coagulation. *Semin. Thromb. Hemost.* 27 (6) : 633–638. doi: 10.1055/s-2001-18867.
6. Marcos R., Santos M., Marrinhas C. et al. (2006) Cutaneous transmissible venereal tumor without genital involvement in a prepubertal female dog. *Vet Clin Pathol*, 35 (1) : 106–109. doi: 10.1111/j.1939-165X.2006.tb00097.x
7. Murgia C., Pritchard J. K., Kim S. Y., et al. (2006) Clonal origin and evolution of a transmissible cancer. *Cell*; 126 (3) : 477–487. doi: 10.1016/j.cell.2006.05.051
8. Noeme Sousa Rocha, Tália Missen Tremori, João Alexandre Matos Carneiro. (2014) Fine Needle Aspiration Cytology in the Diagnosis of Canine Cutaneous Transmissible Venereal Tumor – Case Report. *Open Journal of Veterinary Medicine*, 4 (9), Article ID:49548,6 pages. doi:10.4236/ojvm.2014.49024

## SUMMARY

**O. A. Dubova, D. V. Feshchenko, O. A. Zgozinska, A. A. Dubovyi**. State of the hemostatic system in transmissible venereal sarcoma of dogs. *Biological Resources and Nature Management*. 2018. 10, № 5–6. P. 235–188. <https://doi.org/10.31548/bio2018.05.023>

*The paper presents the results of studies of the hemostatic system in the course of transmissible venereal sarcoma of dogs. It was found that the development of a local malignant tumor of the genitals, which spreads during sexual contacts of animals, draws the whole body into the pathological process due to the peculiarities of its growth and the influence of the products of neoplasia on the hemostasis system, activating the blood coagulation cascade by internal mechanism. Hemostatic disorders develop according to the pathogenesis of disseminated intravascular coagulation (DIC) syndrome, a secondary complicat-*





ing process that poses a threat to the vital functions of the body during its rapid development. In sick animal's syndrome occurs in subacute form. At the stage of registration of clinical signs in the form of tumor growths, which resemble "cauliflower", and blood secretions hemostasiopathy is in the stage of consumption coagulopathy and determines unstable equilibrium, after which irreversible processes begin. The diagnostic criteria are the indication of fibrinogen/fibrin degradation products, soluble fibrin-monomer complexes,

hypofibrinogenemia, thrombocytopenia, increase in spontaneous platelet aggregation ability and platelet factor 3 activity, and multidirection in coagulation tests of hemostasis determine the stage of the process – coagulopathy of consumption.

**Keywords:** transmissible venereal sarcoma, hemostasiogramma, disseminated intravascular coagulation, consumption coagulopathy, degradation products of fibrinogen/fibrin, soluble Fibrin-Monomer complexes, thrombocytopenia, unstable equilibrium

## АННОТАЦІЯ

О. А. Дубова, Д. В. Феценко, О. А. Згозинська, А. А. Дубовий. Состояние системы гемостаза при трансмиссивной венерической саркоме собак. Биоресурсы и природопользование. 2018. 10, № 5–6. Р. 235–188. <https://doi.org/10.31548/bio2018.05.023>

В работе представлены результаты исследований системы гемостаза при течении трансмиссивной венерической саркомы собак. Установлено, что развитие локальной злокачественной опухоли половых органов, которая распространяется при половых контактах животных, втягивает в патологический процесс весь организм из-за особенностей своего роста и влияния продуктов жизнедеятельности неоплазии на систему гемостаза, активизируя каскад свертывания крови по внутреннему механизму. Расстройства гемостаза развиваются по патогенезу синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС) – вторичного осложняющего процесса, который представляет угрозу нарушения жизненно важных функций организма при своем бурном развитии. У больных животных синдром протекает в подострой форме. На стадии регистрации клинических признаков в виде опухолевых разрастаний, которые напоминают «цветную капу-

сту», и кровяных выделений гемостазиопатия пребывает в стадии коагулопатии потребления и определяет нестойкое равновесие, после которого начинаются необратимые процессы. Критериями диагностики являются индикация продуктов деградации фибриногена/фибрина, растворимых фибрин-мономерных комплексов, гипофибриногенемия, тромбоцитопения, увеличение спонтанной агрегационной способности тромбоцитов и активности тромбоцитарного фактора 3, а разнонаправленность в коагуляционных тестах гемостазиограммы определяют стадию процесса – коагулопатию потребления.

**Ключевые слова:** трансмиссивная венерическая саркома, гемостазиопатия, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, коагулопатия потребления, продукты деградации фибриногена/фибрина, растворимые фибрин-мономерные комплексы, тромбоцитопения, нестойкое равновесие