

УДК 619.617:636.7

## **ВЛИЯНИЕ НЕОПЛАЗИЙНЫХ ПОРАЖЕНИЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ВНУТРЕННИЙ ПУТЬ ГЕМОСТАЗА У СУК**

**Рубленко Михаил Васильевич<sup>1</sup>**, доктор ветеринарных наук, профессор, академик НААН Украины, заведующий кафедрой «Хирургии и болезней мелких домашних животных»

*Белоцерковский национальный аграрный университет*

**Белый Дмитрий Дмитриевич<sup>2</sup>**, кандидат ветеринарных наук, доцент кафедры «Хирургии и акушерства с-х животных»

*Днепропетровский государственный аграрно-экономический университет*

<sup>1</sup>09111, Украина, Киевская обл., г. Белая Церковь, ул. Ставищенская, 126; тел.: +38(04563)57804

<sup>2</sup>49600, Украина, г. Днепропетровск, ул. Ворошилова, 25; тел.: +38(0562)683377, e-mail: [dmdmbeliy@mail.ru](mailto:dmdmbeliy@mail.ru)

Ключевые слова: опухоль, система гемостаза, коагуляция, активированное частичное тромбопластиновое время, собака, молочная железа.

*Изучены нарушения продолжительности активированного частичного тромбопластинового времени в дооперационный период у собак с опухолевыми поражениями молочной железы. Установлены статистически значимые изменения данного показателя как в сторону удлинения, так и укорочения: средние значения при злокачественных неоплазиях составляли  $104,20 \pm 22,92$  /  $20,12 \pm 8,47$  с, доброкачественных -  $91,28 \pm 7,54$  /  $21,70 \pm 8,58$  с соответственно. При этом не установлена зависимость уровня указанного неспецифического маркера от злокачественности процесса. Определение активированного частичного тромбопластинового времени необходимо для оценки состояния системы гемостаза у собак с неоплазиями молочной железы, особенности*

*нарушения которой позволяют прогнозировать течение опухолевого процесса.*

### **Введение**

Свёртывающая и противосвёртывающая системы крови при опухолях играют ключевую роль в патогенезе осложнений, поэтому своевременная коррекция отклонений в системе гемостаза позволяет снизить их количество [1, 2].

Данные, представленные в открытой печати, свидетельствуют о том, что у всех пациентов, больных раком молочной железы, выражены признаки внутрисосудистой активации коагуляционного гемостаза (усиление тромбопластиновой активности, гиперфибриногемия, депрессия фибринолиза) [3 - 5].

Следует отметить, что вероятность развития ДВС-синдрома при опухолях молочной железы у собак значительно выше, чем при неоплазийных поражениях других тканей [6].

Необходимо указать, что на сегодняшний момент информация, касающаяся нарушений гемостазиологического статуса у собак с опухолевыми поражениями единична, не систематизирована, хотя в гуманной медицине показатели коагуляции и фибринолиза крови широко применяются в онкологии, обеспечивая не только улучшение качества жизни, но и повышение эффективности лечения при данной патологии. Поэтому, учитывая тот факт, что ни хирургическое вмешательство, ни представленные схемы химиотерапии, облучения не обеспечивают ожидаемых результатов, изучение данной проблемы является актуальной и перспективной, обеспечивающей улучшение результатов лечения неоплазий у животных. При этом фармакологическая коррекция системы гемостаза путём влияния на опухолевый процесс позволяет улучшить контроль над механизмами онкогенеза.

**Цель исследования** – изучить нарушения активированного частичного тромбопластинового времени в дооперационный период у сук с новообразованиями молочной железы.

### **Объекты и методы исследований**

Исследования гемостазиологического статуса крови проводили у собак с опухолями молочной железы, пациенты были доставлены в государственную больницу ветеринарной медицины Бабушкинского и Жовтневого районов г. Днепропетровска, а также в клинику кафедры хирургии и акушерства с.-х. животных ДГАЭУ.

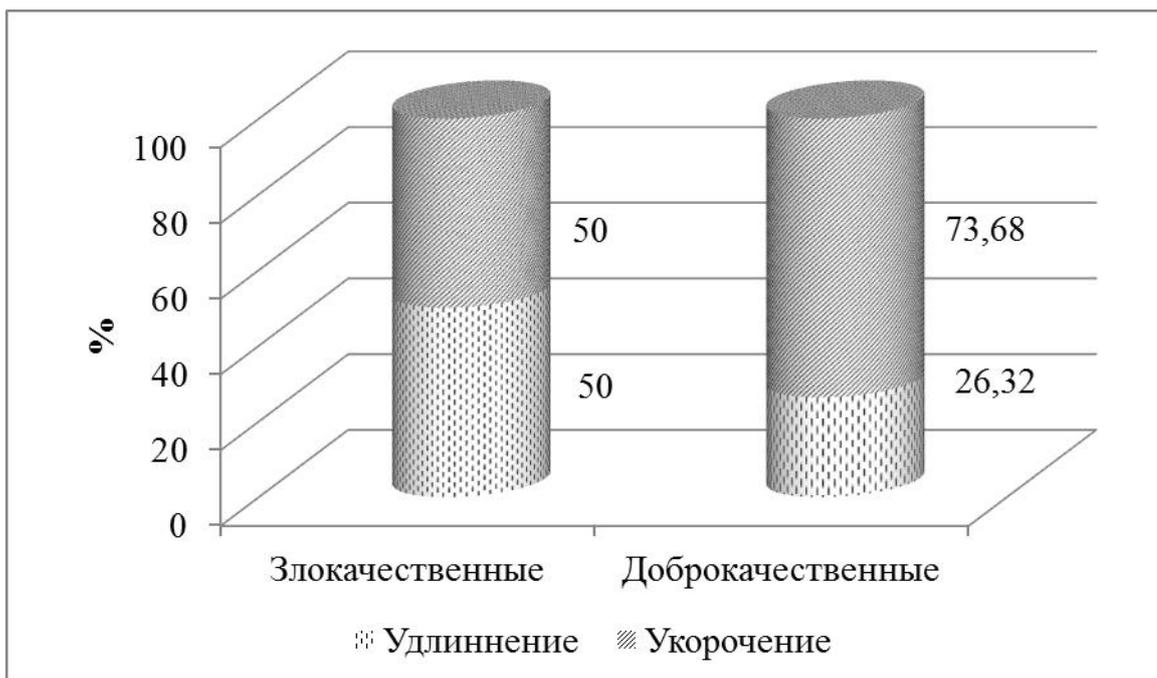
Гистологически злокачественное течение неоплазийного процесса подтверждено у 16 пациентов, доброкачественное – у 19 животных.

Для определения активированного частичного тромбопластинового времени применялся набор реактивов фирмы «Simko LTD» (Львов). Данные исследования выполнялись в условиях кафедры хирургии БНАУ.

### **Результаты исследований**

Анализ нарушений показателей системы гемостаза у собак с новообразованиями молочной железы указывает на сдвиг активированного частичного тромбопластинового времени как при злокачественных, так и доброкачественных поражениях.

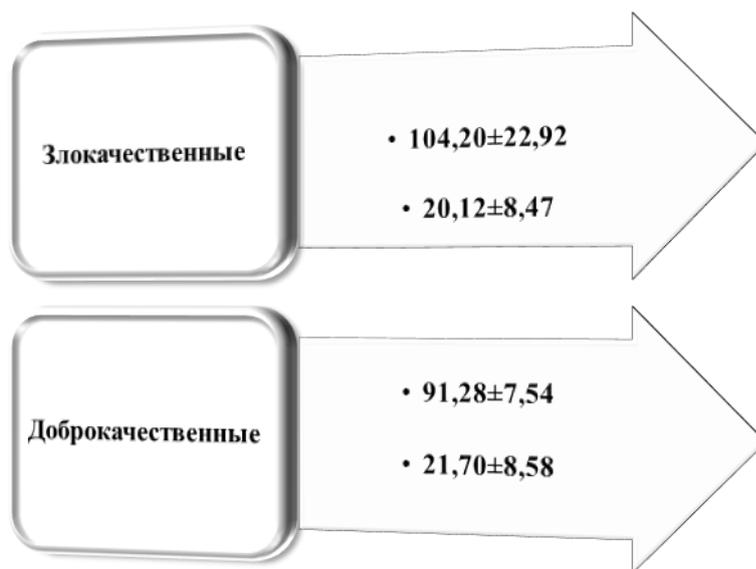
Следует отметить, что выявленные изменения касались как повышения, так и снижения уровня указанного показателя: в случае злокачественного течения превышение физиологических нормативов констатировали у 8 из 16 (50 %), доброкачественных – 14 из 19 (73,68 %) животных. Соответственно, снижение было установлено – у 50 % пациентов со злокачественными и 26,32 % - с доброкачественными неоплазиями (рис. 1).



**Рис. 1 - Динамика нарушения АЧТВ у собак с опухолями молочной железы**

Колебания активированного частичного тромбопластинового времени у собак со злокачественными опухолями молочной железы находились в пределах: 78,39 – 136,65 / 11,47 – 44,47 с; доброкачественными: 85,04 – 98,52 / 9,1 – 38,56 с.

Средние показатели у животных с удлинением активированного частичного тромбопластинового времени составляли при злокачественных неоплазиях -  $104,20 \pm 22,92$  с, доброкачественных -  $91,28 \pm 7,54$  с. При укорочении данного маркера у собак со злокачественными поражениями молочной железы средние показатели констатировали на уровне  $20,12 \pm 8,47$  с, доброкачественными –  $21,70 \pm 8,58$ с (рис. 2).



**Рис. 2 - Средние показатели при изменении АЧТВ у собак с  
неоплазиями молочной железы (с)**

Следует отметить, что независимо от направления изменения указанного показателя, у животных с онкопроцессами они достоверно отличались от физиологической нормы ( $46,1 \pm 1,3$ ,  $p < 0,05$ ) при отсутствии статистических различий между группами.

Анализ изменений активированного частичного тромбопластинового времени указывает на то, что независимо от типа опухоли молочной железы удлинение данного показателя превышало 50%-ный рубеж ( $>69,15$  с): у собак со злокачественными неоплазиями – у 50%, доброкачественными – 26,32 % пациентов. Укорочение активированного частичного тромбопластинового времени более чем на 50 % ( $<23,05$  с) выявляли в первом случае у 31,25 %, во втором – у 57,89 % животных. Уменьшение времени данного маркера в пределах 30 – 50 % ( $32,27 - 23,05$  с) у пациентов со злокачественными новообразованиями молочной железы констатировали в 6,25 %, доброкачественными – 5,26 % случаев, до 30 % ( $32,27$  с) – соответственно у 12,5 и 10,53 % животных (табл. 1).

**Таблица 1**

**Нарушение продолжительности активированного частичного**

### тромбопластинового времени у собак с опухолями молочной железы

Предел изменений	Злокачественная		Доброкачественная	
	к-во	%	к-во	%
<b>Удлинение АЧТВ</b>				
более чем на 50 % (>69,15 с)	8	50	5	26,32
<b>Укорочение АЧТВ</b>				
до 30 % (32,27 с)	2	12,5	2	10,53
30 – 50 % (32,27 – 23,05 с)	1	6,25	1	5,26
более чем на 50 % (<23,05 с)	5	31,25	11	57,89
Всего	16	100	19	100

Исходя из изложенного выше, можно предположить, что достаточно высокое количество онкобольных животных с укороченным АЧТВ при доброкачественном поражении молочной железы указывает на наличие начальных стадий ДВС-синдрома, в то время как подобные изменения при злокачественных новообразованиях (50 % пациентов) характеризуют метастатические процессы.

Следует отметить, что немногочисленные исследования, представленные в открытой печати, также указывают на выраженную реакцию со стороны системы гемостаза в ответ на развитие и прогрессирование неоплазийного процесса. При этом, как указывают авторы, возможна как стимуляция, так и угнетение отдельных механизмов сворачивания и лизиса крови [7].

Удлинение активированного частичного тромбопластинового времени является показателем развития гипокоагуляции; наличия в крови ингибиторов свертывания, что при развитии опухолевого процесса свидетельствует о глубоких декомпенсированных изменениях системы гемостаза. У пациентов с доброкачественными неоплазиями молочной железы удлинение активированного частичного тромбопластинового

времени свидетельствует о возможном изменении прогноза в сторону «неблагоприятного». Кроме того, данный показатель является неспецифическим маркером возможного кровотечения, вероятность которого значительно выше при злокачественных новообразованиях.

Принимая во внимание возможные различия в оценке гемостазиологического статуса, важным является их согласование с результатами определения других показателей [8, 9]. Так, у пациентов с опухолями молочной железы удлинение АЧТВ на фоне наличия подобных изменений протромбинового времени, выявленные в наших ранних исследованиях [10], свидетельствуют о дефиците одного из факторов I, II, V, X.

Таким образом, высокая частота гемостазиологических нарушений, доказанная достоверность изменения продолжительности активированного частичного тромбопластинового времени при новообразованиях молочной железы (чувствителен к дефициту плазменных факторов свертывания, участвующих во внутреннем механизме свертывания: факторы XII, XI, IX, VIII) определяют значимость проблемы и необходимость дальнейших исследований в данном направлении. В частности, на сегодняшний момент нами проведено изучение основных показателей системы гемостаза в послеоперационный период, а также при проведении фармакологической коррекции механизмов сворачивания и лизиса крови.

### **Выводы**

1. Опухолевые поражения молочной железы у собак во всех случаях характеризуются достоверно значимым нарушением продолжительности активированного частичного тромбопластинового времени по сравнению с физиологическими показателями на фоне отсутствия выраженной зависимости от злокачественности процесса.

2. Удлинение АЧТВ регистрируется в 50 % случаев злокачественных новообразований и 26,32 % - при доброкачественных неоплазиях;

укорочение данного показателя установлено соответственно у 50 и 73,68 % пациентов. При этом как в первом, так и во втором случае изменения данного неспецифического маркера у абсолютного большинства пациентов отличались от физиологических показателей более чем на 50 %.

3. Определение активированного частичного тромбопластинового времени имеет практическую значимость, обусловленную возможностью более объективной оценки опухолевого процесса, прогнозирования его течения и оптимизации лечебных протоколов.

### **Библиографический список**

1. Семиглазова, Т. Ю. Кселода (капецитабин) в лечении диссеминированного рака молочной железы после исчерпанного эффекта антрациклинов и таксанов / Т. Ю. Семиглазова, М. Л. Гершанович // Вопросы онкологии. – 2001. – Том 47, № 3. – С. 298 – 302.

2. Tseng, L.W. Evaluation of a point-of-care coagulation analyzer for measurement of prothrombin time, activated partial thromboplastin time, and activated clotting time in dogs / L.W. Tseng, D. Hughes, U. Giger // American Journal of Veterinary Research. – 2001. – Vol. 62(9). – P. 1455 - 1460.

3. Динамика показателей гемокоагуляции и фибринолиза у больных раком молочной железы в процессе лечения / Ю.В. Булавкин, Л.В. Курашвили, С.А. Ситникова, Н.Ф. Беседина, В.Э. Олейников // Казанский медицинский журнал. – 2003. – Том 84, № 6. - С. 433 – 436.

4. Evaluation of a canine D-dimer point-of-care test kit for use in samples obtained from dogs with disseminated intravascular coagulation, thromboembolic disease, and hemorrhage / A. Griffin, M.B. Callan, F.S. Shofer [et al.] // American Journal of Veterinary Research. – 2003. – Vol. 64(12). – P. 1562 - 1569.

5. Mammary gland carcinoma in a dog with peripheral blood and bone marrow involvement associated with disseminated intravascular coagulation / L.

Jaillardon, A. Barthélemy, I. Goy-Thollot [et al.] // *Veterinary Clinical Pathology*. – 2012. – Vol. 41(2). – P. 261 –265.

6. The incidence of disseminated intravascular coagulation in dogs with malignant tumor / H. Maruyama, T. Miura, M. Sakai [et al.] // *Journal of Veterinary Medical Science*. – 2004. – Vol. 66(5). - P. 573 – 575.

7. Disseminated intravascular coagulation and hyperfibrinolysis in dogs with metastasizing mammary carcinoma / R. Mischke, P. Wohlsein, L. Busse [et al.] // *Schweiz Arch Tierheilkd*. – 1998. – Vol. 140(12). – P. 497-505.

8. Рубленко, М.В. Функціональні порушення та системні розлади гемостазу за новоутворень у собак / М.В. Рубленко, Д.Д. Білий // *Науково-технічний бюлетень*. – 2012. – Том 13, № 3-4.– С. 142 – 145.

9. Рубленко, М.В. Значення гемостазіологічного статусу у комплексній оцінці пухлинного ураження молочної залози у собак / М.В. Рубленко, Д.Д. Білий // *Проблеми зооінженерії та ветеринарної медицини: Збірник наукових праць ХДЗВА*. – Х.: РВВ ХДЗВА, 2013. – Випуск 26, Частина 2. – С. 109 – 112.

10. Рубленко, М.В. Оценка нарушений механизмов коагуляционной способности крови у собак с опухолевыми поражениями молочной железы / М.В. Рубленко, Д.Д. Белый // *Вестник Ульяновской государственной сельскохозяйственной академии*. – 2015. - № 1(29). – С. 81-84.