

УДК 619:616-006:616.15-008.6

РУБЛЕНКО М.В., д-р вет. наук, академік НААН
Білоцерківський національний аграрний університет
rublenko@meta.ua

БІЛИЙ Д.Д., канд. вет. наук
Дніпропетровський державний аграрно-економічний університет
dmdmbeliy@mail.ru

РІВЕНЬ ТРОМБІНЕМІЇ У СОБАК ЗА ЕЛЕКТРОКОАГУЛЯЦІЙНОЇ ЕКСТИРПАЦІЇ ПУХЛИН МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ ТА ЗАЛЕЖНО ВІД СПОСОБУ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ КОРЕКЦІЇ ГЕМОСТАЗУ

Проведено дослідження концентрації розчинного фібрину в плазмі крові собак за екстирпації пухлин молочної залози електрохірургічним методом на тлі післяопераційної фармакологічної корекції гемостазіологічного статусу. При цьому встановлено, що проведення зазначених заходів після хірургічного втручання забезпечує нормалізацію рівноваги коагуляційних і фібринолітичних процесів, яку відображає рівень тромбінемії. Отримані результати дозволяють прогнозувати зниження ймовірності рецидивування та метастазування як у найближчий, так і у віддалений періоди спостереження. Розроблені схеми фармакологічної корекції системи гемостазу доцільно рекомендувати для практичного впровадження.

Ключові слова: собаки, неоплазії, молочна залоза, система гемостазу, розчинний фібрин, фармакологічна корекція.

Постановка проблеми. Пухлини молочної залози найбільш поширені серед різноманітних патогістологічних форм неоплазій у багатьох свійських видів (коні, велика рогата худоба, вівці, свині) та диких тварин (хижаки, сумчасті, мавпи). Проте найбільшого поширення зазначена патологія набула серед дрібних свійських тварин – сук і кішок [1, 2].

У гуманній медицині відомо [3], що онкологічні хвороби підвищують ризик тромбоемболічних станів і дисемінованого внутрішньосудинного мікрозгортання крові (ДВЗ-синдром). Багато видів пухлин активують гемокоагуляцію і фібриноліз, а ці процеси створюють умови для дисемінації та імплантації метастатичних пухлинних клітин.

На сьогодні доведено [4, 5] двобічний зв'язок організму і пухлини через розчинний фібрин як один із факторів, що поряд із тромбіном і тромбоцитами здатні стимулювати ангіогенез за неоплазійного процесу.

У практиці ветеринарної медицини добре відомі численні випадки метастазування неоплазійного процесу після екстирпації пухлин молочної залози у собак і кішок. Проте клініко-патогенетичні критерії участі механізмів згортання та фібринолізу крові за новоутворень молочної залози у собак, можливості їх регулювання недостатньо вивчені, що ускладнює визначення прогностичної перспективи за цього виду новоутворень.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Попередні наші дослідження [6] свідчать про те, що за первинного дослідження пацієнтів із пухлинами молочної залози рівень розчинного фібрину був підвищеним у 100 % тварин за злоякісних та 80 % – за доброякісних неоплазій (у 20 % собак його концентрація знаходилась у фізіологічних межах). Причому, перевищення вмісту розчинного фібрину більш ніж на 50 % у порівнянні із клінічно здоровими пацієнтами констатували відповідно у 35 та 15 % випадках.

У післяопераційний період нами встановлені [7] наступні закономірності: рівень розчинного фібрину достовірно відрізнявся залежно від злоякісності процесу та методики проведеного оперативного втручання – за електрохірургічної методики був нижче у порівнянні із пацієнтами, у яких застосовували загальноприйнятий метод. Слід відзначити, що через 14 діб після екстирпації пухлин концентрація зазначеного маркеру в усіх тварин була підвищеною.

Такі результати узгоджуються із даними, отриманими іншими дослідниками [8, 9]. Зокрема, встановлено, що активація коагуляції і наступне збільшення концентрації розчинного фібрину може підвищити адгезію тромбоцитів до циркулюючих пухлинних клітин і таким чином полегшити їх метастазування. Водночас збільшення в плазмі крові концентрації розчинного фібрину вважається [8–10] прямим свідченням тромбонемії та відповідно гіперкоагуляційного синдрому.

Наявна інформація свідчить про необхідність проведення подальшого вивчення закономірностей гемостазіологічного статусу в механізмах онкогенезу, розроблення фармакологічних схем його корекції та їх практичної апробації.

Мета дослідження – визначити вплив різних схем фармакологічної корекції гемостазу на концентрацію в крові розчинного фібрину після екстирпації новоутворень молочної залози у сук.

Матеріал і методика дослідження. Вивчення динаміки розчинного фібрину проводили у собак із неоплазійними ураженнями молочної залози, у яких після первинного клінічного дослідження здійснювали екстирпації пухлин за допомогою електрокоагулятора ЕК-150, розробленого Інститутом електрозварювання ім. Патона (м. Київ). Під час хірургічного втручання апарат використовувався для роз'єднання тканин, а також коагуляції судин. Накладання швів здійснювали загальноприйнятою методикою.

Загалом було прооперовано 30 тварин, у яких на основі морфологічної верифікації патологічного матеріалу констатовано 22 злоякісні та 12 доброякісних новоутворень. Залежно від клініко-патоморфологічної характеристики пухлин створили контрольні, перші та другі дослідні групи тварин. У контрольних групах фармакологічної корекції у післяопераційний період не проводили.

У післяопераційний період у дослідних тварин була застосована фармакологічна корекція гемостазу за наступними схемами: собакам усіх груп призначали ронколейкін (підшкірно, у дозі 15000 ОД/кг, 5 ін'єкцій з інтервалом 24 години) і транексам (внутрішньовенно, у дозі 15 мг/кг, 2 рази/добу протягом 10 днів); тваринам перших дослідних груп додатково застосовували ацелізін (внутрішньом'язово, у дозі 20 мг/кг, 2 рази/добу протягом 10 днів), а пацієнтам других дослідних груп – низькомолекулярний гепарин (фленокс – підшкірно, у дозі 1,5 мг (1500 анти-Ха МО)/кг 1 раз на добу протягом 10 днів). Вміст у плазмі крові розчинного фібрину визначали за методом Т.В. Варецької та співавт. (1992) в доопераційний період та через 3, 7, 10, 14 діб після хірургічного втручання [10].

Результати дослідження та їх обговорення. В нормі у клінічно здорових собак у плазмі крові виявляють [10] лише сліди розчинного фібрину. Аналіз післяопераційних змін концентрації розчинного фібрину у собак із доброякісними пухлинами молочної залози дозволив виявити певні закономірності (табл. 1). Застосування електрохірургічної методики супроводжувалось підвищеним рівнем даного показника протягом усього періоду спостереження із тенденцією до зниження. Зокрема, вміст розчинного фібрину в крові становив: на 3 добу – $5,39 \pm 0,54$; 7 добу – $4,16 \pm 0,62$; 10 добу – $2,34 \pm 0,11$; 14 добу – $2,02 \pm 0,3$ мг/мл. Через 14 діб після хірургічного втручання із використанням електрокоагулятора ЕК-150 у тварин мала місце тромбінемія.

Таблиця 1 – Вміст розчинного фібрину (мг/мл) в плазмі крові за доброякісних неоплазій молочної залози у собак

Доба	Групи		
	контрольна (n=4) коагулятор	дослідна перша (n=4) коагулятор+ «ацелізін»	дослідна друга (n=4) коагулятор+нмг
норма	0		
3	$5,39 \pm 0,54$	$2,35 \pm 0,24^{**}$	$2,81 \pm 0,43^{**}$
7	$4,16 \pm 0,62$	$1,98 \pm 0,35^*$	$1,57 \pm 0,36^*$
10	$2,34 \pm 0,11$	$1,49 \pm 0,22^*$	$0,81 \pm 0,12^{***}$
14	$2,02 \pm 0,3$	$0,32 \pm 0,21^{**}$	$0,34 \pm 0,25^{**}$

Примітка Значення P: * $<0,05$; ** $<0,01$; *** $<0,001$, порівняно з контрольною групою

У пацієнтів, яким проводили фармакологічну корекцію гемостазіологічного статусу в післяопераційний період, реєстрували достовірно нижчий рівень розчинного фібрину в крові у порівнянні із контрольними тваринами на тлі відсутності статистично значущої різниці між дослідними групами. Лише на 10 добу за включення до схеми ацелізіну він становив $1,49 \pm 0,22$ мг/мл, тоді як низькомолекулярного гепарину – $0,81 \pm 0,12$ мг/мл, ($p < 0,05$). Так, через 3 доби після екстирпації пухлин концентрація розчинного фібрину у контрольній групі становила $5,39 \pm 0,54$ мг/мл, дослідних – $2,35 \pm 0,24$ та $2,81 \pm 0,43$ мг/мл, на 14 добу відповідно $2,02 \pm 0,3$; $0,32 \pm 0,21$; $0,34 \pm 0,25$ мг/мл.

Оцінюючи отримані результати можна стверджувати про ефективність розроблених схем корекції за доброякісних неоплазій молочної залози: нормалізація рівня розчинного фібрину свідчить про урівноваження процесів коагуляції та фібринолізу крові.

Післяопераційні зміни вмісту розчинного фібрину за злоякісних новоутворень у разі їх видалення за допомогою електрокоагулятора характеризуються стабільно високим середнім його рівнем протягом всього періоду спостереження: на 3 добу становив $7,18 \pm 0,47$ мг/мл; 7 добу – $6,24 \pm 0,36$ мг/мл; 10 добу – $27,62 \pm 1,05$ мг/мл; 14 добу – $19,98 \pm 1,40$ мг/мл (табл. 2). При цьому звертає на себе увагу посилення тромбінемії на 10-ту добу та її високий рівень на 14-ту добу після операції. Зважаючи на терміни збільшення рівня тромбінемії, це явище зумовлене не стільки розвитком гострого запального процесу, скільки активізацією неопластичного процесу, тобто швидше за все електрокоагуляція не є достатньо надійною щодо профілактики метастазування за злоякісних пухлин молочної залози у сук.

Застосування фармакологічної корекції гемостазіологічного статусу у пацієнтів зі злоякісними пухлинами дозволило суттєво вплинути на інтенсивність коагуляційних процесів. Починаючи з 3-ї доби після хірургічного втручання, констатували достовірно нижчу концентрацію розчинного фібрину: в дослідних групах її середній рівень становив $4,85 \pm 0,69$ і $3,23 \pm 0,16$ мг/мл у порівнянні із контрольними собаками – $7,18 \pm 0,47$ мг/мл ($p < 0,05$). Надалі відбувалось зниження рівня цього маркера тромбінемії, який через 14 діб після оперативного втручання наближався до мінімальних показників: $0,8 \pm 0,32$ мг/мл (схема з ацелізином); $0,94 \pm 0,47$ мг/мл (схема з низькомолекулярним гепарином).

Узагальнюючи результати досліджень щодо динаміки концентрації розчинного фібрину у пацієнтів зі злоякісними неоплазіями молочної залози необхідно підкреслити суттєве зниження активності гіперкоагуляційних механізмів на тлі використання коригуючих схем.

Таблиця 2 – Динаміка рівня розчинного фібрину (мг/мл) в плазмі крові собак зі злоякісними ураженнями молочної залози

Доба	Групи		
	контроль (n=8)	дослідна перша (n=7)	досліднадруга (n=7)
	коагулятор	коагулятор+ «ацелізин»	коагулятор+нмг
норма	0		
3	$7,18 \pm 0,47$	$4,85 \pm 0,69^*$	$3,23 \pm 0,16^{***}$
7	$6,24 \pm 0,36$	$3,42 \pm 0,56^{***}$	$2,15 \pm 0,67^{***}$
10	$27,62 \pm 1,05$	$2,08 \pm 0,31^{***}$	$1,64 \pm 0,24^{**}$
14	$19,98 \pm 1,40$	$0,8 \pm 0,32^{***}$	$0,94 \pm 0,47^{***}$

Примітка. Значення P: * $<0,05$; ** $<0,01$; *** $<0,001$, порівняно з контрольною групою.

Таким чином, проведені дослідження підтвердили ефективність схем комплексної фармакологічної корекції у собак із пухлинними ураженнями молочної залози, що знайшло відображення у нормалізації концентрації в крові розчинного фібрину, який представляє собою маркер гіперкоагуляційних порушень системи гемостазу. В цьому випадку видається логічним припущення про опосередковану (через механізми згортання та лізису крові) оптимізацію перебігу загоєння хірургічних ран після екстирпації пухлин, а також зниження ризику післяопераційних ускладнень як місцевих запальних, так і можливого рецидивування та метастазування.

Висновки. 1. Застосування електрохірургічної методики у разі пухлин молочної залози у собак має перевагу перед загальноприйнятою технікою, але не супроводжується нормалізацією гемостазіологічного статусу в ранній післяопераційний період.

2. Проведення фармакологічної корекції за неоплазій молочної залози забезпечує зниження інтенсивності гемокоагуляційних процесів, нормалізуючи рівень розчинного фібрину та усуваючи тромбінемію.

3. Враховуючи отримані результати, доцільно рекомендувати для впровадження у практику ветеринарної онкології схеми післяопераційної реабілітації у собак із новоутвореннями молочних залоз, які поєднують ронколейкін та транексам з нестероїдними протизапальними засобами або низькомолекулярними гепаринами.

У перспективі подальших досліджень необхідно визначити частоту рецидивів і метастазування у випадках застосування запропонованих схем фармакологічної корекції гемостазу після видалення пухлин молочної залози.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Bostock D.E. Canine and feline mammary neoplasms / D.E. Bostock // *British Veterinary Journal*. – 1986. – Vol. 142, Iss. 6. – P. 506-515.
2. Munson L. Comparative pathology of mammary gland cancer in domestic and wild animals / L. Munson, A. Moresco // *Breast Disease*. – 2007. – Vol. 28. – P. 7-21.
3. Алексеева Л.А. ДВС-синдром: руководство / Л.А. Алексеева, А.А. Рогимов. – М.: ГЭОТА- Медиа, 2010 – 120 с.
4. Kotodziejczyk J. The role of fibrinogen, fibrin and fibrin(ogen) degradation product (FDPs) in tumor progression / J. Kotodziejczyk, M.B. Ponczek // *Wspokzesna Onkol.* – 2013. – Vol. 17(2). – P. 113-119.
5. Wojtukiewicz M.Z. Contribution of the hemostatic system to angiogenesis in cancer / M.Z. Wojtukiewicz, E. Sierko, J. Rak // *Semin. Thromb. Hemost.* – 2004. – Vol. 30(1) – P. 5-20.
6. Білий Д.Д. Клініко-гемостазиологічні критерії оцінки неоплазій молочної залози у собак / Д.Д. Білий // *Аграрна наука – виробництво «Сучасні проблеми ветеринарної медицини»: Тези Державної науково-практичної конференції, 8 листопада 2012 року.* – Біла Церква, 2012. – С. 62-63.
7. Білий Д.Д. Механізми згортання крові у післяопераційний період за пухлин молочної залози в собак / Д.Д. Білий, М.В. Рубленко // *Науковий вісник ветеринарної медицини: Зб. наук. праць.* – Біла Церква, 2014. – Вип. 13(108). – С. 44-47.
8. Biggerstaff J.P. Soluble fibrin augments platelet / tumor cell adherence in vitro and in vivo, and enhances experimental metastasis / J.P. Biggerstaff, N. Seth, A. Amirkhosravi [et al.] // *Clinical & Experimental Metastasis*. – 1999. – Vol. 17, Iss. 8. – P. 723-730.
9. Biggerstaff J.P. Soluble fibrin inhibits monocyte adhesion and cytotoxicity against tumor cells: implications for cancer metastasis / J.P. Biggerstaff, B. Weidow, J. Vidosh, [et al.] // *Thrombosis Journal*. – 2006. – Vol. 8. – P. 4-12.
10. 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.

REFERENCES

1. Bostock D.E. Canine and feline mammary neoplasms / D.E. Bostock // *British Veterinary Journal*. – 1986. – Vol. 142, Iss. 6. – P. 506-515.
2. Munson L. Comparative pathology of mammary gland cancer in domestic and wild animals / L. Munson, A. Moresco // *Breast Disease*. – 2007. – Vol. 28. – P. 7-21.
3. Alekseeva L.A. DVS-sindrom: rukovodstvo / L.A. Alekseeva, A.A. Rogimov. – M.: GJeOTA- Media, 2010 – 120 s.
4. Kotodziejczyk J. The role of fibrinogen, fibrin and fibrin(ogen) degradation product (FDPs) in tumor progression / J. Kotodziejczyk, M.B. Ponczek // *Wspokzesna Onkol.* – 2013. – Vol. 17(2). – P. 113-119.
5. Wojtukiewicz M.Z. Contribution of the hemostatic system to angiogenesis in cancer / M.Z. Wojtukiewicz, E. Sierko, J. Rak // *Semin. Thromb. Hemost.* – 2004. – Vol. 30(1) – P. 5-20.
6. Bilij D.D. Kliniko-gemostaziologichni kriterii ocinki neoplazij molochnoji zalozii u sobak / D.D. Bilij // *Agrarna nauka – виробництво «Сучасні проблеми ветеринарної медицини»: Тези Державної науково-практичної конференції, 8 листопада 2012 року.* – Біла Церква, 2012. – С. 62-63.
7. Bilij D.D. Mechanizmi zhortannja krovi u pisljaoperacijnij period za puhlin molochnoji zalozii v sobak / D.D. Bilij, M.V. Rublenko // *Naukovij visnik veterinarnoi medicini: Zb. nauk. prac'.* – Біла Церква, 2014. – Vip. 13(108). – S. 44-47.
8. Biggerstaff J.P. Soluble fibrin augments platelet / tumor cell adherence in vitro and in vivo, and enhances experimental metastasis / J.P. Biggerstaff, N. Seth, A. Amirkhosravi [et al.] // *Clinical & Experimental Metastasis*. – 1999. – Vol. 17, Iss. 8. – P. 723-730.
9. Biggerstaff J.P. Soluble fibrin inhibits monocyte adhesion and cytotoxicity against tumor cells: implications for cancer metastasis / J.P. Biggerstaff, B. Weidow, J. Vidosh, [et al.] // *Thrombosis Journal*. – 2006. – Vol. 8. – P. 4-12.
10. Rublenko M.V. Doslidzhennja gemostazu / *Metodi klinichnoji laboratornoi diagnostiki* / [V.I. Levchenko, V.I. Golovaha, I.P. Kondrahin ta in.]; za red. V.I. Levchenka. – K.: Agarna osvita, 2010. – S. 271-292.

Уровень тромбинемии у собак при электрокоагуляционной экстирпации опухолей молочной железы в зависимости от способа фармакологической коррекции гемостаза

М.В. Рубленко, Д.Д. Белый

Проведено исследование концентрации растворимого фибрина у собак при экстирпации опухолей молочной железы электрохирургическим методом на фоне послеоперационной фармакологической коррекции гемостазиологического статуса. При этом установлено, что проведение указанных мероприятий после хирургического вмешательства обеспечивает нормализацию равновесия коагуляционных и фибринолитических процессов, которое наглядно отображает уровень тромбинемии. Полученные результаты позволяют прогнозировать снижение вероятности рецидивирования и метастазирования как в ближайший, так и в отдаленный период наблюдения. Таким образом, разработанные схемы фармакологической коррекции системы гемостаза целесообразно рекомендовать для практического внедрения.

Ключевые слова: собаки, неоплазии, молочная железа, система гемостаза, растворимый фибрин, фармакологическая коррекция.