

КЛІНІКО-ГЕМОСТАЗИОЛОГІЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ВИКОРИСТАННЯ ЕЛЕКТРОКОАГУЛЯЦІЇ ЗА МАСТЕКТОМІЇ У СОБАК З ПУХЛИНАМИ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Д. Д. БІЛИЙ, кандидат ветеринарних наук, доцент
Дніпропетровський державний аграрно-економічний
університет

E-mail: dmdmbeliv@i.ua

М. В. РУБЛЕНКО, доктор ветеринарних наук, професор
Білоцерківський національний аграрний університет

E-mail: rublenko@meta.ua

Анотація. Актуальність проблеми вивчення гемостазіологічного статусу у тварин-пухлиноносіїв пов'язана із тісним взаємозв'язком системи гемостазу та онкогенезу, а тому можливістю використання її маркерів у ролі як діагностичних показників (коагуляції, запалення, апоптозу, ангіогенезу тощо), так і точок впливу на неоплазійні механізми. Враховуючи наведене вище, нами проведено порівняльну оцінку різних методик видалення новоутворень молочної залози у сук, приймаючи до уваги реакцію з боку коагуляційної і фібринолітичної ланок.

Дослідження змін з боку системи гемостазу у разі використання електрохірургічної і загальноприйнятої методик, проводили на суках із клінічними ознаками неоплазійних уражень протягом 2011-2014 років. Кількість тварин в групах складала 50 особин. Отримані результати доводять вищу ефективність застосування електрокоагулятора ЕК-150. За відсутності місцевого негативного впливу на тканини та організм у цілому, видалення ним пухлин забезпечує менше травмування тканин, а відповідно у меншому ступені посилює наявну запальну реакцію і апоптоз. Тому, незважаючи на загальну тенденцію до гіперкоагуляції, у таких пацієнтів ступінь її вираження був достовірно нижчим, ніж у випадку використання загальноприйнятої методики.

Виходячи із отриманих результатів та можливості гальмування неоплазійного росту шляхом впливу на систему гемостазу, на нашу думку, доцільними будуть дослідження з фармакологічної корекції на тлі застосування електрохірургічної методики.

Ключові слова: собаки, пухлини, молочна залоза, система гемостазу, коагулопатія

Актуальність. Незважаючи на певні успіхи, досягнуті завдяки застосуванню консервативних методів лікування новоутворень молочної залози [1, с. 8-9], продовжується подальший пошук оптимальних способів впливу на неоплазії, які у поєднанні із мастектомією дозволять знизити ймовірність їх рецидивування та метастазування. Враховуючи доведену медико-біологічними дослідженнями роль системи гемостазу в онкогенезі [2, с. 113-119], одним із основних напрямів підвищення лікувальної ефективності за неоплазії є оптимізація гемостазіологічних механізмів організму, що дозволяє покращити результати лікування [3, с. 84-85].

Вивчаючи динаміку змін коагуляційної і фібринолітичної ланок гемостазу в сук із різними клініко-патоморфологічними формами неоплазійних уражень молочної залози, нами попередньо [4, с. 81-84] були встановлені певні закономірності, які вказують на патогенетичну роль системи гемостазу в механізмах розвитку і прогресування неоплазійного процесу, а її показники мають клініко-прогностичне значення, що свідчить про необхідність корекції процесів зсідання крові у тварин з неоплазіями.

На жаль, розробка нових та удосконалення наявних фармакологічних засобів лікування новоутворень молочної залози суттєвим чином не впливає на їх патогенетичні механізми для покращення результатів мастектомії як основи лікувальних заходів за даної патології [5, с. 94-96]. Водночас традиційне хірургічне видалення ураженої пухлинним процесом молочної залози не забезпечує повної елімінації неоплазійних клітин та попередження їх дисемінації, зумовлює поглиблення гемостатичного дисбалансу, що в свою чергу створює умови для метастазування. Отже, удосконалення хірургічного лікування пухлин молочної залози потребує посилення місцевого гемостатичного ефекту.

Аналіз останніх досліджень та публікацій. На сьогодні встановлена взаємозалежність виникнення новоутворень у людей та домашніх тварин, які перебувають у певних географічних областях, виявлені клініко-морфологічні паралелі, подібність біологічних характеристик пухлин молочної залози у людей і тварин, їх відповіді на консервативне і оперативне лікування [6, с. 706-711]. Проте напрацьовані в гуманній медицині результати не завжди можливо екстраполювати у ветеринарну медицину.

В зв'язку з цим, представлені у відкритому друці результати щодо вивчення діагностичних і лікувальних аспектів за неоплазій молочної залози у тварин, зважаючи на низку причин (відсутність єдиних методологічних підходів, загальної інформаційної бази, дискусійності питань етіології і патогенезу тощо), на жаль, не мають достатньої доказової бази, що спонукає до подальших клініко-експериментальних досліджень. Слід відмітити відсутність комплексної оцінки ефективності лікувальних засобів і переважно вузьку її спрямованість:

клініко-гістологічна картина; біохімічні, рентгенологічні чи сонографічні зміни за переважно їх описового характеру.

Розробка методів лікування здебільшого базується на загальних принципах молекулярно-біологічних властивостей пухлин, без урахування видових особливостей та нозології їх клініко-патоморфологічних форм. Зокрема, відомо [7, с. 208], що порушення гемокоагуляції за неоплазій практично завжди характеризується збільшенням інтенсивності внутрішньосудинного згортання крові, оскільки пухлинні клітини за рахунок власного прокоагулянту цистеїн-ендопептидази активують фактор X та фактор V системи гемостазу. Водночас, вони експресують на клітинних мембранах активатори плазміногену, завдяки чому змінюють і фібринолітичний потенціал організму. Ці механізми, з одного боку, формують антиімунологічний захист неоплазм, з іншого, забезпечують їх проліферацію і метастазування. Водночас, у ветеринарній медицині дослідження в цьому напрямку обмежуються лише описом наявних зрушень та окремими спробами фармакологічного впливу на систему гемостазу [8, с. 69-76; 9, с. 681-684], що спонукає до клініко-гемостазологічного обґрунтування як удосконалення хірургічних методів лікування пухлин у тварин, так і фармакологічної корекції неоплазійних процесів.

Мета дослідження – клініко-гемостазологічне обґрунтування використання електрокоагуляції за екстирпації новоутворень молочної залози у сук.

Матеріали і методи дослідження. Робота виконана в умовах кафедри хірургії і акушерства с.-г. тварин ДДАЕУ та кафедри хірургії і хвороб дрібних домашніх тварин БНАУ протягом 2011 – 2014 років.

Контрольну (n = 50) і дослідну (n = 50) групи формували із сук з поодинокими новоутвореннями молочної залози за відсутності вогнищ метастазування в органах і тканинах. Екстирпацію неоплазій молочної залози здійснювали у контрольній групі традиційним хірургічним методом, а у дослідній додатково використовували електрокоагуляцію (апарат ЕК-150, комбінація режимів зварювання і різання). Біоптати видалених новоутворень відбирали для гістологічної верифікації їх клініко-патоморфологічного типу.

Анестезіологічне забезпечення в обох групах - нейролептаналгезія. Ранній післяопераційний період (протягом перших 14 діб) оцінювали за клініко-морфологічними ознаками ранового процесу та динамікою коагуляційного потенціалу крові, віддалені наслідки – за частотою рецидивів і метастазів, тривалістю періоду до їх прояву та медіаною життя. Гемостазіологічний статус тварин визначали за наступними показниками: кількість фібриногену за В. О. Беліцером зі співавт. (1997), розчинного фібрину (РФ) – за Т. В. Варецькою зі співавт. (1992), протромбінів час, активований частковий тромбoplastиновий час - наборами реактивів фірми „Simko LTD” (Львів), фібриноліз - за методом фібринових пластин Т. Astrup et S.

Millertz, (1952). Поряд з цим досліджували протеолітичну реакцію крові за вмістом у ній інгібіторів протеїназ – α_1 - інгібітору протеїназ (α_1 -ІП) та α_2 - макроглобуліну (α_2 -МГ) – за методами К. М. Веремієнка зі співавт. (1988).

Результати дослідження та їх обговорення. Одним із показників, які визначають переваги того чи іншого способу, є тривалість операції. Враховуючи це, встановлена суттєва перевага електрохірургічного способу мастектомії над загальноприйнятим (табл. 1). Затрати часу в першому випадку в середньому склали $22 \pm 0,3$ хв, тоді як у другому – $41 \pm 0,6$ хв ($p < 0,001$).

Значне скорочення тривалості хірургічного втручання дозволяє зменшити необхідну дозу препаратів для загальної анестезії, що знижує операційний ризик у пацієнтів, особливо старшої вікової групи, та за наявності супутньої патології внутрішніх органів.

1.Тривалість мастектомії за різних хірургічних прийомів

Розмір неоплазійного вогнища	Контрольна група		Дослідна група	
	к-ть	середня тривалість, хв.	к-ть	середня тривалість, хв.
< 2 см	6	$14 \pm 0,2$	7	$5 \pm 0,1^{***}$
2–3 см	10	$27 \pm 0,3$	8	$15 \pm 0,2^{***}$
4-5 см	12	$33 \pm 0,5$	12	$19 \pm 0,4^{***}$
5 см	22	$59 \pm 0,7$	23	$30 \pm 0,5^{***}$
$M \pm m$	50	$41 \pm 0,6$	50	$22 \pm 0,3^{***}$

Примітка: *** - $p < 0,001$; * - дослід/контроль

Ранній післяопераційний період у дослідних тварин перебігав більш динамічно та з меншою частотою ускладнень (див. табл. 2). Так, загоєння ран у собак за використання електрокоагулятора у 92 % випадків відбувалося за первинним натягом, тоді як за традиційної мастектомії - тільки у 82 % тварин. Тобто, у контрольній групі була більшою частота загоєння ран за вторинним натягом, що потребувало застосування додатково дренивання і місцевих фармакологічних засобів.

2. Структура типів загоєння ран після мастектомії

Тип загоєння	Контрольна група		Дослідна група (коагулятор)	
	к-тьтварин	%	к-тьтварин	%
за первинним натягом	41	82	46	92
за вторинним натягом	9	18	4	8
Всього	50	100	50	100

Зазначене вище підтверджується клінічними ознаками перебігу ранового процесу. У випадку застосування загальноприйнятого способу мастектомії термін очищення ран складав $3,6 \pm 0,1$ доби, появи грануляцій – $4,6 \pm 0,2$, а початку епітелізації – $7,0 \pm 0,3$, за повного загоєння $9,3 \pm 0,2$ доби. Проведення екстирпації новоутворень за допомогою електрокоагулятора ЕК-150 вірогідно скорочувало терміни стадії ранового процесу, які становили: $2,6 \pm 0,2$; $3,3 \pm 0,1$; $5,6 \pm 0,2$ та $7,2 \pm 0,3$ доби (див. табл. 3).

3. Клінічна характеристика ранового процесу за видалення пухлин молочної залози

Група тварин	Стадії ранового процесу			
	очищення рани	поява грануляцій	початок епітелізації	повне загоєння
Контроль (n = 50)	3, 0,1	$4,6 \pm 0,2$	$7,0 \pm 0,3$	$9,3 \pm 0,2$
Дослід (n = 50)	$2,6 \pm 0,2^{**}$	$3,3 \pm 0,1^{***}$	$5,6 \pm 0,2^{**}$	$7,2 \pm 0,3^{***}$

Примітка: ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$; * - дослід/контроль

Спостереження, проведені над прооперованими тваринами, вказують на те, що застосування електрокоагулятора ЕК-150 дозволяє зменшити ймовірність як метастазування, так і рецидивування, незалежно від гістологічного типу пухлин: за доброякісного - з 10 до 6 % та з 6 до 4 %, злякисного – з 14 до 8 % та з 8 до 6 % відповідно (табл. 4).

4. Віддалені наслідки видалення неоплазій молочної залози у собак

Показники	Рецидивування				Метастазування			
	доброякісні		злякисні		доброякісні		злякисні	
	гол.	%	гол.	%	гол.	%	гол.	%
дослід (n = 50)	3	6	4	8	2	4	3	6
контроль (n = 50)	5	10	7	14	3	6	4	8

Часові критерії оцінки результатів видалення новоутворень молочної залози свідчать (табл. 5), що за використання електрокоагуляції злякисних пухлин медіана тривалості життя прооперованих тварин, починаючи з 18 місяців збільшується в 1,5 рази ($p < 0,05$), а в 36 місяців ця різниця з контрольною групою становить уже 1,8 рази ($p < 0,001$). За доброякісних пухлин вона ще більш виражена – в 1,7 та 1,8 рази ($p < 0,05$). Медіана тривалості життя досить чітко взаємопов'язана з іншим критерієм – медіаною часу до прогресування пухлин - в ті ж терміни після операцій. Так, у випадку видалення злякисних пухлин за допомогою електрокоагулятора вона

збільшувалася в 2,3 і 3,5 рази ($p < 0,05$), а доброякісних – у 1,6 та 1,7 рази ($p < 0,05$).

Таким чином, застосування електрокоагулятора дозволяє забезпечити надійний гемостаз у рані та мінімізувати крововтрату, скоротити тривалість оперативного втручання, зменшити дозування препаратів для загальної анестезії та частоту післяопераційних ускладнень, знизити ймовірність рецидивування пухлин.

Визначення стану різних ланок системи гемостазу дозволяє не тільки встановити наявність коагуляційних порушень, а й оцінити особливості перебігу запальної реакції і ранового процесу та механізмів регресії чи рецидивування неоплазійних процесів у різні терміни після видалення пухлин різного гістоморфологічного типу.

5. Часові критерії оцінки способів видалення неоплазій молочної залози у собак

Термін спостереження, місяці	Медіана тривалості життя				Медіана часу до прогресування			
	з/п	е/х	з/п	е/х	з/п	е/х	з/п	е/х
	Злоякісні		Доброякісні		Злоякісні		Доброякісні	
3	68 ±11,2	74±15,1	76±14,2	88±12,6	72±10,8	76±9,5	74±13,5	92±15,0
6	52±9,6	69±12,2	72±10,3	76±11,4	50±14,2	58±10,2	69±11,5	86±16,1
12	47±11,7	60±10,9	66±11,4	68±12,0	44±12,1	52±13,1	57±12,7	70±14,8
18	12±2,5*	18±2,8	25±8,6*	42±6,8	8±3,4*	18±3,5	24±7,2*	39±5,7
36	5±0,6***	9±0,4	8±2,2*	14±2,6	2±0,7*	7±2,4	6 ±1,9*	10±1,7

Примітка: з/п – загальноприйнята методика; е/х – електрохірургічний метод;
* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$

Інтенсивність коагуляційної ланки гемостазу характеризують, насамперед, такі показники, як вміст у плазмі крові фібриногену і розчинного фібрину. Слід звернути увагу на виражену гіперфібриногенемію у тварин із злоякісними пухлинами та більш високий рівень у них розчинного фібрину, що свідчить про стан гіперкоагуляції (табл. 6). В післяопераційний період, на 3 добу, у всіх групах реєстрували зниження рівня фібриногену із наступним його підвищенням та стабілізацією. Незважаючи на це концентрація фібриногену на 14 добу післяопераційного періоду нормалізувалося лише у собак із доброякісними пухлинами за використання електрокоагуляції – $2,24 \pm 0,16$ мг/100 мл). При цьому в останньому випадку рівень фібриногену, починаючи з 10 доби, був вірогідно вищим, ніж у контрольній групі, що свідчить як про меншу крововтрату, так і про значно швидше усунення явищ гіперкоагуляції. Це узгоджується із динамікою вмісту в плазмі крові розчиненого фібрину.

Видалення новоутворень молочної залози зумовлювало динамічне зниження його концентрації у всіх пацієнтів уже на 3 добу, в залежності від використаного способу екстирпації на 3 добу. В той же час, незважаючи на подальшу позитивну динаміку, на момент завершення

спостереження (14 доба), у всіх групах концентрація розчинного фібрину дещо перевищувала показники клінічно здорових собак на тлі більш низького його вмісту за використання ЕК-150 у порівнянні із загальноприйнятою методикою.

Враховуючи багатофункціональність розчинного фібрину, зниження його концентрації можна пояснити вилученням із організму основного причинного фактора (пухлини), участю в механізмах агрегації тромбоцитів [10, с. 340-354], залученням до процесів регенерації ран та ангиогенезу в них шляхом взаємодії із ендотеліальними клітинами [11, с. 697-715]. В той же час зниження обох гострофазних маркерів за достовірної різниці між групами свідчить про помірний перебіг запальної реакції за електрохірургічної методики екстирпації пухлин.

6. Коагуляційний потенціал крові за різних методик видалення пухлин молочної залози у собак (г/л)

Період спостереження, доба	Пухлини			
	доброякісні (n=50)		зляюкісні (n=50)	
	з/п методика	е/х методика	з/п методика	е/х методика
Фібриноген (г/л)				
клінічно здорові (n = 20)	2,2 ± 0,1			
д/о	2,62 ± 0,15*••		5,09±0,19***	
3	0,93 ± 0,05***•	1,34±0,11***	0,77±0,06***•••	1,29±0,08***
7	1,35 ± 0,22**	1,61 ± 0,25*	0,91 ± 0,09***••	1,35±0,11***
10	1,53 ± 0,14**••	2,13 ± 0,12	1,50 ± 0,06***	1,69 ± 0,12**
14	1,76 ± 0,11**•	2,24 ± 0,16	1,57 ± 0,08**•	1,87 ± 0,10*
Розчинний фібрин (мг/100 мл)				
клінічно здорові (n = 20)	0			
д/о	30,7±4,1***••		49,8±5,2***	
3	8,34±0,28***•••	5,39±0,44***	9,73±0,15***••	7,18±0,47***
7	3,72±0,38***	4,16±0,32***	7,2±0,63***	6,24±0,36***
10	3,65±0,37***••	2,34±0,11***	6,35±0,73***•	4,62±0,25***
14	3,56±0,23***••	2,02±0,3***	4,18±0,26***••	2,98±0,32***

Примітка: з/п – загальноприйнята методика; е/х – електрохірургічна методика;

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

* - хворі/клінічно здорові; • - з/п методика / е/х методика

Оцінка внутрішнього і зовнішнього шляхів гемостазу за тривалістю активованого часткового тромбопластинового часу та протромбінового часу засвідчила (табл. 7), що за використання традиційного видалення пухлин тривалість АЧТЧ була скорочена протягом всього періоду спостереження, тоді як за їх електрокоагуляції

вона була наближена до фізіологічного рівня і мала тенденцію до нормалізації, а за доброякісних неоплазій досягала показників клінічно здорових собак. Поряд з цим у контрольній групі після екстирпації пухлин до 3 доби протромбіновий час залишався істотно подовженим, тоді як за використання електрокоагулятора він починав динамічно зменшуватися.

Таким чином, електрохірургічна методика екстирпації пухлин сприяє усуненню порушень у внутрішньому та зовнішньому шляхах згортання крові, що зменшує ризики дисемінації пухлинних клітин із первинного неоплазійного осередку.

Компоненти системи фібринолізу можна розглядати як маркери різних етапів росту і загибелі пухлин. Сумарна фібринолітична активність плазми крові у собак із новоутвореннями молочної залози виявилася зниженою, до того ж більш виражено у випадку злоякісних пухлин. Після хірургічного лікування відмічалася тенденція до її підвищення (табл. 8). Водночас за використання електрокоагулятора на 14 добу сумарна фібринолітична активність складала за доброякісного ураження $586,03 \pm 24,21 \text{ мм}^2$, злоякісного - $490,78 \pm 16,97 \text{ мм}^2$ ($p < 0,01$). Тобто, за доброякісних пухлин відбувалося відновлення активності фібринолізу за відсутності подібних змін в усіх інших випадках. Відновлення фібринолітичного потенціалу крові позитивно впливає на реабілітацію тварин з пухлинами, оскільки зменшує ризик післяопераційних тромбозів, які ускладнюють елімінацію пухлинних клітин факторами імунного захисту.

7. Оцінка внутрішнього і зовнішнього шляху згортання крові після екстирпації неоплазій молочної залози у собак

Період спостереження, доба	Неоплазії			
	доброякісні ($n = 50$)		злоякісні ($n = 50$)	
	з/п методика	е/х методика	з/п методика	е/х методика
Активований частковий тромбопластиновий час (с)				
клінічно здорові	$46,1 \pm 1,3$			
д/о	$46,0 \pm 5,1^{**}$		$69,5 \pm 4,8^{**}$	
3	$24,46 \pm 4,52^{**\bullet}$	$35,19 \pm 2,01^*$	$16,02 \pm 1,75^{***\bullet}$	$25,34 \pm 1,24^{***}$
7	$20,86 \pm 0,29^{***\bullet}$	$33,28 \pm 1,43^{***}$	$20,38 \pm 2,21^{***}$	$22,65 \pm 0,91^{***}$
10	$21,69 \pm 2,41^{***\bullet}$	$37,08 \pm 1,74^{**}$	$24,34 \pm 1,85^{***\bullet}$	$29,12 \pm 0,76^{***}$
14	$24,32 \pm 3,39^{***\bullet}$	$42,97 \pm 2,06$	$27,05 \pm 0,99^{***\bullet}$	$38,94 \pm 0,84^{**}$
Протромбіновий час (с)				
клінічно здорові	$8,72 \pm 0,91$			
д/о	$28,01 \pm 1,77^{***\bullet}$		$44,26 \pm 2,45^{**}$	
3	$32,80 \pm 2,95^{***\bullet}$	$26,34 \pm 1,12^{***}$	$47,53 \pm 3,48^{***\bullet}$	$38,21 \pm 2,32^{***}$
7	$24,81 \pm 1,75^{***\bullet}$	$20,26 \pm 2,12^{***}$	$34,82 \pm 3,52^{***\bullet}$	$25,93 \pm 1,57^{***}$
10	$23,19 \pm 1,86^{***\bullet}$	$18,43 \pm 1,75^{**}$	$27,35 \pm 2,45^{***\bullet}$	$21,65 \pm 1,94^{***}$
14	$21,72 \pm 2,05^{***\bullet}$	$15,62 \pm 1,68^{**}$	$25,31 \pm 1,03^{***\bullet}$	$16,98 \pm 2,36^{***}$

Примітка: з/п – загальноприйнята методика; е/х – електрохірургічна методика;

*• - $p < 0,05$; **•• - $p < 0,01$; ***••• - $p < 0,001$
 * - хворі/клінічно здорові; • - з/п методика / е/х методика

8. Фібринолітична активність за хірургічного втручання за у сук з неоплазіями молочної залози (мм²)

Період спостереження, доба	Неоплазії			
	доброякісні (n = 50)		зляюкісні (n = 50)	
	з/п методика	е/х методика	з/п методика	е/х методика
клінічно здорові	607,7 ± 22,8			
д/о	482,69 ± 40,1**		417,51 ± 36,4**	
3	432,73±20,65***	409,19±19,05***	363,99±26,39***	366,90±23,22***
7	428,82±7,12***	415,82±19,78***	445,35±14,16***•	487,54±11,30**
10	405,27±17,41***•	474,09±27,53**	426,43±21,54***	447,77±30,56**
14	497,47±21,56**••	586,03±24,21	439,19±15,32***•	490,78±16,97**

Примітка: з/п – загальноприйнята методика; е/х – електрохірургічна методика;

*• - $p < 0,05$; **•• - $p < 0,01$; ***••• - $p < 0,001$
 * - хворі/клінічно здорові; • - з/п методика / е/х методика

Відомо [11, с. 697-715], що факторами агресії пухлин є протеолітичні ферменти, здебільшого металопротеїнази. Зрушення протеолітичної активності лімітуються системою інгібіторів протеїназ, які захищають тканини від їх руйнівного впливу. Ймовірно, саме з цим пов'язане збільшення вмісту в крові собак з неоплазіями молочної залози основних інгібіторів α_2 -М та α_1 -ІП, особливо виражена за зляюкісних новоутворень.

Екстирпація пухлин молочної залози за загальноприйнятою методикою зумовлювала суттєве зниження рівня α_2 -макроглобуліну протягом усього періоду спостереження, незалежно від типу (табл. 9). При цьому спостерігалася тенденція до його зниження із наступною стабілізацією: за доброякісних пухлин з $1,24 \pm 0,09$ - до $0,97 \pm 0,09$ г/л, а зляюкісних – з $1,17 \pm 0,25$ до $0,77 \pm 0,04$ г/л.

9. Активність інгібіторів протеолізу за хірургічного втручання у собак із пухлинами молочної залози

Період спостереження, доба	Пухлини			
	Доброякісні		Зляюкісні	
	з/п методика	е/х методика	з/п методика	е/х методика
α_2 -макроглобулін (г/л)				
клінічно здорові	1,43 ± 0,05			
д/о	1,72 ± 0,21*•		2,25 ± 0,07**	
3	1,24±0,09*	1,30±0,1	1,17±0,05**	1,23±0,03**
7	1,01±0,07**••	1,35±0,04	1,21±0,03**	1,29±0,05*
10	0,98±0,06**••	1,34±0,08	0,73±0,12***••	1,22±0,09*
14	0,97±0,09**••	1,45±0,07	0,77±0,04***•••	1,32±0,06
α_1 -інгібітор протеїназ (мкмоль/л)				

клінічно здорові			78,6 ± 1,93	
д/о		89,80 ± 7,53*		105,89 ± 8,19**
3	79,03 ± 13,99	76,02 ± 6,11	100,42 ± 9,81*•	79,85 ± 9,24
7	73,54 ± 4,27	79,16 ± 7,41	97,45 ± 7,49*•	71,34 ± 6,25
10	75,2 ± 5,02	77,95 ± 5,34	86,31 ± 6,92	80,09 ± 5,07
14	78,33 ± 3,58	86,98 ± 6,32	89,23 ± 7,89	82,12 ± 4,23

Примітка: з/п – загальноприйнята методика; е/х – електрохірургічна методика: *• - $p < 0,05$; ***• - $p < 0,01$; ****•• - $p < 0,001$; * - хворі/клінічно здорові; • - з/п методика / е/х методика

Подібні зміни вміст α_2 -макроглобуліну були виявлені і за електрохірургічної методики у пацієнтів із злоякісними пухлинами, але без суттєвих коливань показника ($1,23 \pm 0,03 - 1,29 \pm 0,05$ г/л), а на чотирнадцяту добу його рівень ($1,32 \pm 0,06$ г/л) вірогідно не відрізнявся від норми ($1,43 \pm 0,05$ г/л). Видалення доброякісних новоутворень за допомогою електрокоагулятора супроводжувалось відновленням вмісту α_2 -М, починаючи вже з третьої доби.

Концентрація в крові α_1 -інгібітору протеїназ після видалення доброякісних новоутворень протягом післяопераційного періоду не залежала від методики оперативного прийому і знаходилася в межах фізіологічної норми. За екстирпації злоякісних неоплазій його вміст нормалізувався з 3 доби у випадку використання електрокоагулятора ($79,85 \pm 9,24$ мкмоль/л) та з 10 доби за традиційного хірургічного способу ($86,31 \pm 6,92$ мкмоль/л). Тобто, динаміка показників інгібіторного потенціалу крові засвідчує, що використання електрокоагулятора за екстирпації пухлин молочної залози, з одного боку, зменшує інтенсивність запальної реакції, а з іншого, сприяє більш динамічній нормалізації вмісту в крові основних антипротеїназ, особливо α_2 -М, який відіграє істотну роль у протипухлинному захисті.

Підсумовуючи отримані результати, можна стверджувати, що у післяопераційному періоді зміни системи гемостазу характеризувались гіперкоагуляцією та зниженим рівнем фібринолітичної активності. Таким чином, незважаючи на усунення причини посиленого тромбоутворення та спроби організму активізувати фібриноліз як захисну реакцію, вплив хірургічного втручання та наявних пухлинних інгібіторів фібринолізу обумовлюють порушення гемостазіологічного статусу за даної патології.

Висновки і перспективи подальших досліджень. 1. Проведення мастектомії у собак із пухлинами молочної залози за допомогою електрохірургічної методики дозволило скоротити тривалість хірургічного втручання вдвічі (з $41 \pm 0,6$ до $22 \pm 0,3$ хв); терміни загоєння операційних ран (з $9,3 \pm 0,2$ до $7,2 \pm 0,3$ діб) при збільшенні на 10 % частоти їх загоєння за первинним натягом; знизити ризик рецидивування на 2 %, метастазування на 4 – 6 % на тлі подовження медіани тривалості життя в 1,5-1,8 рази та часу до прогресування – в 1,6-3,5 рази.

2. Використання електрокоагулятора ЕК-150 за неоплазій молочної залози у сук у порівнянні із загальноприйнятою методикою в меншому ступені посилює наявні зрушення гемостазіологічного статусу в ранній післяопераційний період, а в подальшому забезпечує кращу динаміку нормалізації коагуляційних і фібринолітичних механізмів, тим самим посилюючи протипухлинний захист організму.

3. Отримані результати вказують на можливість підвищення ефективності лікування собак із новоутвореннями молочної залози у разі застосування електрохірургічної методики, що дозволяє рекомендувати її для впровадження в практичну діяльність лікарів ветеринарної медицини.

Перспектива досліджень даної проблеми лежить у площині вивчення можливих напрямів корекції системи гемостазу як основної ланки неоплазійного процесу.

Список використаних джерел

1. Данилов, И. П. Гемостаз и онкогенез: новый взгляд на проблему/ И. П. Данилов // Медицинские новости. – 2006. – № 9. – С. 8-9.
2. Kołodziejczyk, J. The role of fibrinogen, fibrin and fibrin(ogen) degradation products (FDPs) in tumor progression / J. Kołodziejczyk, M. B. Ponczek // Contemp. Oncol. (Pozn). – 2013. – Vol. 17(2). – P. 113-119.
3. Маджуга, А. В. Профилактика нарушений системы гемостаза при химиотерапевтическом лечении онкологических больных / А. В. Маджуга, О. В. Соменова, А. Л. Елизарова // Материалы I Всероссийского Съезда гематологов. Гематология и трансфузиология.- 2002. - № 1.- С.84-85.
4. Рубленко, М. В. Оценка нарушений механизмов коагуляционной способности крови у собак с опухолевыми поражениями молочной железы / М. В. Рубленко, Д. Д. Белый // Весник Ульяновской государственной с/х академии. – 2015. - № 1(29). – С. 81-84.
5. Татарникова, Н. А. Оперативное лечение опухолей животных и их гистологическая характеристика / Н. А. Татарникова, М. Г. Чегодаева // Изв. Оренбургского гос. агр. унив. - 2012. – Вып. 6 (38). – С. 94-96.
6. Воробьева, О. В. Сравнительная характеристика рака молочной железы у человека и животных (обзор) / О. В. Воробьева, Г. С. Терентюк, А. Б. Бучарская // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2012. – Т.8, № 3. – С. 706-711.
7. Бломбек, М. Нарушения свертывания крови. Практические рекомендации по диагностике и лечению / М. Бломбек, И. Антоич. – М.: Мед. лит. – 2014. – 208с.
8. Mischke, R. Efficacy of low molecular weight heparin in a canine model of thromboplastin-induced acute disseminated intravascular coagulation / R. Mischke, M. Fehr, I. Nolte // Research in veterinary science. – 2005. – Vol. 79(1). – P. 69-76.
9. Double-staining immunohistochemistry of canine mammary neoplasms / F. M. Pereira, E. Ferreira, D. A. LeitSo, G. D. Cassali // Arg. Bras. Med. Vet. Zootec. – 2006. - Vol. 58. - P. 681-684.
10. Bennet, J. S. Platelet-fibrinogen interactions / J. S. Bennet // Ann. N.Y. Acad.Sci. – 2001. – Vol. 936. – P. 340-354.

11. Ruoslahti, E. RGD and other recognition sequences for integrins / E. Ruoslahti // Ann. Rev. Cell. Dev. Biol. – 1996. – Vol. 12. – P. 697-715.

References

1. Danylov, Y. P. (2006). Hemostaz y onkohenez: novyi vzglihat na problemu [Hemostasis and oncogenesis: a new look at the problem]. Moscow, Medytsynskye novosti, 8-9. (in Russia)
2. Kołodziejczyk, J., Ponczek, M. B. (2013). The role of fibrinogen, fibrin and fibrin(ogen) degradation products (FDPs) in tumor progression. Contemp. Oncol. (Pozn), 17(2), 113-119.
3. Madzhuha, A.V., Somonova, O. V., Elyzarova, A. L. (2002). Profylaktyka narushenyi systemy hemostaza pry khymyoterapevtycheskom lechenyy onkolohycheskykh bolnikh [Prevention of disorders of the hemostatic system in the chemotherapeutic treatment of cancer patients]. Moscow, Materyaly I Vserossyiskoho Sezda hematolohov. Hematolohiya y transfuzyolohiya, 84-85. (in Russia)
4. Rublenko, M.V., Belyi, D. D. (2015). Otsenka narushenyi mekhanyzmov koahuliatsyonnoi sposobnosti krovy u sobak s opukholevomy porazheniyamy molochnoi zhelezy [Assessment of violations of the mechanisms of coagulation ability of blood from dogs with neoplastic lesions of the breast]. Ulianovsk, Vesnyk Ulianovskoi hosudarstvennoi s/kh akademyy, 1(29), 81-84. (in Russia)
5. Tatarnykova, N. A., Chehodaeva, M. H. (2012). Operativnoe lechenye opukholei zhyvotnykh y ykh histolohycheskaia kharakterystyka [Surgical treatment of tumors of animals and their histological characteristics]. Orenburg, yzv. Orenburhskoho hos. ahr. unyv., 6 (38), 94-96. (in Russia)
6. Vorob'va, O. V., Terentiuk, H. S., Bucharskaia, A. B. (2012). Sravnytelnaia kharakterystyka raka molochnoi zhelezy u cheloveka y zhyvotnykh (obzor) [Comparative characteristics of breast cancer in humans and animals (review)]. Saratov, Saratovskiy nauchno-medytsynskiy zhurnal, 8(3), 706-711. (in Russia)
7. Blombek, M., Antovych, I. (2014). Narusheniya svertuvaniya krovy. Praktycheskiye rekomendatsyy po dyagnostyke y lecheniyu [Disorders of blood coagulation. Practical recommendations for diagnosis and treatment]. Moscow, Med. lyt., 208. (in Russia)
8. Mischke, R., Fehr, M., Nolte, I. (2005). Efficacy of low molecular weight heparin in a canine model of thromboplastin-induced acute disseminated intravascular coagulation. Research in veterinary science, 79(1), 69-76.
9. Pereira, F. M., Ferreira, E., LeitSo, D. A., Cassali, G. D. (2006). Double-staining immunohistochemistry of canine mammary neoplasms. Arg. Bras. Med. Vet. Zootec., 58, 681-684.
10. Bennet, J. S. (2001). Platelet-fibrinogen interactions. Ann.N.Y.Acad.Sci., 936, 340-354.
11. Ruoslahti, E. (1996). RGD and other recognition sequences for integrins. Ann. Rev. Cell. Dev. Biol., 12, 697-715.

КЛИНИКО-ГЕМОСТАЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ЭЛЕКТРОКОАГУЛЯЦИИ ПРИ МАСТЭКТОМИИ У СОБАК С ОПУХОЛЯМИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Д. Д. Белый, М. В. Рубленко

Аннотация. Актуальность проблемы изучения гемостазиологического статуса у животных-опухоленосителей связана с тесной взаимосвязью системы гемостаза и онкогенеза, а потому возможностью использования её маркеров в качестве как диагностических показателей (коагуляции, воспаления, апоптоза, ангиогенеза и т.д.), так и точек влияния на неопластические механизмы. Принимая во внимание изложенное выше, нами проведена оценка различных методик удаления новообразований молочной железы у сук, принимая во внимание реакцию со стороны коагуляционного и фибринолитического звена.

Исследования изменений со стороны системы гемостаза при использовании электрохирургической и общепринятой методик проводили на суках с клиническими признаками неоплазийных поражений на протяжении 2011 - 2014 годов. Количество животных в группах составляло 50 особей. Полученные результаты подтверждают большую эффективность применения электрокоагулятора ЭК-150. При отсутствии местного негативного влияния на ткани и организм в целом, удаление ним опухолей обеспечивает меньшее травмирование тканей, а соответственно в меньшей степени усиливает имеющуюся воспалительную реакцию и апоптоз. Поэтому, несмотря на общую тенденцию к гиперкоагуляции, у таких пациентов степень её выраженности была достоверно ниже, чем в случае использования общепринятой методики.

Исходя из полученных результатов и возможности торможения неоплазийного роста путём влияния на систему гемостаза, по нашему мнению, целесообразными будут исследования по фармакологической коррекции на фоне применения электрохирургической методики.

Ключевые слова: собаки, опухоли, молочная железа, система гемостаза, коагулопатия

CLINICAL-HEMOSTASIS RATIONALE USING ELECTROCOAGULATION FOR MASTECTOMY IN DOGS WITH MAMMARY TUMORS CANCER

D. D. Bely, M. V. Rublenko

Abstract. *The relevance of tumor-bearing animals in the study problems associated with hemostatic status close relationship oncogenesis and hemostasis system, and therefore the possibility of using it as a marker as diagnostic indices (coagulation, inflammation, apoptosis, angiogenesis, etc.) and neoplastic effect on points mechanisms. Taking into account the above, we evaluated the various removal techniques breast tumors in females, taking into account the reaction of the coagulation and fibrinolytic*

level. Studies of changes in the hemostatic system using electrosurgery and conventional techniques were performed on bitches with clinical signs breast defects during 2011 - 2014 years. Number of animals in the group was 50 animals. These results confirm the greater efficacy of the EC-150 electrocautery. If no adverse effect on the local tissue and organism in general, removal of tumors it provides minimal tissue injury, and thus less available enhances the inflammatory response and apoptosis. Therefore, despite the general tendency to hypercoagulability, in these patients the degree of its severity was significantly lower than in the case of using conventional techniques. Based on the results obtained and the possibility of braking breast's growth by influence on the hemostatic system, in our opinion, be appropriate for the study of pharmacological correction on the background of the use of an electrosurgical procedure.

Keywords: dog, tumor, breast, hemostasis system, coagulopathy