

УДК 619:617.5:618.19–006:616–005.1–08:636.7

БІЛИЙ Д.Д., канд.вет. наук

Дніпропетровський державний аграрно-економічний університет

РУБЛЕНКО М.В., д-р. вет. наук, професор, академік НААН

Білоцерківський національний аграрний університет

МЕХАНІЗМИ ЗГОРТАННЯ КРОВІ У ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИЙ ПЕРІОД ЗА ПУХЛИН МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ В СОБАК

У статті описано порушення гемостазологічних механізмів після видалення неоплазій молочної залози у собак. У післяопераційний період зареєстровано достовірно значуще підвищення вмісту фібриногену, розчинного фібрину, активованого часткового тромбопластинового часу на тлі зниженої сумарної фібринолітичної активності. У більшому ступені коагулопатія була виражена за злоякісного ураження. Надалі протягом 14 діб констатували тенденцію до нормалізації у пацієнтів із доброякісними пухлинами молочної залози, за відсутності подібних змін у тварин зі злоякісними новоутвореннями.

Ключові слова: пухлини, молочна залоза, собаки, фібриноген, розчинний фібрин, активований частковий тромбопластиновий час, сумарна фібринолітична активність.

Постановка проблеми. На сьогодні особливий інтерес представляють перспективи лікарського впливу на систему згортання крові і фібринолізу та механізми, які підтримують її рідкий стан для профілактики післяопераційних ускладнень та розвитку вторинних пухлин [1].

Різка збільшення частоти онкологічних хвороб останнім часом, безуспішність сучасних методів комплексного лікування на пізніх стадіях розвитку онкопатології є стимулами до подальшого вивчення проблеми канцерогенезу. Актуальність проблем патогенезу за неоплазій молочної залози визначається тим, що навіть за виконання технічно досконалого оперативного втручання, застосування сучасної поліхіміотерапії, залишається високий ризик розвитку рецидивів захворювання [2].

У гуманній медицині накопичено певний експериментальний і клінічний матеріал, що свідчить про тісний корелятивний зв'язок між неоплазійною агресією і порушеннями у системі гемостазу та фібринолізу, що може відігравати ключову роль у патогенезі ускладнень. В останні роки, враховуючи, що своєчасна корекція відхилень у системі гемостазу дозволяє знизити їх кількість, зазначений зв'язок вивчається в онкології не тільки як теоретична проблема [3].

Актуальність досліджень в цьому напрямку у ветеринарній медицині зумовлена недостатністю та розрізненістю наявної інформації, яка у більшості випадків має описовий характер і стосується окремих клінічних випадків.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Виявлено, що за злоякісних новоутворень порушення механізмів згортання крові пов'язане зі здатністю неоплазійних клітин виробляти і секретувати прокоагулянти, знижувати фібринолітичну активність. Водночас протипухлинна терапія, зокрема і хірургічне втручання, значно збільшують ризик розвитку тромбоемболічних ускладнень [4].

Попередніми дослідженнями було встановлено, що перебіг пухлинного процесу супроводжується розвитком ДВЗ-синдрому, більш вираженому за злоякісних неоплазій. Зокрема,

у собак за пухлинних уражень молочної залози реєстрували підвищення вмісту фібриногену в 76,2 % випадків за злоякісного і 54,2 % – доброякісного процесу [5, 6].

Незважаючи на наявні публікації, які висвітлюють коагулопатії за пухлин у дрібних тварин, патогенез їх механізмів залишається недостатньо з'ясованим.

Мета дослідження – встановити особливості стану системи гемостазу і фібринолізу в післяопераційний період за пухлин молочної залози у собак.

Матеріал і методика дослідження. Вивчення клінічного стану та хірургічне втручання за пухлин молочної залози проводили в умовах кафедри хірургії і акушерства с.-г. тварин ДДАЕУ та державних лікарень ветеринарної медицини Бабушкінського та Жовтневого районів м. Дніпропетровська, дослідження проб крові – на кафедрі хірургії Білоцерківського НАУ.

Відбір проб крові та їх дослідження здійснювали на третю, сьому, десяту та чотирнадцяту добу післяопераційного періоду; концентрацію фібриногену – за В.О. Беліцер зі співавт. (1997), розчинного фібрину – за Т.В. Варецькою зі співавт. (1992), активований тромбопластиновий час – набором реактивів „SimkoLTD” (м. Львів): сумарну фібринолітичну активність – за Т. Astrup et S. Müllertz (1952) [7].

Результати дослідження та їх обговорення. Аналіз вмісту фібриногену (табл. 1) в післяопераційний період свідчить, що у разі використання загальноприйнятої методики екстирпації новоутворення молочної залози вміст фібриногену в усіх тварин знижувався на третю добу за

доброякісних пухлин – до $0,93 \pm 0,28$ г/л, а злюякісних – до $0,47 \pm 0,06$ г/л ($p < 0,01$). Через сім діб після видалення доброякісної неоплазії концентрація фібриногену дещо підвищувалась ($1,35 \pm 0,22$ г/л) і надалі коливалась приблизно на одному рівні (10 доба – $1,53 \pm 0,3$; 14 – $1,86 \pm 0,61$ г/л).

За злюякісних пухлин на сьому добу вміст фібриногену збільшувався до $0,91 \pm 0,09$ г/л, але на десяту він перевищував фізіологічні показники – $4,60 \pm 0,60$ г/л, знову знижуючись до $0,7 \pm 0,20$ г/л на 14 добу.

Необхідно відзначити достовірну різницю зазначеного показника у тварин з доброякісними та злюякісними показниками: у другому випадку на третю, сьому та чотирнадцяту добу концентрація фібриногену була статистично нижчою (відповідно $p < 0,01$ і $p < 0,05$), а на десяту – вищою ($p < 0,05$).

Таким чином, за доброякісних уражень молочної залози реєстрували динаміку до нормалізації рівня фібриногену, а через два тижні після втручання концентрація цього показника була наближена до показника в клінічно здорових тварин.

Таблиця 1 – Динаміка вмісту фібриногену після видалення пухлин молочної залози у собак (г/л)

Період спостереження, доба	Пухлини	
	доброякісні	злюякісні
3	$0,93 \pm 0,28^*$	$0,47 \pm 0,06$
7	$1,35 \pm 0,22^*$	$0,91 \pm 0,09$
10	$1,53 \pm 0,3^{**}$	$4,60 \pm 0,60$
14	$1,86 \pm 0,61^{**}$	$0,7 \pm 0,20$

Примітка. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$

За проведення оперативного втручання за загальноприйнятою методикою у собак з доброякісними пухлинами на 3-тю добу рівень розчинного фібрину (табл. 2) залишався підвищеним ($8,34 \pm 0,28$), знижуючись надалі до $3,72 \pm 0,98$ на 7, $3,65 \pm 0,37$ – 10 та $3,56 \pm 0,4$ мг/100 мл на 14 добу.

За злюякісних новоутворень на 3-тю добу після хірургічного втручання вміст розчинного фібрину становив $9,73 \pm 0,15$ мг/100 мл, знижуючись на 7-му до $7,2 \pm 0,63$ із наступним збільшенням до $16,35 \pm 0,73$ на 10-ту та до $33,18 \pm 2,26$ мг/100 мл на 14 добу.

Таким чином, за застосування загальноприйнятої методики екстирпації пухлин молочної залози відновлення фізіологічних показників концентрації не відбувалось, хоча через 14 діб після хірургічного втручання за доброякісних неоплазій рівень цього показника наближався до нормативних даних ($0-1$ мг/100 мл), а за злюякісних значно їх перевищував.

Таблиця 2 – Концентрація розчинного фібрину в післяопераційний період за пухлин молочної залози у собак (мг/100 мл)

Період спостереження, доба	Новоутворення	
	доброякісні	злюякісні
3	$8,34 \pm 0,28$	$9,73 \pm 0,15$
7	$3,72 \pm 0,98^*$	$7,2 \pm 0,63$
10	$3,65 \pm 0,37^{**}$	$16,35 \pm 0,73$
14	$3,56 \pm 0,4^{**}$	$33,18 \pm 2,26$

Примітка. * – $p < 0,01$

Після хірургічного втручання у разі пухлин молочної залози у собак протягом всього періоду спостереження реєстрували скорочення активованого часткового тромбoplastинового часу за наявності статистично достовірної різниці між показниками у тварин з доброякісними та злюякісними неоплазіями (табл. 3). Вони відповідно становили: на 3-тю добу – $24,46 \pm 4,52$ і $16,02 \pm 1,00$ с; 10-ту – $21,69 \pm 2,41$ і $14,34 \pm 1,85$ с; 14-ту – $24,32 \pm 3,39$ і $34,05 \pm 0,99$ с.

Таблиця 3 – Показники активованого часткового тромбoplastинового часу після екстирпації неоплазій молочної залози у собак (с)

Період спостереження, доба	Неоплазії	
	доброякісні	злюякісні
3	$24,46 \pm 4,52^*$	$16,02 \pm 1,00$
7	$20,86 \pm 0,29$	$20,38 \pm 1,21$
10	$21,69 \pm 2,41^*$	$14,34 \pm 1,85$
14	$24,32 \pm 3,39^{**}$	$34,05 \pm 0,99$

Примітка. * – $p < 0,01$; ** – $p < 0,05$.

Аналіз отриманих результатів вказує на відсутність його істотного скорочення у період 3- та 10-ї доби як свідчення гіперкоагуляції та продовження на 14-ту як підтвердження виснаження системи гемостазу.

Упродовж 14 діб післяопераційного періоду сумарна фібринолітична активність (табл. 4) за злоякісних новоутворень суттєвих змін не зазнавала, знаходячись на достатньо низькому рівні (коливання складала $326,43 \pm 21,54 - 346,19 \pm 15,32 \text{ мм}^3$), за винятком 7-ї доби, яка характеризувалась вірогідно вищим рівнем порівняно із 3 та 10 добами. За доброякісного ураження молочної залози на 3-й день реєстрували зниження активності цього показника із подальшим підвищенням на 7-му добу.

Отже, не було виявлено достовірної різниці між показниками сумарної фібринолітичної активності за пухлин молочної залози залежно від типу неоплазій – вона була знижена стосовно показників клінічно здорових тварин, коливалась на доопераційному рівні, без тенденції до нормалізації.

Таблиця 4 – Сумарна фібринолітична активність після хірургічного втручання за неоплазій молочної залози у собак (мм^3)

Період спостереження, доба	Пухлини	
	доброякісні	злоякісні
До операції	$439,28 \pm 79,22$	$340,19 \pm 80,02$
3	$337,67 \pm 20,65$	$343,43 \pm 26,39$
7	$415,3 \pm 7,12$	$401,30 \pm 14,16$
10	$388,29 \pm 17,41$	$326,43 \pm 21,54$
14	$375,25 \pm 21,56$	$346,19 \pm 15,32$

Отримані результати узгоджуються з даними [Marconato L. et al. \(2009\) \[8\]](#), згідно з якими, за карциноми молочної залози у собак у 21 % випадків діагностували коагулопатію, причому, незважаючи на проведене хірургічне втручання, у таких тварин середня тривалість життя була меншою порівняно із собаками без патології системи гемостазу, а також із [Vilara Saavedra P. et al. \(2011\) \[9\]](#), які за пухлинного ураження реєстрували гіперкоагуляцію у 46 % пацієнтів.

Таким чином, результати досліджень показали, що протягом першого тижня після оперативного видалення новоутворень молочної залози значно порушується рівновага між згортальною та фібринолітичною системами. Активність протизгортальних факторів крові залишається на низькому рівні на тлі посилення механізмів згортання, що призводить до гіперкоагуляції.

Базуючись на отриманих результатах, можна стверджувати про важливість оцінки гемостазологічного статусу за пухлин молочної залози у собак. Крім того, слід вказати на можливість її практичного використання для зменшення ймовірності метастазування та профілактики подальшого розповсюдження пухлинних клітин, насамперед у тварин старшої вікової групи, у яких проведення хімотерапії має певні складнощі. Проведення хімотерапії посилює коагуляційні процеси, що також спричинює необхідність корекції системи гемостазу.

Висновки. 1. Проведення хірургічного втручання за новоутворень молочної залози посилює функціональні порушення механізмів згортання крові, які проявляються гіперфібриногенемією, збільшеним рівнем розчинного фібрину, подовженням активованого часткового тромбoplastинного часу та пригніченням фібринолітичної активності.

2. Післяопераційний період характеризується за доброякісного ураження – тенденцією до нормалізації, у разі злоякісного – вираженою коагулопатією протягом післяопераційного періоду.

3. Порушення функціонування механізмів системи гемостазу у собак із пухлинами молочної залози свідчить про високий ризик розвитку гемокоагуляційних ускладнень та потребує проведення у післяопераційний період направлених профілактичних заходів.

У подальшій перспективі гемостазологічний профіль доповнює перелік діагностичних і прогностичних факторів за неоплазій молочної залози, що дозволяє провести об'єктивну оцінку особливостей перебігу неоплазійного процесу.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Смирнов О.Н. Влияние мексидола на показатели гемостаза у больных раком молочной железы в процессе цитостатической терапии / О.Н. Смирнов, Л.В. Курашвили, В.Э. Олейников, Ю.В. Булавкин, Е.Н. Тумаева // Российский онкологический журнал. – 2004. – № 1. – С. 37–40.
2. Maiolo A. Hemostasis and cancer induce the expression of tissue factor-like procoagulant activity on endothelial cells / A. Maiolo, A. Tua, G. Grignani // Hematologica. – 2002. – Vol. 87. – P. 624–628.
3. Mitchell W.H. Coagulation problems in patient with cancer / W.H. Mitchell, B.J. Parson, J. Althaus // Journal of Surgical Oncology. – 2006. – V. 13. – P. 323–327.
4. Caine G.J. The hypercoagulable state of malignancy: pathogenesis and current debate / G.J. Caine, P.S. Stonelake, G.Y. Lip, S.T. Kehoe // Neoplasia. – 2002. – Vol. 4(6). – P. 465–473.
5. Білий Д.Д. Фібриноген у комплексній оцінці неоплазійного процесу за пухлин молочної залози у собак / Д.Д. Білий, В.С. Шаганенко // Наук. вісник ЛНУВМБТ ім. С.З. Гжицького. – Львів, 2013. – Т.15, № 3 (57). – Ч. 1. – С. 40–44.
6. Бельї Д.Д. Гемостазиологіческая реакция после экстирпации злокачественных опухолей молочной железы у собак / Д.Д. Бельї, М.В. Рубленко, В.С. Шаганенко // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. – 2013. – № 3. – С. 20–22.

7. Рубленко М.В. Дослідження гемостазу / Методи клінічної лабораторної діагностики / [В.І. Левченко, В.І. Головаха, І.П. Кондрахін та ін.]; за ред. В.І. Левченка. – К.: Аграрна освіта, 2010. – С. 271–292.
8. [Marconato L.](#) Prognostic factors for dogs with mammary inflammatory carcinoma: 43 cases (2003-2008) / [L. [Marconato](#), G. [Romanelli](#), D. [Stefanello](#), C. [Giacoboni](#), U. [Bonfanti](#), G. [Bettini](#), R. [Finotello](#), S. [Verganti](#), P. [Valenti](#), L. [Ciaramella](#), E. [Zini](#)] // [J. Am. Vet. Med. Assoc.](#) – 2009. – V. 15. – P. 967–972.
9. Hemostatic abnormalities in dogs with carcinoma: a thrombo-elastographic characterization of hyper coagulability / [P. Vilar Saavedra, A. Lara García, S. Zaldívar López, G. Couto] // *Vet. J.* – 2011. – V. 190(2). – P. 78–83.

Механизмы сворачивания крови в послеоперационный период при опухолях молочной железы у собак

Д.Д. Белый, М.В. Рубленко

В статье описано нарушение гемостазиологических механизмов после удаления неоплазий молочной железы у собак. В послеоперационный период зарегистрировано достоверно значимое повышение содержания фибриногена, растворимого фибрина, активированного частичного тромбопластинового времени на фоне сниженной суммарной фибринолитической активности. В большей степени коагулопатия была выражена при злокачественном поражении. В дальнейшем, на протяжении 14 суток, констатировали тенденцию к нормализации показателей у пациентов с доброкачественными опухолями молочной железы при отсутствии подобных изменений у животных со злокачественными новообразованиями.

Ключевые слова: опухоли, молочная железа, собаки, фибриноген, растворимый фибрин, активированное частичное тромбопластиновое время, суммарная фибринолитическая активность.