

ХІРУРГІЯ, АНЕСТЕЗІОЛОГІЯ, ОРТОПЕДІЯ, ТРАВМАТОЛОГІЯ, ОФТАЛЬМОЛОГІЯ

УДК 619.617:616-006:636.7

ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ ЗА ЛІКУВАННЯ НОВОУТВОРЕНЬ (ОГЛЯДОВА ІНФОРМАЦІЯ)

Білий Д.Д., к.вет.н., доцент, DmDmBeliv@mail.ru

Дніпропетровський державний аграрний університет, м. Дніпропетровськ

Анотація. Наведено результати досліджень щодо впливу різних методів лікування новоутворень у собак на показники системи гемостазу. Їх аналіз свідчить про те, що як консервативна терапія, так і оперативне втручання спричиняє виражені зрушення, які проявляються активацією механізмів згортання крові.

Ключові слова: новоутворення, собаки, коагулопатія, хіміотерапія, екстирпація.

Ризик виникнення тромбоемболічних захворювань є досить суттєвим, тому у більшості випадків необхідно проводити профілактичну антитромбічну терапію. Значно збільшують ризик даних ускладнень хіміо- та гормонотерапія, особливо при застосуванні венозних катетерів, що підтверджено дослідженнями при лікуванні «Тамоксифеном» за новоутворень молочної залози. При цьому патогенетичні механізми є досить складними, але слід звертати увагу на те, що безпосередню причину венозного тромбозу можна профілактувати введенням низьких доз антикоагулянтів (гепарину) [36].

Патогенез тромбозу, індукованого хіміотерапією обґрунтовано не до кінця, але, ймовірно, всього, він включає декілька механізмів: вивільнення прокоагулянтів і цитокінів пухлинними клітинами, пошкодженнями цитостатичними препаратами; пошкодження ендотелію судин при хіміотерапії (при цьому знижується рівень простагліну, тромбомодуліну і тканевого активатора плазміногену, може також кількісно або якісно порушуватись синтез фактору Віллебранта, що спричиняє підвищення тромботичного потенціалу ендотелію); зниження вмісту природних антикоагулянтів (антитромбіну III, протеїнів C і S внаслідок гепатотоксичності; зниження фібринолітичної активності; можлива пряма активація тромбоцитів) [6, 20, 21].

На експериментальній моделі у собак доведено, що при застосуванні внутрішньовенних катетерів відбувається місцеве значне подовшення часткового тромбoplastинового часу, збільшення вмісту тромбіну і фібриногену, а нормалізація фібринолітичного стану може бути досягнута при використанні високих доз тромболітичних агентів (від 20000 до 50000 МО / кг), хоча введенням стрептокінази (27000 - 200000 МО) і урокінази (150000 до 300000 МО) не вдається відновити кровотік [15].

Оцінка ряду факторів у кожному конкретному випадку онкозахворювання представляє практичний інтерес у плані підбору відповідної допоміжної антикоагуляційної терапії, включаючи вже апробовані низькомолекулярні гепарини [1].

Тривала терапія низькомолекулярним гепарином є стандартним методом терапії венозних тромбоемболій. Також ряд експериментальних досліджень і клінічних випробувань вказує на доцільність включення даного препарату до схем лікування пацієнтів із злоякісними неоплазіями [19].

Дія гепарину зводиться до зв'язування антитромбіну III, приводячи до нейтралізації сироваточних протеаз XIIa, XIa і тромбіну, а також безпосереднього впливу на тромбоцити. Авторами показано, що орально призначений гепарин швидше використовується ендотелієм, спричиняє мінімальні зміни коагуляційних параметрів, тому даний шлях введення вони вважають найменш агресивним і найбільш ефективним [42].

Всі комплекси гепарину володіють антикоагуляторною дією, спричиняючи деполімеризуючу дію на фібрин-мономер, тобто блокують утворення згустків фібрину, нейтралізуючи стабілізацію фібрину фактором XIII. Важливою властивістю цих комплексних сполук є їх літична дія на агрегати нестабілізованого фібрину. Авторами доведено, що комплекс гепарину носить неензимний характер [2].

Для включення у схеми лікування онкохворих запропоновано препарат «Варфарин», механізм дії якого пов'язаний із протизгортальним впливом на організм через II, VII, IX і X фактори коагуляції, опосередковано знижуючи виживання пухлинних клітин та їх ендотеліальну адгезію [27].

Застосування гепарину за ДВЗ-синдрому при пухлинах зумовлює зменшення концентрації фібриногену, кількості тромбоцитів, фактору V і антитромбіної активності [29, 31].

Більш виражений ефект отримано при підшкірному введенні у порівнянні із внутрішньом'язовим або внутрішньовенним ін'єктуванням [18].

Окремі дослідники вказують на виражений вплив гепарину на антитромбоцитарну активність і практично відсутність дії на тромбоцити [30].

Застосування «Доксорубіцину» при метастатичному ураженні легенів у собак зменшує їх розмір у 2,2 – 3 рази, комбінація зазначеного препарату із «Гепарином» - у 8 разів. При цьому зменшувалась кількість тварин, у яких діагностували метастатичні вогнища. Включення «Доксорубіцину» до комплексної схеми лікування знижувало концентрацію тромбоцитів і нормалізувало тромбоутворюючу властивість судинної стінки [23].

Запропонований для використання при пухлинах препарат «Варварин» забезпечує отримання позитивного ефекту, зменшуючи продукцію активаторів фактору X і макрофагів тканинного фактору. «Каудамін» виявився не ефективним для лікування тромбозів у онкохворих. При промієлоцитарному лейкозі, який супроводжується фібринацією внаслідок ДВЗ-синдрому, а також системного фібринолізу доцільним є застосування комбінації амінокапронової кислоти і гепаринотерапії, які знижують активність альфа-2 антиплазміну [33].

Комплексна терапія при лімфомі у собак, яка включала «Вінкрестин», «L-аспарагіназу», «Преднізолон», «Циклофосфамід» та «Доксорубіцин» призводила до регресу пухлини, але у деяких тварин констатували ускладнення, які проявлялись погіршенням загального стану, кровоточивістю, жовтушністю, гіперурикемією, азотемією і ознаками дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові [32].

При призначення за гістоцитарної саркоми собак 1-(2-хлороетил)-3-циклогексил-1-нітросуреази (CCNU) у дозі 90 мг/м² отримано позитивну відповідь в 46 % пацієнтів із вираженими змінами показників системи гемостазу та середній термін виживання більше 433 днів за наявності ускладнень у 3 тварин із 56 [43].

Введення аспірину, який рекомендований для комплексного лікування неоплазій у дозі 5 – 10 мг/кг не спричиняє вираженого впливу на функцію тромбоцитів. В той же час застосування кліпідогрелю призвів до значного гальмування функції тромбоцитів [10, 40].

Лікування нормальних і пухлинних клітин шляхом одноразового введення сериновими протеазами підшлункової залози, трипсином і хімотрипсином призводить до залежності від дози відповіді з їх боку, яка проявляється спочатку прискоренням, а потім уповільненням рухливості. Базуючись на отриманих результатах, автори припускають, що протеази впливають на різні моделі міграції нормальних і змінених пухлинних клітин за посередництва протеаз-активованих рецепторів, призводячи до перебудови неоплазійних і стромальних клітин мікрооточення новоутворення, що можна використовувати з метою гальмування прогресування і метастазування злоякісної тканини [13].

Оцінка морфологічних змін у собак при застосуванні у якості протипухлинної терапії 9-(2'-гідроксietіламіно)-4-метил-1-нітроакрідину (C-1748) шляхом внутрішньовенного введення у дозі 0,16 – 4,6 мг/кг свідчить про зниження концентрації тромбоцитів і лейкоцитів, рівень вираженості якого аналогічний використанню інших хімотерапевтичних препаратів [7].

Застосування хімотерапевтичного протоколу («Кармустін» + «Вінкрестин» + «Преднізолон») за багатоцентричної злоякісної лімфосаркоми у собак забезпечило в 87,5 % випадків повну ремісію пухлини, отримання медіанної виживаємості 224 дні, середній період ремісії 183 доби при відсутності виражених змін вмісту тромбоцитів [35].

Визначення рівня білків гострої фази, що утворюються під впливом цитокинами за новоутворень при проведенні хімотерапії за лімфоми собак доводить відсутність статистично достовірних змін церулоплазміну [28].

Вивчення впливу про-урокінази, яка володіє високою специфічністю до кров'яного згустку, за тромбозу стегнової артерії у собак з метою його лізису, при введенні її у загальній дозі 80000 ОД/кг, свідчить про те, що оптимальним є режим, коли 50 % препарату задається орально, а 50 % -

ін'єктується внутрішньовенно. В даному випадку зазначений препарат не викликає зрушень основних факторів системи гемостазу [9].

Призначення циклічної комбінованої хіміотерапії, до протоколу якої включені «Аспаргіназа», «Вінкристин», «Доксорубіцин», «Преднізолон» за злоякісної лімфоми у собак супроводжувалось значним підвищенням концентрації тромбоцитів з 21000 до 349000/мкл на протязі другого тижня лікування з подальшим зниженням даного показника на четвертий тиждень ($P < 0,0001$). Незважаючи на виражені зміни функцій тромбоцитів (час капілярної кровотечі, максимальна агрегація тощо), не було встановлено залежності зазначеної картини з хіміотерапевтичним протоколом [12].

Введення «Вінкристину» у дозі $0,5 \text{ мг/м}^2$ собакам із лімфомою у меншому ступені впливало схильність тромбоцитів до агрегації, ніж при застосуванні аденозину діфосфату ($P=0,03$), арахідонової кислоти ($P=0,03$) та колагену ($P=0,04$) [17].

Концентрація антитромбіну III за лімфом у собак при введенні L-аспарагінази в дозі 10000 ОД/м² поверхні тіла була достовірно нижчою за фізіологічну норму до ін'єктування та на 2 і 7 день лікування. Також реєстрували виражене подовження протромбінового часу на 7 день і зниження рівня тромбоцитів на 2 добу після початку терапії [37].

«Терафтал-Ліо», який рекомендований у поєднанні із аскорбіновою кислотою для бінарної каталітичної терапії пухлин викликає токсичну дозозалежну дію на систему гемостазу. При введенні тваринам в максимальних і високих токсичних дозах розвивається гострий ДВЗ-синдром з повною незгортаємістю крові, різким подовженням активованого часткового тромбопластичного часу, відсутністю фібриногену, різким збільшенням продуктів деградації фібриногену, Д-димеру і падінням кількості тромбоцитів. Ін'єктування зазначеного препарату у дозі, адекватній за токсичністю рекомендованій дозі не виявлено впливу на систему гемостазу [4].

Комбіноване лікування «Гемцитабіном» (800 мг/м^2) і «Піроксикамом» ($0,3 \text{ мг/кг}$) собак за перехідноклітинної карциноми сечового міхура значно поліпшувало загальний стан, не спричиняючи впливу на концентрацію тромбоцитів [26].

Застосування низькомолекулярного гепарину «Клексан» з високим ступенем достовірності знижує інтенсивність хронічного внутрішньосудинного згортання крові у онкологічних пацієнтів. Препарат спричиняє позитивний вплив як плазменний, так і на тромбоцитарний ланцюг гемостазу, що знаходить відображення на клінічних показниках розвитку тромботичних ускладнень. Так, якщо у дослідних групах частота їх розвитку знаходилась на достатньо низькому рівні, то у пацієнтів, яким застосовували низькофрагментарний гепарин і контрольних відмічено відповідно 4- та 7-разове збільшення даних показників [5].

Застосування у онкохворих собак препарату G-90, до складу якого входить гомогенат тканин дощового черв'яка і протеолітичні ферменти P I і P II гальмує утворення тромбів у судинному руслі [38].

Радіаційна терапія зменшує утворення тромбоцитів, особливо при включенні у процес кісткового мозку, тому оцінка виду злоякісного ураження, збір анамнезу та аналіз стану організму відіграють важливу роль при призначенні даного виду лікування [14].

Дослідження гемостазіологічного профілю в до- та післяопераційний період за новоутворень вказують те, що масивна крововтрата включає передусім ушкодження компонентів системи тромбоцитів, що призводить до тромбоцитопенії, значному зниженню агрегаційної здатності даних клітин, збільшуючи кровотечу з невеликих судин [24].

При оперативному видаленні пухлин не встановлена кореляція між об'ємом крововтрати та станом системи гемостазу. Під час проведення втручання збільшення обсягу крововтрати було пов'язано із травматичністю самої операції, коагуляційні кровотечі мають вторинний характер. Достатньо швидко розвивається гострий і підгострий синдром, які характеризуються помірним посиленням фібринолізу у вигляді гемодилуційної коагулопатії із переважанням зниження вмісту тромбоцитів та порушення їх функцій [25].

Дослідження гемостазіологічного профілю у пацієнтів із злоякісними новоутвореннями свідчать, що під час операції зміни функціонального стану зводились до двох типів гемокоагуляції (гіпо- і гіпрекоагуляційних) у відповідь на хірургічну травму і втрату крові, що дозволило провести корегуючу терапію виявлених порушень та досягти стабілізації показників системи гемостазу вже на третій день після втручання [41].

При проведенні оперативного втручання за новоутворень у собак внаслідок кровотечі можливий розвиток дефіцитної коагулопатії споживання, яка характеризується зниженням функції коагуляційних чинників, особливо фібриногену і тромбоцитів, а також погіршується їх додатковою втратою. Поява коагулопатії споживання призводить до несприятливого прогнозу [8].

Кровотечі у пацієнтів із злоякісними неоплазіями пов'язані з коагуляційними дефектами, тромбоцитопенією, дисфункцією тромбоцитів тощо [11].

Ефект при хірургічному втручанні залежить від виду маніпуляції, яка виконувалась. Повна екстирпація нормалізує коагуляційний статус, тоді як часткова резекція не спричиняє подібний ефект. На моделі пухлини у щурів встановлено, що гіперкоагуляція крові вказує на наявність «залишкової» пухлини [34].

Резекція ділянки печінки за пухлинного ураження у собак супроводжувалась на першу добу після оперативного втручання зниженням рівня фібриногену на 50 % при видаленні 70 % її об'єму, на 30 % - 50 % об'єму. Таким чином авторами доведено, що даний показник зменшувався пропорційно розміру резекції об'єму печінки. При наявності цирозу, у даних тварин вміст фібриногену знижувався на 4 і 21 добу після хірургічного втручання (відповідно на 40 і 25 %), на протязі трьох тижнів був прискорений фібриноліз [39].

У собак з новоутвореннями молочної залози (доброякісних і злоякісних) після проведення мастектомії на протязі двох тижнів реєстрували підвищений рівень гемолітичної активності [16].

Важливим є представлені результати дослідженнями, згідно яким одночасне видалення активаторів плазміногену, урокіназного і тканинного типів, призводить до суттєвої затримки загоєння ран шкіри у післяопераційний період. Авторами доведено, що додаткові активатори плазміногену забезпечують достатню активність плазміну для підтримки процесу репаративної регенерації [22].

Цікавою є інформація, згідно якої для герметизації швів після хірургічного видалення пухлин стравоходу у собак запропоновано препарат, що містить фібриноген, нерозчинний глобулін, фактор XIII, антиплазмін, тромбоцитарний фактор росту, тромбін, і хлориду кальцію. Його використання у післяопераційний період зменшує кількість ускладнень з 50 до 20 % [44].

Дослідження, проведені в ГУ РОНЦ ім. Блохіна, показали, що уже на початку операції відзначається активація системи гемостазу, яка наростає у найбільш травматичний момент операції і до кінця втручання. Посилюється загальна згортальна здатність крові, підвищується вміст маркерів внутрішньосудинного згортання і тромбоутворення, агрегаційна здатність тромбоцитів. У післяопераційний період гіперкоагуляція наростає, розвивається гіперкомпенсована форма хронічного і внутрішньосудинного згортання крові [3].

Таким чином, дослідженнями доведено, що терапія новоутворень у собак, не залежно від її виду (хіміо-, радіаційна терапія, оперативне втручання) суттєво впливає на показники системи гемостазу, у більшості випадків посилюючи зрушення коагуляційної і фібринолітичної ланок.

Література

1. Данилов И.П. Гемостаз и онкогенез: новый взгляд на проблему / И.П. Данилов // Медицинские новости. – 2006. – № 9. – С. 8-9.
2. Кудряшов Б.А. Биологические проблемы регуляции жидкого состояния крови и ее свертывания / Кудряшов Б.А. - М.: Медицина, 1975. – 348 с.
3. Маджуга А. В. ДВС-синдром в онкологии / А. В. Маджуга, О. В. Сомонова, А. Л. Елизарова // *Materia Medica*. - 1997. - № 1. - С. 45-52.
4. Сомонова О.В. Влияние «Терафала-лио» на гемостаз животных / О.В. Сомонова, А.Л. Елизарова, Л.М. Михайлова, А.В. Маджуга, Н.П. Ермакова, О.И. Коняева, Е.Л. Членова // *Вопросы онкологии*. – 2001. - № 6. - С. 715-717.
5. Тер-Ованесов М.Д. Тромботические осложнения в онкологии: опыт, реализованный на практике / М.Д. Тер Ованесов, А.В. Маджуга // *Практическая онкология*. – 2001. - № 1(5). – С. 25 - 32.
6. Agnelii G. Venous thromboembolism and cancer: two_way clinical association / G. Agnelii // *Thromb. Haemost.* - 1997. - Vol. 78, № 1. - P. 117 - 120.
7. Ashok B.T. Pre-clinical toxicology and pathology of 9-(2'-hydroxyethylamino)-4-methyl-1-nitroacridine (C-1748), a novel anti-cancer agent in male Beagle dogs / B.T. Ashok, K. Tadi, D. Banerjee, J. Konopa, M. Iatropoulos, R.K. Tiwari // *Life Sci.* - 2006. - № 3. – P. 35-36.
8. Beller F.K. The clinical significance of deficiency coagulopathy in relationship to consumption coagulopathy (authors' transl) / F.K. Beller, H. Wagner, F. Graubner // *Geburtshilfe Frauenheilkd.* – 1976. – V.36(2). – P. 140-145.
9. Burke S.E. Comparison of dose regimens for the administration of recombinant pro-urokinase in a canine thrombosis model / S.E. Burke, N.L. Lubbers, R.A. Nelson, J. Henkin // *Thromb Haemost.* – 1997. – V.77(5). – P. 1025-1030.
10. Center S.A. Platelet P-selection (CD62P) exhression and platelet-leukocyte interactions in clinically healthy dogs with and without ultralow-dose aspirin / S.A. Center, J.F. Randolph, M.B. Brooks, K.S. Sharpe, T.A. Stokol, K.L. Warner // *ACVIM Forum & Canadian Veterinary Medical Association Convention*. – 2009. – P. 745.
11. DeLoughery TG. Management of acquired bleeding problems in cancer patients / T.G. DeLoughery // *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* – 2010. – V. 24(3). – P. 603-624.

12. Eberle N. Influence of a cyclic combination chemotherapeutic protocol on primary haemostasis in dogs suffering from malignant lymphoma / N. Eberle, R. Mischke // Vet. J. – 2010. – V.183(3). – P. 298-304.
13. Elzer K.L. Differential effects of serine proteases on the migration of normal and tumor cells: implications for tumor microenvironment / K.L. Elzer, D.A. Heitzman, M.I. Chernin, J.F. Novak // Integr. Cancer Ther. – 2008. – V. 7(4). – P. 282-294.
14. Glassman A.B. Hemostatic abnormalities associated with cancer and its therapy / A.B. Glassman // Ann. Clin. Lab. Sci. – 1997. – V. 27(6). – P. 391-395.
15. Goodman G.R. Thrombolytic therapy in an isolated limb / G.R. Goodman, S. Tersigni, K. Li, P.F. Lawrence // Ann. Vasc. Surg. – 1993. – V. 7(6). – P. 512-520.
16. Gordon B. R. Circulating immune complexes in sera of dogs with benign and malignant breast disease / B.R. Gordon, S. Moroff, A.I. Hurvitz, R.E. Matus, E.G. MacEwen, R.A. Good, N.K. Day // Cancer Res. – 1980. – V. 40 (10). – P. 3627-3631.
17. Grau-Bassas E.R. Vincristine impairs platelet aggregation in dogs with lymphoma / E.R. Grau-Bassas, G.J. Kociba, C.G. Couto // J. Vet. Intern. Med. – 2008. – V. 22(1). – P. 140-147.
18. Grebe S. Pharmacokinetic soflow-molecular-weight the parins Fragmin Din dogs / S. Grebe, C. Jacobs, M. Kietzmann, R. Mischke // Berlinerund Münchenertierärztliche Wochenschrift. – 2000. – V. 113(3). – P. 103-107.
19. Langer F. Haemostatic aspects in clinical oncology / F. Langer, K. Holstein, B. Eifrig, C. Bokemeyer // Hamostaseologie. – 2008. – V. 28(5). – P. 472-480.
20. Levine M. N. Prevention of thrombotic disorders in cancer patients undergoing chemotherapy / M. N. Levine // Thromb. Haemost. – 1997. – Vol. 78. – P. 133-136.
21. Levine M. N. Thrombosis and cancer / M. N. Levine, A. Y. Lee, A. K. Kakkar // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. – 2005. – P. 748-747.
22. Lund L.R. Plasminogen activation independent of uPA and tPA maintains wound healing in gene-deficient mice / L.R. Lund, K.A. Green, A.A. Stoop, M. Ploug, K. Almholt, J. Lilla, B.S. Nielsen, I.J. Christensen, C.S. Craik, Z. Werb, K. Danø, J. Romer // EMBO J. – 2006. – V. 25(12). – P. 2686-2697.
23. Lyubina L. V. Boosting the antitumor effect of doxorubicin by combined correction of hemostasis / L. V. Lyubina, V. P. Baluda, V. M. Zyablitskii, T. Yu. Mikha'skaya, V. P. Lepekhin // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 1995. – V.19, № 2. – P. 198 – 200.
24. Madzhuga A.V. The diagnosis and correction of hemostatic system disorders during surgical coagulopathic hemorrhages in cancer patients / A.V. Madzhuga, O.V. Somonova, A.L. Elizarova, V.M. Astakhova, A.I. Saltanov, N.E. Zakharova, L.P. Kononenko // Anesteziol. Reanimatol. – 1996. – V.1. – P. 29-32.
25. Madzhuga A.V. Diagnosis of postoperative coagulopathic hemorrhage in oncology patients / A.V. Madzhuga, E.A. Solov'eva, O.V. Somonova, A.L. Elizarova // Khirurgiia. – 1990. – V.4. – P. 85-89.
26. Marconato L. Toxic effects and antitumor response of gemcitabine in combination with piroxicam treatment in dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder / L. Marconato, E. Zini, D. Lindner, L. Suslak-Brown, V. Nelson, A. Jeglum // J. Am. Vet. Med. Assoc. – 2011. – V. 15, № 238. – P. 1004-1010.
27. McCulloch P. Warfarin inhibition of metastasis: the role of anticoagulation / P. McCulloch, W.D. George // Br. J. Surg. – 1987. – V. 74(10). – P. 879-883.
28. Merlo A. Ceruloplasmin concentration in dogs with multicentric lymphoma undergoing chemotherapy / A. Merlo // ACVIM Forum & Canadian Veterinary Medical Association Convention. – 2009. – P. 743.
29. Mischke R. Efficacy of low molecular weight heparin in a canine model of thromboplastin-induced acute disseminated intravascular coagulation / R. Mischke, M. Fehr, I. Nolte // Research in veterinary science. – 2005. – V. 79(1). – P. 69-76.
30. Mischke R. Effecto fahighsingle subcutaneous dose of unfractionated heparinon platelet functionin dogs / R. Mischke, K. Nimmerfall // Berliner und Münchener tierärztliche Wochenschrift. – 2000. – V.113(2). – P. 60-64.
31. Mischke R.H. Anticoagulant effects of repeated subcutaneous injections of high doses of unfractionated heparin in healthy dogs / R.H. Mischke, C. Schüttert, S.I. Grebe // American journal of veterinary research. – 2001. – V. 62(12). – P. 1887-1891.
32. Mylonakis M. Acute tumour lysis syndrome in a dog with B-Cell multicentric lymphoma / M. Mylonakis, A. Koutinas, N. Papaioannou, S. Lekkas // Aust. Vet. J. – 2007. – V. 85(5). – P. 206-208.
33. Nand S. Hemostasis in malignancy / S. Nand, H. Messmore // Am. J. Hematol. – 1991. – V. 38(4). – P.337-338.

34. Raina S. Effect of surgery on tumor-induced accelerated coagulation in a rat carcinoma / S. Raina, C.R. Spillert, S.M. Greenstein, E.J. Lazaro // J. Surg. Res. – 1985. – V. 38(2). – P. 138-142.
35. Ricci Lucas S.R. Carmustine, vincristine, and prednisone in the treatment of canine lymphosarcoma / S.R. Ricci Lucas, B.M. Pereira Coelho, M.L. Marquezi, M.L. Franchini, S.I. Miyashiro, D.H. De Benedetto Pozzi // J. Am. Anim. Hosp. Assoc. – 2004. – V. 40(4). – P. 292-299.
36. Rickles F.R. Hemostatic alterations in cancer patients / F.R. Rickles, M. Levine, R.L. Edwards // Cancer Metastasis Rev. – 1992. – V. 11(3-4). – P. 237-248.
37. Rogers K.S. Effects of single-dose L-asparaginase on coagulation values in healthy dogs and dogs with lymphoma / K.S. Rogers, C.L. Barton, P.A. Benson, R.A. Green // Am. J. Vet. Res. – 1992. – V. 53(4). – P. 580-584.
38. Popović M. Effect of earthworm (G-90) extract on formation and lysis of clots originated from venous blood of dogs with cardiopathies and with malignant tumors / M. Popović, T.M. Hrcenjak, T. Babić, J. Kos, M. Grdisa // Pathol. Oncol. Res. – 2001. – V. 7(3). – P. 197-202.
39. Saito I. Experimental and clinical studies on blood coagulation and lysis system after hepatic resection (author's transl) / I. Saito // Hokkaido Igaku Zasshi. – 1979. – V. 54(4). – P. 401-415.
40. Shearer L. Effect of aspirin and clopidogrel on platelet function in healthy dogs / L. Shearer, S. Kruth, D. Wood // ACVIM Forum Abstracts. – 2009. – P. 745.
41. Shipakov V.E. The functional state of components of the hemostatic system in patients with acute intraoperative blood loss / V.E. Shipakov, E.G. Ripp, M.B. Tsyrenzhapov, N.V. Riazantseva, V.V. Novitskiy // Anesteziol. Reanimatol. – 2009. V. 2. – P. 49-52.
42. Sivasankar M. Effect of administration of unfractionated heparin on coagulation parameters and plasma, urine and fecal heparin levels in the dogs / M. Sivasankar, A.P. Carr, J.D. Stachnik, L.M. Hiebert, S.M. Wice // ACVIM Forum Abstracts. – 2009. – P. 747.
43. Skorupski K.A. CCNU for the treatment of dogs with histiocytic sarcoma / K.A. Skorupski, C.A. Clifford, M.C. Paoloni, A. Lara-Garcia, L. Barber, M.S. Kent, A.K. LeBlanc, A. Sabhlok, E.A. Mauldin, F.S. Shofer, C.G. Couto, K.U. Sørensen // J. Vet. Intern. Med. – 2007. – V. 21(1). – P. 121-126.
44. Thorson G.K. The role of the tissue adhesive fibrin seal (FS) in esophageal anastomoses / G.K. Thorson, R. Perez-Brett, D.B. Lillie, J.L. Ambrus, C. Karakousis, H. Takita, P.D. Williams, M.M. Reddington, H. Cohen // J. Surg. Oncol. – 1983. – V. 24(3). – P. 221-223.

ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПРИ ЛЕЧЕНИИ НОВООБРАЗОВАНИЙ
(ОБЗОРНАЯ ИНФОРМАЦИЯ)

Белый Д.Д., к.вет.н., доцент, DmDmBeliy@mail.ru

Днепропетровский государственный аграрный университет, г. Днепропетровск

Анотация. Представлены результаты исследований влияния различных методов лечения новообразований у собак на показатели системы гемостаза. Их анализ свидетельствует о том, что как консервативная терапия, так и оперативное вмешательство оказывает выраженное влияние, проявляющееся активизацией механизмов сворачивания крови.

Ключевые слова. Новообразования, собаки, коагулопатия, химиотерапия, экстирпация

CHANGE OF HEMOSTASIS SYSTEM FOR TREATMENT OF NEOPLASMS (General
information)

Beliy D.D., k.vet.n., associate professor, DmDmBeliy@mail.ru Dnipropetrovsk State Agrarian
University, Dnepropetrovsk

Summary. The results of studies on the effect of different treatments for tumors in dogs are indicators of hemostasis. Their analysis shows that both the conservative therapy and surgery causes marked changes, manifested by activation of blood coagulation mechanisms.

Key words: Neoplasms, dogs, coagulopathy, chemotherapy, extirpation.