

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА ВЕТЕРИНАРНА ТА ФІТОСАНІТАРНА
СЛУЖБА УКРАЇНИ**

**Дніпропетровський державний аграрно-економічний університет
Білоцерківський національний аграрний університет**

Д.Д. Білий, М.В. Рубленко

**Оптимізація хірургічного лікування
неоплазій у дрібних домашніх тварин та
попередження їх метастазування**

Науково-методичний посібник

Дніпро – 2017

УДК 619:616-617.713-018:636.7

Розглянуто і затверджено Науково-методичною радою Державної ветеринарної та фітосанітарної служби України (протокол № 4 від 21 грудня 2011 року)

Автори: **Білий Д.Д.**, канд. вет. наук, доцент

(Дніпропетровський державний аграрно-економічний університет)

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

(Білоцерківський національний аграрний університет)

Оптимізація хірургічного лікування неоплазій у дрібних домашніх тварин та попередження їх метастазування: науково-методичний посібник / Д.Д. Білий, М.В. Рубленко. – Дніпро, 2017. - 32 с.

У науково-методичному посібнику наведено аналіз поширення, основних напрямків діагностики та лікування пухлин у дрібних домашніх тварин. Патогенетично обґрунтовано застосування електрохірургічного методу екстирпації неоплазій у собак і кішок. Обґрунтовано використання електрокоагуляції новоутворень молочної залози із подальшою фармакологічною корекцією гемостазіологічних процесів у онкохворих собак. Рекомендовано науковцям, практикуючим лікарям ветеринарної медицини, слухачам курсів післядипломного навчання та студентам вищих навчальних закладів III-IV рівнів акредитації ОС «Магістр» за спеціальністю 211 «Ветеринарна медицина»

Рецензенти: **Ільніцький М.Г.**, д-р вет. наук, професор

(Білоцерківський національний аграрний університет)

Гаврилін П.М., д-р вет. наук, професор

(Дніпропетровський державний аграрно-економічний університет)

Зміст

1. Проблема онкопатології у дрібних домашніх тварин	4
2. Діагностика пухлин у домашніх компаньйонів	7
3. Основні напрямки лікування онкохворих тварин	11
4. Клінічна ефективність електрокоагуляції неоплазій молочної залози та післяопераційної фармакологічної корекції	18
5. Гемостазологічна характеристика комбінованих методів лікування неоплазій молочної залози	21
Література	25

1. Проблема онкопатології у дрібних домашніх тварин

Проблема, в першу чергу, злоякісних неоплазій є надзвичайно важливою як у біологічному, так і медико-ветеринарному аспектах, актуальність якої зумовлена збільшенням захворюваності на новоутворення, в тому числі тварин, на тлі недостатньої ефективності їх лікування [1]. В програмах щорічних конгресів Європейського товариства ветеринарної патології (ESVP) доповіді з проблем онкологічних хвороб у тварин складають 20,8 – 22,5 % [2, 3].

Пухлини, як особливий тип трансформованого росту тканин з порушенням циклу клітинного розмноження, досить поширені та зустрічаються не тільки у людей, а й у всіх видів тварин, зокрема у диких і домашніх. Будучи різноманітними за структурою, але єдиними за рядом закономірностей походження, розвитку, клінічними ознаками, а також впливом на організм, вони складають одну групу захворювань, яка кардинально відрізняється від інших хвороб. Новоутворення різного генезу і локалізації у 18 - 30 % випадків зумовлюють загибель собак старше 5 років [4, 5].

Встановлено [6] взаємозалежність виникнення новоутворень у людей та домашніх тварин, які перебувають у певних географічних областях, виявлено [7 - 12] клініко-патоморфологічні паралелі, схожість біологічних характеристик пухлин молочної залози у людей та тварин, подібність їх відповіді на консервативне і оперативне лікування. Проте напрацьовані в гуманній медицині результати не завжди можна екстраполювати у ветеринарну медицину. Хоча, представляючи собою основу для порівняльної онкології і патоморфології, вони можуть бути адекватно і обґрунтовано використані для дослідження факторів розвитку неоплазій молочної залози та розробки нових методів їх діагностики і лікування у тварин [11].

Поширеність пухлин у видовому розрізі [4, 13, 14] значно коливається в залежності від хронології досліджень. Останнім часом має місце зміна акцентів з великих до дрібних домашніх тварин. Новоутворення різних тканин та органів описано у всіх видів тварин, зокрема і у екзотичних [15 - 22], але найбільш часто вони зустрічаються у дрібних домашніх [14, 23, 24].

Кількість випадків неоплазійних уражень у структурі незаразної патології собак згідно інформації різних дослідників [25] суттєво відрізняється, але відмічається загальна тенденція до їх збільшення. Зокрема, в останні роки у країнах далекого зарубіжжя захворюваність на неоплазії підвищилася з 3,8 % [26] до 7,6 % [27], а за даними М. Gesek et al. [14] вона досягає 23,8 %. Аналогічна динаміка збільшення рівня захворюваності представлена і дослідниками із ближнього зарубіжжя: Кочергою М.Н. [28] - з 6,8 % до 22,1 %, Бібіною І.Ю. [29] – з 4,2 % до 23,4 %, Глазуною Л.А. [30] – до 33,8 % обстежених тварин. В Україні, за різними даними, новоутворення виявляють у 7,24 – 12,3 % собак [31-33], тоді як 20 - 25 років тому цей показник знаходився на рівні 4 % [32].

Єдиний в останні роки верифікований аналіз захворюваності собак на неоплазії проведений проф. Мисаком А.Р. [32]. За його даними по м. Львів та приміській зоні за останні 30 років встановлено зростання випадків неоплазій

у собак більше, ніж у два рази. Зокрема, в період 1975 – 1985 р.р. у структурі хірургічних хвороб новоутворення у собак становили 2,8 %, у 1986 – 1987 р.р. – 4 %, а у період 1990 – 1998 – 5,5 %. За результатами моніторингу територіальної епізоотологічної ситуації за період 2000 – 2010 р.р. відсоток тварин хворих на пухлини, у структурі хірургічної патології коливався у межах 5,94 % - 8,3 %.

При цьому хворіли на пухлини собаки різних порід, віку і статі, а виявлені у них новоутворення характеризувалися значною різноманітністю нозологічних форм, як щодо первинної локалізації, так і стадії процесу та клінічного прояву захворювання. Динамічне збільшення онкологічних захворювань відбувалося в основному за рахунок тварин із новоутвореннями молочної залози, шкіри та статевих органів.

Було встановлено, що у структурі онкологічних захворювань собак найбільш часто реєструвалися пухлинні ураження молочної залози - 42,1 % (34,5 - 51,8 %), новоутворення шкіри і підшкірної клітковини – 27,2 % (20 - 29,7 %) та зовнішніх статевих органів – 17,2 % (13,1 – 21 %), рідше зустрічалися пухлини в ділянці голови та шиї, внутрішніх органів, відповідно - 6,3 % (2,6 – 8,6 %) та 4,3 %. Новоутворення кісток і суглобів та неопластичні ураження кровотворної і лімфоїдної тканин, включаючи лімфосаркому шкіри, становили - 1,6 % та 1,3 %, відповідно.

Спонтанні пухлини діагностуються в собак віком від 4 місяців до 15 років. У структурі загальної кількості онкологічно хворих тварин частка собак у віці до 2-х років становила 1,3%, у віці 3 – 4 роки – 5,3 %, 5 – 6 – 13,9 %, 7 – 8 – 19,5 %, 9 – 10 – 26,8 %, 11 - 12 – 21,9%, 13 – 14 - 10,6 %, а старше 15 років - 0,7 %. При цьому середній вік онкохворих тварин становив 8,4 роки. Хоча пік онкозахворюваності припадає на 9 – 10 рік життя тварин, однак за аналізу її вікової динаміки спостерігається тенденція до «омолодження» онкологічних захворювань. Про це свідчить стрімке зростання кількості випадків пухлинної патології серед 3 – 4 та 5 - 6 річних тварин.

Також встановлена певна породна схильність до виникнення пухлин. Зокрема, у структурі онкопатології собак найбільшу частку (85,7 %) займають породисті собаки (представлені 38 породами), а решту (14,2 %) - метиси та безпородні тварини. Серед чистопородних собак найчастіше хворіють: пуделі (8,6 %), спанієлі (8,3 %), німецькі вівчарки і стафордширські тер'єри (по 6,6 %), боксери і добермани (по 6,3 %), ротвейлери (6 %). Випадки ураження пухлинами тварин інших порід становили від 0,3 % до 3,6 %. Окрім новоутворень молочної залози, внутрішніх органів та зовнішніх статевих органів, які реєструвалися в собак більшості порід, у тварин окремих порід прослідкована певна органна схильність до неопластичних уражень: у пуделів, спанієлів, різеншнауцерів, боксерів, сетерів, ердельтер'єрів, фокстер'єрів, керіблю тер'єрів та шарпеїв перевагу мали пухлини шкіри та підшкірної клітковини; для боксерів, крім цього, були властиві також ураження органів ротової порожнини, кісток та гемобластози; скотч-тер'єрів - новоутворення органів ротової порожнини; собак великих порід (кавказька вівчарка, алабай, ротвейлер, різеншнауцер) - ураження кісток та суглобів.

Серед онкологічно хворих тварин пси становили 35,8 %, суки - 64,2 %. Вищий рівень захворюваності останніх зумовлений більш частими випадками новоутворень молочної залози. У цей же час, у псів частіше діагностувалися неоплазії шкіри, пухлини в ділянці голови та внутрішніх органів. Частота ураження пухлинами іншої локалізації в обох статей була майже однаковою.

Поряд з цим встановлено, що у 61,9 % випадків пухлини є злоякісними, а у 38,1% - доброякісними.

Згідно різних статистичних даних новоутворення молочної залози у собак займають друге місце серед усіх неоплазійних уражень – реєструючись у середньому в 31,9 – 39,9 % випадків [27, 30, 34], навіть досягаючи 52 % [35-37] та 56 % [38, 39].

Захворювання характерне для самок віком від 2 до 16 років [40]. Індивідуальна інтерпретація авторами вікових меж дозволяє визначити лише загальні закономірності поширеності пухлин молочної залози: мінімальна ймовірність у молодих тварин до 2 років - 4,1 % [41], до 4 років - 4,8 % [27] та пік захворюваності у середній і старшій вікових групах (6 – 8 років – 33,9 % [41], 5 – 10 років – 56 % [42], 8 – 12 років – 49,21 % [27]).

Питання співвідношення злоякісних і доброякісних новоутворень залишається дискусійним. Згідно ряду патоморфологічних досліджень у собак близько 50 % неоплазій молочної залози верифікуються як доброякісні [35, 43, 44], хоча за іншими [45] – частота прояву злоякісних пухлин переважає доброякісні та залежить від розміру собак. Зокрема, згідно [46], частка доброякісних пухлин складає лише 35 %, а у дрібних порід злоякісні новоутворення діагностуються у 80 – 100 % випадків.

Породна сприйнятливність собак до пухлинних уражень молочної залози залежить від поширеності порід на певній території. Найбільш часто до груп ризику з виникнення неоплазій молочної залози входять безпородні собаки і метиси, серед породистих – німецькі вівчарки, пуделі, спанієлі, боксери, добермани та ротвейлери [32, 41, 46 - 48].

Важливо відзначити, що представленні дані у абсолютній більшості випадків стосуються великих міст, тобто можна стверджувати, що пухлинні ураження молочної залози у дрібних домашніх тварин є основною нозологічною одиницею неоплазій для собак у межах мегаполісів. Накопичений на сьогодні статистичний матеріал щодо спонтанних неоплазій у тварин не завжди дозволяє визначити достовірно значимі закономірності, що зумовлено недосконалістю науково-методологічної бази та різнобічністю первинного матеріалу.

Питання етіології виникнення пухлин молочної залози залишається відкритим. Серед широкого кола факторів, які сприяють виникненню цих неоплазій [49 - 51], насамперед, виділяють несприятливий вплив оточуючого середовища, запальні процеси та дисбаланс статевих гормонів [52, 53].

За пухлин молочної залози у собак достатньо детально описано зміни гематологічних та біохімічних показників [46, 54], які поряд із клінічними [10, 33, 37], патоморфологічними [41, 55, 56], рентгено- і сонографічними до-

слідженнями [57] входять до діагностичного мінімуму за даної патології. В той же час визначення гемостазіологічного статусу залишається поза увагою, наявні лише несистематизовані публікації, здебільшого закордонних авторів [58, 59], які стосуються у більшості випадків окремих показників та не розкривають особливостей перебігу запалення і механізмів апоптозу за даної патології. В Україні дослідження гемостазіологічного статусу за пухлин молочної залози у собак поодинокі та мають описовий характер [60].

Недосконалість методологічних підходів до комплексного дослідження тварин із неоплазійними ураженнями молочної залози не дозволяє об'єктивно оцінити особливості ураження тканин і ступінь поширеності, а також більш точно визначити лікувальний ефект.

Недостатнє вивчення патогенезу пухлин молочної залози у собак, відсутність ефективного етіологічно та патогенетично обґрунтованого лікування неоплазій, залишає лідируючу позицію за оперативним втручанням, яке повинно бути ощадним та органозберігаючим. У той же час відсутні об'єктивні критерії оцінки його ефективності [1, 61, 62].

Незважаючи на певні успіхи, досягнуті при застосуванні консервативних методів лікування новоутворень молочної залози [38, 63, 64], перспективним залишається пошук альтернативних шляхів впливу на неоплазії, які у поєднанні із хірургічним втручанням дозволять знизити ймовірність рецидивування та метастазування. Навіть найбільш технічно складне і своєчасне оперативне втручання у поєднанні з консервативними методами терапії не усуває, а нерідко, посилює прогностично несприятливий фон порушень метаболічного, гормонального, імунного і цитокінового статусу, які зумовлюють послідовну стадійність пухлинного процесу: перехід онкогенної трансформації клітин у стадію промоції і неоплазійної прогресії. Відомо, що однієї стадії ініціації не достатньо для розвитку новоутворення [16, 18]. Враховуючи доведену в гуманній медицині роль системи гемостазу в онкогенезі [65-67], одним із основних напрямків є оптимізація гемостазіологічних механізмів, що дозволяє покращити результати лікування [68, 69].

Таким чином, динаміка підвищення частоти неоплазійних процесів у дрібних домашніх тварин зумовлена збільшенням як первинно діагностованих випадків новоутворень, так і високим відсотком пацієнтів із рецидивами і метастазами. Звідси актуальним є пошук нових шляхів впливу на механізми пухлинної трансформації, одним із яких є регуляція гемостазіологічного статусу з метою покращення результатів лікування.

2. Діагностика пухлин у домашніх компаньйонів

При проведенні діагностичних досліджень слід керуватись клінічною міжнародною класифікацією новоутворень (TNM), яка адаптована для тварин Owen L. N. (рис. 1, табл. 1).

За цією класифікацією оцінюють три основних фактори:

- розміри і поширеність пухлини в оточуючі тканини (T-tumor);
- ступінь ураження лімфатичних вузлів (N-nodulus);
- наявність чи відсутність віддалених метастазів (M-metastasis).

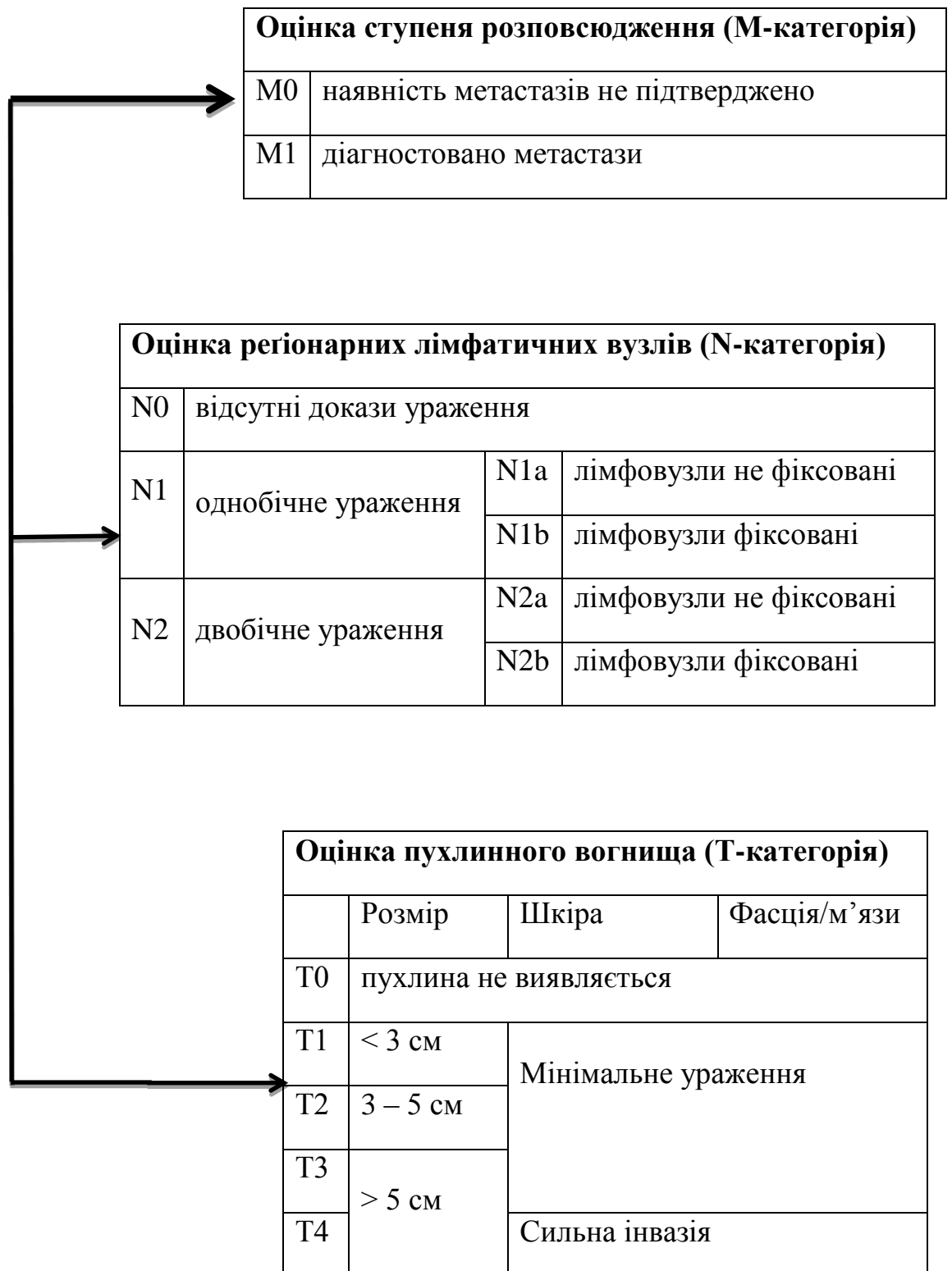


Рисунок 1. - Клінічна класифікація TNM пухлин молочної залози у дрібних домашніх тварин за Owen L. N. (1980)

Таблиця 1

Стадійність неоплазійного процесу в молочній залозі за Owen L. N., 1980

Стадія	T	N	M
1	T1	N0(-) / N1a (-)/N1a (-)	M0
2	T0	N1(+)	M0
	T1	N1(+)	M0
	T2	N0 (+) / N1a(+)	M0
3	T3	N0 – N2	M0
	T0 – T4	N1b/ N2b	M0
4	T0 – T4	N0 – N2	M1

Доброякісні пухлини ростуть повільно, обмежені капсулою, в яку не проростають, розсовують суміжні тканини, що відображає експансивний ріст. Такі неоплазії не дають метастазів і не рецидивують після хірургічного видалення, але можуть за свого росту спричинити тиск на оточуючі тканини чи органи.

Злоякісні пухлини характеризуються швидким інфільтративним ростом, не мають обмежувальної сполучнотканинної капсули, а, навпаки, проростають у неї і руйнують її.

Клітини злоякісних пухлин проникають у лімфатичні та кровоносні судини, можуть розноситися лімфою і кров'ю, що в цілому зумовлює дисемінацію неоплазійних клітин і метастазування пухлин. Причому злоякісні пухлини схильні до інфільтруючого росту, що створює складності при встановленні їх меж, необхідність збільшення об'єму видалення тканин і можливість рецидивів.

Злоякісні пухлини можуть некротизуватися, формувати виразки і кровоточити. Пухлинні виразки нерідко інфікуються, що супроводжується проявом місцевих і загальних ознак запальної реакції. Некроз пухлин зумовлює лихоманку, системні порушення в організмі за злоякісних неоплазійних процесів викликають масовану продукцію цитокінів та токсичних пухлинних субстанцій, антигени пухлин провокують формування аутоімунних реакцій. При цьому паранеопластичні синдроми проявляються метаболічними порушеннями катаболічного характеру, ендотоксикозом, анемією, лейкоцитозом і тромбоцитозом. Значно підвищується тромбогенний потенціал системи гемостазу. Причому ступінь прояву зазначених синдромів не залежить від величини пухлини.

Незважаючи на схожість із гуманною медициною, класифікація пухлин у ветеринарній медицині має певні особливості, зумовлені, насамперед, відмінностями у клінічному перебігу процесу.

Для дослідження онкологічних пацієнтів, застосовуються різні методи діагностики, які дозволяють визначити тип пухлини і її розповсюдження, наявність метастазів та їх локалізацію, провести моніторинг прогресування новоутворення. При обстеженні тварини умовно виділяють три етапи: клінічний, базово-діагностичний та диференціально-тактичний (аналітичний).

За неоплазій, насамперед, проводяться клінічні дослідження вогнища ураження та загального стану організму, за допомогою яких визначається локалізація, стан та співвідношення тканин, ступінь вираження запальної реакції, стан регіонарних лімфатичних вузлів тощо. Зокрема, при вивченні питання первинної множинності новоутворень молочної залози у сук нами [70] було встановлено, що кількість вогнищ ураження була зворотно пропорційна частоті реєстрації. При цьому більш як у половині випадків (58,9 %) неоплазійний процес мав поодинокий характер, два вогнища діагностували у 26,8 % тварин.

Локалізація виявлених новоутворень молочної залози, не залежно від їх злоякісності, характеризувалась переважним розвитком пухлинних змін в останніх парах молочних залоз: в четвертій (20,7 %) і п'ятій (35,1 %). Значно рідше їх діагностували в першій (9,1 %).

Проведений статистичний аналіз пухлин молочної залози за розміром дозволив виявити певні закономірності. Зокрема, за новоутворень величина неоплазійного вузла більш, ніж у половині випадків складала від 6 до 10 см (доброякісні – 58,3 %, злоякісні – 53,0 %). У той же час значні за розмірами вогнища ураження були більш характерні для злоякісних пухлин (11-15 см – 15,7 %, більше 15 см – 10,4 %), ніж для доброякісних (11-15 см – 10,4 %, більше 15 см – 3,5 %). Зворотня ситуація спостерігається за малих розмірів новоутворень (до 3 см) – 0,9 та 2,6 %, відповідно.

За пухлин молочної залози (стадія 1 – 3) тривалість процесу впливала як на їх величину, так і на співвідношення неоплазійної тканини з поряд розташованими. При розмірі новоутворення <3 см (T1) вони були не фіксованими до шкірного покриву та нижче розташованих м'язів. Збільшення величини пухлини прямо корелювало із ступенем інвазії в зазначені структури. За доброякісних пухлин інвазія у шкіру була встановлена у 17,2 (3 – 5 см) – 75,0 (≥ 15 см) % пацієнтів, м'язи – 6,9 (3 – 5 см) – 75,0 (≥ 15 см) %, злоякісних – відповідно у 30,4 – 83,3 % та 8,7 – 75,0 % тварин. За неоплазійного ураження 4-ої стадії (неоперабельної) залучення у процес шкіри реєстрували у випадках доброякісних пухлин у 83,3 %, м'язів – 50,0 %, а злоякісних – 95,2 і 81,0 %, відповідно.

Важливим діагностичним етапом за онкопатології є проведення біопсії пухлин для визначення типу їх клітин. При цьому розрізняють голкову біопсію для отримання невеликих шматочків тканин циліндричної форми, інцизійну шляхом хірургічного видалення ділянки неоплазії та ексцизійну з висіченням усієї пухлинної маси із подальшим відділенням потрібного зразка для дослідження.

За необхідності проводять магнітно-резонансну томографію, рентгенологічне та ультразвукове дослідження. Їх застосування дозволяє отримати загальну, цілісну уяву про стан ураженого органу і виділити зони діагностичного інтересу. При цьому діагноз у більшості випадків може вважатися щонайменше попереднім. В онкології рентгенографія і УЗД дозволяють виявити новоутворення, провести диференційну діагностику, визначити розповсюдження пухлини на сусідні органи і тканини та віддалені метастази, здійсню-

вати динамічний контроль за ефективністю лікування, післяопераційними змінами та можливими ускладненнями. Водночас певну діагностичну перевагу має магнітно-резонансна томографія за рахунок можливості одержання анатомічного зображення із урахуванням декількох фізичних параметрів, зокрема протонної щільності, що в поєднанні із використанням більшої кількості протоколів дослідження дозволяє виявити різницю в зображенні нормальних і патологічно змінених тканин.

Останнім часом у гуманній медицині за неоплазій більш широко використовуються онкомаркери, які характеризуються вибіркоким зв'язком із пухлинним ростом, наявністю кореляції між їх концентрацією в біологічній рідині та розміром новоутворення, підвищеним діагностичним рівнем щодо клінічного прояву рецидивів. Під пухлинними маркерами розуміють специфічні речовини різної біохімічної природи, які є продуктами життєдіяльності злоякісних клітин або клітин, асоційованих із злоякісним ростом та виявляються у крові та/або сечі онкологічно хворих пацієнтів. У більшості випадків це прості або модифіковані білкові молекули, що відносяться до гліко- і ліпопротеїдів. Одні із них характерні тільки для однієї неоплазії, інші – зустрічаються за різних новоутворень. Маркери пухлинного росту можна розділити на різні класи: асоційовані із неоплазією антигени або антитіла до них, продукти розпаду новоутворень білкової природи, гормони, ферменти, продукти азотистого обміну, нуклеїнові кислоти, специфічні білки плазми крові.

Серед клінічно значимих пухлинних маркерів застосовують фетопротеїн, раково-ембріональний і простато-специфічний антигени, хоріонічний гонадотропін, пролактин, альвеомуцин, білок S-100. Незважаючи на їх діагностичну цінність, у ветеринарній медицині вони поки що не знайшли широкого використання, що зумовлено недостатнім масивом інформації щодо їх тканинної і видової специфічності по відношенню до тварин.

Поряд з цим нами [71] запропоновано включати до комплексу діагностичних заходів визначення гемостазіологічного статусу онкохворих тварин, що дозволяє на тлі технічної простоти і відсутності травмування пухлини, характерною для біопсії, з високим ступенем достовірності визначити злоякісність неоплазії і ступінь її розповсюдження, а також розробити післяопераційну індивідуальну корегуючу терапію для попередження дисемінації неоплазійних клітин і метастазування та рецидивів пухлин.

3. Основні напрямки лікування онкохворих тварин

Розвиток методів діагностичної візуалізації, удосконалення хірургічних інструментів, розробка консервативних методів не знижують значення хірургічного лікування за новоутворень у тварин, а лише підкреслює його роль. У ветеринарній медицині онкологічна хірургія відіграє більш важливу роль, ніж у гуманній, що зумовлено обмеженими можливостями використання інших методів лікування, зокрема, променевої.

Спектр застосування хірургічного методу у ветеринарній онкології включає профілактичне, ексцизійне, циторедуктивне та паліативне оперативне втручання. Найбільш поширене з них – ексцизійне, проведення якого у бі-

льшості випадків онкологічної патології достатнє для отримання позитивного результату. В залежності від особливостей новоутворення застосовують просту, широку місцеву або радикальну місцеву ексцизію. В першому випадку пухлину видаляють у межах її капсули або включаючи мінімальний об'єм оточуючих тканин; у другому – неоплазія екстирпується разом із значною кількістю розташованих поруч тканин, у третьому – новоутворення видаляють разом із навколишніми тканинами, а хірургічні межі поширюються на сусідні фасціальні площини.

Хірургічне втручання за неоплазій доцільно поєднувати із хіміотерапією, променевою терапією, штучною гіпертермією.

Зокрема, хіміотерапія передбачає застосування хіміотерапевтичних препаратів: *алкіруючих речовин* – азотистих похідних гірчичного газу; *похідних етеніміну*, тріазену; нітрозосечовини; *антиметаболітів* – антифолатів, аналогів піримідину і пурину; *рослинних алкалоїдів* – вінкристину, вінбластину; *протипухлинних антибіотиків* – доксорубіцину, антрацикліну, блеомицину, мітоміцину; ферментів, аспарагінази, ципластин. Необхідно відзначити високий ступінь ризику при застосуванні хіміотерапії, що проявляється мієлосупресією, гіперчутливістю, імуносупресією, вазосклерозом, флебітом, кардіо- та нефротоксиною дією. Найбільший токсичний вплив хіміотерапія спричиняє на клітини макроорганізму з високою швидкістю поділу (розмноження) – кісткового мозку, епітелію шлунково-кишкового тракту, волосяних фолікулів і гонад. Розрізняють два основних види хіміотерапії – індукційну як форму монотерапії та ад'ювантну, коли хіміотерапевтичні препарати застосовують після хірургічного видалення пухлин.

Променева терапія базується на пошкодженні пухлинних клітин йонізуючим опроміненням за допомогою гамма-випромінювачів, бетатронів і лінійних прискорювачів, які генерують гальмівне і електронне випромінювання. Це приводить до розривів у молекулі ДНК, порушення структури інтерфазного хроматину і пригнічення синтезу ДНК-мембранного синтеза. В той же час за наявності позитивних клінічних результатів вона досить часто супроводжується токсичним впливом на нормальні клітини. Променеву терапію застосовують як самостійно, так і у поєднанні з хірургічними методами та хіміотерапією. Для підвищення радіочутливості пухлин застосовують так звані радіомодифікатори – гіпербаричну оксигенацію, штучну гіпертермію та лікарські препарати.

В основі штучної гіпертермії лежить біотоксична дія на пухлинні клітини у діапазоні температур 42 – 45°. Цитотоксичність такої гіпертермії є результатом змін у ферментних системах клітин з їх вивільненням і деструктивною дією. Проте, незважаючи на перспективність, залишається багато невирішених клінічних питань, зокрема правильний розподіл і точне визначення температури тканин.

Приймаючи до уваги вище наведене, нами [72] було запропоновано застосування електрохірургічного методу видалення пухлин молочної залози електрокоагулятором ЕК-150, який дозволяє скоротити термін проведення операції, зменшити травмування тканин і крововтрату, покращити результати

лікування та розширити коло потенційних пацієнтів. При цьому дія високої температури негативно впливає на пухлинні клітини, розташовані в прилеглих до новоутворення тканинах, чим профілактує рецидиви пухлинного процесу та можливість дисемінації. Це особливо важливо, оскільки інвазія неоплазійними клітинами не супроводжується візуальними клініко-морфологічними змінами.

Особливості больової реакції за пухлин. Больовий синдром у онкопацієнтів, у першу чергу із злоякісними процесами, зумовлений переважно нейропатичним болем, який виникає в результаті прямого пошкодження нервової системи чи патологічного процесу в сомато-сенсорній системі. Тобто такий больовий синдром є найбільш складним за інтенсивністю прояву. Особливість формування такого типу больової реакції пов'язана із здатністю больових рецепторів збуджуватися не тільки у відповідь на дію прозапальних альгогенів, а й на вплив специфічних пухлинних факторів, що надзвичайно посилює проведення больових імпульсів. Формування і підтримання нейропатичного болю зумовлено в першу чергу активацією ноцицепторів простагландинами, іонами водню, ендотелінами, речовиною P, інтерлейкінами та фактором некрозу пухлин.

Поряд з цим нейротоксичністю володіє і низка засобів хіміотерапії – вінкристин, паклітаксел, цисплатан, талідомід, які зумовлюють периферичну поліневропатію. В основі токсичного ефекту цитостатиків лежить демієлінізація периферичних нервових волокон.

Зважаючи на особливості больового синдрому в онкологічно хворих тварин, знеболювання у них під час видалення пухлин має бути багатокомпонентним, адекватним до функціонального типу автономної нервової системи (нормотонія, симпатикотонія, парасимпатикотонія) з обов'язковим виражено анальгетичним компонентом. Неадекватне знеболювання у тварин зумовлює посилення нерегульованих симпато-адреналових впливів на життєво-важливі системи організму та вегетативні дисфункції, що супроводжується розладами гемодинаміки й дихання, збільшенням активності антистресових факторів і рівня ендогенних опіоїдів, формуванням гіперкоагуляційного синдрому з активацією кініно-залежного фібринолізу та посиленням явищ ендотоксикозу [73]. У післяопераційний період та за хіміотерапії чи променевої терапії необхідно застосовувати анальгетики чи нестероїдні протизапальні засоби (кетопрофен, мелоксикам, ацелізін, толфенамінова кислота, німесулід) [74, 75]. Також слід взяти до уваги, що нестероїдні протизапальні засоби володіють незалежними протипухлинними механізмами [76]. Із анальгетиків в Україні для тварин зареєстровано лише буторфанол тартрат.

Застосування апарату ЕК-150 за видалення пухлин. Високочастотний електрокоагулятор ЕК-150 (рис. 2) представляє собою джерело живлення з електрохірургічними інструментами у вигляді спеціальних пінцетів і кабелів: мережевого та кабелю, який з'єднує джерело живлення з робочим інструментом. ЕК-150 призначений для з'єднання (зварювання), коагуляції та розсікання м'яких біологічних тканин. Електрокоагулятор повинен експлуатуватися в

операційних за температури навколишнього середовища від 15 до 40 °С і відносної вологості до 80%.

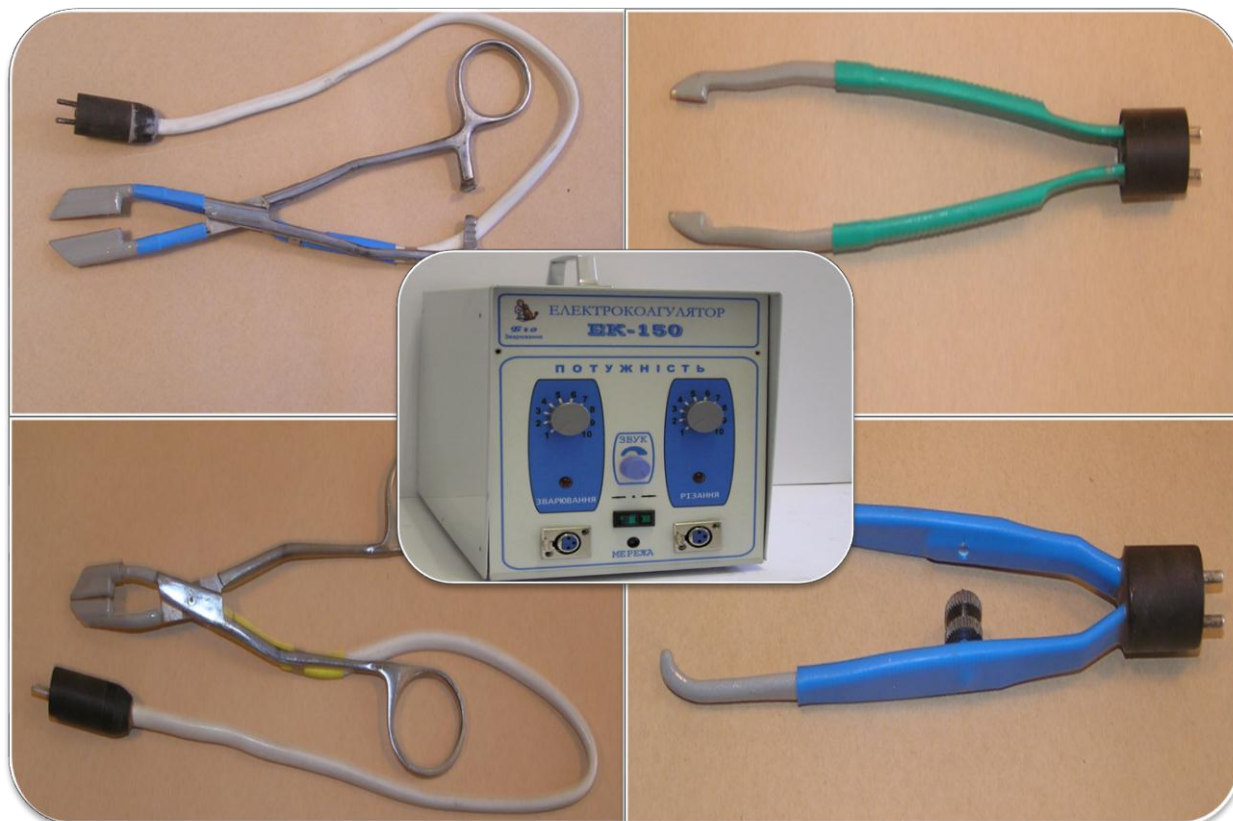


Рисунок 2. - Електрокоагулятор ЕК-150

Необхідні режими роботи встановлюють за допомогою перемикача режиму. Робота електрокоагулятора в режимах «Зварювання» та «Різання» підтверджується включенням відповідного світлодіоду. Режим «Зварювання» призначений для захоплення масивів живих тканин їх з'єднання за допомогою пінцета або іншого спеціалізованого інструмента. Параметри температури задаються регулятором "Потужність". Середнє значення цього параметра 3 - 6. Режим "Розсічення" використовують для роз'єднання тканини за допомогою електроножиць. Параметри струму задаються регулятором "Потужність". За розсічення тканин сила стискування електродів повинна бути невеликою.

Враховуючи перспективність застосування апарату ЕК-150 в хірургічній практиці нами була відпрацьована методика використання його для роз'єднання та з'єднання м'яких тканин за новоутворень у дрібних тварин [77].

Розріз шкіри інструментом, яким комплектується апарат ЕК-150 технічно складніший, ніж скальпелем, але роз'єднання підшкірної клітковини і м'язів краще проводити електроінструментом, який одночасно забезпечує стійкий гемостаз. Якщо масив тканин значний, для профілактики кровотечі

спочатку використовують апарат в режимі «зварювання», а потім їх роз'єднують.

При застосуванні апарату ЕК-150 на поверхні тканин не повинно бути легкозаймистих дезінфекційних засобів, зокрема етилового спирту.

Потужність потрібно обирати, виходячи із завдань та особливості тканин. За недостатньої потужності можлива ситуація відсутності потрібного ефекту (розсічення, зварювання), а за надмірної - термічний опік тканин, що в подальшому може бути причиною некрозу тканин, запалення операційної рани і відповідно погіршення умов її загоєння.

Тварини добре переносять втручання із використанням апарату ЕК-150. У випадку незначних за розміром пухлин, зокрема поодиноких папілом, достатньо тільки місцевої анестезії (інфільтраційна анестезія 0,5 - 2 % розчином новокаїну). За необхідності застосовували ксилазин внутрішньом'язово у дозі 1,1 – 2,2 мг/кг, який володіє седативною, аналгезуючою і міорелаксуючою діями. З метою посилення аналгетичного ефекту за значного об'єму втручання його поєднували з кетаміном, який ін'єктували внутрішньом'язово у дозі 10 – 20 мг/кг.



Приклади клінічних випадків, електрокоагуляцію пухлин представлено у табл. 2.

Не бажано проводити зварювання тканин за сильного їх натягу. В цих випадках слід комбінувати накладання швів із зварюванням. Наприклад, накладати внутрішні шви із шовку або кетгуту, а шкіру зварювати, або при з'єднанні шкіри накладати провізорні шви, для попередження розходження країв рани.

В разі закриття післяопераційних ран шкіри електроінструментом їх загоєння перебігає за типом первинного натягу. Краї рани протягом всього післяопераційного періоду рівномірно і щільно прилягають, тобто відбувається добра кооптація країв і стінок рани. Запальний набряк у зоні накладення шва виражений незначно, відзначається помірне ущільнення тканин. Поверхнева частина шва та прилягаючі ділянки черевної стінки сухі і чисті з невеликою рановою кірочкою (у вигляді кірок). На п'ятий день післяопераційного періоду формується сполучно-тканинний рубець шириною близько 5 мм у котів та 6 – 7 мм у собак. Шви знімають на 7 - 10-й день. На 21-й день після операції в ділянці рани формується зрілий, міцний рубець. При пальпації рубець визначається як тонка смужка ущільнених тканин, рівномірна по всій довжині, шириною близько 1 - 2 мм у котів та 2 - 4 мм у собак.





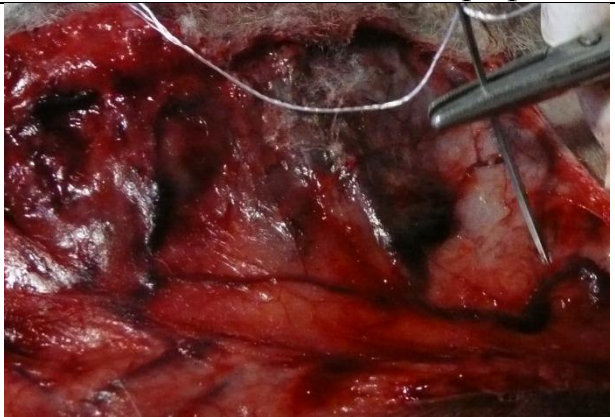



За розрізу хірургічним скальпелем та накладання двоповерхового шва також спостерігається кооптація країв і стінок шкірної рани, помірно виражені післяопераційний набряк і напруга тканин в ділянці шва. Нитки стібків дещо занурені в навколишні тканини. Запальна реакція завершується близько 5-ої доби після операції, шкірні шви видаляють на 9 – 12-у добу. До 21-ої доби ранові рубці стають більш м'якими й рухливими, шириною 5 - 7 мм.

Клінічні приклади застосування електрокоагулятора ЕК-150
за новоутворень

ділянки нижньої повіки	піхви
	
	
	

Таблиця 3

Відмінності техніки видалення пухлин молочної залози за різних методів

Хірургічний	Електрохірургічний
Відокремлення неоплазії від оточуючих тканин	
	
	
Профілактика кровотечі	
	
Поверхня операційної рани після висічення новоутворення	
	

Таким чином, роз'єднання м'язких тканин електрокоагулятором (шкіри, підшкірної клітковини, м'язів) з подальшим накладанням швів із шовку або кетгуту та зваркою шкіри у меншій мірі порушує їх трофіку та сприяє більш якійсній регенерації.

Приклади клінічної апробації електрокоагуляції за новоутворень молочної залози у собак та порівняльна оцінка техніки хірургічного і електрохірургічного видалення пухлин представлено у табл. 3. Встановлено, що застосування електрокоагулятора дозволяє знизити ризик травмування навколишніх тканин, пошкодження капсули новоутворення, а за рахунок високої температури одночасно коагулювати судини для профілактики кровотечі та руйнувати пухлинні клітини, а це забезпечує високий рівень абластики і антибластички.

4. Клінічна ефективність електрокоагуляції неоплазій молочної залози та післяопераційної фармакологічної корекції

Також обґрунтована ефективність поєднання електрокоагуляції із післяопераційною фармакологічною корекцією. Післяопераційна фармакологічна корекція організму можлива за двома напрямками: 1) ронколейкін (підшкірно, у дозі 15000 ОД/кг, 5 ін'єкцій з інтервалом 24 години) та транексам (внутрішньовенно, у дозі 15 мг/кг, 2 рази/добу протягом 10 днів) у комбінації із нестероїдними протизапальними засобами (ацелізін - внутрішньом'язово, у дозі 20 мг/кг, 2 рази/добу протягом 10 днів) або 2) ронколейкін з транексамом у комбінації з низькомолекулярними гепаринами (фленокс – підшкірно, у дозі 1,5 мг (1500 анти-Ха МО)/кг 1 раз на добу протягом 10 днів).

Ефективність застосування електрокоагуляції у поєднанні із післяопераційною фармакологічною корекцією у пацієнтів із пухлинами молочної залози оцінювали, базуючись на інтенсивності перебігу процесів регенерації протягом 14 діб після хірургічного втручання, а також віддалених наслідках – ймовірності появи рецидивів та метастазів.

У тварин після екстирпації пухлин молочної залози та використання фармакологічної схеми корекції із ацелізином операційні рани загоювались за первинним натягом в 95 % із фленоксом – 90 %, а при застосуванні лише електрокоагуляції – 92 % випадків. При цьому корегуючий вплив запропонованих схем зумовлює збільшення відсотку пацієнтів, у яких стан операційних ран дозволяв видалити шви вже на 7 – 10 добу (табл. 4). Тобто призначення після хірургічного втручання ронколейкіну і транексаму у поєднанні із ацелізином або фленоксом дозволяє оптимізувати перебіг загоєння операційних ран.

Клінічна оцінка перебігу загоєння операційних ран у дослідних групах тварин свідчить про те, що проведені комплексні фармакологічні заходи, до яких включено нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) або низькомолекулярні гепарини (НМГ), за рахунок прискорення перебігу фаз регенерації, статистично достовірно скорочували терміни повного загоєння з $7,2 \pm 0,3$ до $6,5 \pm 0,2$ та $6,6 \pm 0,1$ діб відповідно ($p < 0,05$) (табл. 5).

Таблиця 4

Характеристика ранового процесу за різних методів лікування собак з пухлинами

Регенерація	Електрокоагуляція		Електрокоагуляція			
			ронколейкін+транексам		фленокс	
	к-ть	%	к-ть	%	к-ть	%
Загоєння операційної рани						
за первинним натягом	46	92	19	95	18	90
за вторинним натягом	4	8	1	5	2	10
Терміни зняття швів з операційних ран (діб)						
7	18	36	9	45	7	35
10	28	56	10	50	12	60
≥14	4	8	1	5	1	5
Всього	50	100	20	100	20	100

Таблиця 5

Клінічний перебіг операційних ран після видалення пухлин молочної залози

Прояв клінічних ознак загоєння, доба	Електрокоагуляція	Електрокоагуляція	
		ронколейкін+транексам	
		ацелізін	фленокс
очищення рани	2,6 ±0,2	2,2±0,1	2,1±0,2
поява грануляцій	3,3 ±0,1	3,0±0,2	3,1±0,1
початок епітелізації	5,6 ±0,2	5,1±0,1*	5,0±0,3*
повне загоєння	7,2±0,3	6,5±0,2*	6,6±0,1*

* - $p < 0,05$

Подальший моніторинг можливих ускладнень у прооперованих онкопациєнтів (табл. 6), вказує на те, що у дослідних сук, в порівнянні із контрольними, ймовірність появи рецидивів зменшується за злоякісних пухлин з 6 до 5 %, доброякісних – з 8 до 5 %. При цьому частота прояву вогнищ метастазування в тканинах в першому випадку зменшується з 6 до 5 %, другому – підвищувалась з 4 до 5 %. На нашу думку, коливання в межах 1 % не є суттєвими, тому можна стверджувати, що за даними параметрами кращу ефективність було зареєстровано за доброякісних новоутворень в аспекті ймовірності розвитку рецидивування. В той же час, можна прогнозувати, що подальший аналіз за більшої кількості пацієнтів збільшить зазначену різницю.

Позитивний вплив фармакологічної корекції системи гемостазу на тлі електрокоагуляції чітко виявлявся за аналізу віддалених наслідків проведеного комплексного лікування. Зокрема, призначення ронколейкіну, транексаму у комбінації з ацелізином за термін спостереження 36 місяців дозволяє збільшити медіану тривалості життя за злоякісних уражень з $9 \pm 0,4$ до $15 \pm 0,3$ %, доброякісних – з $14 \pm 2,6$ до $25 \pm 4,5$ % ($p < 0,01$); флексаном – відповідно до

15±0,2 та 30±5,4 % (p< 0,01) (табл. 7). Більша ефективність запропонованих комбінованих схем, які включають електрохірургічне видалення і корегуючу терапію, у порівнянні із екстирпацією пухлин молочної залози, була встановлена за термін 3 років після операції. На цей момент кількість пацієнтів, у яких були відсутні ознаки прогресування неоплазійного процесу після електрохірургічного видалення новоутворень та призначення корегуючого протоколу ронколейкін + транексам + ацелізін складала: за злоякісних неоплазій 15±1,7 %, доброякісних - 20±1,9 %. Кращі результати отримано при застосуванні фармакологічної схеми ронколейкін + транексам + фленокс: 20±2,5 та 30±2,5 %, відповідно.

Таблиця 6

Найближчі та віддалені наслідки після видалення неоплазій молочної залози у собак

Рецидивування				Метастазування			
доброякісні		злоякісні		доброякісні		злоякісні	
к-ть	%	к-ть	%	к-ть	%	к-ть	%
Електрокоагуляція							
3	6	4	8	2	4	3	6
Електрокоагуляція + Фармакологічна корекція: ронколейкін+транексам+ацелізін							
1	5	1	5	1	5	1	5
Електрокоагуляція + Фармакологічна корекція: ронколейкін+транексам+фленокс							
1	5	1	5	1	5	1	5

Таблиця 7

Оцінка ефективності різних схем фармакологічної корекції на тлі хірургічного втручання за неоплазій молочної залози у собак

Термін спостереження, місяці	Злоякісні			Доброякісні		
	електрокоагуляція			електрокоагуляція		
	НПЗЗ	НМГ		НПЗЗ	НМГ	
Медіана тривалості життя						
3	74±15,1	85±12,3	90±11,5	88±12,6	95±9,5	95±10,7
6	69±12,2	70±9,6	75±10,1	76±11,4	80±9,8	85±9,5
12	60±10,9	70±7,4	80±8,5	68±12,0	70±10,5	65±5,5
18	18±2,8	25±2,1*	30±1,9**	42±6,8	50±4,6	55±6,5
36	9±0,4	15±0,3**	15±0,2**	14±2,6	25±4,5**	30±5,4**
Медіана часу до прогресування						
3	76±9,5	80±8,2	85±8,6	92±15,0	90±8,5	95±9,5
6	58±10,2	60±9,5	65±10,4	86±16,1	90±9,8	90±8,9
12	52±13,1	55±8,3	50±7,5	70±14,8	85±10,5	80±9,6
18	18±3,5	25±1,9*	30±2,5**	39±5,7	50±6,8	55±7,4*
36	7±2,4	15±1,7**	20±2,5***	10±1,7	20±1,9**	30±2,5***

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

Таким чином, використання в післяопераційний період НПЗЗ дозволило покращити ефективність лікування неоплазій молочної залози вдвічі, а НМГ навіть втричі, у порівнянні із результатами, отриманими лише за оперативного видалення пухлин (становили $7\pm 2,4$ і $10\pm 1,7$ %), що є підставою для практичного впровадження запропонованих схем фармакологічної корекції за даної патології.

Отримані результати вказують на можливість покращення результатів лікувальних заходів при застосуванні протоколів фармакологічної корекції на тлі електрорхірургічного видалення новоутворень молочної залози у сук.

5. Гемостазіологічна характеристика комбінованих методів лікування неоплазій молочної залози

Неоплазії молочної залози у сук та кішок супроводжуються суттєвими зрушеннями основних показників системи гемостазу. Застосування комбінованої методики їх лікування дозволяє нормалізувати гемостазіологічний статус, тим самим покращуючи отримані результати.

Найбільш наочно позитивний вплив на рівновагу коагуляційних та фібринолітичних процесів відображають такі показники, як рівень фібриногену, розчинного фібрину, сумарна фібринолітична активність та активність тканинного активатору плазміногену.

Практична апробація розроблених схем була оцінена, насамперед, за зміною концентрації фібриногену (табл. 8), який відображає рівень порушення коагуляційних механізмів та інтенсивність перебігу запальної реакції, як гострофазний білок.

Таблиця 8

Динаміка фібриногену за фармакологічної корекції у сук після видалення пухлин молочної залози (г/л)

Період спостереження, доба	Група		
	коагулятор	коагулятор + НПЗЗ	коагулятор + НМГ
Клінічно здорові	2,2±0,1		
Доброякісні пухлини			
д/о	2,62±0,15		
3	1,34±0,11	3,07±0,44	2,95±0,41
7	1,61±0,25	2,87±0,38	2,77±0,29
10	2,13±0,12	2,35±0,26	2,52±0,32
14	2,24±0,16	2,24±0,51	2,47±0,17
Злоякісні новоутворення			
д/о	5,09±0,19		
3	1,29±0,08	3,00±0,31	3,09±0,51
7	1,35±0,11	2,92±0,42	2,87±0,38
10	1,69±0,12**	2,53±0,29	2,64±0,42
14	1,87±0,10*	2,26±0,33	2,38±0,46

* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$

Післяопераційний період, за умови застосування НПЗЗ та НМГ характеризується нормалізацією концентрації фібриногену у плазмі крові, починаючи із 10-ої доби як за злоякісних, так і доброякісних новоутворень.

Підтвердженням впливу запропонованих протоколів фармакологічної корекції системи гемостазу на коагуляційну ланку слугує динаміка рівня накопичення у крові розчинного фібрину.

Аналіз концентрації розчинного фібрину у крові пацієнтів після видалення пухлин молочної залози та призначення засобів корекції системи гемостазу (табл. 9), не залежно від злоякісності процесу, характеризувався наступними особливостями. У всіх групах надлишкове накопичення зазначеного маркера зумовлене наявністю неоплазії. Після її екстирпації його рівень поступово знижується. Однак як за доброякісного, так і за злоякісного перебігу, проведення лише хірургічного втручання було недостатнім для відновлення показників вмісту розчинного фібрину протягом 14 діб.

Поєднання електрохірургічного висікання новоутворень із направленою фармакологічною терапією дозволило максимально наблизити його концентрацію до показників клінічно здорових тварин.

Таблиця 9

Вплив фармакологічної корекції на вміст розчинного фібрину у сук на тлі екстирпації неоплазій молочної залози (мг/100 мл)

Період спостереження, доба	Група		
	коагулятор	коагулятор + НПЗЗ	коагулятор + НМГ
Клінічно здорові	0		
Доброякісні пухлини			
д/о	30,7±4,1		
3	5,39±0,44	2,35±0,24	2,81±0,43
7	4,16±0,32	1,98±0,35	1,57±0,36
10	2,34±0,11***	1,49±0,22***	0,81±0,12***
14	2,02±0,3***	0,32±0,21*	0,34±0,25*
Злоякісні новоутворення			
д/о	49,8±5,2		
3	7,18±0,47	4,85±0,69	3,23±0,16
7	6,24±0,36	3,42±0,56	2,15±0,67
10	4,62±0,25***	2,08±0,31***	1,64±0,24***
14	2,98±0,32***	0,8±0,32*	0,94±0,47**

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

Вивчення тривалості активованого тромбoplastинового часу (АЧТЧ) у тварин, яким призначали післяопераційну корегуючу терапію (табл. 10) вказує на більшу ефективність фармакологічної схеми, яка включала низькомолекулярні гепарини, причому незалежно від структури неоплазій. Післяопераційний період характеризувався прискоренням активованого часткового тромбoplastинового часу у всіх тварин із наступною тенденцією до уповільнення. Стосовно нормалізації даного маркера кращі результати було отрима-

но при включенні до схеми фармакологічної корекції низькомолекулярних гепаринів, хоча перевага виявлялася не суттєвою.

Таблиця 10

Зрушення активованого часткового тромбoplastинового часу після екстирпації неоплазій молочної залози у собак (с)

Період спостереження, доба	Група		
	коагулятор	коагулятор + НПЗЗ	коагулятор + НМГ
Клінічно здорові	46,1±1,3		
Доброякісні пухлини			
д/о	46,0±5,1		
3	35,19±2,01	31,67±1,53	34,54±5,21
7	33,28±1,43	36,05±3,81	38,27±4,03
10	37,08±1,74**	40,21±3,24*	42,82±3,45
14	42,97±2,06	44,5±3,89	43,4±4,98
Злоякісні новоутворення			
д/о	69,5±4,8		
3	25,34±1,24	24,13±2,63	36,5±2,38
7	22,65±0,91	27,23±1,98	37,89±2,47
10	29,12±0,76***	33,60±2,85**	39,67±3,04*
14	38,94±0,84**	41,2±3,12	40,05±3,31

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

Визначена на тлі висікання пухлин молочної залози у собак динаміка сумарної фібринолітичної активності крові (табл. 11) підтверджує доцільність застосування коригуючої терапії. Знижена інтенсивність протеолітичних механізмів навіть після видалення пухлин відновлюється через 2 тижні лише за умови їх доброякісності. Призначення засобів корекції системи гемостазу дають змогу відновити її активність.

Застосування запропонованих методик лікування пухлин молочної залози у собак спричиняв вплив на рівень тканинного активатора плазміногену (табл. 12). За доброякісного перебігу дані зміни реєстрували у тварин при застосуванні НПЗЗ на 3-ю добу, НМГ – на 7-у добу, злоякісного – на 7-у і 3-ю добу, відповідно.

Наведена вище динаміка зрушень коагуляційного та фібринолітичного потенціалу крові відображає особливості перебігу процесів репаративної регенерації тканин ділянки хірургічного втручання, які пов'язані із механізмами реакції організму на операційну травму і крововтрату.

В цілому аналіз ефективності лікувальних заходів за пухлин в умовах клінік ветеринарної медицини м. Дніпро свідчить про те, що незважаючи на удосконалення методик екстирпації новоутворень у дрібних домашніх тварин, зберігається висока ймовірність їх рецидивування та/або метастазування, які є основною причиною загибелі тварин.

Таблиця 11

Вплив фармакологічної корекції на сумарну фібринолітичну активність крові у онкопацієнтів (мм²)

Період спостереження, доба	Група		
	коагулятор	коагулятор + НПЗЗ	коагулятор + НМГ
Клінічно здорові	607,7±22,8		
Доброякісні пухлини			
д/о	482,69±40,1		
3	409,19±19,05	458,21±36,97	418,13±18,29
7	415,82±19,78	509,16±27,39	496,32±37,04
10	474,09±27,53**	548,67±30,52*	597,45±23,16
14	586,03±24,21	614,93±29,34	609,15±20,47
Злоякісні новоутворення			
д/о	417,51±36,4		
3	366,90±23,22	420,91±28,67	473,68±28,94
7	487,54±11,30	529,14±30,51	517,62±23,42
10	447,77±30,56**	553,48±21,84*	548,96±24,53*
14	490,78±16,97**	603,62±24,63	618,92±31,05

* - p< 0,05; ** - p< 0,01

Таблиця 12

Тканинний активатор плазміногену при корекції системи гемостазу у сук із пухлинами молочної залози (мм²)

Період спостереження, доба	Група		
	коагулятор	коагулятор + НПЗЗ	коагулятор + НМГ
Клінічно здорові	323,3±25,1		
Доброякісні пухлини			
д/о	267,78±23,7		
3	205,98±20,17	294,29±15,62	238,92±19,02
7	203,51±14,30	318,30±12,39	279,50±21,53
10	227,95±24,04**	314,26±18,24	318,34±16,24
14	314,62±16,21	328,79±15,96	322,07±18,39
Злоякісні новоутворення			
д/о	175,55±18,6		
3	184,28±20,11	237,74±12,68	294,03±18,52
7	257,39±14,28	326,76±17,35	298,65±16,57
10	209,12±28,63**	312,87±20,04	294,28±13,84
14	253,59±16,04*	322,37±16,63	333,62±15,98

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

Зважаючи на значну тривалість гістологічних досліджень патологічного матеріалу та недостатню їх прогностичну цінність доцільним є проведення аналізу гемостазіологічних змін для передбачення можливих умов метастазу-

вання, ступеня ймовірності рецидивування, призначення фармакологічних схем зниження їх ризику, особливо у випадках відсутності реакції лімфатичних вузлів.

Впровадження в онкологічну ветеринарну практику електрохірургічного видалення пухлин з вираженим місцевим гемостазійним ефектом, профілактика кровотечі за допомогою транексамової кислоти, усунення надмірної запальної реакції під впливом ацелізіну, його дезагрегаційний ефект та низькомолекулярних гепаринів на фоні імуностимулюючої дії ронколейкіна у комплексі істотно покращують віддалені результати лікування дрібних тварин за пухлин різних гістоморфологічних типів.

Література

1. Татарникова Н.А. Оперативное лечение опухолей животных и их гистологическая характеристика / Н.А. Татарникова, М.Г. Чегодаева // Изв. Оренб. гос. агр. унив. - 2012. – Вып. 6 (38). – С. 94-96.
2. Gesek M. Veterinary pathology in Europe in the light of the Congresses of the European Society of Veterinary Pathology in the last decade / M. Gesek, J.Szarek, I. Babinska [et al.] // Pol. J. Vet. Sci. – 2008. – V. 11. – P. 193-197.
3. Szarek J. Veterinary pathology trends in the light of the European Society of Veterinary Pathology congresses in 1997-2009 / J. Szarek, M. Gesek, I. Babinska [et al.] // Pol. J. Pathol. – 2010. – V. 61. – P. 89-93.
4. Bonnett B.N. Mortality in over 350,000 insured Swedish dogs from 1995-2000: I. Breed-, gender-, age- and cause-specific rates / [Bonnett B.N., Egenvall A., Hedhammar A., Olson P.] // Acta Vet. Scand.– 2005. – V. 46(3). – P. 105-120.
5. Стекольников А.А. Гистологическая верификация первичных опухолей носовой полости у собак / [Стекольников А.А., Бокарев А.В., Лаковников Е.А., Токин А.С.] // Вет. практика. – 2008. - № 2 (41). – С. 58 – 62.
6. Уайт Р.А.С. Онкологические заболевания мелких домашних животных / М.Дж. Брели, Д.Е. Босток, Р. Деннис и др.; под ред. Р.А.С. Уайта // Пер. с англ. Е. Махиянова. – М.: Аквариум ЛТД, 2003. – 352 с.
7. Misdorp W. Tumors of the Mammary Gland / W. Misdorp // Tumors in Domestic Animals. Ed. by Meuten D.J. Iowa: Iowa State Press, 2002. – P. 575-606.
8. Desantis C. Breast cancer statistics / [Desantis C., Siegel R., Bandi P., Jemal A.] // Cancer J. Clin. – 2011. – V. 61. – P. 409-418.
9. Jemal A. Global cancer statistics / A. Jemal, F. Bray, M.M. Center [et al.] // Cancer J. Clin. – 2011. – V. 61. - P. 69-90.
10. Якунина М.Н. Клинические и морфологические аспекты течения и лекарственной чувствительности рака молочной железы собак и кошек: автореф. дисс. на соиск. научн. ст. докт. вет. наук: спец. 06.02.01 «Диагностика болезней и терапия животных, патология, онкология и морфология животных» / М.Н. Якунина. – Москва, 2011. – 30 с.

11. Воробьёва О.В. Сравнительная характеристика рака молочной железы у человека и животных (обзор) / О.В. Воробьёва, Г.С. Терентюк, А.Б. Бучарская // Саратов. научн.-мед. журнал. – 2012. – Т.8, № 3. – С. 706-711.
12. Pinho S.S. Canine tumors: a spontaneous animal model of human carcinogenesis / S.S.Pinho, S.Carvalho, J.Cabral [et al.] // Transl. Res. – 2012. – V.159(3). – P. 165-172.
13. Goldschmidt M.N. Dendritic cells are the principal cells of mouse spleen bearing immunogenic fragments of foreign proteins / M.N. Goldschmidt, F.S. Shofer, M.K. Growley // J. Exp. Med. - 1977. - V.172. - P. 383-386.
14. Gesek M. Manifestation of tumours in domestic animals in Warmia and Mazury (Poland) between 2003 and 2011 / M. Gesek, T. Rotkiewicz, I. Otrocka-Domagala [et al.] // Bull. Vet. Inst. Pulawy. – 2014. – V. 58. - 439-446.
15. Valli V. E. Histocytology of Lymphoid Tumors in the Dog, Cat and Cow / V. E. Valli, B. J. Mcsherry, B. M. Dunham [et al.] // Vet. Path. – 1981. - V. 18. - №4. – P.494-512.
16. Beamer P.D. Mammary carcinoma in a cow / P.D. Beamer, J. Simon // Vet. Pathol. – 1983. – V. 20. – P. 509-510.
17. Petrites-Murphy M.B. Mammary carcinoma with peritoneal metastasis in a cow / M.B. Petrites-Murphy // Vet. Pathol. – 1992. – V. 29. – P. 552-553.
18. Seahorn T.L. Mammary adenocarcinoma in four mares / T.L. Seahorn, G.Hall, G.W. Brumbaugh [et al.] // J. Am. Vet. Med. Assoc. – 1992. – V.200. – P.675-1677.
19. Kelley L. C. Spontaneous Equine Pulmonary Granular Cell Tumors: Morphologic, Histochemical, and Immunohistochemical Characterization / [Kelley L.C., Hill J. E., Hafner S., Wortham K. J.] // Vet. Path. - 1995. - V. 32. - № 2. – P.101-106
20. Harrenstien L.A. Mammary cancer in captive wild felids and risk factors for its development: a retrospective study of the clinical behavior of 31 cases / L.A.Harrenstien, L. Munson, U.S. Seal [et al.] // J. Zoo Wildl. Med. – 1996. – V.27. – P.468-176.
21. Reppas G.P. Papillary ductal adenocarcinoma in the mammary glands of two horses / G.P. Reppas, S.A. McClintock, P.J. Canfield [et al.] // Vet. Rec. – 1996.– V. 138. – P. 518-519.
22. Чегодаева М.Г. Распространённость неопластических заболеваний у декоративных животных и птиц на территории г. Перми / М.Г. Чегодаева, Н.А.Татарникова // Уч. Зап. Казанской гос. акад. вет. мед. – 2011. - № 208. – С.323-326.
23. Митин В.Н. Сравнительные результаты различных методов лечения остеосаркомы длинных трубчатых костей у собак: дис. ... докт. биол. наук: 16.00.02; 14.00.14 / Митин Владимир Никифорович. – М., 2003. – 245 с.
24. Egenvall A. Incidence of and survival after mammary tumors in a population of over 80,000 insured female dogs in Sweden from 1995 to 2002 / A.Egenvall, B.N. Bonnett, P. Ohagen [et al.] // Prev. Vet. Med. – 2005. – V. 69. – P.109-127.

25. Мамчук Н.А. Моніторинг пухлинних захворювань дрібних тварин / Н.А. Мамчук // Наук.-техн. Бюл. Інст. біол. тв. - 2008. – Вип. 9. - № 3. – С. 184-188.
26. Kelsey J.L. Epidemiologic Studies of Risk Factors for Cancer in Pet Dogs/ J.L. Kelsey, A.S. Moore, L.T. Glickman // Epid. Rev.- 1998. – V. 20. - № 2. – P.204-2017.
27. Dhami M.A. Epidemiology of Canine Mammary Gland Tumours in Gujarat / M.A. Dhami, P.H. Tank, A.S. Karle [et al.] // Vet. World. – 2010. – V.3(6).– P. 282-285.
28. Кочерга М.Н. Морфологическая оценка новообразований половых органов собак при разных методах лечения: дис.... канд. вет. наук: 16.00.02 / Кочерга Марина Николаевна. – Благовещенск, 2004. – 133 с.
29. Бибина Ирина Юрьевна. Сравнительная оценка полихимиотерапевтического метода лечения неоплазий молочных желёз сук : дисс. ... канд. вет. наук : 06.02.01, 06.02.06 / Бибина Ирина Юрьевна. - Саратов, 2011.- 133 с.
30. Глазунова Л.А., Конева А.В. Сравнительная эффективность различных примов при лечении новообразований молочной железы у собак и кошек // Совр. пробл. науки и обр. – 2014. – № 6; URL: www.science-education.ru/120-16206.
31. Пустовіт Р.В. Гемостаз та його корекція при переломах трубчастих кісток у собак : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. вет. наук: спец. 16.00.05 «Ветеринарна хірургія» / Р.В. Пустовіт. – Біла Церква, 2008. - 22 с.
32. Мисак А.Р. Порівняльні аспекти моніторингу неоплазій у собак / А.Р. Мисак // Наук. вісник вет. мед.: Зб. Наук. праць. – Біла Церква, 2010. – Вип.4(76). – С. 75-80.
33. Яхновська О.В. Клінічна та патоморфологічна діагностика неоплазм кішок і собак / О.В. Яхновська, Ю.М. Тирсіна, Ю.В. Тимошенко // Наук. вісн. вет. мед.:Зб.наук.праць. – Біла Церква, 2012. – Вип. 10 (99). – С. 120-124.
34. Позябкин С.Н. Морфологические особенности новообразований молочных желёз у собак в Москве // Вет. пат. – 2014. - № 2(48). - С. 114-119.
35. Brody R.S. Canine mammary gland neoplasia / R.S. Brody, M.H.Goldschmidt, J.R. Roszel // J. Am. Anim. Hosp. Assot. – 1983. – V. 19. – P.61-90.
36. MacEwen E.G. Spontaneous tumors in dogs and cats: Models for the study of cancer biology and treatment / E.G. MacEwen // Canc. and Met. Rev. – 1990. – V.9. – P. 125-136.
37. Abdullah M.A. Clinical and histopathological study of mammary tumors in foreing dogs breeds in Kurdistan region of Iraq / [Abdullah M.A., Al-muftu V.I., Yasin M.I., Hassan N.J.] // Bas. J. Vet. Res. – 2014. – V. 1. – № 1. – P. 11-19.
38. Дегай В.Ф. Комплексная терапия собак при неоплазмах молочной железы / В.Ф. Дегай, И.И. Жукова // Вест. Алтайского гос. агр. унив. – 2008. - № 8. – С. 40-42.
39. Шарандак В.І. Розповсюдження та типовий склад новоутворень у собак в умовах міста Луганська / В.І. Шарандак, О.М. Ракітін, О.О. Денисенко [та співавт.] // Вісник ЛНАУ. – 2011. - № 31. – С. 230-234.

40. Ogilvie G.K. Mammary neoplasia. Managing the veterinary cancer patient / G.K. Ogilvie, A.S. Moore // *Vet. Learn. Syst.* – 1995. – P. 430-440.
41. Зон Г.А. Результаты диагностики опухолей собак в г. Сумы / Г.А. Зон, Л.Б. Ивановская, М.В. Добъя // *Вісн. Сумського нац. агр. унів.* – 2013. – Вип.9(33). – С. 171-174.
42. Eierskyte A. The retrospective analysis of mammary tumors in dogs / A. Eierskyte, G. Zamokas, A. Grigonis, N. Juodiiukyniene // *Vet. ir. zoochechn.* – 2011. – Т. 53 (75). – P. 3-8.
43. Hahn K.A. Feline mammary neoplasia: Biological behaviour, diagnosis and treatment alternatives / K.A. Hahn, W.H. Adams // *Feline Practice.* – 1997. – V. 25. – P. 5-11.
44. Rutterman G.R. Tumors of the mammary gland / G.R. Rutterman, S.J. Winthrow, E.G. MacEwen // *Small An. Clin. Oncol.* – 2000. – P. 450-467.
45. Шестяева Н. Класифікація пухлин молочних залоз собак: складність та протиріччя / Н. Шестяева, М. Потоцький // *Вет. мед. України.* – 2005. – № 8. – С. 26 – 28.
46. Антонова Е.В. Клинико-морфологическая характеристика опухолей молочной железы у собак в зависимости от породы: дис. ... канд. вет. наук: 16.00.02 / Антонова Елена Вячеславовна. – М., 2002. – 268 с.
47. McNell E.A. Evaluation of risk and clinical outcome of mast cell tumors in pug dogs / E.A. McNell, A.L. Prink, T.D. O'Brien // *Vet. and Comp. Onc.* – 2006. – V. 4. – P. 2-28.
48. Adams V.J. Method and mortality result of a health survey of purebred dogs in the UK / [Adams V.J., Evans K.M., Samson J., L.N. Wood] // *J. of Sm. An. Pr.* – 2010. – V. 51(10). – P. 512-524.
49. Луткова Л.А. Влияние акушерско-гинекологических заболеваний на развитие опухолей молочных желёз у собак / Л.А. Луткова, Л.А. Рябуха // *Мат. IV междунар. научн.-практ. конф. «Активные поиски новой стратегии здоров'я».* – Кострома: КГ-СХА, 2006. – Вып.1. – С. 65-67.
50. Todorova I. Prevalence and etiology of the most common malignant in dogs and cats / I. Todorova // *Bulg. J. Vet. Med.* – 2006. – V. 9. – № 2. – P. 85-98.
51. Кот В.С. Мастопатия как фактор риска для развития рака молочной железы. Обзор / В.С. Кот, Е.Л. Выговская // *Наук. вісник ЛНАУ.* – 2011. – №24. – С. 52-55.
52. Dolores P. A. Relation between Habitual Diet and Canine Mammary Tumors in a Case-Control Study / P.A. Dolores, R.R. Gerard, L. Peña [et al.] // *J. of Vet. Int. Med.* – 1998. – V. 12, I. 3. – P. 132-139.
53. Постоев Н.Б. Влияние загрязнённого атмосферного воздуха на частоту онкологических заболеваний животных города Комсомольска-на-Амуре / Н.Б. Постоев, Н.С. Кухаренко, О.А. Стародубова // *Научн. иссл. прир. компл. среднеамурской низм.* – Хабаровск: ИВЭП ДВО. – 2007. – С. 161-163.
54. Мысак А.Р. Морфологические и биохимические исследования крови при новообразованиях молочной железы у сук / А.Р. Мысак, В.А. Ховайло, Е.В. Ховайло // *Уч. Зап. УО ВГАВМ.* – 2013. – Т. 49, Вып. 1. – Ч. 2. – С. 150-154.

55. Єсіна Е.В. Значення патоморфологічних досліджень у діагностиці захворювань тварин / Е.В. Єсіна, М.К. Потоцький // *Вет. мед. України.* – 2007. - № 3. – С. 27-30.
56. Потоцький М.К. Пухлини молочних залоз / М.К. Потоцький, Н.І.Шестяєва // *Вет. мед. України.* – 2009. - № 10. – С. 23-24.
57. Мисак А.Р. Рентгенологічна і ультразвукова діагностика неоплазій молочної залози у сук / А.Р. Мисак, В.В. Прицак // *Наук. вісник ЛНУВМБТ ім. С.З. Гжицького.* – 2011. – Т. 13, № 4 (50). – С. 293-297.
58. 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] // *Thr. Haem.* – 1997. – V.77(5). – P. 1025-1030.
59. 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 // *Res. in vet.science.* – 2005. – V. 79(1). – P. 69-76.
60. Pereira F.M. Double-staining immunohistochemistry of canine mammary neoplasms / F.M. Pereira, E. Ferreira, D.A. LeitSo, G.D. Cassali // *Arg. Bras. Med. Vet. Zootec.* – 2006. -V. 58. - P. 681-684.
61. Митрушкин Д.Е. Развитие коагулопатии при генерализации рака молочной железы / Д.Е. Митрушкин, Е.А. Корнюшенко // *Мир вет.* – 2013. - №3-4. – С. 32-36.
62. Митрушкин Д.Е. Развитие коагулопатии при генерализации рака молочной железы / Д.Е. Митрушкин, Е.А. Корнюшенко // *Мир вет.* – 2013. - №5. – С. 41-44.
63. Шекель В.Ф. Імунофізіологічні фактори протипухлинного захисту молочної залози у собак: дис. ... канд. вет. наук: 03.00.13 / Шекель Віктор Федорович. – Львів, 2008. – 146 с.
64. Мисак А.Р. Особливості хірургічного видалення пухлин молочної залози у сук / А.Р. Мисак // *Біологія тварин.* – 2014. – Т.16, № 12. – С. 77-85.
65. Маджуга А. В. ДВС-синдром в онкології / А.В. Маджуга, О.В.Сомонова, А. Л. Елизарова // *Materia Medica.* - 1997. - № 1. - С. 45-52.
66. Voccaccio C. Cancer and blood coagulation / C. Voccaccio, E. со // *Cell Mol. Life Sci.* - 2006. –V. 63. - № 9. – P. 1024-1027.
67. Levine M. N. Thrombosis and cancer / M. N. Levine, A. Y. Lee, A. K.Kakkar // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* - 2005. - P. 748-747.
68. Сомонова О.В. Влияние «Терафтала-лио» на гемостаз животных / О.В.Сомонова, А.Л. Елизарова, Л.М. Михайлова, А.В. Маджуга [и др.] // *Вопросы онкологии.* – 2001. - № 6. - С. 715-717.
69. Monreal M. Upper extremity deep venous thrombosis in cancer patients with venous access device prophylaxis with a low molecular weight heparin (Fragmin) / M. Monreal, A. Alastrue, M. Rull [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 1996. – V. 75. – P. 251–253.
70. Білий Д.Д. Особливості клінічного перебігу неоплазій молочної залози у сук / Д.Д. Білий // *Проблеми зооінженерії та ветеринарної медицини: Зб.наук. праць ХДЗВА.* – Х.: РВВ ХДЗВА, 2015. – Вип. 31, Ч. 2. – С. 40 – 44.

71. Патент України на КМ № 105085. Спосіб діагностики порушень гемостазу за пухлин молочної залози у собак / Білий Д.Д., Рубленко М.В. №u201506153; заявл. 22.06.15; опубл. 10.03.16, Бюл. № 5.

72. Білий Д.Д. Клініко-гемостазіологічне обґрунтування використання електрокоагуляції за мастектомії у собак з пухлинами молочної залози / Д.Д.Білий, М.В. Рубленко // Науковий вісник НУБіП України. – К., 2016. – С.136 - 136-148.

73. Рубленко С. В. Клініко-експериментальне обґрунтування сучасного анестезіологічного забезпечення тварин залежно від типу больової реакції : автореф. дис. ... д-ра вет. наук : 16.00.05 / С. В. Рубленко; Білоцерків. нац. аграр. ун-т. - Біла Церква, 2010. - 36 с.

74. de Groot D.J.A. Non-steroidal anti-inflammatory drugs to potentiate chemotherapy effects: From lab to clinic / [D.J.A. de Groot, E.G.E. de Vries, H.J.M.Groen, S. de Jong] // Crit. Rev. in Oncology/Hematology. – 2007. – V. 61, I.1.– P. 52–69.

75. Seo K.W. Antitumor effects of celecoxib in COX-2 expressing and non-expressing canine melanoma cell lines / K.W. Seo, Y.R. Coh, R.B. Rebhun [et al.] // Res. Vet. Sci. – 2014. – V. 96(3). – P. 482-486.

76. Boria P.A. Preliminary evaluation of deracoxib in canine transitional cell carcinoma of the urinary bladder / P.A. Boria, J.A. Biolsi, C.B. Greenberg [et al.] // Vet. Cancer. Proc. – 2003. – V. 17. – P. 234-239.

77. Рубленко М.В. Ефективність оперативного втручання за злоякісних новоутворень молочної залози у собак / М.В. Рубленко, Д.Д. Білий // Наук. Вісник ветер. мед.: зб.наук.праць. – Біла Церква, 2012. – Вип. 10(99). - С. 86 – 89.

Науково-практичне видання

**Оптимізація хірургічного лікування неоплазій у дрібних
домашніх тварин та попередження їх метастазування**

Науково-методичний посібник

Білий Дмитро Дмитрович

Рубленко Михайло Васильович

Комп'ютерне верстання: Д.Д.Білий

Підписано до друку 10.02.2017

Формат 60×84. Умовних друкарських аркушів 2.

Тираж 150 примірників.

Віддруковано: редакційно-поліграфічний відділ ДДАЕУ
49600, м. Дніпро, вул. Сергія Єфремова, 25