

**А.Й. Мазуркевич, М.О. Малюк, М.А. Куліда,
Л.В. Кладницька, С.В. Величко**

ВЕТЕРИНАРНА ОНКОЛОГІЯ

Навчальний посібник

КИЇВ - 2023

УДК 619:616—092(075.8)

*Затверджено та рекомендовано до друку вченою радою
Національного університету біоресурсів і природокористування України
Протокол № 5 від 22 листопада 2023 року*

Рецензенти:

Безденєжних Наталія Олександрівна, доктор біологічних наук, старший науковий співробітник відділу моніторингу пухлинного процесу та дизайну терапії, Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України.

Білий Дмитро Дмитрович, доктор ветеринарних наук, професор, завідувач кафедри ветеринарної хірургії і репродуктології ДДАЕУ.

Борисевич Борис Володимирович, доктор ветеринарних наук, професор кафедри анатомії, гістології і патоморфології тварин ім. акад. В.Г. Касьяненка, НУБіП України.

Укладачі: Мазуркевич А.Й., Малюк М.О., Куліда М.А., Кладницька Л.В., Величко С.В.

ВЕТЕРИНАРНА ОНКОЛОГІЯ: Навчальний посібник. Для студентів ВЗО 3-4 рівнів акредитації із спеціальності 211 – Ветеринарна медицина. – Київ: НУБіП України, 2023. 196 с.

ISBN 978-617-8351-62-5

Навчальний посібник для самостійного опрацювання навчального матеріалу з програми вибіркової навчальної дисципліни «Ветеринарна онкологія».

Включає відомості про закономірності виникнення та росту доброякісних і злоякісних пухлин залежно від причини та умов їхнього виникнення, а також виду тварин; методи діагностики та стратегія лікування тварин на прикладах окремих видів пухлин.

© Мазуркевич А.Й., Малюк М.О.,
Куліда М.А., Кладницька Л.В.,
Величко С.В., 2023

© НУБіП України, 2023

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ



Мазуркевич Анатолій Йосипович

Доктор ветеринарних наук, професор, академік НААН України, Заслужений діяч науки і техніки України, академік Академії наук вищої освіти України, лауреат Міжнародної премії та премії С.З. Гжицького, професор кафедри хірургії і патофізіології ім. акад. І.О. Поваженка Національного університету біоресурсів і природокористування.

Викладає дисципліни «Ветеринарна онкологія», «Патофізіологія тварин». Упродовж останніх років тематика наукових досліджень наукової школи А. Й. Мазуркевича спрямована на вивчення властивостей стовбурових клітин тварин для використання їх у ветеринарній клітинній регенеративній терапії та біології. Автор або співавтор понад 450 друкованих праць, у тому числі 35 підручників, навчальних посібників та монографій, Державного стандарту вищої освіти з напрямку „Ветеринарна медицина”, низки рекомендацій науково-методичного та науково-практичного змісту. Має понад 30 патентів та авторських свідоцтв, являється співавтором 3 нових лікарських препаратів, зареєстрованих в Україні.

Електронна адреса: a.mazurkevich@nubip.edu.ua



Малюк Микола Олексійович

Доктор ветеринарних наук, професор кафедри хірургії і патофізіології ім. акад. І. О. Поваженка Національного університету біоресурсів і природокористування. Викладає дисципліни «Патофізіологія тварин», «Ветеринарна імунологія», «Ветеринарна трансфузіологія». Напрямок наукових досліджень: вивчення біологічних властивостей стовбурових клітин тваринного організму. Автор понад 100 науково-методичних праць, серед

яких 3 підручники, 1 навчальний посібник, монографія, 12 патентів України та 15 навчально-методичних і науково-методичних рекомендацій.

Електронна адреса: nikolai_malyuk@ukr.net



Куліда Марія Анатоліївна

Кандидат ветеринарних наук, доцент кафедри хірургії і патофізіології ім. акад. І.О. Поваженка Національного університету біоресурсів і природокористування. Викладає дисципліни «Загальна і спеціальна хірургія», «Ветеринарна онкологія», «Хвороби екзотичних тварин». Напрямок наукових досліджень: лікування патологій органу слуху у тварин. Автор понад 80 науково-методичних праць, серед яких 2 підручники, 5 навчальних посібники, 1 патент на корисну модель, 14 навчально-методичних і науково-

методичних рекомендацій та наукові статті у фахових виданнях України.

Електронна адреса: mkulida@ukr.net



Кладницька Лариса Володимирівна

Доктор ветеринарних наук, професор, Академік Національної академії наук вищої освіти України; член спеціалізованої вченої ради; експерт Національного фонду досліджень України; член ортопедичної комісії Кінологічної спілки України; голова журі секції Київського територіального відділення Малої академії наук учнівської молоді. Автор 302 наукових та навчально-методичних праць, зокрема 6

монографій, 6 навчальних підручників та посібників із грифом Міністерства аграрної політики України та Міністерства освіти та наук, 9 науково-практичних рекомендацій, 16 патентів України на винаходи та корисні моделі. Напрямок наукових досліджень – фізіологія і патоморфологія тварин, біологія стовбурових клітин, функціональна діагностика апарату руху тварин.

Електронна адреса: kladlarisa@ukr.net



Величко Сергій Володимирович

Кандидат біологічних наук, головний лікар клініки ветеринарної медицини “WSW clinic” м. Києва, член Ортопедичної комісії Кінологічної спілки України; лауреат міжнародної премії “Дружба”; нагороджений Подякою прем’єр-міністра України 2011 року, відзнакою Міністерства внутрішніх справ України 2006 р., Православною церквою України медаллю “За жертв-

ність і любов до України” 2021 р., Подякою Київського Міського голови 2005 року, Почесною грамотою голови Печерської районної в місті Києві державної адміністрації 2005 р., Подякою управління освіти Голосіївської районної в місті Києві державної адміністрації 2017 р., Подякою Національного університету біоресурсів і природокористування України, 2022 р., Подякою представництв компаній в Україні, що працюють у галузі ветеринарної медицини.

Автор 57 наукових та навчально-методичних праць, зокрема 4 патенти на винаходи та корисні моделі, 4 монографій, 1 навчального посібника з грифом Міністерства освіти та науки України.

Електронна адреса: kladlarisa@ukr.net

ЗМІСТ

ПЕРЕДМОВА.....	6
РОЗДІЛ 1. ЗАГАЛЬНА ОНКОЛОГІЯ	7
1.1 Особливості онкогенезу	9
1.2 Види пухлин у тварин.....	14
РОЗДІЛ 2. ПУХЛИНА Й ОРГАНІЗМ ТВАРИНИ НА РІЗНИХ ЕТАПАХ КАНЦЕРОГЕНЕЗУ	18
2.1 Теорія природної історії раку. Доклінічний та клінічний періоди розвитку раку	18
2.2 Класифікація пухлин	32
РОЗДІЛ 3. ЗАГАЛЬНІ ПРИНЦИПИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ТВАРИН ІЗ РІЗНИМИ ВИДАМИ ПУХЛИН.....	36
3.1 Діагностика новоутворень у тварин.....	36
3.1.1 Клінічні методи дослідження	38
3.1.2 Інструментальна діагностика в онкології	42
3.1.3 Цитологічні методи дослідження	56
3.2 Принципи лікування тварин із різними видами пухлин.....	58
3.2.1 Хірургічне лікування онокохворих тварин	58
3.2.2 Променева терапія.....	65
3.2.3 Медикаментозна терапія.....	72
3.2.4 Генна терапія	83
3.2.5 Гормонотерапія.....	84
РОЗДІЛ 4. СПЕЦІАЛЬНА ОНКОЛОГІЯ.....	86
4.1 Пухлини шкіри і м'яких тканин	86
4.2 Пухлини молочної залози	118
4.3 Пухлини кісткової тканини.....	136
4.4 Пухлини, локалізовані в ділянці голови та шиї.....	145
4.5 Пухлини передміхурової залози.....	159
4.6 Пухлини піхви, шийки та тіла матки	163
4.7 Пухлини паранальних залоз і прямої кишки	167
4.8 Пухлинні захворювання системи крові	169
4.9 Метастатичні ураження серозних порожнин	178
4.10 Пухлини продуктивних тварин	181
СЛОВНИК ТЕРМІНІВ.....	182
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	186

ПЕРЕДМОВА

Поширення онкологічних хвороб тварин із кожним роком прогресує і займає чільне місце в переліку хвороб сільськогосподарських та дрібних домашніх тварин. У зв'язку із цим особливе значення має включення до програми підготовки фахівців ветеринарної медицини за освітньо-професійною програмою «Ветеринарна медицина» вибіркової навчальної дисципліни «Ветеринарна онкологія», що сприятиме підвищенню професійного рівня випускників.

Навчальний посібник «Ветеринарна онкологія» складено у відповідності до робочої програми вибіркової однойменної навчальної дисципліни для студентів ВНЗ освіти IV рівня акредитації за спеціальністю 211 «Ветеринарна медицина» галузі знань 21 «Ветеринарна медицина» для отримання ними кваліфікації «Лікар ветеринарної медицини» за спеціальністю 211 «Ветеринарна медицина». Навчальний посібник для самостійного опрацювання навчального матеріалу з програми вибіркової навчальної дисципліни «Ветеринарна онкологія» включає відомості про закономірності виникнення та росту доброякісних і злоякісних пухлин залежно від причини та умов їхнього виникнення, а також виду тварин.

Акцентовано увагу на методи діагностики новоутворень та описана стратегія лікування тварин на прикладах окремих видів пухлин. Особливу увагу приділено найважливішим та актуальним питанням вітчизняної і світової онкології, сучасним методам ранньої та доклінічної діагностики злоякісних пухлин. Розглянуто патогенез і клінічні прояви пухлин основних локалізацій, методи комбінованої терапії з урахуванням сучасних досягнень, методи реабілітації хворих онкологічного профілю і профілактики раку. Матеріали навчального посібника будуть корисні для студентів ветеринарних закладів вищої освіти, практикуючих лікарів, онкологів.

Програмою передбачено засвоєння студентами на лекціях та під час самостійної роботи відповідних теоретичних знань, які дали б можливість їм виявляти у тварин доброякісні та злоякісні пухлини на ранніх етапах їхнього розвитку, вміти кваліфіковано ставити діагноз, формувати прогноз та призначати відповідне лікування.

На лабораторних заняттях передбачено ознайомлення студентів з елементами діагностики пухлин та набуття певних практичних навичок, необхідних для майбутньої самостійної діяльності у сфері ветеринарної онкології.

Завершальним етапом вивчення навчальної дисципліни «Ветеринарна онкологія» передбачено проведення заліку, орієнтовні питання до якого наведено в програмі.

А. Й. Мазуркевич підготував такі розділи посібника: Загальна онкологія, Пухлина й організм тварини на різних етапах канцерогенезу, Загальні принципи діагностики та лікування тварин з різними видами пухлин, Спеціальна онкологія.

М. О. Малюк підготував такі розділи посібника: Загальна онкологія, Пухлина й організм тварини на різних етапах канцерогенезу, Загальні принципи діагностики та лікування тварин із різними видами пухлин, Спеціальна онкологія.

М. А. Куліда підготувала такі розділи посібника: Загальні принципи діагностики та лікування тварин із різними видами пухлин, Спеціальна онкологія.

Л. В. Кладницька підготувала такі розділи посібника: Загальні принципи діагностики та лікування тварин з різними видами пухлин, Спеціальна онкологія.

С. В. Величко підготував такі розділи посібника: Загальна онкологія, Загальні принципи діагностики та лікування тварин із різними видами пухлин, Спеціальна онкологія.

РОЗДІЛ 1.

ЗАГАЛЬНА ОНКОЛОГІЯ

Вступ

Ветеринарна онкологія – наука, про хвороби тварин, викликані пухлинами (новоутвореннями) внаслідок порушення в організмі клітинного гомеостазу, спричиненого порушеннями регульованого росту клітин.

Основними властивостями живого організму, як цілісної системи, сформованої із клітин та міжклітинної речовини (синцитію, синпластів і міжклітинної рідини), є здатність його до самовідтворення, самовідновлення, самоорганізації і саморегуляції. Завдяки постійному і стабільному процесу оновлення клітинного складу кожного органа/системи забезпечується стабільна функція цілісного організму впродовж усього життя тварини.

Упродовж доби в організмі внаслідок апоптозу гине 50-70 млрд клітин. Рівно така ж кількість молодих клітин виникає і заповнює звільнені місця, забезпечуючи тим самим клітинний гомеостаз. Завдяки імунному нагляду за генетичною та антигенною стабільністю в організмі щодоби знищується в середньому $1 \cdot 10^6$ новостворених клітин із генетичними відхиленнями, які потенційно сприяли б перетворенням їх у пухлинні клітини. Вони фагоцитуються клітинами імунокомпетентної системи.

Онкологія має низку підрозділів. Одним із її найважливіших розділів є експериментальна онкологія. Основний прогрес у вивченні проблем закономірностей, механізмів пухлинного росту якраз і залежить від успіхів експериментальної онкології.

Майже два століття назад, в 1839 році, німецький зоолог Теодор Шванн уперше сформулював сім основних положень клітинної теорії, а саме:

- клітина – це найменша складова частина всіх організмів;
- як у тварин так і в рослин клітини мають схожу будову;
- елементарною одиницею будови й розвитку в усіх живих організмах є клітина;
- для клітин усіх організмів характерна подібність походження, будови, хімічного складу та основні процеси їхньої життєдіяльності;
- лише внаслідок поділу материнської клітини утворюється нова;
- утворення тканин відбувається внаслідок спеціалізації різних типів клітин багатоклітинного організму, які розвиваються лише з однієї клітини, завдяки індивідуального розвитку організму;
- у живому організмі всі органи між собою функціонально пов'язані та сформовані з тканин.

На роль клітин в патології вперше звернув увагу німецький патолог Рудольф Вірхов у своїй клітинній теорії. Будь-який патологічний процес розпочинається і ґрунтується на морфофункціональних змінах у клітині. Знання загальних закономірностей розвитку порушень на клітинному та субклітинному рівнях дає можливість чіткіше уявити патогенез хвороби на рівні цілісного організму.

Родоначальником експериментальної онкології є Мстислав Олександрович Новінський, магістр ветеринарних наук, який у 1876 році уперше у світі почав успішно пересаджувати пухлини від хворих собак здоровим. Він дав початок методу трансплантації пухлин, за допомогою якого вдалося відтворювати пухлини, щоб їх вивчати. І сьогодні метод трансплантації застосовується дуже широко для вивчення закономірностей пухлинного росту. Крім трансплантації, користуються ще й методом індукції пухлинного росту, тобто моделювання його за допомогою хімічних, фізичних, вірусних, гормональних впливів. Широко використовують також 3 методичний прийом: клітинні і тканинні культури, де *in vitro* вирощують і пухлинні клітини. Основна проблема онкології - злоякісні пухлини, які у тварин часто діагностуються як самостійні захворювання.

За минулі два століття відбулося накопичення великої кількості інформації щодо того, як і чому виникає зміна клітинної структури та її безмежний ріст. Проте, навіть сьогодні, немає однозначного визначення терміну «пухлина», який поєднує велику кількість патологій, що можуть розвиватися з різних клітин та мати різні причини, прогнози й перебіг.

1.1 Особливості онкогенезу

Загальна характеристика порушень клітинного росту

Пухлина (тумор, бластома, неоплазма, онкос) - це патологічний процес, в основі якого лежить неконтрольоване/безмежне розростання тканин за рахунок розмноження відносно автономних клітин. Проблема пухлинного росту у тварин надзвичайно актуальна, оскільки хвороби дрібних домашніх тварин, пов'язані із пухлинами, займають чільне місце в клінічній статистиці. Пухлини вражають представників усіх класів тваринного світу, нерідко й рослин. Отже, виникнення пухлинного росту – не випадковість, а біологічна закономірність. І чим складніше влаштований організм, тим більше він страждає від пухлин.

Традиційно пухлину характеризують як патологічний процес переважно місцевого характеру, для якого характерним є прояв нестримного розмноження клітин. Проте, пухлинні клітини відрізняються, як генетично, так і морфологічно, від початкової нормальної клітини, що дала їм ріст. У процесі росту патологічних клітин з'являється надлишкова клітинна маса, яка дістала назву «плюс-тканини». Для змінених клітин характерним є морфологічний, біохімічний і імунологічний атипізм, за якого вони набувають такі властивості:

- анаплазія – перехід клітин і тканин у цілком недиференційований стан;
- катаплазія – зниження ступеня диференціювання клітин та тканин;
- морфологічний тканинний атипізм – порушення гістологічної структури органа;
- морфологічний клітинний атипізм – порушення форми та розміру клітин, зміна ядерно-цитоплазматичного відношення;
- біохімічний атипізм – проявляється змінами метаболізму клітин;
- імунологічний атипізм – проявляється появою нових антигенних характеристик.

Важливим є розуміння того, що не завжди збільшення кількості клітин або об'єму тканини є патологічним новоутворенням. Доволі часто, навіть так зване збільшення об'єму тканини «плюс-тканина», не є пухлиною, наприклад, келоїдний рубець чи гіперплазія ендометрія. Бластомне утворення обов'язково має складатися з «аномальних» клітин, яким будуть притаманні ознаки різного ступеня анаплазії.

Системний вплив пухлини на організм

З анаплазією тісно пов'язана й інша властивість, типова для злоякісних пухлин – системна дія на цілісний організм, не пов'язана з безпосереднім ураженням органів і тканин самою пухлиною або її метастазами. Встановлено, що онкологічно хворі тварини частіше гинуть не від різкого виснаження, не від кахексії, а від порушення нейроендокринної регуляції обміну речовин, від дисфункції і дистрофії життєво-важливих органів і особливо часто від різних інфекцій, що приєдналися внаслідок зниженого імунітету. Як відомо, пухлина функціонує як пастка глюкози й азоту. Це стимулює глюконеогенез (головний постачальник глюкози). Пухлина починає споживати вуглеводи, азот, жири тканин. Уже це несприятливо позначається на трофіці тканин і може, хоч і порівняно рідко, призводити до кахексії. Унаслідок гіпоглікемії розвивається гіпертрофія і гіперфункція кори наднирників, посилюється секреція глюкокортикоїдів, передусім кортизолу, який стимулює глюконеогенез переважно в лімфоїдному апараті. Це призводить до його атрофії, а, отже, призводить до зниження імунітету. Крім того, імунітет організму зі злоякісною пухлиною знижується і внаслідок дії низки інших чинників. Якщо глюконеогенез буде не в змозі компенсувати гіпоглікемію, то за механізмом зворотного зв'язку перестане вироблятися інсулін, а, отже, м'язова й деякі інші тканини не зможуть у належній мірі асимілювати глюкозу й амінокислоти. Для зберігання азоту й підтримки відповідної реактивності організму хворим тваринам зі злоякісними пухлинами необхідно передбачити раціон, збагачений на білок, цукор, вітаміни, крім фолієвої кислоти. Раціон із низьким вмістом білків стимулює канцерогенез. Крім того, до системної дії пухлини належить зниження окисно-відновних процесів у всьому організмі, а також та значне підвищення вмісту кальцію (гіперкальцемія), що іноді може призвести до летального наслідку. Виникає остеолізіс унаслідок утворення в пухлині паратгормону і простагландину Е-2. З підвищенням концентрації простагландинів у крові у великій мірі пов'язана імунодепресія. У пухлині можуть утворюватися будь-які гормони, переважно пептидного походження, нейропептиди, інші біологічно активні речовини, які сприяють підвищенню проникності клітинних мембран пухлинних клітин та активність їхнього відмирання. Як наслідок, у тканини організму надходять клітинні ферменти. Усе це врешті решт, і згадувані зміни вмісту в плазмі крові білкових і жирних речовин, а також наростаюча дизергія та анергія судин організму щодо адреналіну і норадреналіну. У підсумку в організмі хворої тварини зі злоякісною пухлиною несприятлива метаболічна ситуація з порушенням регуляції функцій і імунодепресією, порушення апетиту стає причиною

загибелі тварини ще до істотних уражень пухлиною і метастазами життєво-важливих органів.

Інвазивно-деструктивний ріст – проростання навколишніх тканин і пошкодження та їхня загибель. Інвазивний (інфільтративний) ріст злоякісної пухлини пояснюється багатьма чинниками. У процесі росту внутрітканинний тиск у пухлині підвищується. Клітини злоякісної пухлини мають властивість активно рухатися, завдяки наявності в них актоміозинових скорочувальних елементів. Надлишок сіалових кислот на поверхні цих клітин створює високий негативний заряд, завдяки якому вони відштовхуються один від одного, тобто, віддаляються. Пухлинні клітини позбавлені контактного гальмування, яке блокує рух і розмноження нормальних клітин. У пухлинній клітині мало кальцію і магнію, необхідних для побудови правильних, стійких тканинних агрегатів.

Пухлинна клітина, що активно рухається, виділяє низку ферментів: лізосомні гідролази, нейтральні протеази, колагеназу, які руйнують міжклітинна речовину, прокладаючи рухомій клітці дорогу. До того ж клітини злоякісних пухлин стимулюють проліферацію фібробластів, завдяки чому формується сполучнотканинна строма, яка несе судини. До речі, розвиток судин також стимулюється пухлиною. Деструкція – пошкодження навколишніх тканин – пояснюється, головню, голодуванням клітин, тому що нормальної тканини, оточені клітинами злоякісної пухлини, успішно конкурують за глюкозу і азотовмісні речовини, завдяки цьому навколо пухлинної клітини утворюється "мертва зона", в якій не можуть жити нормальні клітини. Можна відмітити, що інвазивний ріст притаманний не тільки для злоякісних пухлин. За фізіологічних умов у самок під час вагітності залозистий епітелій молочних залоз інвазує навколишню жирову тканину, ворсинки плаценти інвазують стінку матки. Але в цих випадках інвазія негайно припиняється після включення відповідної гормональної стимуляції. Натомість пухлинна інвазія не відповідає на вплив регулюючих чинників організму.

Метастазування. Метастази – це нові вогнища росту внаслідок перенесення пухлинних клітин кровоносними і лімфатичними судинами. Відповідно, розрізняють метастази гематогенні та лімфогенні. Однак метастазуючі клітини можуть переноситись іншими рідинами організму (наприклад, цереброспінальною), а також проникати в тканини у разі прямого контакту.

У процесі метастазування виділяють декілька етапів у розповсюдженні пухлинних клітин організмом.

Інфільтрація судинної стінки і вихід у кров або лімфу. Пухлинні клітини можуть пройти між ендотеліальними клітинами, через пори в них або безпосередньо відриватися, вивалюючись у просвіт судини, оскільки частина судинної стінки в пухлині може складатися з пухлинної тканини. Цей процес може проявитися дуже швидко після виникнення росту злоякісної пухлини.

Циркуляція в крові або рух по лімфосудинах. У крові пухлинні клітини пошкоджуються через перепади тиску. Більшість їх гине в легневих мікросудинах.

Фіксація пухлинних клітин у кровоносних капілярах чи регіональних лімфовузлах. Частина пухлинних клітин може пройти лімфовузли й досягати крові. Прилипанню клітин сприяють мукополісахариди, сіалові кислоти на поверхні пухлинних і ендотеліальних клітин, а також тромбoplastичні ензими, що виділяються пухлинними клітинами і тромбоцитами. При цьому фібриновий шар мікротромбів, всередині яких містяться пухлинні клітини, оберігає їх від контакту з клітинами захисної системи – лімфоцитами та іншими клітинами. Сприяє фіксації пухлинних клітин і ушкодження судин.

Вихід у позасудинний простір (екстравазація). Пухлинні клітини в дрімотливому стані. За цих умов вони іноді зберігають потенційну здатність до розмноження дуже довго, наприклад, у людини за меланоми, раку молочної залози, товстого кишечника – 20 – 40 років.

Розмноження пухлинних клітин, частіше – з одиначної клітини з утворенням метастатичного зачатка. Водночас виживає, у середньому, 1 клітина з 1 мільйона, що вийшли в кров, лімфу.

Утворення стромы і васкуляризація метастатичного вузла. Розростання метастатичного вузла з утворенням зрілого метастазу. Треба мати на увазі, що пухлинні клітини, які вижили, можуть почати розмножуватися лише в сприятливих для цього умовах. Тому різні пухлини мають свої улюблені місця локалізації метастазів. Одні пухлини дають метастази переважно в печінці, інші в легенях, треті в ЦНС, четверті в кістці тощо. Цим же пояснюється пізні метастази, виникаючі іноді через десятиріччя після видалення основного пухлинного вузла. У цих випадках пухлинні клітини, як видно, "чекають" послаблення захисних сил організму. Однак треба погодитись і з тим, що завдяки генетичній нестабільності, властивості пухлинних клітин метастазу можуть мінятися, у тому числі і в бік збільшення злоякісності, що також може сприяти початку нестримної проліферації. Які ж умови сприяють утворенню метастазів із пухлинних клітин, застряглих у якихось органах і тканинах? Передусім це механічний вплив – травми, масаж тощо. Також встановлено, що такий же вплив має гіпоксія, гепатотропні отрути – чотирьох хлористий вуглець, хлороформ. Між тим, чим більше клітин затримується у вигляді метастазу, тим швидше вони починають проростати. Серед інших умов, сприятливих для появи метастазів, може бути тривалість і швидкість росту самої пухлини. Чим довше і швидше зростає основний пухлинний вузол, тим більше шансів появи метастазів. Тим більше, що в процесі росту пухлинних клітин продовжується зміна й селекція більш злоякісних клітин. Дуже важливо знати, що травма самої пухлини дуже сприяє метастазуванню. Навіть пальпація пухлини спричинює виходу міради клітин у лімфатичні або кровоносні судини. Те ж саме відбувається під час біопсії, пункції пухлини. Було встановлено, що коли хірурги роблять операцію дуже акуратно, не доторкаються до пухлини, то результати виявлялися вдвоє кращими, як порівняти з тим, коли хірурги оперують неакуратно. Будь-яке зниження резистентності організму призводить до бурхливого росту як самої пухлини, так і сприяє утворенню не тільки первинних, але й повторних і третинних метастазів, коли метастази і собі дають метастази.

Кращою профілактикою метастазів залишається найбільш раннє і мінімальне травматичне видалення основного пухлинного вузла. Іноді після цього розсмоктуються і віддалені дрібні метастази.

Ріст пухлини може бути *експансивним, інфільтративним та апозиційним* (рис. 1.1). У разі експансивного росту пухлина росте, відтісняючи оточуючі тканини, які поступово зменшуються, заміщуючись сполучною тканиною. У такий спосіб навколо пухлини утворюється псевдокапсула. Експансивний пухлинний ріст характерний для доброякісних зрілих пухлин і часто він відбувається повільно. Однак і деякі злоякісні пухлини, наприклад, фібросаркома, рак нирки, також можуть мати експансивний ріст.

За *інфільтративного росту* пухлинні клітини, вростаючи в міжклітинні простори, руйнують оточуючі тканини. За інфільтративного росту важко чітко визначити межі пухлини. Для злоякісних незрілих пухлин характерним є швидкий інфільтративний ріст новоутворення. Ракові клітини, проникаючи в нормальну тканину, формують із неопластичних клітин відростки, які поширюються навсідч. Для злоякісних пухлин не притаманним є формування капсули. Деякі новоутворення, наприклад, рак та саркома, незважаючи на різницю в їхньому гістогенезі, мають подібний характер інвазії.



Рисунок 1.1 Два типи росту пухлин:
а – експансивний ріст; б – інфільтративний ріст

Існують також окремі види пухлинного росту, які отримали наступні назви:

- *місцеводеструктивний ріст* – за якого пухлина інфільтрує і руйнує навколишні тканини, проте вона не здатна поширюватися по всьому організму;
- *апозиційний ріст* – відбувається внаслідок неопластичної трансформації в пухлинні нормальних клітин, які знаходяться в пухлинному полі. Приклад такого росту – це десмоїди (фіброматози) вентральної черевної стінки;
- *ендофітний ріст* – це інфільтративний ріст пухлини вглиб стінки органа. Приклад - пухлини стінок порожнинного органу. Ендофітний ріст більш властивий злоякісним пухлинам, але чіткого зв'язку між типом росту і злоякісністю немає;

- *екзофітний ріст* — це експансивний ріст пухлини в порожнину органа.

Залежно від кількості вогнищ росту розрізняють:

- *уніцентричний ріст пухлин* – в органі або тканині виникає одне вогнище росту. Здебільшого пухлини ростуть уніцентрично;
- *мультицентричний ріст пухлин* – в органі або тканині виникає одразу кілька вогнищ росту. Можливий, наприклад, мультицентричний рак молочної залози, мультицентричний рак шкіри.

Потрібно вміти чітко розрізнати мультицентричний ріст пухлини в органі і множинний рак, за якого виникає декілька пухлин у різних органах.

1.2 Види пухлин у тварин

За зовнішнім виглядом розрізняють такі види пухлини:

- *Вузол* – компактне новоутворення, що має чіткі межі. Може також мати вигляд шляпки гриба на широкій ніжці або поліпа. Його поверхня може бути гладенькою, горбистою, сосочковою, нагадувати цвітну капусту. Типовим прикладом вузла є лейоміома матки.
- *Інфільтрат* – це компактне новоутворення без чітких меж.
- *Виразка* – пухлина у вигляді дефекту тканини з валоподібними краями, горбистим дном та інфільтруючим ростом.
- *Кіста* – новоутворення із чіткими межами, яке має порожнину.

Доброякісні пухлини частіше ростуть у вигляді вузла або кісти, а злоякісні мають ріст у вигляді інфільтрату або виразки, однак чіткої залежності немає.

Злоякісність пухлини за її зовнішнім виглядом визначити неможливо!

У кожного пухлинного новоутворення є основа, яка представлена стромою, що по-різному представлена в різних пухлинах. Строма забезпечує живлення та саме існування новоутворення, підтримуючи його структуру, забезпечуючи киснем, поживними речовинами, виводить метаболіти. Складається строма зі сполучної тканини, судин і нервів. Стромальні компоненти має кожна пухлина. Формується строма пухлини зі сполучної тканини органа, у якому вона виникла. Проте клітини пухлин її змінюють, стимулюючи утворення нових аномальних судин, що сприяють метастазуванню.

Та, чим чим менше диференційована пухлина (тобто чим більше виражена анаплазія пухлини), тим менше в ній стромальних елементів. Винятки є, наприклад, скірозна карцинома, у якій переважає фіброзна строма, а пухлинних клітин дуже мало (вони формують лише деякі ланцюжки).

За клінічним перебігом усі пухлини розподіляються на:

- *Доброякісні* – характеризуються, як правило, повільним експансивним ростом, відсутністю метастазів, зрілістю клітин, тканинним атипізмом, поділом клітин зі швидкістю, яка не перевищує таку в нормальній тканині. Деякі доброякісні пухлини мають такий самий клінічний перебіг, як і злоякісні, наприклад, доброякісні пухлини оболонки мозку, здатні спричинити тяжку мозкову симптоматику і, навіть, призводити до смерті. Фіброматоз шиї призводить до стискання судинно-нервових пучків, порушення дихання внаслідок росту без чітких меж. Ріст без чітких меж

також властивий багатьом відносно доброякісним пухлинам центральної нервової системи.

- **Злоякісні пухлини** – характеризуються швидким інфільтративним ростом; здатністю до метастазування; незрілістю клітин та клітинним атипізмом із великою кількістю мітозів. Проте, не всі злоякісні пухлини мають описані характеристики, наприклад, базальноклітинна карцинома не здатна метастазувати (місцеводеструктивний ріст), а деякі саркоми ростуть роками. Велику кількість мітозів можуть зазначати в тканинах, що відновлюються, а також за деяких фізіологічних станів. Тому великого значення набуває пошук атипичних мітозів, чисельна оцінка мітотичної активності досліджуваної тканини (кількість мітозів, вище якої процес оцінюється як злоякісний), оцінка загальної структури тканини.

Усі пухлини здатні до рецидивів, що властиві як злоякісним, так і доброякісним пухлинам. Морфологічна будова пухлини може змінюватися безпосередньо під час рецидивного росту і тоді буде відбуватися пухлинна прогресія.

Зрозуміло, що визначення «пухлина» досі залишається неоднозначним і багатогранним. Учені змушені шукати чіткі критерії диференціації, заглиблюючись у біохімічну, генетичну та антигенну структури клітин і тканин.

Властивості пухлинних клітин:

- **Біохімічний атипізм** – у клітинах пухлин процеси анаеробного окиснення переважають. Пухлинна тканина багата на холестерин, глікоген, молочну кислоту. Захисною і пристосувальною реакцією пухлини є анаеробне окиснення. Маса пухлини постійно збільшується, тим самим спричиняє нестачу кисню і поживних речовин.
- **Гістохімічний атипізм** – властивий пухлинним тканинам, зокрема, атипізм обміну білків і специфічних ферментних систем. Активний фермент теломераза, що в нормі заблокований у більшості еукаріотичних клітин, є особливістю злоякісних пухлин. На кінцях теломерів хромосом здорової клітини містяться неінформативні послідовності нуклеотидів, які за кожного мітозу втрачаються. Клітина втрачає здатність до розмноження, як тільки вичерпає ліміт Хейфліка (приблизно це стається через п'ятдесят мітозів). Саме тоді фермент теломераза добудовує на кінцях теломер нуклеотидні послідовності, завдяки чому клітина набуває здатності до безмежного поділу. Теломераза в нормі експресується в стовбурових клітинах, статевих та епітеліальних клітинах, які повинні оновлюватися доволі швидко. Активна теломераза міститься у 90 % пухлинних клітин.
- **Антигенний атипізм** – пухлина має частину лише її властивих антигенів (фактори росту, ангіогенні фактори, онкобілки, рецептори до них). Але в пухлині зберігаються одночасно й основні морфофункціональні особливості початкових тканин (рецептори гормонів, тканинні антигени, кластери диференціювання). У пухлині може про-

ходити антигенне спрощення внаслідок катаплазії. Коли відбувається набуття антигенного профілю незрілої, стовбурової клітини внаслідок втрати антигенів, які властиві зрілим клітинам. У разі, коли пухлина втратила морфологічні риси вихідної тканини, саме імуногістохімічне визначення антигенів допомагає встановити гістогенез пухлини. Без визначення антигенного профілю неможливо розрізнити деякі пухлини, наприклад, лімфоми.

- **Блок диференціювання** – клітинам пухлин властива зупинка дозрівання певного клітинного ростка. Наприклад, до появи мієлолейкозів, призводить затримка дозрівання клітин мієлоїдного ряду. Але блок диференціювання не є обов'язковою умовою розвитку пухлини. Необхідна одночасна дія кількох генетичних порушень.
- **Автономний ріст** – кількість клітин у нормі регулюється шляхом балансування клітинного поділу та клітинної елімінації. За онкологічного захворювання внаслідок посилення проліферації, або за рахунок пригнічення апоптоза, відбувається збільшення клітинної маси, що випереджає загибель клітин. Та частіше це відбувається при одночасній дії цих процесів. Пухлинні клітини не можуть реагувати на зовнішні сигнали, і в такому разі їхній об'єм перестає залежати від потреб організму. Автономність є однією з головних рис пухлини.

Інші ознаки пухлинного росту (клітинна атипія, блок диференціювання, порушення біохімічних процесів тощо), часто супроводжують переродження пухлини, але не є необхідною ознакою для його прояву. Для того, що виник трансформований пухлинний клон потрібно мінімум 9 мутацій у різних онкогенах та антионкогенах. За статистичними даними, є нереальним виникнення такої кількості мутацій в ізольованій клітині. у певному клоні клітин накопичуються мутації і він набуває рис «генетичної нестабільності», що дає початок пухлинному росту. Це експериментально підтверджено: поряд зі «значущими» мутаціями в пухлинах виявляють велику кількість «побічних», нейтральних, пошкоджень геному. Пухлинний ріст в онкогенах зумовлений мутаціями, що активують інактивуючи мутаціями в антионкогенах із геномною нестабільністю. Пошкодження геному в новоутвореннях може мати різноманітний спектр, а саме: ампліфікації – збільшення копійності генів, делеції, транслокації, мікромутації.

Наразі, визначено типові генетичні ушкодження для багатьох пухлин, що мають різний клінічний прояв симптомів захворювання, перебіг, прогноз, та реакцію на різні види терапії. Зважаючи на те, що для кожної пухлини притаманні специфічні, традиційний вислів «лікувати хворого, а не хворобу», набуває нового сенсу в сучасній онкології.

Ще на початку XXI ст. сформувалися чіткі уявлення про молекулярно-генетичні феномени пухлинного росту.

Для всіх новоутворень характерними є такі ознаки:

- 1) автономна проліферація – пухлина самостійно продукує чинники росту та компоненти сигнального каскаду, які запускають процес поділу клітини;

- 2) інактивація супресорних (антимітотичних) білків – відбувається втрата чутливості до сигналів, що стримують процес проліферації;
- 3) апоптоз – уповільнюються процеси програмованої клітинної загибелі;
- 4) подоланням «ліміту Хейфліка» – необмежений реплікативний потенціал клітин;
- 5) стимуляція процесів ангиогенезу – пухлина, намагається задовольнити потреби своїх клітин в оксигенації, експресуючи ангиогенні чинники;
- 6) здатність до інвазії та метастазування – продукування пухлиною гістолітичних ферментів, наприклад, протеази, та чинників, які пригнічують місцевий імунітет;
- 7) нестабільність генома – інактивація системи репарації ДНК та порушення контролю клітинного циклу в клітинах пухлин;
- 8) створення сприятливих умов для розвитку злоякісного клону завдяки перебудові стромальних компонентів.

Контрольні питання:

1. Що вивчає наука онкологія. Назвіть родоначальника експериментальної онкології.
2. Які властивості характерні для зміненої атипової клітини.
3. В чому проявляється системний вплив пухлини на організм.
4. Що таке інвазивно-деструктивний ріст.
5. Що таке метастазування, види.
6. Які існують види пухлинного росту.
7. Які існують види пухлин за зовнішнім виглядом. Чи можна визначити злоякісність пухлини, з огляду на її зовнішній вигляд.
8. Як поділяються пухлини за клінічним перебігом.
9. Властивості пухлинних клітин.
10. Ознаки, характерні для новоутворень.

РОЗДІЛ 2.

ПУХЛИНА І ОРГАНІЗМ ТВАРИНИ НА РІЗНИХ ЕТАПАХ КАНЦЕРОГЕНЕЗУ

2.1 Теорія природної історії раку. Доклінічний та клінічний періоди розвитку раку

Найбільш детально періоди від виникнення пухлини, історії її розвитку описані в матеріалах про пухлини в людини, побудованому на на результатах тривалого (багаторічного спостереження за хворими людьми. Пухлини у тварин за своєю природою мають багато спільного. Тому дуже важливо зрозуміти основні закономірності виникнення, розвитку й завершення онкологічного захворювання у тварини для подальших дій у питаннях діагностики, прогнозу й лікування хворих тварин, профілактики онкологічних процесів.

Природна історія пухлини (англ. natural history of cancer) – це період, що триває від моменту появи «першої» гіпотетичної пухлинної клітини до досягнення пухлиною критичної маси та смерті хворого пацієнта. Природна історія описує закономірності існування пухлини без лікування. Її тривалість буде залежати від типу пухлини, швидкості росту самого новоутворення та його метастазів, якщо ця пухлина дає метастази, часу початку метастазування. Інколи, науковці та лікарі, включають передпухлинне ураження тканин до періоду природної історії пухлини.

Наприклад, природна історія раку шийки матки починається з моменту інфікування високоонкогенним вірусом папіломи людини епітелію і закінчується розвитком інвазивного раку, але лише в невеликої частини інфікованих жінок зазначають рак шийки матки. З надмірної проліферації та дисплазії епітелію в аденомі товстої кишки починається природна історія колоректального раку.

Виділяють такі історії пухлини:

- **Потенціальна** – швидкість такого виду історії визначають умовно, припускають, що відбувається проліферація 100 % клітин, і втрати клітин відсутні.

- **Фактична** – визначити швидкість росту пухлини проблематично з етичних міркувань тому, що передбачає визначення динаміки росту пухлини без відповідного протипухлинного лікування пацієнта. На практиці таке можливо лише коли пацієнт відмовляється від лікування. Вивчення природної історії частково можливе під час програм скринінгу (природна історія колоректального раку й раку молочної залози становить приблизно 10–15 років).

Щоб визначити швидкість росту пухлини вираховують середній фактичний часу, за який відбувається подвоєння первинної пухлини. Наприклад, середній час подвоєння раку молочної залози в людини становить 90–100 днів, а час до загибелі пацієнтки оцінюється приблизно в 40 подвоєнь об'єму

пухлини. Ріст раку молочної залози як типової і поширеної пухлини вважається експоненціальним. Але здебільшого моделі природної історії є суто математичними і у дійсності мають перебіг з індивідуальними особливостями.

Природна історія пухлини поділяється на два періоди (доклінічний і клінічний).

Доклінічний період – є, як то кажуть, «підводною частиною айсбергу». Тривалість його набагато довше в порівнянні з клінічним періодом. Інколи минають роки від моменту, коли з'явилися перші морфологічні ознаки злоякісності до клінічних проявів пухлини. Але, якщо подивитися на це з біологічного погляду, з огляду на те, що пухлина завжди існує впродовж тривалого часу, то вона завжди буде «пізньою», якою б «ранньою» не була. Застосовуючи математичний розрахунок для обчислення тривалості природної історії можна побачити й доклінічний період існування пухлини. Наприклад, розрахунки для моделей раку молочної залози вказують, що доклінічний період може сягати 8,5 року! І, хоча в таких моделях багато припущень, наприклад, що пухлина від початку моноклональна, що ріст пухлини в доклінічну фазу експоненціальний, та все ж вони допомагають зрозуміти краще закономірності існування пухлини і, головне, спланувати профілактичні заходи.

Починається доклінічний період із пухлинної ініціації.

Ініціація – це перша й головна подія природної історії. *Саме в цей час відбувається пошкодження ДНК клітини, яке є незворотнім.*

У подальшому під впливом канцерогену під час промоції, відбувається фіксація та підтримання ураження ДНК. За даними науковців, саме в цей час накопичуються мутації в онкогенах та антионкогенах.

Трохи пізніше настає прогресія пухлини – тобто відбувається поступова втрата дочірніми клітинами своєї диференціації. Вони набувають здатність до автономного розмноження, інвазивного росту та метастазування. Загалом, прогресія – це процес багатокроковий.

Другою за значущістю подією природної історії пухлини є початок метастазування. Коли в пухлинній тканині розпочинається неоангіогенез запускається і процес метастазування. Розрахунки свідчать, наприклад, що метастазування раку молочної залози теоретично можливе вже на стадії 100–200 клітин. Отже, неодноразово доведено, що ще за довго до клінічного прояву можуть утворюватися метастази. І саме цей факт вказує на необхідність активно виявляти онкологічні захворювання в пацієнтів ще в доклінічну стадію.

Клінічний період – це період, у якому виявляються клінічні прояви пухлинного росту та/або метастазів пухлини. Добре помітні як локальна, так і загальна симптоматика: токсичний вплив на організм, паранеопластичний синдром, наявність болю, патологічне схуднення (кахексія), лихоманка.

Стадії морфогенезу доброякісних новоутворень

Під впливом канцерогенних чинників, ендокринних порушень та хронічних запальних процесів можуть виникати доброякісні пухлини виникають на тому самому фоні, що і злоякісні. Та на відміну від злоякісних пухлин, клітини і тканини, з яких побудована доброякісна пухлина, залишаються, як і

у вихідній тканині, зрілі й диференційовані. Майже завжди можна встановити джерело походження доброякісних пухлин. Характерним для них є тканинний атипізм, тобто відбувається порушення будови органа. Прикладом цього процесу може слугувати патологічне розростання зрілої сполучної тканини або жирової тканини, або судин. Повільний експансивний ріст є ще однією ознакою, що також притаманна для доброякісних пухлин. Поява деяких загрозливих для життя клінічних синдромів, таких як кровотечі, стискання навколишніх органів і тканин, може бути спричинена саме доброякісними пухлинами. Такі пухлини, як, наприклад, фіброми, ліпоми, невуси, здатні навіть до рецидивів після їхнього нерадикального видалення. Може водночас часто відбуватися і малігнізація.

Загалом, межа не завжди чітка й очевидна між доброякісною та злоякісною пухлинами. Існує велика кількість пухлин, які мають пограничну (з *англ. borderline*) будову, наприклад, погранична серозна папілярна цистаденома яєчника. Також на практиці часто виділяють пухлини з невизначеним злоякісним потенціалом, таку як, наприклад, гранульозоклітинна пухлина яєчника. Для таких пухлин відсутні чіткі критерії злоякісності. Одні з них можуть мати перебіг більш доброякісний, а інші – метастатичний. Тому, доволі часто, пацієнти з такими пухлинами повинні бути під суворим наглядом лікаря, після радикального лікування. Найбільше втрачають диференційну активність рецидивні пухлини.

Злоякісні новоутворення

З огляду на морфогенез пухлин розрізняють такі стадії:

- *передпухлинних змін;*
- *формування пухлини;*
- *росту пухлини.*

Доволі часто внаслідок загальних змін організму, виникненню злоякісних новоутворень передують місцеві патологічні процеси або стани, які називають передпухлинними. Запальні процеси в тканинах виникають унаслідок тривалої дії канцерогенних агентів, що призводить до зниження дозрівання клітин і посиленої їхньої проліферації. За тривалого перебігу патологічний процес набуває злоякісного перебігу.

Розвитку пухлини, як правило, передують передпухлинні зміни, але розвиток новоутворення *de novo* можливий. Доволі часто виділяють так звані фонові зміни серед великої кількості передпухлинних хвороб. Дані зміни характеризуються дистрофією, атрофією, склерозом, гіпертрофією, метаплазією, дисплазією тканин. Власне, передпухлинними станами вважається гіпертрофія (гіперплазія), метаплазія і дисплазія. Хоча, крім деяких випадків дисплазії, не завжди можна спостерігати пухлинний ріст на тлі передпухлинних станів. Та ризики перетворення патологічного процесу в пухлинний стають вищими. Вважається, що проліферація із затриманням диференціації клітин є найбільш характерною ознакою передпухлинного стану. Гістологічно передпухлинні зміни характеризуються атипією росту клітин і збільшенням кількості мітозів.

Передпухлинний стан також може виникати внаслідок гіпертрофічних процесів. Завдяки збільшенню кількості функціонально-спеціалізованих клітин (гіперплазії) відбувається збільшення органа в об'ємі (клітинна гіперплазія) або збільшення об'єму тканин (внутрішньоклітинна гіперплазія).

Можуть бути такі види гіпертрофій:

- *робоча гіпертрофія*, яка виникає за підвищеного навантаження на орган або тканину;
- *вікарна або замісна* – виникає після видалення одного з парних органів або частини органа;
- *нейрогуморальна*.

За різноманітних патологічних процесів, таких як хронічне запалення або хронічний набряк, може виникати гіпертрофічне розростання тканин. Як компенсаторна реакція організму на втрачену функціональну частину органа чи тканини внаслідок атрофії розвивається вагатна гіпертрофія. Такий вид гіпертрофії характеризується заміщенням спеціалізованих клітин розростаннями сполучної чи жирової тканини. Саме такі форми гіпертрофії та гіперплазії доволі часто стає підґрунтям для розвитку неоплазій.

Пухлинам притаманні зміни в закономірностях росту клітин, які проявляються розвитком метаплазій і дисплазій.

Метаплазією називають процес трансформації однієї тканини в іншу. Дані зміни зазвичай виникають у споріднених тканинах у межах одного зародкового листка, але також можлива метаплазія і у похідні іншого зародкового листка. Трансформація виникає як наслідок регенерації, тривалих запальних процесів, а також у пухлинах. На практиці доволі часто діагностується кишкова метаплазія слизової оболонки шлунка, залозиста метаплазія плоского епітелію нижньої третини стравоходу (стравохід Баретта), плоскоклітинна метаплазія призматичного епітелію цервікального каналу. Часто метаплазія стає фоном для розвитку злоякісної пухлини. Перебіг метапластичних процесів можливий також і у вже існуючих пухлинах, як, наприклад, утворення кісткових балок за раку молочної залози або плоскоклітинна метаплазія за раку сечового міхура.

Дисплазією називають процес порушення проліферації і диференціації з подальшим розвитком клітинної атипії і порушень гістоархітектоники. За дисплазії епітелію шийки матки відмічається порушення пошарової будови епітеліального пласту: базальні (росткові) шари клітин поступово витісняють більш зрілі, між тим виявляються порушення форми й розміру клітин, атипія ядер, збільшення кількості мітозів. Можливе виникнення дисплазії і поява метаплазованого епітелію.

Розрізняють три ступені дисплазії:

- *легка*,
- *помірна*,
- *тяжка*.

Дві форми дисплазії, а саме легка й помірна вважаються зворотними. За відповідного лікування після припинення впливу канцерогенного фактора вони можуть зникати. Інколи, в окремих випадках, дисплазія навіть спонтанно

регресує. Морфологічно початкові стадії дисплазії подібні до процесів регенерації. Та якщо пухлинна трансформація вже почалася і вже є порушення геному клітини, тоді нічого не зупинить патологічний процес, навіть усунення канцерогенного чинника.

Досить важко розрізнити клінічно випадки дисплазій, що можуть прогресувати та піддаватися регресії. Тварин із діагностованими дисплазіями ставлять на диспансерний облік, тобто проводять періодичний контроль за динамікою змін у тканинах. Насьогодні, уже є імуногістохімічні маркери, що дають змогу прогнозувати перебіг захворювання, навіть на стадії легкої дисплазії, для деяких видів дисплазій. Наприклад, якщо в геном епітеліальних клітин вбудувався онкобілок *E7* вірусу папіломи, то білок *p16* накопичується в епітелії шийки матки. Найбільш вираженими будуть відмічатися зміни на третьому ступені дисплазії. Саме тоді в тканинах виявляються атипові мітози, ізольовані атипові клітини або їхні скупчення, які базальну мембрану не проростають. Іноді доволі складно диференціювати від раку *in situ* «рак на місці» дисплазію 3 ступеня.

За доволі тривалий час дисплазія може поступово прогресувати, перетворюючись на злоякісне інвазивне новоутворення за відсутності лікування або за тривалого впливу канцерогенних чинників. Так, наприклад, із часом відбувається розвиток і перетворення на аденокарциному товстої кишки дисплазії епітелію в аденомах товстого кишківника.

Залежно від того, наскільки ймовірним буде перетворення на рак, усі передракові патології діляться на облігатні і факультативні. Облігатними називають хвороби, з яких злоякісні новоутворення розвиваються завжди. А факультативними передраками називають хвороби, які часто перетворюються на рак, хоча й не завжди.

Усі передпухлинні стани (облігатні та факультативні) поділяють також на деструктивні та проліферативні. За деструктивних станів відбувається розвиток виразкових і ендофітних карцином. За проліферативних розвиваються екзофітні карциноми. На ранніх стадіях передракові захворювання, які існують тривалий час, можуть маскувати прояви злоякісної пухлини, що може часто призводити до діагностичних помилок. Лікарі, маючи поглиблені знання особливостей розвитку пухлинного процесу, можуть уникнути помилкових діагнозів, особливо у випадках, коли мають справу з початковою стадією злоякісного росту тканин.

Під час діагностики важливим є вміння диференціювати поняття *рак in situ*, *інвазивний рак*, «*мінімальний*» *рак*, *метастатичні та рецидивні пухлини*.

Поняття про *carcinoma in situ*. Вказує на початкову стадію розвитку злоякісної епітеліальної пухлини, що має назву «рак на місці», раку, або карциноми *in situ*. Іншою назвою даного патологічного процесу є внутрішньоепітеліальна карцинома (рак). Як і багатьох випадках, виникненню «раку на місці» передують дисплазії епітелію. До «раку на місці» клінічно й морфологічно подібний тяжкий ступінь дисплазії. Саме тому в сучасних класифікаціях часто ці стани об'єднані. Водночас епітелій втрачає свою нормальну будову повністю, а атипові клітини, витісняючи зрілі клітини,

поступово заміщують епітеліальний пласт. Іноді, навіть, можуть формуватися над поверхнею епітелію вирости з атипових клітин. І все ж таки деякий час базальній мембрані вдається утримувати пухлинні клітини від інвазивного росту. Цікаво, що лише вздовж базальної мембрани, тобто «горизонтально», відбувається поширення раку.

Отже, карцинома *in situ* може поширюватися далеко за межі первинного вогнища. Під час пухлинної прогресії, клітини «раку на місці» поступово набувають властивостей, що дають змогу зруйнувати їм базальну мембрану. Саме таке поширення клітин за межі базальної мембрани і дає початок інвазивній карциномі. Початкова інвазія або мікроінвазія – це початкова фаза інвазивного росту, яку лише мікроскопічно можна діагностувати.

Інвазивний рак. Імуногістохімічне дослідження білка актину може бути використане для верифікації саме початкової інвазії. Якщо відсутня реакція на актин, то це вказує на руйнацію базальної мембрани, оскільки гладком'язовий актин є компонентом базальної мембрани. Наприклад, за внутрішньопротокової карциноми молочної залози це дає можливість виявити інвазовані вогнища. Та варто розуміти, що пухлина містить мільйони клітин і має метастатичний потенціал вже навіть на цій стадії. Злоякісні клітини проростають в лімфатичні і кровоносні судини одразу після проникнення за базальну мембрану. Це визначає інвазійну здатність пухлини і є першим кроком до її системного розповсюдження .

Поняття про мінімальний рак. Виокремлюють поняття мінімальний рак – це стадія захворювання, за якої прогноз залишається найбільш сприятливим. Наприклад, якщо розмір вузла ≤ 5 мм, то такий стан вважають мінімальним раком у ділянці молочної залози. Неопластичні клітини розповсюджуються за шляхом найменшого опору, тобто вздовж судин, периферичних нервів, анатомічних щілин, фасцій, у жировій клітковині. Клітини пухлин руйнуючи розсувають навколишні тканини. Злоякісна пухлина починає продукувати ангіогенні чинники, чинники росту й рецептори до них, формуючи власну строму, яка й підтримує її існування. Досі вченими продовжується вивчення механізмів, які беруть участь у інвазії. До них належать: зменшення адгезивної здатності клітин, синтез гістолітичних ферментів (протеаз) і втрата контактного інгібування. Злоякісні пухлини пригнічують місцевий імунітет, продукуючи ці чинники.

Метастатичні та рецидивні пухлини. Метастазування — це процес, що призводить до розвитку нових пухлинних вузлів. Це відбувається завдяки розповсюдженню клітин пухлини з током крові, лімфи, серозної рідини. Надалі вони фіксуються в інтактних тканинах організму хворого. Якщо клітина пухлини не набуває здатності проникнути в русло судин, то метастазування неможливе. Важливою, також, є здатність «відриватися» від пухлинного пласта, коли відбувається зменшення адгезивних властивостей клітин, певними клітинами або цілими скупченнями пухлинних клітин. Необхідна наявність певної системи рецепторів для того, щоб відбувся вибір органа-мішені для метастазування. Пухлинні клітини спочатку мають пройти досить складний

шлях розвитку, щоб дати початок метастазам. Та захисні системи організму намагаються завадити їхньому виживанню.

Процес метастазування цілком буде залежати від властивостей організму й характеристик пухлинних клітин. Велика кількість пухлинних клітин, циркулюючи в периферичній крові не завжди виживає в повній кількості, а лише деякі з них, це вдається приблизно біля 0,1 % клітинам. Вважають, що більш чутливими до імунних та неімунних механізмів захисту (турбулентної травматизації клітин у крові, лізису натуральними кілерами) є клітини пухлини, які циркулюють у системному кровообігу разом із кров'ю.

Виділяють такі основні етапи метастазування: *поява перших пухлинних клітин*. Мова йде про пухлинний ангіогенез, коли ріст пухлинних клітин забезпечують поживні речовини, що надходять унаслідок дифузії з мікросередовища ураженого організму.

Саме за таких умов виникає обов'язковий *етап метастазування*. Розташовані в центрі пухлини клітини, відчуваючи нестачу поживних речовин, починають продукування ангіогенних чинників. Внаслідок витіснення в навколишні тканини та розсіюванню через серозні порожнини, гематогенно, лімфогенно відбувається поширення пухлинних клітин. Спостерігається інтравасазія, тобто пухлинні клітини проростають у судинне русло. Пухлинні клітини, через адгезію до ендотелію або базальної мембрани, затримуються в капілярах віддаленого органа. Відбувається вихід із судинного русла в тканини (екстравазація), що сприяє росту вторинного пухлинного вузла. І саме для цього пухлинна клітина повинна мати здатність синтезувати власні ангіогенні чинники для розвитку власної судинної системи, щоб створити колонію.

Доволі часто метастази можуть давати початок «метастазам із метастазів». До елімінації пухлинних клітин може призводити невиконання одного з етапів метастазування, що відповідно робить неможливим розвиток клінічно значущого метастазу. Розвиток метастазу вказує на селекцію з первинної пухлини найбільш агресивних клітинних клонів. Метастазування не є випадковим явищем. Метастазування регіональних лімфатичних вузлів досить часто пов'язане з анатомічними та механічними умовами, такими як особливості венозного відтоку або лімфатичного дренажу. Віддалені ж метастази завжди є продуктом взаємодії між цілісним організмом та пухлиною. Для того, щоб розвинувся метастаз потрібен певний час, на тривалість якого впливатимуть індивідуальні особливості пацієнта та тип і властивості самої пухлини. Інколи майже відразу за розвитком первинного вогнища швидко виявляються метастази в прилеглих тканинах або органах, в інших же випадках, минають роки. Існують дримаючі (латентні) метастази, які клінічно проявляють себе через 7–10 років після видалення первинної пухлини. Доволі часто це відбувається за раку молочної залози. Лише деякі клони пухлинних клітин набувають здатності до метастазування. Саме тому, доволі часто будова метастазу відрізняється від будови первинної пухлини. Навіть у межах однієї пухлини будова кількох метастазів може різнитися. Так, частина метастазів пігментної меланоми часто втрачає здатність продукувати пігмент, набуваючи

між тим нові морфологічні характеристики. Можливі випадки коли й первинна пухлина й метастаз мають однакову мікроскопічну й антигенну будову. Метастатичні вузли можуть бути значно більших розмірів за об'ємом, як порівнювати з первинною пухлиною.

Часто для метастазування клітини пухлин використовують одночасно кілька шляхів:

- *гематогенні метастази* – поширюються з током крові;
- *лімфогенні* – поширюються лімфатичною системою;
- *імплантаційні метастази* – серозними оболонками, що прилягають до пухлинного вузла;
- *змішані метастази*;
- *транзиторні* – виникають вздовж шляху метастазування;
- *інтраканалікулярні метастази* – пухлинні клітини поширюються вздовж фізіологічних просторів;
- *периневральне метастазування* – пухлинні клітини поширюються вздовж нервів.

Для кожного з різних видів пухлинних клітин характерний свій основний шлях метастазування, який переважає над іншими. Так, саркоми найчастіше метастазують гематогенно, а метастази карцином (раку) в основному обирають лімфогенний шлях.

За *імплантаційного* (контактного) метастазування поширення пухлинних клітин відбувається поверхнями серозних оболонок, які впритул прилягають до пухлини. Наприклад, серозний рак яєчника поширюється по очеревині і призводить до розвитку канцероматозу очеревини. Канцероматоз плеври є ускладненням периферичного раку легень. У серозних порожнинах клітини пухлин поширюються внаслідок лікувальних або діагностичних маніпуляцій (ятрогенно). Тому дуже важливою є онкологічна настороженість під час обстеження онкохворих тварин із підозрою на злоякісний процес.

Також метастази можуть бути локорегіональними, коли відбувається ураження локальних груп лімфатичних вузлів і віддаленими, коли вражаються віддалені лімфатичні вузли інших груп або інші органи. Класифікацією TNM визначено критерії місцевих і віддалених метастазів для кожного виду пухлини. Важливо пам'ятати, що коли відбувається проростання в сусідній орган не завжди є метастазом. Для пухлин існують типові місця метастазування, наприклад, часто дає метастази в кістки рак передміхурової залози, а рак легені метастазує в надниркову залозу.

У практичній діяльності трапляються випадки, коли неможливо встановити первинне вогнище метастазів, так звані *анонімні метастази*. Обстеження хворих тварин, у таких випадках, потрібно проводити з урахуванням типової локалізації метастазу, його гістологічної і антигенної будови. Часто використовують імуногістохімічне дослідження, яке дозволяє визначити локалізацію первинної пухлини і звузити діагностичний пошук. За поширеного метастатичного процесу первинна пухлина може мати малі розміри.

Процес утворення нових судин називають неоангіогенезом, що є одним із механізмів стимуляції росту пухлини та її поширення. Необхідно щоби була

добре розвинута судинна система для розвитку пухлини, як можливість забезпечення постачання кисню, чинників росту, гормонів, ферментів, поживних речовин. Доведено, що є пряма залежність темпів росту пухлин і метастазування від того, наскільки розвинутою є судинна система.

Наразі виділено в чистому хімічному вигляді чинники ангіогенезу. Синтезовані чинники, які призводять до регресії судин, коли відбувається їхня фрагментація, запустіння та загибель. Коли спостерігається недостатність кровопостачання, пухлинні клітини починають отримувати поживні речовини та кисень через дифузію. І в такому випадку пухлина зазвичай не може вирости в діаметрі понад 1–2 мм. Темпи клітинного росту в безсудинних пухлинах дорівнюють темпам їхньої загибелі. Саме тому не починається пухлинний ріст, допоки в пухлині не почнеться ріст нових кровоносних судин із поряд розташованих капілярів.

У дослідах із використанням тварин доведено, що формується нова капілярна мережа для забезпечення росту пухлини в процесі неоангіогенезу. Виражена ангіогенна дія притаманна:

- чиннику росту ендотелію судин (VEGF);
- основному та кислому чинникам росту фібробластів (FGF);
- інсуліноподібному чиннику росту I;
- чиннику росту гепатоцитів (HGF);
- ангіопоетину, плацентарному чиннику росту (PLGF);
- рецептору епідермального чиннику росту (EGFR), який пов'язаний із гепарином (EGF);
- чиннику росту тромбоцитів, трансформуючому чиннику росту β (TGF- β).

Найбільш вивченими вважаються ангіогенні чинники родини VEGF, до якої відносять 6 глікопротеїнів: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, PLGF-1 та 2. Ангіогенні ефекти за допомогою декількох рецепторів виявляють ліганди VEGF. Саме активація рецепторів VEGF запускає процес передачі безлічі сигналів для мобілізації попередників ендотеліальних клітин, що надходять із кісткового мозку в кров'яне русло і здійснюють регуляцію виживання ендотеліальних клітин. Ними забезпечується міграція, інвазія, проліферація та диференціація даних клітин. Ангіогенезу сприяє VEGF, підвищуючи проникність стінки судин, що призводить до відкладання білків у інтерстиціальній тканині. Також VEGF індукує експресію генів, що пов'язано із забезпеченням процесів згортання крові та фібринолізу.

У людей було виявлено два рецептори ендотеліальних клітин, а саме специфічні рецептори тирозинкінази VEGF-1 та VEGF-2. Вони містять у своєму складі сім позаклітинних ділянок імуноглобулінів, одиничний трансмембранний домен і домен тирозинкіназу. Виявлено, рецептор тирозинкінази VEGF-3, який забезпечує процес лімфангіогенезу. За карциноми молочної залози гіперекспресія VEGF з'єднується із пухлинною прогресією, створюючи несприятливий клінічний перебіг за багатьох карцином. Стимуляція відповідних рецепторів, які розміщуються на ендотеліальних клітинах, урізноманітнює біологічну активність VEGF.

По-перше, він стає одним із головних стимуляторів судинної проникності, що в 50 тис. разів потужніше за гістамін.

По-друге, VEGF стимулює міграцію та ріст ендотеліальних клітин та призводить до їхніх морфологічних змін. Залучення VEGF-2 стимулює проліферацію ендотелію, яка відбувається на фоні активації позаклітинних кіназ Erk1/2 та JNK/SAPK.

По-третє, через активацію PI3K-Akt-шляху VEGF сприяє пригніченню апоптозу, що впливає на підвищення виживання клітин.

По-четверте, завдяки VEGF відбувається активація низки ферментів, які приймають участь у процесах руйнування базальної мембрани.

Дані щодо стану гіперекспресії білку VEGF впливають на прогноз за раку молочної залози, а також перспективними є дослідження процесу блокування функції рецептора VEGF, що може бути використано під час лікування хворих. Наразі вже існують таргетні препарати, які мають експресію VEGF, для лікування хворих на рак пацієнтів. Важливою характеристикою для розуміння прогнозу захворювання за новоутворень є наявність у пухлині ангіогенних чинників, таких як рецептор ендотеліального чинника росту (VEGFR).

Існує кілька типів чинників VEGFR, які можна визначити імуногістохімічно. Деякі пухлини, такі як меланома, проводять лише з власних клітин формування аномальних судин без ендотелію (васкулогенна мімікрія). Внаслідок цього клітини пухлин дуже швидко можуть поширюватися організмом, безпосередньо контактуючи з кров'ю.

Появу новоутворення на місці після попередньо проведеного лікування називають рецидивом новоутворення. Розвиток пухлини починається в ділянці пухлинного поля з окремих залишених клітин. Пухлини, такі як саркоми, мають занадто високі ризики рецидивів. Варто враховувати це під час планування терапевтичних методів. Різниця рецидивних новоутворень та первинної пухлини чітко проглядається в гістологічній будові та за клінічним перебігом захворювання.

Варто пам'ятати, що для злоякісних новоутворень є характерною ознакою велика кількість атипових мітозів у клітині. Тому, для злоякісних новоутворень характерним є клітинна і тканинна атипія, спостерігається анаплазія клітин, інфільтративний тип росту в строму органа й судинну стінку. Характерними є також наявність метастазів та рецидивування. Водночас існують новоутворення, яким не притаманна клітинна атипія та висока проліферативна активність, але для них характерним є інвазійний тип росту й тому вони здатні до рецидивування в організмі хворого. До таких пухлин належать абдомінальний та екстраабдомінальний десмоїди та нейрофіброматоз.

Основні властивості пухлин

I. *Відносна автономність*, коли такі клітини втрачають чутливість до впливу регулюючих чинників із боку цілісного організму та до міжклітинних сигналів. Автономний ріст – це нерегульований ріст. Клітина слабо реагує як на стимулюючі, так і гальмівні функціональні впливи організму та сусідніх клітин. Ці впливи можуть бути нейрогуморальними, ендокринними, місцевими.

Прикладом автономності щодо загальних регуляторних впливів організму може служити прогресуюча втрата гормональної залежності. Пухлина, яка росте в гормонально залежних тканинах, усе менше й менше підкоряється цим гормональним впливам. Іншим прикладом може служити зниження потреб пухлинної тканини в гуморальних чинниках, які стимулюють розмноження клітин, і зменшення їхньої чутливості до гуморальних інгібіторів проліферації. Пухлинні клітини розмножуються, ростуть і без відповідних гуморальних (сироваточних) чинників, не чутливі до місцевих регулюючих впливів (різке зниження або втрата здатності до контактного гальмування). Зазвичай нормальні клітини, контактуючи із собі подібними, завдяки дії специфічних гуморальних інгібіторів, припиняють рух і розмноження, утворюючи впорядковані клітинні структури. А пухлинні клітини в подібних випадках наповзають на сусідні, продовжуючи ділитися. Пухлинна клітина гірше реагує і на внутрішньоклітинні зміни. Як правило, у неї недостатньо ефективно працюють ферментні системи, що «ремонтують» дефекти ДНК. Автономність залежить у великій мірі від зміни властивостей поверхневих мембран, на яких розташовані білкові рецептори, що сприймають регуляторні впливи, оскільки пухлинна клітина синтезує їх у меншій мірі, або вони руйнуються за впливу протеаз. Крім того, автономність залежить і від зниженого вмісту кальцію в пухлинних клітинах та циклічного аденозин монофосфату, за допомогою яких зазвичай здійснюються регулюючі впливи. Знижена реактивність пухлинних клітин зменшує їх компенсаторно-відновлювальні можливості. Частково із цим пов'язана і велика схильність цих клітин до ушкоджень під впливом променевих, хіміотерапевтичних засобів та гіпертермії. Поставити пухлинну клітину під контроль означає – перемогти пухлину. Ми говоримо про відносну автономність пухлини, тому що вона живе за рахунок організму, має загальний із ним обмін речовин і не завжди повністю виходить з-під гормональної регуляторної залежності. Між пухлинами й організмом є складні імунологічні відносини.

II. *Пухлинна клітина росте «сама із себе»*, має і деякі інші особливості пухлинного росту. Коли говорять, що пухлина "зростає із себе", то мають на увазі, що вона зростає внаслідок розмноження своїх клітин зі стійко зміненими властивостями, що передаються в спадщину. Водночас сусідні клітини не стають пухлинними. Те ж стосується метастазування. Дуже важливо, що пухлинні властива безмежна проліферація клітин. Культура пухлинних клітин безсмертна, імортальна, у той час, як нормальні клітини гинуть, давши певне число поколінь, різне для різних видів тваринних, у ссавців 30-50 поділів (так званий ліміт Хайфліка). Як правило, пухлини мають клонове походження, тобто, виникають з однієї трансформованої клітини, але, завдяки генетичній нестабільності, у клітинах зростаючої пухлини відбувається велика кількість мутацій.

Іноді виникає декілька точок росту однотипних пухлин. Наприклад, на шкірі, у шлунку тощо. Про це важливо знати, оскільки в такому випадку найчастіше виникають рецидиви після видалення пухлини.

Пухлинні клітини зазвичай розмножуються не швидше, ніж можуть розмножуватися нормальні клітини нормальної тканини, часто – набагато повільніше, водночас розмножується лише невелика їхня частина, а інша частина перебуває в спокої, не розмножуються, а часто, зазвичай, в центрі пухлинного вузла, частина клітин відмирає, головню через нестачу кровообігу. Але темп розмноження клітин зростаючої пухлини перевищує темп їхньої загибелі. Однак, виниклі пухлинні зачатки часто не прогресують, а гинуть під впливом захисних сил організму або перебувають в спокої. Про це говорить такий факт: ретельне морфологічне дослідження поведінки пухлин у людини підтверджує, що пухлинні зачатки виявляються більш, ніж у половини осіб старше за 65 років, які померли від інших захворювань. Між тим смертність від раку в цьому віці лише 18 %, а не 50. Отже, здебільшого пухлинні зачатки не розвиваються, а залишаються в спокої або гинуть. Між тим початок росту пухлини, як видно, під впливом дозріваючих механізмів протипухлинної резистентності з пухлинного зачатка співпадає з проростанням у неї стромы й судин, що стимулюється особливими БАВ самої пухлини. Інший приклад: майже у всіх плодів людини, а в дітей молодше за 3 місяці в 1 % випадків, у мозковій зоні наднирників знаходять нейробластомні злоякісні клітини. А захворює нейробластомою не 1 : 100, а 1 : 300000 дітей. Із цих результатів учені роблять висновок, що виникнення пухлинного зачатка ще не означає, що в людини з'явиться клінічно виражена пухлина.

III. Анаплазія (катаплазія, дисдиференціація). Це знижена, але не втрачена, здатність до диференціювання, дозрівання: зникнення низки властивостей, характерних для диференційованої, зрілої клітини, і надбання низки властивостей незрілої, ембріональної клітини. Ці властивості змінюються незалежно один від одного, у більшій або меншій мірі, тобто, кожна пухлина має свою мозаїку властивостей. Анаплазія злоякісних пухлин іноді досягає такого стану, що досить легко під час діагностики ототожнюють злоякісну пухлину клітину з ембріональною. Розглядають різні вияви анаплазії: *морфологічна*, за якої нормальна клітина стає схожою на ембріональну; *функціональна*, за якою розуміють нездатність, або знижену здатність злоякісних пухлин виконувати фізіологічні функції нормальної тканини – виробляти відповідні гормони, секрети, нездатність адекватно збуджуватися, скорочуватися тощо; *біохімічна*, за якою біохімічні властивості пухлинної клітини за антигенним складом подібні до ембріональної клітини. Пухлинні клітини синтезують білки, характерні для білків ембріонального періоду такого органу.

Обмін вуглеводів спрощується. Нормальна тканина в аеробних умовах зазвичай повністю забезпечує себе енергією завдяки диханню, а гліколіз гальмується механізмом ефекту Пастера. І лише за гіпоксії активується анаеробний гліколіз. А пухлина постійно живе в умовах гіпоксії через надто знижене кровопостачання капілярної мережі. Кровоток у великій пухлині складає, всього лише, від 2 до 15 %, як порівняти з нормальним кровотоком.

Пухлина отримує тільки половину енергії завдяки диханню, а інше завдяки марнотратному гліколізу, який, як відомо, в 19 разів менш ефективний за виходом енергії, як порівняти з диханням. Навіть в аеробних умовах гліколіз

у пухлині здійснюється досить інтенсивно через високий уміст у її клітинах гексокінази з підвищеною спорідненістю до глюкози. Вона фосфорилує глюкозу до глюкозо-6-фосфату й залучає її в гліколітичний цикл обміну речовин. За цих умов гексокіназа виходить з-під гальмівних впливів організму (автономність) і навіть з'являється в сироватці крові. Це використовують як одну з діагностичних ознак (не дуже надійних) наявності злоякісної пухлини в організмі. Пухлинна клітина жадібно зв'язує глюкозу своєю поверхневою мембраною і залучає до обміну, витягуючи глюкозу навіть у тому випадку, якщо її концентрація в 10 000 раз менше норми. За це пухлину називають пасткою глюкози. За пухлин великих розмірів, які іноді трапляються, гіпоглікемія може досягати такої міри, що розвивається гіпоглікемічна кома. За таких умов для компенсації та недопущення небезпечної гіпоглікемії тварині додатково вводять великі дози розчину глюкози. Недоокислені продукти гліколізу виділяються із сечею, що збільшує відношення вуглеводу до азоту в сечі. Цей симптом носить назву дизоксидативна карбонурія (один із не абсолютно достовірних симптомів, що вказує на наявність в організмі злоякісної пухлини). Унаслідок постійного гіпоглікемічного стану – гіпоглікемії або тенденції до неї, стимулюється глюконеогенез, головний поставачальник глюкози. Це перетворення в глюкозу не вуглеводних сполук (амінокислот і ліпідів) за рахунок розпаду білків м'язів, шкіри й за рахунок розпаду ліпідів жирової тканини. Це може іноді призвести до виснаження, кахексії.

Раніше вважали доцільним обмежувати в раціоні вміст вуглеводів, щоб "не годувати" пухлину. Це виявилось помилкою. Навпаки, введення хворим надлишку глюкози (до рівня 4-кратної гіперглікемії) гальмує пухлинний ріст і зменшує метастазування, оскільки інтенсивний гліколіз спричиняє накопичення величезної кількості молочної кислоти, концентрація якої в пухлинних клітинах збільшується в 10-30 разів, а показник рН пухлинної тканини може знижуватися навіть до 5,0 і нижче. За цих умов підвищується проникність мембран лізосом, активуються їхні кислі гідролази. Пухлина стає більш вразливою для променевої, хіміотерапії, гіпертермії. У клініці отриманий хороший результат від комплексного лікування хворих зі злоякісною пухлиною. Застосовують введення глюкози, променеви або хіміотерапію, нагрівання пухлини локальне, якщо немає метастазування, а якщо воно є то загальне. Пухлина нагрівається на кілька градусів вище, ніж навколишня тканина, тоді в пухлині погіршується і так поганий, кровообіг, аж до стазу. Особливо високий лікувальний ефект дає феромагнітна гіпертермічна терапія, за якої найдрібніші частинки зверху чистого заліза вводять у кров, за допомогою магнітів їх фіксують в області пухлини, після чого локально нагрівають випромінювачами.

Обмін нуклеїнових кислот і білків. Синтез білків запрограмований в ДНК і йде з безпосередньою участю РНК. У нормі в клітині синтез ДНК перебуває під жорстким контролем. Він здійснюється завдяки генетичній репресії основних ферментів синтезу ДНК, таких як тімідинкіназа і ДНК-полімераза. Білкові інгібітори цих ферментів, якщо вони з'являються в клітині, то однаково не

зможуть працювати. Отже, клітина може в нормі розмножуватися тільки тоді, коли з'явиться певний стимул. А в пухлині ферментні системи синтезу ДНК працюють на повну потужність (автономність) – клітини постійно діляться. Нарівні із цим безперервно утворюються великі кількості РНК. Це відбувається, по-перше, через високу активність ферментів синтезу; по-друге, через те, що відбувається рециклізація – залучення в цикл синтезу продуктів розпаду, які зазвичай втрачаються клітиною, а синтез йде за рахунок нових нуклеотидів. Пухлинна клітина утилізує продукти розпаду для синтезу нових молекул ДНК. Крім того, у пухлинній клітині зняті механізми зворотного зв'язку, які регулюють синтез РНК у нормальній клітині, – гальмування синтезу продуктами синтезу. Пухлинна клітина постійно синтезує велику кількість РНК і в пухлині нагромаджується білок, а розпад його знижений, тому що ферментів катаболічних не вистачає, і це накопичення білка забезпечує постійне ділення клітини. За цих умов пухлинна клітина успішно конкурує з нормальними клітинами організму за азотовмісні речовини (амінокислоти й інш.). А в разі голодування організму вона й далі розмножується за рахунок азоту інших тканин, тому пухлину називають також пасткою азоту.

У пухлині утворюються і білки, які можуть бути носіями антигенних властивостей, відмінних від таких у нормальної, зрілої тканини. Це ембріональні специфічні антигени, тобто, відбувається відновлення синтезу білків, які колись синтезувалися в клітині в ембріональному періоді, у тому числі онкобілки, що виникають внаслідок функціонування особливих генів раку – *онкогенів*.

У пухлинній клітині можуть з'являтися випадкові пухлинні антигени внаслідок мутації, кількість яких, як вказувалося, у пухлинних клітинах збільшено. Крім того, у пухлині можуть синтезуватися антигени, специфічні для вірусів, який викликав трансформацію клітини, якщо пухлина вірусної етіології. Взагалі, пухлинам властиве спрощення білкового складу, у порівнянні зі зрілою кліткою. У тому числі і втрата гормональної залежності через зменшення і припинення синтезу білкових рецепторів гормонів і їхнє руйнування під впливом протеолітичних ферментів самої пухлини. Обмін білків порушений не тільки в самій пухлині, але й у всьому організмі хворої тварини, унаслідок чого зменшується вміст альбумінів. Водночас відбувається підвищується вміст фібриногену в плазмі крові.

Ліпідний обмін. Порушення ліпідного обміну проявляється в тому, що пухлина в багато разів більше містить холестерину, ніж нормальна тканина. Це пов'язано також з автономністю: не відбувається пригноблення синтезу холестерину його надлишком. У пухлині збільшена кількість фосфоліпідів, а в крові й інших тканинах зменшується фосфоліпиди й нейтральні жири зменшені.

У зв'язку з обмінною розвивається *фізико-хімічна анаплазія*. Вона виявляється в збільшенні водневих іонів, калію, натрію, осмотичного й онкотичного тиску, води, негативного заряду клітини, проникності клітинних мембран. Вміст двовалентних іонів кальцію і магнію зменшений.

IV. *Прогресія* – це стійкі зміни однієї або декількох властивостей пухлини в бік злоякісності, тобто, посилення злоякісності пухлини, а не збільшення її

маси. Причому прогресія одних ознак відбувається незалежно від інших. Наприклад, зменшення гормональної залежності не завжди супроводиться посиленням здатності пухлини давати метастази. Ця дуже важлива властивість, завдяки чому доброякісна пухлина перетворюється в злоякісну. Важливим, але не єдиним механізмом прогресії є селекція більш злоякісних елементів.

V. *Реверсія* – зниження злоякісних властивостей пухлини, а не зменшення розмірів пухлин (*регресія*). Вона трапляється рідко в природних умовах, а в експерименті її легко спостерігати: під час пасажів, особливо під час вирощування в культурі пухлинних клітин тварин і людини. Вони можуть перетворюватися в доброякісні, а потім і в нормальні клітини. У цей час відомо багато індукторів диференціювання пухлинних клітин. Ними виявилися і багато які протипухлинні препарати; вони не вбивають пухлинних клітин, а викликають їхнє диференціювання, дозрівання. І водночас реверсія, пов'язана з процесом диференціювання, йде в напрямі, зворотному пухлинному перетворенню клітини: шляхом включення або вимкнення функції певних генів, що призводить до появи необхідних рецепторів на поверхні, нормалізації в клітині рівня Са, цАМФ тощо. Клітина стає регульованою, нормальною. У природних умовах, наприклад, злоякісна нейробластома приблизно в 10 % випадків завдяки реверсії перетворюється в доброякісну гангліоневрому та іноді до повного одужання завдяки повній нормалізації клітин.

У гуманній медицині достовірно відомі випадки (дуже рідко) повного самовиліковування від запущеного та неоперабельного раку. В 1/3 таких випадків це відбувається після гострих інфекцій із високою температурою. Частіше це спостерігається за злоякісної нейробластоми, злоякісної гіпернефроми, злоякісної меланоми, хоріокарциноми. Частина цих випадків пов'язана із реверсією, а частина, очевидно, із мобілізацією певних сил резистентності.

2.2 Класифікація пухлин

У гуманній медицині існує 28 всесвітніх гістологічних класифікацій пухлин залежно від їх локалізації, гістогенезу та клінічного перебігу. Вони розроблені експертами ВООЗ для зручності спілкування дослідників із різних країн та різних спеціальностей. Класифікації також регулюють термінологію пухлин. Багато пухлин мають велику кількість синонімів, які склалися історично й розповсюджені в деяких регіонах. Наприклад, мезотеліома (пухлина з клітин мезотелію очеревини, плеври, перикарду) має синоніми: карциносаркома, злоякісна епітеліома, целомічний рак, целотеліома, саркоматозна ендотеліома, ендотеліома. Водночас досконалих класифікацій немає і, можливо, ще не буде в найближчий час — ще не все відомо про походження різних тканин і пухлин. Головна проблема гістогенезу — визначення тканинного зачатку пухлини. До цього часу чітко не визначене походження таких пухлин, як альвеолярна саркома м'яких тканин, злоякісна зернистоклітинна пухлина (пухлина Абрикосова) та ін. Суперечливе походження деяких клітин кровотворної системи і клітин, які здатні виробляти біологічно активні сполуки. Тому класифікації періодично змінюються, доповнюються в міру накопичення знань у біології та гістології.

Водночас досі існують групи пухлин, названих «недиференційованими» або «пухлинами невизначеного гістогенезу». Назва доброякісної пухлини в більшості випадків утворюється шляхом поєднання латинської чи грецької назви тканини із закінченням -ома: фіброма, папілома, лейоміома, аденома. Назва злоякісних пухлин з епітеліальної тканини формується шляхом поєднання латинської чи грецької назви тканини і слова «карцинома» або «рак». Наприклад, аденокарцинома, плоскоклітинний рак. Для злоякісних неепітеліальних пухлин словоутворювальним елементом є термін «саркома» або «бластома». Наприклад, ліпосаркома, гангліонейробластома.

Пухлини класифікують на основі приналежності пухлини до тканини, з якої вони походять (гістогенетична класифікація): пухлини з епітеліальної тканини (мають ектодермальне чи ендодермальне походження): рак (сарцинома); пухлини зі сполучної тканини, що виникає із середнього листка — мезодерми: саркома (від грецького *sarx* — м'ясо); пухлини з епітеліальної та сполучної тканини одночасно: карциносаркоми; пухлини гемопоетичної тканини: гемобластози (лейкози, злоякісні лімфоми); нейроендокринні пухлини (карциноїди, парагангліоми, дрібноклітинний рак легені, медулярний рак щитоподібної залози, тимоми, феохромоцитомы, хемодектоми) — походять із нейроендокринних клітин (APUD-системи); пухлини ендотелію та мезотелію — новоутворення з кровоносних та лімфатичних судин, синовіальних та серозних оболонок; пухлини з нервової системи; пухлини з ембріональних залишків; трофобластичні пухлини; змішані пухлини.

Для кращого розуміння у визначенні стадій та обліку онкологічних захворювань, оцінки ефективності лікування злоякісних пухлин Міжнародний протираковий союз (UICC) запропонував класифікацію пухлин за системою TNM. Ця класифікація повністю узгоджена із відповідними системами найавторитетніших онкологічних організацій, таких як Американський об'єднаний комітет з онкології (AJCC) та Міжнародна федерація гінекологів та акушерів (FIGO). В основу класифікації за системою TNM покладений принцип опису вперше виявлених пухлин, а розповсюдження їх визначається рентгенологічним, ендоскопічним та іншими інструментальними методами досліджень (магнітно-резонансна, комп'ютерна томографія — МРТ, КТ). Їхнє застосування збільшує вартість не лише лікування, але й діагностики.

Європейським товариством медичної онкології (ESMO) розроблено мінімальні практичні рекомендації щодо лікування основних типів злоякісних пухлин, більшість із яких доступні і в країнах з обмеженими економічними можливостями. Основним мотивом міжнародної класифікації новоутворень є розробка методики уніфікованого виявлення клінічних даних. Усі ознаки: локалізація пухлини, клінічна та анатомічна розповсюдженість процесу (визначається згідно із клінічним обстеженням), тривалість скарг, стать та вік хворого, гістологічна будова, ступінь злоякісності тощо — впливають на прогноз захворювання! Визначення прогнозу перебігу захворювання та планування найефективнішого курсу лікування — одне з найважливіших завдань клініциста. Основні принципи класифікації повинні застосовуватися до всіх локалізацій пухлин незалежно від запланованого лікування. Стадія

процесу уточнюється більш достовірно після хірургічного видалення пухлини та післяопераційного гістологічного дослідження матеріалу.

Система TNM ґрунтується на трьох компонентах: Т (*tumor*) — розповсюдження первинної пухлини; N (*nodulus*) — стан регіонарних лімфатичних вузлів; М (*metastasis*) — наявність чи відсутність віддалених метастазів. До цих компонентів додаються індекси, які вказують на поширеність злоякісного процесу: T0, T1, T2, T3, T4; N0, N1, N2, N3, N4; M0, M1. Використовуються і інші додаткові символи.

Клінічна класифікація TNM.

Т — первинна пухлина, визначається до лікування Tis — передінвазивна карцинома (*carcinoma in situ*) T0 — первинна пухлина не визначається T1, T2, T3, T4 — розміри первинної пухлини Tx — недостатньо даних для оцінки первинної пухлини N — регіонарні лімфатичні вузли N0 — немає ознак ураження регіонарних лімфатичних вузлів N1, N2, N3 — ступені ураження лімфатичних вузлів Nx — недостатньо даних для оцінки стану регіонарних лімфатичних вузлів M — віддалені метастази M0 — ознак віддалених метастазів немає M1 — наявні віддалені метастази Mx — недостатньо даних про віддалені метастази Показник M1 може бути доповнений залежно від локалізації метастазів такими символами: легені — *pulm*; кістки — *oss*; печінка — *hep*; головний мозок — *bra*; лімфовузли — *lum*; кістковий мозок — *mar*; плевра — *ple*; шкіра — *ski*; метастази в інших органах — *oth*.

Патоморфологічна класифікація pTNM Категорії pT, pN, pM відповідають категоріям T, N та M. Винятками, за 7 переглядом, є категорії pMx (не використовується) та pM0 (використовується тільки за результатами аутопсії). Гістопатологічна градація Gx — ступінь диференціації пухлини не може бути визначений G1 — високий ступінь диференціації G2 — проміжний ступінь диференціації G3 — низький ступінь диференціації G4 — недиференційована пухлина Додаткові символи L — інвазія лімфатичних судин L0 — немає ознак інвазії L1 — інвазія поверхневих лімфатичних судин L2 — інвазія глибоких лімфатичних судин Lx — інвазія лімфатичних судин не встановлена V — Vx — інвазія вен не піддається оцінці Pn — периневральна інвазія Pnx — периневральна інвазія не може бути визначена Pn0 — периневральна інвазія відсутня Pn1 — наявність периневральної інвазії Символ «у». Якщо радикальне хірургічне видалення не було первинним етапом лікування, перед позначенням pTNM ставиться символ «у». Наприклад, уpT2. Такі випадки необхідно описувати окремо. Символ «г». Під час класифікації рецидивів за системою TNM або pTNM перед вказаним позначенням ставлять символ «г». Чинник С. За системою інвазія вен V0 — вени не мають пухлинних клітин V1 — виявлено пухлинні клітини в просторі вен TNM може бути факультативно використана ще одна ознака — рівень надійності, або чинник С. Він характеризує методи дослідження, на основі яких було встановлено діагноз: С1 — дані тільки клінічного дослідження С2 — застосовували спеціальні методи дослідження С3 — дані тільки пробного хірургічного втручання С4 — дані, отримані після радикальної операції та дослідження післяопераційного препарату С5 — дані аутопсії.

Пухлини досить поширені в живій природі (рослини, тварини, людини). Пухлинний процес у тварин різних видів має свої особливості. Частота поширення онкологічних хвороб у тварин збільшується з віком тварин.

Контрольні питання:

1. Що таке природна історія пухлини, які вони бувають.
2. Скільки періодів має природна історія пухлини.
3. Стадії морфогенезу доброякісних пухлин.
4. Стадії морфогенезу злоякісних новоутворень.
5. Які зміни під час росту притаманні пухлинним клітинам.
6. Передпухлинні стани. Класифікація пухлин.
7. Що таке «рак на місці».
8. Поняття про мінімальний рак.
9. У чому полягає різниця між метастатичними та рецидивними пухлинами.
10. Основні властивості злоякісних пухлин.

РОЗДІЛ 3.

ЗАГАЛЬНІ ПРИНЦИПИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ТВАРИН З РІЗНИМИ ВИДАМИ ПУХЛИН

3.1 Діагностика новоутворень у тварин

Рання діагностика дуже важлива за всіх видів новоутворень у тварин. За різних захворювань тканин або органів, насамперед, виключають новоутворення.

Злоякісні пухлини доволі рідко виникають у здоровому організмі, саме тому потрібно намагатися виявити патологічні стани, які можуть слугувати фоном для розвитку пухлини.

Діагностика новоутворень у тварин передбачає використання різних методів, насамперед, з позиції їхньої ефективності, економічної відповідності тій чи іншій клінічній ситуації. Для встановлення точного діагнозу часто застосовується комплекс різних методів дослідження. Це дає змогу отримати повне уявлення про характер пухлинного ураження та дозволяє правильно планувати спеціальне лікування і прогнозувати результат. Важливо пам'ятати, що обрані методи діагностики мають забезпечити максимальну ефективність їхнього застосування для встановлення діагнозу.

Можна виявити новоутворення в доклінічний період, під час активного скринінгу або випадково, під час клінічного огляду тварини, наприклад, перед щепленням. Якщо клінічні симптоми у тварини відсутні, то це ще не означає, що новоутворення перебуває на ранніх стадіях розвитку. Можливий безсимптомний перебіг певних видів раку, тож виявити пухлину саме в ранній її стадії тим часом значно вища.

У практичній діяльності лікаря потрібно розуміти різницю між певними поняттями:

Виявлення новоутворення в доклінічний період – виявлення його до появи клінічних ознак, що свідчать про наявність певного захворювання.

Раннє виявлення пухлини – відповідає моменту розвитку новоутворення, коли ще немає поширення її на сусідні анатомічні структури, а поява місцевих та віддалених метастазів мало ймовірна.

Своєчасне виявлення пухлини – відповідає стадії розвитку пухлини, за якої може бути виконане спеціальне радикальне лікування, проте впевненості у відсутності макро- або мікрометастазування немає.

Пізнє виявлення пухлини – пізня стадія розвитку пухлини, за якої радикальне лікування тварини неможливе й основна мета ветеринарного лікаря полягає у продовженні життя хворої тварини на прийнятно якісному рівні.

Скринінг – це ідентифікація у хворої тварини нерозпізаного раніше захворювання шляхом опитування власника (збору анамнезу), клінічного та лабораторного дослідження або за допомогою інших процедур, які можуть бути швидко виконані.

Потрібні певні умови для успішного проведення скринінгової програми, а саме:

- захворювання повинно бути широко розповсюдженим та мати серйозні наслідки;
- діагностична методика, що використовується, повинна бути неінвазивною, доступною, простою;
- відповідність «затрати - ефект» має бути економічно обґрунтованою;
- використовувати високочутливу та специфічну методику;
- враховувати ступінь страждання, що спричиняє це захворювання;
- лікування тварини у разі позитивного результату має бути ефективним.

Медичний діагноз – це лікарський висновок про стан здоров'я пацієнта, про наявність у нього патологічних станів і хвороб, виражений у загальноприйнятій медичній термінології.

У клінічній онкології формулювання діагнозу має низку особливостей, які не характерні для інших галузей клінічної медицини:

- діагноз онкологічного захворювання встановлюється один раз і на все життя;
- для встановлення діагнозу «новоутворення» обов'язковою є його гістологічна (цитологічна) верифікація.

Якщо немає можливості морфологічно підтвердити діагноз до операції, то допустимим є проведення оперативного втручання, як останнього етапу діагностики та першого етапу лікування хворої тварини. А от медикаментозний і променевий методи лікування без морфологічної верифікації використовуються тоді, коли для хворої тварини зволікання із початком лікування буде дуже шкідливим.

Структура онкологічного діагнозу

Діагноз складається з таких компонентів:

1. Назва пухлини. Серед злоякісних новоутворень часто діагностуються епітеліальні (рак, карцинома) і сполучнотканинні (саркома). Третьою великою групою пухлин є гемобластози (поділяються на лейкози й гематосаркоми), що має особливі правила формулювання діагнозу. Назву пухлини в записі скорочують до Ca, Cг та Sa відповідно. Якщо нез'ясована гістоструктура пухлини, то в діагнозі застосовують терміни «neoplasma» і «tumor». А за точної діагностики новоутворення потрібно вказувати конкретний підвид пухлини, наприклад, замість «ангіосаркома» – «злоякісна гемангіоперицитома».

2. Локалізація пухлини – вказується орган і уражений його відділ.

3. Стадія захворювання – визначений клініко-морфологічно ступінь розповсюдженості пухлини до початку спеціального лікування (тобто до моменту завершення останнього діагностичного заходу). Після призначення спеціального лікування стадія не змінюється незалежно від перебігу захворювання:

Стадія вказується на основі оцінки пухлини за міжнародною класифікацією TNM. Водночас враховується, як мінімум, 3 показники:

- символ T (tumor) – характеристика первинної пухлини;
- символ N (noduli) – метастатичне ураження регіонарних лімфатичних вузлів;

- символ М (metastasis) – наявність віддалених метастазів (у тому числі й у лімфатичних вузлах, які не належать до регіонарних).

Для кожної локалізації пухлини є індивідуальне цифрове значення символів (від 1 до 4), іноді застосовують спільні для всіх пухлин символи: у разі недостатньої кількості даних для оцінки символу замість цифри вказується «х» (ікс) або метастазів немає, це позначають цифрою «0» (нуль).

За класифікацією TNM пухлина оцінюється двічі: перший раз до операції, другий – після операції. В останньому випадку вона має назву постхірургічної, або патологоанатомічної класифікації, що вказується в діагнозі латинською літерою «р» перед TNM (pTNM). Якщо до операції застосовувалися інші методи спеціального лікування (променевої, медикаментозної), у діагнозі це вказується символом «у» перед pTNM. Під час оцінки рецидивних пухлин перед відповідним символом ставиться «r».

Певне поєднання символів TNM визначає стадію захворювання. Наприклад, для раку молочної залози T1N0M0 — це I стадія; T2N0M0 та T1N1M0 становлять IIА стадію захворювання тощо.

Клінічні методи дослідження онкохворих тварин

У роботі з онкохворими тваринами важливим, насамперед, є:

1. Збір анамнезу – отримання необхідних даних для клінічного оцінювання поширення пухлинного росту в організмі тварини. Важливе значення має вивчення динаміки (швидкості) росту пухлин, встановлення темпу розвитку і перебігу патогенетичних змін, починаючи із часу появи первинних симптомів хвороби (виникнення патології). Отримання інформації щодо можливого попереднього лікування і його ефективності.

2. Клінічний огляд тварини – дає можливість оцінити місце локалізації та розмір пухлин, а також ступінь проростання в навколишні тканини та поширення симптомів, що є характерними для різних новоутворень (пухлини шкіри, м'яких тканин). Під час огляду тварини можна виявити припухлість, асиметрію та низку інших змін.

Потрібно також з'ясувати, чи є пухлина у хворої тварини справжнім новоутворенням, чи припухлістю або симптомом іншого захворювання, чи наявне новоутворення є доброякісне, чи злоякісне. Звертають увагу на наявність ураження регіонарних лімфатичних вузлів (найближчі метастази, чи ці метастази пухлини віддалені).

За зовнішньої локалізації новоутворень за вільного доступу для їхнього обстеження (застосувавши критерії Міжнародної клінічної класифікації пухлин за системою TNM) можна навіть під час первинного огляду тварини визначити клінічну стадію пухлини та анатомічне поширення патологічного процесу (рис. 3.2 – 3.5).

Ураження можуть бути як поодинокі, так і множинні, мати різні клінічні стадії та метастази в організмі у вигляді регіонарних і віддалених метастазів (рис. 3.1а,б).



а



б

**Рисунок 3.1 Новоутворення, локалізовані в ділянці голови у тварин:
а – папілома в ділянці верхньої губи, *б* – аденома третьої повіки**

Під час пальпації поверхнево розташованих пухлини (зазвичай це стосується новоутворень у ділянці молочної залози) останні – не болючі, вузлуваті. Можуть мати різну консистенцію (щільну, еластичну, м'яку, тверду) та різну поверхню (гладку або горбисту).



Рисунок. 3.2 Пухлинне ураженнямолочної залози



Рисунок 3.3 Гігантська пухлина в ділянці молочної залози собаки



Рисунок 3.4 Множинні пухлинні ураження молочної залози



Рисунок 3.5 Інфільтрація новоутворення у шкіру та у глибше лежачі тканини з утворенням виразок і нориць у ділянці молочної залози

Під час пальпації новоутворення можна отримати цінні дані щодо її меж, консистенції, флюктуації, болючості, підвищення місцевої температури.

У дрібних тварин дволі часто під час клінічного обстеження можна пальпаторно виявити різного розміру та консистенції патологічні ущільнення не лише на поверхні тіла, а й у черевній порожнині (рис. 3.6 а,б).



Рисунок 3.6 Новоутворення в черевній порожнині тварин:
а – новоутворення матки, б – новоутворення селезінки.

Метод пальпації дає цінну інформацію про розташування, розміри, консистенцію, рухливість пухлини, її взаємовідносини з навколишніми структурами. Для злоякісної пухлини характерні бугриста поверхня, щільна консистенція, як правило, безболісність і чіткіша форма і межі затвердіння, ніж, наприклад, в осередку запального походження (рис. 3.7).



Рисунок 3.7 Проведення пальпації ураженої ділянки тіла тварини

Обов'язковою є пальпація всіх груп периферичних лімфатичних вузлів. Метастазовані лімфовузли будуть збільшені в розмірах, круглі, щільні, іноді горбисті, частіше спаяні з навколишніми тканинами та іншими вузлами, безболісні (на відміну від запального процесу).

Для визначення меж пухлини, її консистенції, наявності вільної рідини в черевній або плевральній порожнинах застосовується перкусія. А для виявлення додаткових симптомів, наприклад, за новоутворень шлунково-кишкового тракту та легень, незамінним методом є аускультация.

У великих тварин за допомогою ректального дослідження можна виявити пухлини матки, яєчників, піхви. Пухлини статевого члена та препуція виявляють шляхом пальпації препуція та огляду виведеного з препуціального мішка статевого члена (рис. 3.8 а, б).



а



б

Рисунок 3.8 Новоутворення в пса:
а – у ділянці препуція, б – статевого члена

Досить широко у ветеринарній практиці застосовують і лабораторні методи дослідження: імунологічні, біохімічні.

Наявність прихованої крові у виділеннях хворих тварин (кал, сеча) – частий симптом новоутворень шлунково-кишкового тракту, сечостатевої системи. За злякисних новоутворень, особливо у внутрішніх органах, можна спостерігати збільшення ШОЕ, зниження кількості еритроцитів, показника гемоглобіну, білірубину, гіпопротеїнемію та порушення співвідношення білкових фракцій.

У діагностиці пухлин у тварин широко використовують інструментальні методи (рентгенографія, методи УЗД, КТ тощо), а також цитологічні дослідження відібраних зразків видозмінених тканин.

Інструментальна діагностика у ветеринарній онкології

Практикуючому лікарю, варто враховувати, що здебільшого методи інструментальної діагностики проводять тваринам із використанням анестезії.

На даний час існують такі методи променевої діагностики:

Рентгенологічний метод – дає можливість дослідити будову та функцію різноманітних органів та систем (рис. 3.9, 3.10), і базується на кількісному та якісному аналізі пучка рентгенівського випромінювання, що пройшло крізь тіло тварини. Рентгенодіагностичні апарати розділяють на універсальні (загального призначення), які дають змогу проводити дослідження всіх частин тіла, та апарати спеціального призначення (спеціалізовані, для виконання рентгенологічних досліджень у неврології, стоматології, урології, мамології, ангіології).

Під час проходження крізь тіло рентгенівського пучка випромінювання він послаблюється. Тіло є неоднорідним середовищем, тому в різних органах випромінювання поглинається неоднаково через різноманіття товщини та щільності тканин. За однакової товщини зрізу тканин випромінювання сильніше поглинається кістковою тканиною, удвічі менша кількість його затримується паренхіматозними тканинами і вільно проходить крізь газ, що міститься в легенях, шлунку, кишечнику. Отже, чим сильніше досліджуваний орган поглинає випромінювання, тим більш інтенсивна його тінь на приймачі випромінювання, і навпаки, чим більше променів пройде крізь орган, тим прозорішим буде його зображення.



Рисунок 3.9 Рентгенограма грудної порожнини тварини з новоутворенням у ділянці молочної залози

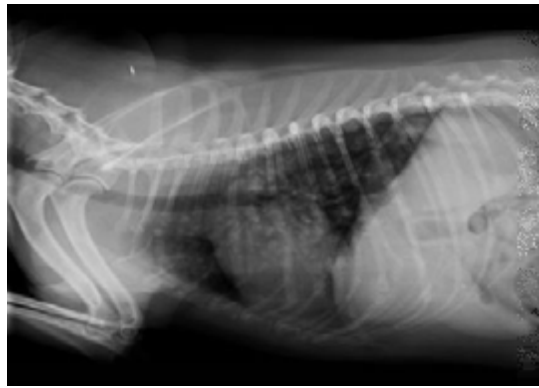


Рисунок 3.10 Метастази пухлини в органи грудної порожнини (міліарна форма метастазу)

Щоб отримати диференційоване зображення тканин, що приблизно однаково поглинають випромінювання, використовують штучне контрастування. Для цього в організм вводять сполуки, які поглинають рентгенівське випромінювання сильніше або, навпаки, слабше, ніж м'які тканини, і в такий спосіб створюють достатній контраст з органом, що вивчається. Сполуки, що затримують більше випромінювання, ніж м'які тканини, називають рентгено-позитивними. Вони створені на основі барію або йоду. До рентгено-негативних речовин відносять гази – закис вуглецю, вуглекислий газ.

Є два принципово різних методи контрастування органів. Один полягає в прямому механічному введенні контрастних речовин у порожнини – стравохід, шлунок, товсту або пряму кишку, жовчні шляхи, порожнину матки, кровоносні судини, порожнини серця. Інший метод контрастування полягає в здатності деяких органів поглинати з крові введену контрастну речовину, концентрувати та виділяти її. Цей принцип – концентрації та виділення – використовують під час рентгенологічного дослідження сечовидільної системи та жовчних шляхів.

У рентгенологічній практиці використовують наступні контрастні речовини:

1. Препарати сульфату барію (BaSO_4) – основний препарат для дослідження шлунково-кишкового тракту. Він не розчиняється у воді та секретах шлунково-кишкового тракту, нешкідливий.

2. Йодовмісні розчини органічних сполук. Вони використовуються для контрастування кровоносних судин, порожнини серця. До них належать, наприклад, урографін, тразограф, тріобраст тощо. Ці препарати виділяються сечовою системою, тому можуть бути використані для дослідження нирок, сечоводу, сечового міхура. Нове покоління йодовмісних розчинів органічних сполук – омніпак, ультравіст, йодиксанол, йотролан вони менш токсичні. Частина йодовмісних розчинів органічних сполук вилучається з крові печінкою та виводиться із жовчю, тому їх використовують для контрастування жовчних шляхів.

3. Йодовані масла – використовуються під час дослідження бронхів, лімфатичних вузлів, порожнини матки, нориць.

4. Гази (закис азоту, вуглекислий газ, звичайне повітря). Для введення в кров можливо використовувати тільки вуглекислий газ, бо він швидко розчиняється. Для введення в порожнини та клітковинні проміжки використовують закис азоту. У шлунково-кишковий тракт допустимо вводити повітря.

У деяких випадках рентгенологічне дослідження проводять із двома рентгеноконтрастними речовинами – подвійне контрастування. Найчастіше такі методи використовують для дослідження шлунково-кишкового тракту.

Рентгенографія – це спосіб рентгенологічного дослідження, за якого рентгенівське зображення об'єкту отримується на твердому носії, переважно на рентгенівській плівці.

Рентгенографію можливо виконувати у вертикальному, горизонтальному, нахиленому положенні хворого, а також у положенні на боці (рис 3.11 а, б). Зйомка у різних положеннях тіла дає змогу судити про рухомість органів, виявити деякі важливі діагностичні ознаки, наприклад, розтікання рідини в плевральній порожнині, або наявність рівнів рідини в черевній порожнині.



Рисунок 3.11. Використання рентгенологічного методу під час діагностики новоутворень у тварин

На рентгенограмах можливо отримати зображення будь-якої частини тіла (рис. 3.12 а, б). Деякі органи добре візуалізуються на знімках завдяки природній контрастності (кістки, серце, легені). Інші органи достатньо чітко відображаються тільки після їхнього штучного контрастування (bronхи, судини, жовчні протоки, порожнини серця, шлунок, кишечник).

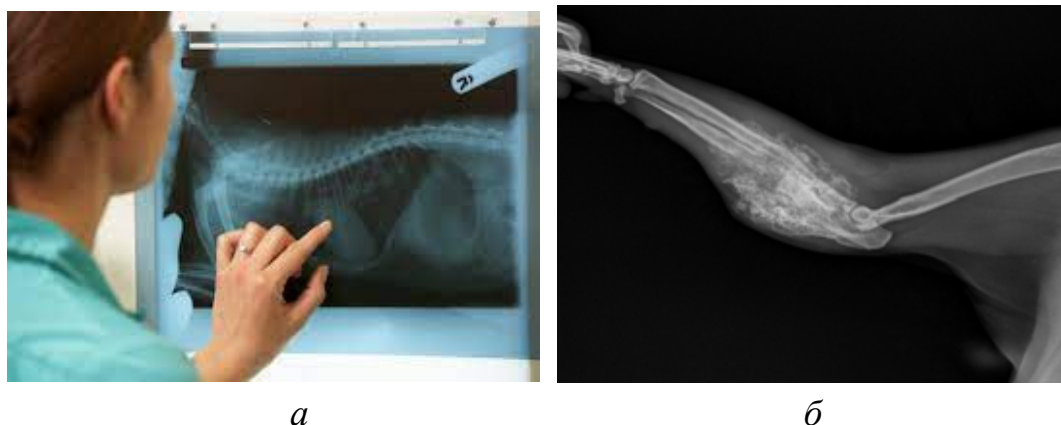


Рисунок 3.12 Рентгенівські знімки різних ділянок тіла тварин

У будь-якому випадку рентгенологічна картина формується зі світлих та темних ділянок. Варто пам'ятати, що рентгенівський знімок є негативом щодо зображення на флуоресцентному екрані під час просвічування, тому прозорі для рентгенівських променів ділянки тіла на рентгенограмі виглядають темними (затемнення), а більш щільні – світлими (просвітлення).

Головне правило рентгенологічних досліджень: рентгенограми будь-якої частки тіла повинні бути проведені щонайменше у двох взаємно перпендикулярних проєкціях – прямій та боковій. Як додаток, можуть знадобитися знімки в косих та аксіальних проєкціях.

Рентгенограма є документом, який можливо зберігати тривалий час, використовувати для динамічного спостереження та порівняння із повторними рентгенівськими знімками, застосовувати для обговорення серед необмеженого кола спеціалістів.

Показання до рентгенографії досить широкі, але в кожному випадку повинні бути обґрунтовані, бо рентгенологічні дослідження пов'язані з променевим навантаженням. Відносними протипоказаннями вважають надто тяжкі стани хворих, що потребують екстреного хірургічного втручання.

Сьогодні вже можна отримувати рентгенівське зображення в цифровому варіанті (рис. 3.13). Перевагами якої є висока якість зображення, знижене променеве навантаження на організм і можливість зберігати зображення на магнітних носіях.

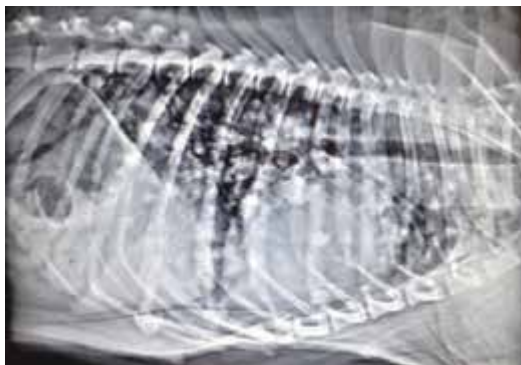


Рисунок 3.13 Множинні метастазизлоякісної пухлини в грудній порожнині (зображення цифрової рентгенограми)

Рентгеноскопія – метод рентгенологічного дослідження, за якого зображення об'єкта, що вивчається, отримують на флуоресцентному екрані, який широко використовують під час контрастних досліджень шлунково-кишкового тракту. Такий метод має недоліки: велике променеве навантаження на пацієнта, досить низька спроможність виявляти дрібні деталі за рентгеноскопічного дослідження.

Наразі за допомогою рентгеноскопії проводять:

- контроль заповнення органів контрастною речовиною, наприклад, під час дослідження шлунково-кишкового тракту хворої тварини;
- контроль введення катетерів під час інвазивних маніпуляцій, наприклад, катетеризації судин;

- дослідження пацієнта, якщо не можна з певних причин провести йому ультразвукографічне дослідження, для встановлення функціональної активності органів та симптомів захворювання.

Томографія – метод пошарового рентгенологічного зображення, що дає ізольоване зображення структур, які розташовані в одній площині. Таке дослідження можна проводити як без використання комп'ютерів (лінійна або конвенціональна томографія), так і з комп'ютерними технологіями.

Лінійну томографію використовують:

- під час діагностування пухлин плеври, раку легень, для можливості отримати чітке зображення та оцінити контури, структуру і взаємовідношення новоутворення з оточуючими тканинами;
- під час діагностування уражень лімфатичних вузлів у ділянці кореня легень (метастатичне ураження), оскільки за лінійної томографії нормальні лімфатичні вузли не візуалізуються, на відміну від КТ;
- для уточнення діагнозу пухлин кісток та суглобів, які були виявлені під час рентгенографії;

Існують спеціальні види рентгенографії, такі як, наприклад, холецистографія, парієтографія, фістулографія, ангіографія, лімфографія.

Рентгенівська КТ – томографічний метод дослідження внутрішніх органів (рис. 3.14 а, б) із використанням рентгенівського випромінювання, в основі якого лежить вимірювання і складна комп'ютерна обробка різниці ослаблення рентгенівського випромінювання тканинами з різною щільністю.

За розроблення цього методу в 1972 році Г. Хаунсфілд і А. Кормак отримали Нобелівську премію.

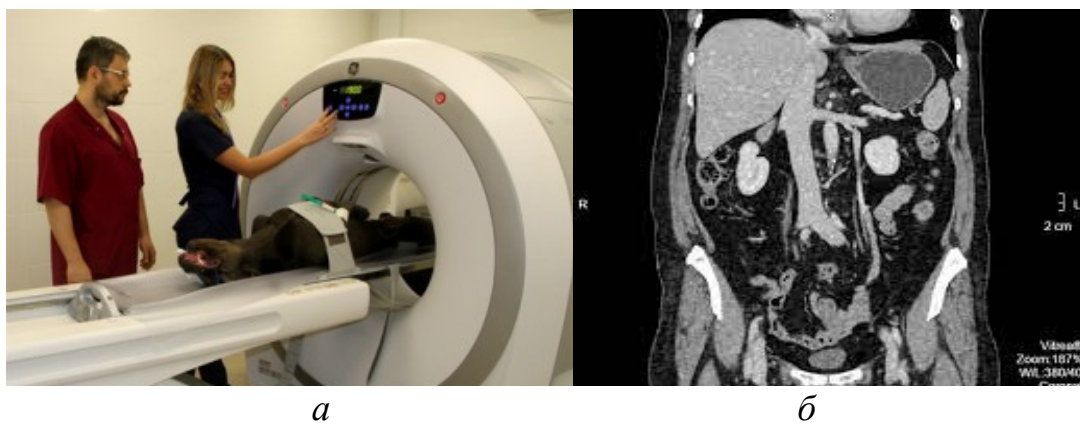


Рисунок 3.14 Комп'ютерна томографія у тварини:

а – проведення дослідження, б – томограма органів черевної порожнини

Сучасні методи отримання пошарових зображень (рис. 3.15 а,б) мають переваги:

- вони нетравматичні й це дає можливість прижиттєво діагностувати захворювання,
- дають можливість апаратно реконструювати зображення в різних анатомічних площинах,
- можливість тривимірної реконструкції,

- можна, беручи до уваги показники рентгенівської щільності тканин за підсилення її контрастною речовиною, оцінити розміри, їхнє розташування та вивчати детально їхні структурні особливості.



Рисунок 3.15 Проведення комп'ютерної томографії:

а – укладання тварини під час дослідження, б – комп'ютерна томограма черевної порожнини.

За візуальної і кількісної оцінки щільності тканин використовують шкалу Хаунсфілда.

Спиральна КТ – метод, що доє змогу зменшити час дослідження і суттєво знижує на пацієнта променеве навантаження.

Мультиспиральна (багатошарова) КТ – дає можливість в реальному часі спостерігати за фізіологічними процесами в головному мозку та серці.

Щоби підвищити диференціацію органів одного від іншого й нормальних та патологічних структур, використовуються контрастне підсилення. Є два основні методи введення препарату для контрасту (пероральний і внутрішньовенний). Перший застосовують для контрастування порожнинних органів шлунково-кишкового тракту, а допомогою другого проводять оцінку через кровоносну систему характеру накопичення контрастної речовини в тканинах і органах.

Мультidetекторна тунельна КТ (multidetector row CT) – дає можливість отримати тривимірне зображення в реальному масштабі часу.

Значення КТ використовують для діагностики захворювань, а також під контролем КТ можна виконувати пункції, прицільну біопсію різних органів і патологічних вогнищ. За допомогою КТ можна контролювати ефективність лікування (консервативного, хірургічного) онкохворих тварин; отримувати детальну інформацію щодо локалізації пухлинного ураження, за проведення променевої терапії.

МРТ — томографічний метод дослідження внутрішніх органів та тканин за допомогою використання фізичного явища ядерно-магнітного резонансу (ЯМР) і дає можливість із високою якістю візуалізувати головний, спинний мозок і майже всі внутрішні органи (рис. 3.16 а,б). МРТ дає можливість, з огляду на насиченість тканин воднем і особливості їхніх магнітних властивостей, вивчати організм.

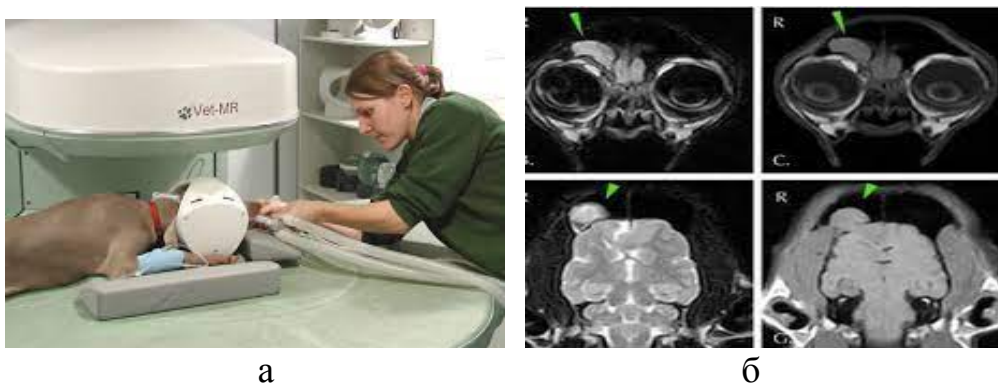


Рисунок 3.16 МРТ:

а – проведення дослідження, б – знімок результату дослідження

Метод МРТ дає змогу застосовувати штучне контрастування тканин. Для цього застосовують хімічні речовини, що мають магнітні властивості, та ті, що мають ядра з непарною кількістю протонів та нейтронів, наприклад, сполуки фтору, або парамагнетики, котрі змінюють час релаксації води й тим самим підсилюють контрастність зображення на магнітно-резонансних томограмах. Одними з найпоширеніших контрастних речовин, що використовуються в МРТ, є сполука гадолінію – Gd-DTPA та контрастні речовини із супер-парамагнітним оксидом заліза.

Сучасні методики МРТ роблять можливим неінвазивно досліджувати і функцію органів – вимірювати швидкість кровотоку, рух спинномозкової рідини, визначати рівень дифузії в тканинах, активацію кори головного мозку під час функціонування органів, за які відповідає ця ділянка кори, та багато іншого. Дослідження для хворого нешкідливе, не викликає ускладнень. На магнітно-резонансних томограмах краще, ніж на рентгенівських комп'ютерних томограмах, відображаються м'які тканини: м'язи, хрящі, жирові прошарки. Під час МРТ можливо отримати зображення судин, не вводячи в них контрастну речовину, можливо отримувати двовимірне та тривимірне зображення судинного русла.

До недоліків цього методу належать: тривалість дослідження, відсутність зручних засобів для перорального контрастування, висока вартість методу.

Серед різновидів МРТ виділяють наступні:

- магнітно-резонансна дифузія – метод, що дає можливість визначити рух внутрішньоклітинних молекул води в тканинах;
- дифузна спектральна томографія – метод, що базується на МРТ, який дає змогу вивчати активні нейронні зв'язки й широко використовується для діагностики гострого мозкового кровообігу за ішемічним типом;
- магнітно-резонансна спектроскопія – метод, що дає можливість визначити біохімічні, метаболічні зміни тканин за різноманітних захворювань. Порушення метаболізму виникають, як правило, до клінічних проявів захворювання, тому на підставі даних магнітно-резонансної спектроскопії можна діагностувати захворювання на початкових стадіях розвитку;

- магнітно-резонансна ангиографія – метод отримання зображення судин за допомогою магнітно-резонансного томографа. Дослідження проводиться на томографах з індукцією магнітного поля не менше 1,0 Тесла. Метод дає можливість оцінити як анатомічні, так і функціональні особливості кровообігу. Магнітно-резонансна ангиографія ґрунтується на відмінностях сигналів рухомої тканини (крові) від прилеглих нерухомих тканин, що дає можливість отримувати зображення судин без використання будь-яких контрастних речовин. Але для отримання більш чіткого зображення можна використовувати особливі контрастні речовини на основі парамагнетиків;
- магнітно-резонансна еластографія – оцінка просування механічних хвиль крізь біологічні тканини і, відповідно, оцінка пластичних якостей анатомічних структур за допомогою магнітного резонансу;
- функціональна МРТ – метод картування кори головного мозку, що дає можливість дослідити індивідуальне розташування та особливості мовних центрів для кожного пацієнта. Суть методу полягає в тому, що при роботі певних відділів мозку кровообіг у них підсилюється. У процесі проведення функціональної МРТ хворому пропонується виконання певних завдань, ділянки мозку з підвищеним кровообігом реєструються, їхнє зображення накладається на звичайну МРТ головного мозку;
- магнітно-резонансна термометрія – метод, що базується на отриманні резонансу від протонів у складі молекул води і протонів у складі молекул жиру об'єкту, що вивчається. Різниця резонансних коливань дає інформацію про абсолютну температуру тканин. Частота радіохвиль, що генеруються, змінюється з нагріванням або охолодженням тканин. Ця методика підвищує інформативність МРТ і дає змогу підвищити ефективність лікувальних процедур, що ґрунтуються на селективному нагріванні тканин та широко застосовуються в лікуванні злоякісних пухлин.

Ультрасонографічне дослідження – неінвазивне дистантне дослідження положення, форми, розміру, структури, руху органів, тканин та патологічних вогнищ організму тварин за допомогою ультразвукових хвиль. Ультразвукові хвилі — це пружні коливання середовища із частотою понад 20 КГц.

Ультразвукові методи розділяють на скринінгові, базові та спеціалізовані (експертні). Скринінгові процедури розраховані на виділення патологічних ділянок на фоні нормальної тканини. Базові дослідження включають вивчення стану органів черевної порожнини, заочеревинного простору, малого таза, щитоподібної залози, молочних залоз, лімфатичних вузлів. Спеціалізовані дослідження виконуються із застосуванням внутрішньопорожнинних датчиків (ректального, вагінального, стравохідного), високочутливих кардіосудинних датчиків, датчиків для виконання пункційної біопсії. Сучасні апарати оснащені функцією соно-КТ (побудова поперечного зрізу з отриманням картини, подібної до КТ).

Використовуються три типи ультразвукового сканування: лінійне, конвексне, секторне. Відповідно датчики або трансдюсери ультразвукових

апаратів називають лінійними, конвексними та секторними. Вибір датчика для кожного дослідження проводять з урахуванням глибини та характеру ураження органа.

Лінійні датчики використовують частоту 5–15 МГц. Перевагою лінійного датчика є повна відповідність досліджуваного органа положенню самого трансдюсера на поверхні тіла. Недоліком лінійних датчиків є складність забезпечення в усіх випадках рівномірного прилягання поверхні трансдюсера до шкіри пацієнта, що призводить до викривлення зображення по краю. Також лінійні датчики за рахунок більшої частоти дають можливість отримати зображення зон, що досліджуються, з високою деталізацією, але глибина сканування мала (не більше 10 см). Використовуються лінійні датчики для дослідження поверхнево розташованих структур — щитоподібної, молочної залози, невеликих суглобів, м'язів, для дослідження поверхневих судин.

Конвексні датчики використовують частоту 2,5–7,5 МГц, вони мають меншу довжину, тому досягти рівномірного їхнього прилягання до шкіри пацієнта нескладно. Але у разі застосування конвексних датчиків отримуване зображення за шириною на декілька сантиметрів більше розміру самого датчика. Для уточнення анатомічних орієнтирів лікар зобов'язаний враховувати цю невідповідність. Внаслідок зниження частоти глибина сканування досягає 20–25 см. Зазвичай, вони використовуються для дослідження глибоко розташованих органів — черевної порожнини, заочеревинного простору, сечостатевої системи, великих суглобів.

Секторні датчики працюють на частоті 1,5–5 МГц і мають ще більшу невідповідність між розмірами трансдюсера и зображенням, яке отримується, тому їх використовують переважно в тих випадках, коли необхідно з маленької частки тіла отримати достатнє поле зору на глибині. Найбільш доцільним є використання секторного сканування для дослідження, наприклад, крізь міжреберними проміжками. Типовим застосуванням секторного датчика є ехокардіоскопія.

Датчики, що поєднані з ендоскопічним зондом, їх використовують для внутрішньопорожнинних досліджень, у тому числі в комбінації з ендоскопією. Датчики, що використовуються для ультразвукової локації на операційному столі, можливо стерилізувати. Біопсійні або пункційні датчики застосовують для точного наведення біопсійних або пункційних голок.

За принципом дії всі ультразвукові датчики розділяють на ехоімпульсні та доплерівські. Пристрої першої групи використовують для визначення анатомічних структур, їхньої візуалізації та вимірювання. Пристрої другої групи дають можливість отримати кінематичну характеристику процесів зі швидким перебігом, наприклад, кровообігу в судинах. У деяких апаратах можливе одночасне вивчення як анатомічних, так і функціональних параметрів.

Найбільш поширені в клінічній практиці три методи ультразвукової діагностики (УЗД) (рис. 3.17) одновимірне дослідження (ехографія), двовимірне дослідження (сонографія, сканування) та доплерографія. Усі вони ґрунтуються на реєстрації відбитих від об'єкта ехосигналів.



Рисунок 3.17 Ехограма злоякісної пухлини з експансивним типом росту

Діагностичні можливості УЗД добре реалізуються в діагностиці первинних та вторинних пухлин і супутньої патології печінки, підшлункової залози, селезінки, нирки, передміхурової залози, матки, позаорганих пухлин та новоутворень черевної порожнини, позаочеревинного простору й малого таза. УЗД у випадках пухлин жовчного міхура, яєчника і надниркової залози має високу чутливість за незначної специфічності (виявляє відповідні зміни, але не дає можливість впевнено провести диференційну діагностику). Головне призначення УЗД – отримання прямого безпосереднього зображення пухлини (гіперехогенні та гіпоехогенні новоутворення) і супутніх змін.

Радіонуклідна діагностика – це метод дослідження функціонального та морфологічного стану органів та систем організму за допомогою радіонуклідів або мічених ними індикаторів. Ці індикатори (їх ще називають РФП) вводяться до організму хворого, а потім за допомогою різноманітних приборів визначають характер переміщення, фіксації та виведення їх з органів та тканин. РФП називають дозволені для введення в організм із діагностичною метою хімічні сполуки, у молекулах яких міститься радіонуклід. Радіонуклід повинен мати спектр випромінювання визначеної енергії, викликати мінімальне променеве навантаження та відображати стан органа, що вивчається. У зв'язку із цим РФП обирають з урахуванням його фармакодинаміки та ядерно-фізичних властивостей. Фармакодинаміку РФП визначає та хімічна сполука, на основі якої він синтезований. Можливості реєстрації РФП залежать від типу розпаду радіонукліда, котрим він промаркований. Для отримання зображення органів використовують тільки радіонукліди, що випромінюють γ -кванти, або характерне рентгенівське випромінювання, бо ці види випромінювання можливо реєструвати за зовнішньої детекції. Чим більше γ -квантів або рентгенівських квантів виникає під час радіоактивного розпаду, тим ефективніший цей РФП у діагностичному відношенні.

Радіонукліди, період напіврозпаду яких декілька десятків днів, прийнято вважати триваложивучими, декілька днів — середньоживучими, декілька годин — короткоживучими, декілька хвилин — ультракороткоживучими. Найчастіше використовують короткоживучі радіонукліди. Важливою вимогою до РФП є мінімальне променеве навантаження при його виведенні. Активність використаного радіонукліда знижується внаслідок дії двох чинників: розпаду його атомів (фізичного процесу), та виведення його з організму за допомогою біологічного процесу. Час розпаду половини атомів радіонукліда називають

фізичним періодом напіввиведення. Час, за який активність препарату, введеного в організм, знижується наполовину внаслідок його виведення, називають періодом біологічного напіввиведення. Час, за який активність введеного в організм РФП знижується наполовину як наслідок фізичного розпаду та виведення, називають ефективним періодом напіввиведення. Для радіонуклідної діагностики обирають РФП із мінімальним ефективним періодом напіввиведення.

Серед радіонуклідних методів розрізняють: методи радіонуклідної візуалізації, радіографію, клінічну та лабораторну радіометрію.

Радіонуклідна візуалізація – це створення картини просторового розподілу РФП в органах і тканинах під час введення його в організм пацієнта.

Сцинтиграфія – це отримання зображення органів та тканин пацієнта шляхом реєстрації на гамма-камері випромінювання, що дає інкорпорований радіонуклід. Фізіологічною суттю сцинтиграфії є органотропність РФП, здатність його вибірково акумулюватися у визначеному органі — накопичуватися, виділятися та проходити по ньому у вигляді компактного радіоактивного болюсу.

Кожна сцинтиграма характеризує функцію органа, бо РФП може накопичуватися переважно в нормальних та активно функціонуючих клітинах, тому сцинтиграма — це функціонально-анатомічне зображення. Саме в цьому унікальність радіонуклідних зображень, що відрізняє їх від зображень, які отримують під час рентгенологічного та ультрасонографічного досліджень, МРТ. Звідси впливає основна умова для призначення сцинтиграфії — досліджуваний орган обов'язково має бути хоча б обмежено функціонально активним.

У разі, якщо виконують один знімок, то це статична сцинтиграфія. Якщо умовою радіонуклідного дослідження є вивчення функції органа, то проводять серію сцинтиграм із різними часовими інтервалами, котрі можуть вимірюватися у хвилинах та навіть у секундах. Таку серійну сцинтиграфію називають динамічною.

Під час аналізу сцинтиграм, в основному статичних, особливу увагу приділяють ступеню однорідності його зображення. Ділянки з підвищеним накопиченням РФП називають гарячими. Зазвичай їм відповідають ділянки органа, що функціонують надактивно — ділянки гіперплазії, деякі види пухлин, запальні зміни тканин. Якщо на сцинтиграмі виявляють ділянку зі зменшеним накопиченням РФП, то це свідчить про наявність об'ємного новоутворення, що заміщує паренхіму органа, яка нормально функціонує, — так звані холодні вузли. Їх виявляють у разі кіст, метастаз, вогнищового склерозу, деяких пухлин.

Синтезовані РФП, що вибірково накопичуються в пухлинній тканині, — туморотропні РФП, котрі переважно включаються в клітини з високою мітотичною та метаболічною активністю. Унаслідок підвищеної концентрації РФП пухлина буде вимальовуватися на сцинтиграмі у вигляді гарячого вузла. Таку методику дослідження називають позитивною сцинтиграфією.

Сцинтиграфія з міченими моноклональними антитілами має назву імуносцинтиграфії.

Однофотонна емісійна комп'ютерна томографія (ОФЕКТ) поступово витісняє звичайну статичну сцинтиграфію, бо дає можливість з тією ж кількістю РФП досягти кращого просторового розрішення та виявляти найдрібніші ділянки ураження органа — гарячі та холодні вузли. Для виконання ОФЕКТ використовують спеціальні гамма-камери. Від звичайних вони відрізняються тим, що детектори (найчастіше їх два) камери обертаються навколо тіла хворого.

Позитронна (або двофотонна) емісійна томографія (ПЕТ) — ще один вид пошарової радіонуклідної візуалізації.

Візуалізація злоякісних пухлин за допомогою цього метода базується на підвищеній гліколітичній активності клітин, які накопичують глюкозу внаслідок підвищення концентрації трансмембранних транспортерів і активності деяких ферментів (гексокінази).

Ендоскопічна діагностика — важливий метод сучасної діагностики новоутворень, яка базується на отриманні безпосередніх зображень порожнинних внутрішніх органів за допомогою спеціальних пристроїв — ендоскопів (рис. 3.18 а, б). Такі апарати можуть мати або жорстку, або гнучку конструкцію.



Рисунок 3.18 Проведення ендоскопічного дослідження тварин:

а – введення гнучкого ендоскопу в ротову порожнину тварини, б – візуалізація внутрішніх органів про ендоскопії

Можливе фотографування ендоскопічної картини, демонстрація її на телевізійній приставці та запис на відео.

Основні види ендоскопічної біопсії — щипцева (спеціальними щипцями), щіткова (браш-біопсія) та петлею (рис. 3.19 а, б). Перша дає можливість провести інцизійну біопсію, друга — зскрібок зі стінки (виконується у важкодоступних ділянках, де проблематично розвернутися, наприклад у дрібних бронхах), третя — дає змогу частково або повністю видаляти екзофітні новоутворення.

Використання жорстких ендоскопів залишається виправданим у проктологічній практиці (ректороманоскопія), в анестезіології (ларингоскопія) і в деяких інших вузьких напрямках.

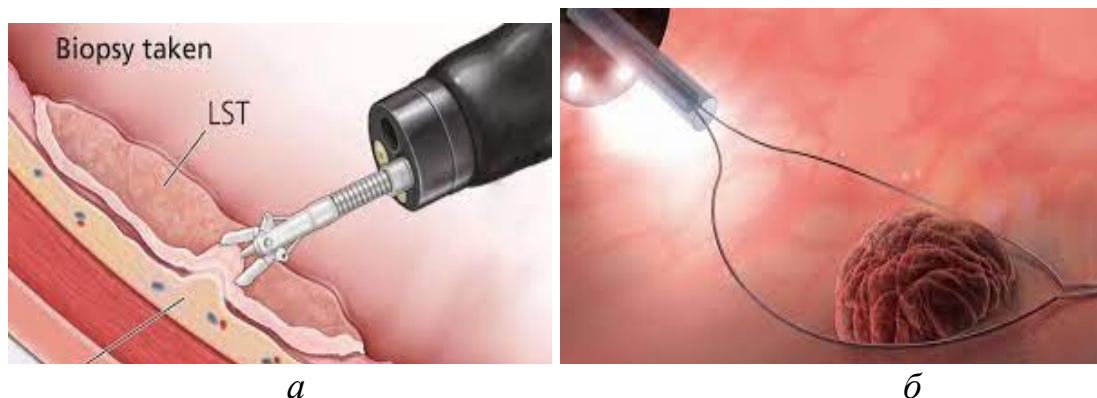


Рисунок 3.19. Основні види ендоскопічної біопсії:

а – щипцева, б – петлею

Фіброгастродуоденоскопія (ФГДС) – ендоскопічне дослідження стравоходу, що дає можливість діагностувати більшість видів пухлин цього органа, отримати непрямі ознаки новоутворень межистіння і ураження лімфатичних вузлів. У діагностиці пухлин шлунка обов'язковим заходом є роздування його повітрям для виявлення ригідних ділянок; метод високоефективний у розпізнаванні екзофітних пухлин. Ендофітні та ті, що ростуть назовні від органа, або поза його новоутворенням, створюють труднощі в їхній діагностиці через відсутність прямих візуальних ознак на слизовій оболонці. Аналогічні закономірності діють у діагностиці раку дванадцятипалої кишки і великого дуоденального соска.

Фібробронхоскопія – включає загальний огляд усього трахеобронхіального дерева й цілеспрямоване вивчення патологічно змінених бронхів. Один із відокремлених видів такої процедури — *фібрларингоскопія*, яку можна проводити спеціальним приладом — фібрларингоскопом або звичайним фібробронхоскопом.

Торакоскопія – набула широкого застосування у вигляді відеоторакоскопії. Через невеликий розріз у міжреберному проміжку в грудну порожнину вводиться ендоскоп для огляду парієтальної та вісцеральної плеври (частково — парамедіастинальної), поверхні легені. Метод дає змогу визначити та верифікувати пухлини й навіть дрібні метастатичні вузли на плеврі, виконати крайову біопсію тканини легені.

Медіастиноскопія – особливо травматичний метод, призначений для вивчення межистінних лімфовузлів. Дослідження проводиться під наркозом, через розріз над яремною вирізкою груднини або в парастернальній ділянці між I–III ребрами, охоплює тільки переднє межистіння. Цей метод застосовується за відсутності чітких даних про стан лімфатичних вузлів межистіння та інших проявів захворювання інших органів і систем. Немає великих переваг перед діагностичною торако- та медіастинотомією.

Лапароскопія – виконується жорстким лапароскопом застарілою методикою або гнучким апаратом у сучасному варіанті відеолапароскопії. Огляду підлягають органи черевної порожнини й малого таза, що не вимагають інвазивного внутрішнього доступу крізь анатомічні структури (нижня поверхня печінки, парієтальна і вісцеральна очеревина, частина кишечника, частина

жіночої статевій сфері). Основне застосування лапароскопії – пошук віддалених метастазів, очеревинних та інших позаорганних пухлин із подальшою біопсією.

Фіброколоноскопія (ФКС) – надійний метод діагностики патології товстої кишки, що охоплює її по всій довжині (тотальна ФКС) або дистальний відділ (сигмоскопія). Дослідження дає можливість виявити органічні стенози, у тому числі спричинені ендofітним раком, й екзофітні пухлини, проводити їхню біопсію. Як правило, ФКС застосовують після іригоскопії за одержаними рентгенологічними орієнтирами. Для полегшення огляду петлі кишки роздуваються повітрям. Можуть бути виявлені ознаки стискування зовні пухлиною іншого органа або лімфатичними вузлами. З лікувальною метою використовують для поліпектомії.

Холецистохолангіоскопія – вимагає застосування особливого надтонкого фіброендоскопа для візуального вивчення причин механічної жовтяниці. Через труднощі проходження жовчних шляхів та високу вартість апаратури застосовується рідко.

Цистоскопія – використовується під час діагностики пухлин сечового міхура в комбінації з хірургічною ендоскопічною системою (відеорезектоскоп) дає змогу проводити малотравматичні операції за такої патології.

Ендоскопічна холецистохолангіографія та бронхографія належать до рентгеноендоскопічних процедур, що виконуються в рентгенівському кабінеті під рентгенотелевізійним контролем із подальшою рентгенографією.

Капсульна ендоскопія – діагностичний метод, призначений для дослідження тонкої кишки (рис. 3.20 а, б, в). Ендоскопічні відеокапсули представляють собою капсули з прозорого полімеру (розміром 11×26 мм), що містять мікровідеокамери, джерело світла, джерело живлення і пристрій, що передає відеосигнал. Розмір їх можна порівняти зі звичайною лікарською капсулою. Капсула ковтається і природним шляхом проходить через весь шлунково-кишковий тракт, що дає змогу реєструвати зміни слизової оболонки та перистальтики різних відділів кишок.



Рисунок 3.20 Застосування капсульної ендоскопії у тварин:
а – ендоскопічна відеокапсула, б – оральне введення капсули тварині,
в – ділянка шлунку з лімфоїдною проліферацією слизової оболонки.

Стандартні ендоскопічні методики дослідження дають можливість оглянути тільки обмежені ділянки проксимальних і дистальних відділів тонкого кишечника. Дослідження дистальних відділів тонкого кишечника методом зондової ентероскопії — тривале та неприємне обстеження. Ендоскопічні відеокапсули реєструють зображення тонкої кишки із частотою два кадри на секунду й передають дані з радіочастот на записувальний пристрій. Як тільки запис завершено, дані із записувального пристрою обробляються на комп'ютерній робочій станції, програмне забезпечення якої дає змогу провести повний аналіз отриманого зображення на екрані комп'ютера. Капсула одноразова, виводиться з організму природним шляхом. Цей метод фізіологічний і комфортний для пацієнта. Капсульна ендоскопія сертифікована в США, країнах Євросоюзу, Австралії.

Цитологічні методи дослідження

Основним методом у діагностиці онкозахворювань у тварин є цитологія – дослідження клітинного складу видозміненої тканини, оскільки мова йде про порушення клітинного росту. Цитологічний метод включає в себе мікроскопічні дослідження зразків тканини, у тому числі і крові як рідкої тканини. Такі дослідження новоутворень є основними і для діагностики захворювань системи крові, і під час проведення до операційних діагностичних досліджень у клініці солідних пухлин. Перевагами методу є невелика кількість матеріалу, необхідного для проведення дослідження, невеликий проміжок часу на отримання висновку про характер ураження. Саме завдяки цьому методу вдається найбільш точно оцінити морфологічні зміни клітин, а також провести, за необхідності, додаткові цитохімічні, імунологічні та інші дослідження.

Матеріалом для дослідження є також пунктати новоутворень, лімфатичних вузлів, кісткової тканини; мазки, виготовлені із виділень та осаду асцитичної рідини. Готують мазки, або мазки-відбитки. Мазок має бути достатньо тонким, а клітинні елементи в ньому – розшарованими. Для цього краще всього готувати мазок за допомогою скла із шліфованим краєм: розмістити краплю пунктату на предметне скло, акуратно розподілити на всю довжину шліфу і провести краєм шліфу (шліфувальне скло розміщується під кутом 45° до предметного) від одного краю предметного скла до іншого. Бажано, щоб мазок закінчувався на відстані 5-7 мм від протилежного краю предметного скла.

Приготування інформативного цитологічного препарату з адекватною кількістю матеріалу – запорука подальшого успішного виконання аналізу. Основним методом цитологічної діагностики є оцінювання мазків, пофарбованих за Папенгеймом.

Висушені мазки (їх можна зберігати з моменту приготування до забарвлення декілька днів) розміщують горизонтально й заливають розчином Май-Грюнвальда на 3 хв. Мазок повинен бути покритим барвником повністю. Потім, не зливаючи барвник, до нього додають краплями дистильовану воду і продовжують забарвлення ще впродовж 3 хв. Зливають барвник, промивають дистильованою водою, струшують залишки рідини, заливають мазки розчином

Романовського на 15-25 хв, залежно від температури навколишнього середовища. Після забарвлення мазки промивають, висушують і проводять аналіз під мікроскопом. Розчин Романовського готують безпосередньо перед використанням, розводячи барвник 1:10 дистильованою водою.

В оцінці результатів дослідження цитологічного матеріалу необхідно зосередити увагу на три основні ознаки: а) клітинний склад матеріалу; б) розміщення клітин одна відносно одної; в) цитоморфологічні особливості клітин.

1. *Клітинний склад матеріалу.* Для багатьох пухлинних процесів (але не для всіх) характерно головним чином субстратні клітини. Для реактивного, непухлинного процесу більш характерним є поліморфізм клітин у мазку. Важлива також оцінка загальної кількості клітин у мазку (його клітинність), виявлення клітин, які є нетиповими для даної тканини в нормі.
2. *Розподіл клітин у мазку* – розміщуються ізольовано чи в складі комплексів, пластів, залозистоподібних структур: Одним із критеріїв злоякісності за оцінки клітинних скупчень є багатоядерне, з наляганням одних клітин на інші, розміщення клітин; поліморфізм клітин (особливо ядер клітин), які входять до складу комплексу.
3. *Цитоморфологічні особливості клітин.* За оцінювання особливостей клітин звертають увагу на:
 - розмір клітин: чи відповідає він розмірам відповідних клітинних елементів у нормі, чи є варіації в розмірах клітин, або присутні гігантські й багатоядерні клітини, голоядерні елементи;
 - зміни ядра: збільшення розмірів ядра і, відповідно, збільшення ядерно-цитоплазматичного відношення, варіації в розмірі ядер окремих клітин; нерівний край ядра, поява щербин, щілин; збільшення кількості ядер, ніжна структура хроматину;
 - зміни ядерець: збільшення їхньої кількості й розмірів; нерівність краю і атипова форма (трикутна, полігональна); присутність одного гігантського ядереця в одній клітині й декількох дрібних в іншій; забарвлення у яскраво блакитний колір;
 - зміни в цитоплазмі: зменшення розмірів цитоплазми відносно розмірів збільшеного ядра; атипова форма та забарвлення; зміна позиції ядра;
 - кількість мітотичних фігур загалом та атипових мітозів;
 - виявлення в цитоплазмі епітеліальних клітин поглинених еритроцитів та інших клітин.

Аналізуючи комплекс змінених ознак, цитолог робить висновок щодо характеру ураження - пухлинний чи непухлинний процес, тип росту пухлин – доброякісний або злоякісний; за можливості оцінює гістогенез новоутворення. У деяких випадках для з'ясування точного походження пухлинних клітин, а також для оцінки прогнозу захворювання проводять додаткові дослідження. До них, насамперед, належать цитохімічні та імунологічні методи. З огляду на те, що їхнє застосування у ветеринарній медицині ще не знайшло широкого розповсюдження, тут не наводиться детальний опис цих методів, однак ті випадки, коли їхнє застосування є необхідним, наведені у відповідних розділах.

3.2. Принципи лікування тварин із різними видами пухлин

Основними методами спеціального лікування онкохворих тварин є хірургічний, променева терапія (ПТ) і медикаментозна терапія, яка включає цитостатичну терапію (хіміотерапію), гормональна терапія (ГТ) та імунотерапію. Хірургічне лікування і променева терапія належать до методів локального впливу, оскільки їхня дія обмежена зоною первинного пухлинного вогнища та регіонарними лімфовузлами. До методів системного (загального) впливу відносять методи медикаментозної терапії. Ці методи можуть використовуватись як самостійно, так і у вигляді комбінованого та комплексного лікування.

Комбінований метод лікування – послідовне чи одночасне застосування двох методів спеціального лікування локальної дії, наприклад, хірургічного та променевого лікування.

Комплексне лікування – одночасне або послідовне застосування методів локального лікування з методами системної дії, наприклад, хірургічне лікування та цитостатична терапія, променевої і гормональної терапій.

В онкології виділяють також поняття радикальне, паліативне та симптоматичне лікування.

Радикальне лікування – сукупність заходів, спрямованих на повне видалення пухлинного вогнища, для досягнення повної ремісії (клінічне одужання). Проведення його можливе лише на ранніх стадіях онкопроцесу.

Паліативне лікування – використання сукупності методів, спрямованих на зменшення пухлинної маси (циторедукції) чи сповільнення прогресії онкопроцесу, для збільшення тривалості життя хворого та профілактики фатальних ускладнень онкопроцесу.

Симптоматичне лікування – усунення симптомів, спричинених основним захворюванням, що загрожують життю пацієнта, без впливу на первинне вогнище чи метастази (накладання трахеостоми, обхідних кишкових анастомозів, знеболення, евакуація вільної рідини з анатомічних порожнин тощо).

Для вибору методів лікування чи їхнє поєднання мають значення такі чинники:

- Локалізація первинного вогнища.
- Стадія онкозахворювання.
- Клініко-анатомічні особливості росту пухлини.
- Ступінь гістологічного диференціювання пухлинних клітин.
- Загальний стан, вік, стать пацієнтів.
- Тяжкість супутньої патології.

Хірургічне лікування онокохворих тварин. Хірургічний метод залишається основним методом лікування онкохворих тварин за більшості новоутворень. Основним показанням до проведення оперативного втручання є морфологічна верифікація пухлини.

Протипоказання до хірургічного лікування пацієнтів онкологічного профілю поділяють на абсолютні та відносні.

Абсолютні (онкологічні) протипоказання:

1. Наявність віддалених метастазів — генералізація процесу.
2. Розповсюдження онкопроцесу на сусідні органи і тканини, що унеможливує проведення хірургічного втручання.
3. Низьке диференціювання та швидкі темпи росту пухлини, наприклад, за дрібноклітинного раку легені.

Відносні (соматичні) протипоказання:

1. Вік пацієнта.
2. Наявність тяжкої супутньої соматичної патології.
3. Декомпенсація функціональних показників.

Вирішення питання щодо застосування оперативного лікування хворого онкологічного профілю слід проводити лише після його ретельного обстеження з використанням усього арсеналу сучасних методів інструментальної, лабораторної та морфологічної діагностики.

Основними принципами оперативного лікування хворих онкологічного профілю є абластика й антибластика.

Абластика – комплекс заходів, спрямованих на запобігання поширенню пухлинних клітин в операційній рані, а також із потоком крові та лімфи. Абластичність оперативного втручання досягається за умов дотримання принципів зональності, футлярності та моноблочності.

Анатомічна зона – органокомплекс, що включає тканину або орган, уражені пухлиною, регіонарні шляхи лімфовідтоку та структури, розміщені за ходом розповсюдження онкопроцесу. Ззовні анатомічна зона обмежена серозними оболонками або сполучнотканинними фасціями та жировою клітковиною, створюючи навколо «футляр», який слугує анатомічним бар'єром, що обмежує поширення пухлини.

В основі принципу зональності лежить видалення структур, уражених онкопроцесом, у межах анатомічної зони.

Футлярність – видалення пухлини й регіонарних лімфовузлів у межах анатомічних фасціально-жирових і серозно-жирових футлярів.

Моноблочність – видалення пухлинного процесу в межах здорових тканин єдиним блоком із регіонарними шляхами лімфовідтоку.

До методів абластики належать:

- рання перев'язка судин (особливо венозних), що кровопостачають пухлину;
- видалення пухлини з навколишніми тканинами й регіонарними лімфатичними колекторами єдиним блоком;
- перев'язка трубчастих органів вище й нижче пухлини;
- запобігання травматизації та грубому маніпулюванню органа, ураженого онкопроцесом;
- застосування електроножа й діатермокоагуляції;
- часта зміна рукавичок та інструментів;
- обробка операційного поля 70 % розчином спирту;
- виконання неоад'ювантного курсу ПТ або хіміотерапії.

Антибластика — сукупність заходів, спрямованих на знищення ракових клітин, що вже потрапили в операційну рану. Сюди відносять обробку етиловим спиртом місць контакту з пухлиною, промивання операційної рани розчином хлоргексидину, введення в рану хіміопрепаратів (імобілізовані на поліметилсилоксані або ліпосомальні хіміопрепарати), лазерне опромінення після попередньої фотосенсибілізації.

Порушення зазначених принципів значно знижує ефективність хірургічного лікування хворих онкологічного профілю.

Залежно від технічних можливостей виконання оперативного втручання всі операції в онкології прийнято розділяти на радикальні, паліативні та симптоматичні.

Радикальні операції передбачають повне видалення пухлини й регіонарних лімфатичних колекторів у межах здорових тканин єдиним блоком і мають на меті вилікування хворого. Для оцінки радикальності проведеного оперативного втручання виділяють поняття «біологічний та клінічний радикалізм». Клінічно радикальною операцією можна вважати операцію, під час виконання якої дотримані основні принципи абластики — зональності, футлярності та моноблочності.

Клінічний радикалізм – цитологічно та гістологічно доведена відсутність пухлинних елементів в операційному полі та в краях резекції органа після завершення операції. Радикальна операція відрізняється від паліативної тим, що після проведення останньої залишаються пухлинні елементи, зафіксовані хірургом шляхом гістологічного чи цитологічного дослідження.

Паліативні операції — часткове видалення основної пухлини (рис. 3.21), водночас залишаються метастази або пухлинні ділянки, які технічно видалити неможливо. Після видалення основної пухлини зменшується інтоксикація, усувається джерело кровотечі, покращується загальний стан хворого. Паліативні операції не мають на меті вилікування хворого, вони лише покращують якість життя.

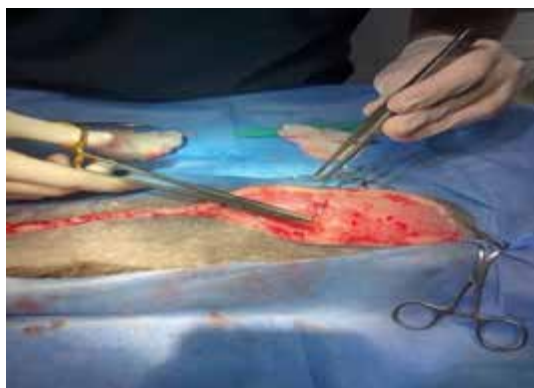


Рисунок 3.21 Видалення новоутворення в ділянці молочної залози

Симптоматичні операції усувають провідні симптоми (рис. 3.22), що погіршують якість життя або загрожують життю хворого, не впливаючи на основну пухлину.



Рисунок 3.22 Хірургічне видалення новоутворення в ділянці кишечника

Залежно від характеру оперативного втручання розрізняють типові, розширені, комбіновані, симультанні та поєднані операції.

Типові операції – стандартні хірургічні втручання, в основі яких лежить видалення оптимального обсягу уражених онкопроцесом тканин з урахуванням особливостей місцевого розповсюдження пухлини та її метастазування (рис. 3.23).

Розширені операції – операції, під час виконання яких видаляють додаткові шляхи місцевого розповсюдження пухлин (тобто відбувається збільшення обсягу видалення уражених злоякісним процесом тканин у зв'язку з місцевим розповсюдженням пухлини). Найчастіше вдаються до видалення додаткових колекторів лімфатичних вузлів (наприклад лімфодисекція заочеревинних лімфатичних вузлів за раку шлунка або видалення параортальних, тазових та здухвинних лімфатичних вузлів за раку передміхурової залози).



Рисунок 3.23 Типова хірургічна операція з видалення новоутворення (до і після видалення)

Комбіновані операції – видалення двох або більше органів, уражених одним онкопроцесом. Наприклад, у разі проростання пухлини яєчника в стінку сигмовидної кишки здійснюється екстирпація матки з придатками з одночасною резекцією сигмовидної кишки.

Симультанні операції — одночасне видалення двох або більше органів, уражених різними пухлинами, наприклад за раку молочної залози в поєднанні

з раком яєчника одночасно виконується мастектомія та екстирпація матки з придатками.

Поєднаними вважаються операції, коли одночасно з видаленням органа, ураженого онкологічним процесом, відбувається усунення вроджених або набутих вад розвитку (через пупкову або пахвинну грижі) або видалення органів, що мають іншу хірургічну патологію (холецистектомія за калькульозного холециститу).

Операбельність (від лат. operabilis – той, що піддається оперативному лікуванню) – стан хворого, який дає можливість провести оперативне втручання. Іноперабельність – відповідно стан, що виключає можливість проведення хірургічного лікування. Зазначені поняття умовні та залежать від особливостей розповсюдження пухлини і фізіологічного стану хворого, зумовленого онкопроцесом або супутньою патологією. Рішення про іноперабельність хворого має прийматися колегіально після ретельного клінічного обстеження хворого. Від поняття «операбельність» варто відрізнити поняття «резектабельність».

Резектабельність – технічна можливість здійснити видалення новоутворення чи ураженого органа. Питання про операбельність хворого встановлюється перед операційним втручанням і характеризує можливість його проведення в цього хворого, а можливість видалити новоутворення встановлюється під час оперативного втручання. На доопераційному етапі не завжди є змога встановити наявність технічної можливості видалення пухлини чи органа, ураженого онкопроцесом, тому оперативне лікування закінчується пробною операцією (operatia exploratoria).

У лікуванні хворих тварин онкологічного профілю все частіше вдаються до застосування методів малоінвазивної хірургії. До них відносять *відеоендоскопічні оперативні втручання, електро-, кріо-, променеву хірургію та ультразвук.*

Відеоендоскопічні операції — вид оперативних втручань, в основі яких лежить використання жорстких або гнучких ендоскопів, що вводяться в організм через натуральні отвори або черезшкірний розріз (довжиною до 1 см) під контролем камер, водночас зображення подається на відеомонітор. Використовують не лише з лікувальною, а й із діагностичною метою (рис. 3.24).



Рисунок 3.24 Проведення ендоскопії з діагностичною і лікувальною метою

Перевагами застосування відеоендоскопічних методів хірургічного лікування є:

- Детальна візуалізація анатомічних структур.
- Зменшення травми під час оперативного втручання.
- Зниження частоти виникнення післяопераційних ускладнень.

Однак відеоендоскопічна хірургія має низку специфічних протипоказань до застосування:

- виражений спайковий процес;
- ожиріння III–IV ступеня;
- наявність перитоніту;
- розмір пухлини понад 10 см.

Найбільш активно відеоендоскопічні втручання застосовують під час лікування пухлин надниркових залоз (лапароскопічна адреналектомія), первинних і вторинних новоутворень печінки, для видалення селезінки (лапароскопічна спленектомія), новоутворень легень та органів середостіння (відеоторакоскопічні або відеоасистовані торакоскопічні операції (VATS — video assisted thoracoscopy).

У сучасній онкохірургії широко застосовують струм високої частоти, що не має подразнювального впливу на організм, але викликає локальний тепловий ефект.

Електроексцизія — висічення пухлини в межах здорових тканин за допомогою спеціального електроножа.

Електрокоагуляція — припікання патологічного вогнища, зазвичай застосовують у лікуванні доброякісних новоутворень або як метод абластики під час оперативного втручання з видалення новоутворень.

У процесі проходження електричного струму через тканини відбувається виділення теплової енергії, що призводить до нагрівання тканин і необоротного згортання (коагуляції) білків і внаслідок цього — деструкції тка-



Рис. Видалення новоутворення у собаки за допомогою кріодеструктора КРІО-01

нин. Під електродом у поверхневих шарах температура досягає 100 С, проте на глибині 1 см від поверхні температура знижується до 75 С. Стійка загибель пухлинних клітин відбувається за температури 60 С, тому цей метод лікування ефективний лише за поверхнево розташованих новоутворень. Під дією електроструму в тканинах формуються три ділянки ураження: опіковий струп, ділянка деструкції та ділянка реакції. Застосування цього методу локальної хірургії підвищує абластичність операції, але його основним недоліком є значне термічне ураження здорових тканин, що спричиняє вторинне загоєння рани.

Кріохірургія – метод глибокого заморожування пухлинної тканини, що призводить до її деструкції. Застосовують кріохірургічний метод як самостійний метод радикального лікування пухлин та як метод паліативної допомоги, для знеболення або тимчасового відновлення прохідності порожнистих органів. В основі терапевтичного ефекту цього методу лежить швидке заморожування тканин зі зниженням температури зі швидкістю приблизно 50°/хв і більш повільне відтавання (10–12°/хв).

Глибина максимального проморожування тканини під впливом температури від –10 до –180° варіює в широких межах – від 1–3 мм до 3–5 см.

З лікувальною метою застосовують спеціальні апарати («Кріо-пульс», «Кріоелектроніка-4» тощо), через які до патологічного вогнища підводять холодоагенти (фреон-12, двоокис вуглецю, закис азоту, рідкий азот) за допомогою наконечників або елементів спрямованої та обмеженої за площею дії. Механізм лікувальної дії низьких температур полягає у впливі на судини, за якого відбувається спазм та параліч судинної стінки, стаз, ішемія та некроз тканин. Крім того, низька температура призводить до кристалізації води в клітині та її загибелі через розрив оболонок ядра, денатуралізації білка, руйнування клітинних органел. Перевагами застосування кріодеструкції є простота використання, доступна вартість оснащення, безболісність процедури, гемостатичний ефект та відсутність рубця після відторгнення струпу. Однак цей метод має і недоліки, зокрема, неможливість заморожувати тканини у великому обсязі, небезпека глибокого заморожування всліпу.

Лазерна терапія – використання концентрованого пучка світла, під дією теплової енергії якого відбувається коагуляція тканин. Слово «лазер» — аббревіатура, утворена з початкових літер англійської фрази Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation (посилення світла за допомогою індукованого випромінювання). Розрізняють декілька видів лазерного випромінювання: CO₂-лазер («світловий скальпель») та лазери з безперервним режимом випромінювання. Первинний біологічний ефект лазерного випромінювання полягає в локальному різкому підвищенні температури, що призводить до закипання тканинної, міжтканинної та клітинної рідин, утворення пари та значного підвищення тиску, внаслідок чого відбувається так званий «вибух», який спричиняє загибель клітин.

Застосування лазера в онкохірургії має низку переваг:

1. Можливість високої концентрації світлової енергії в малих об'ємах, що дає можливість дозувати ступінь його дії на тканини.
2. Мінімальний вплив на оточуючі здорові тканини.
3. Виражений гемостатичний ефект.
4. Швидке загоєння ранового дефекту без формування рубців.
5. Бактерицидний ефект.
6. Можливе застосування в разі важкодоступних локалізацій пухлин або локалізацій пухлин, видалення яких призводить до косметичного дефекту (повіки, ніс, вушні раковини тощо).
7. Можна проводити в амбулаторних умовах.

Недоліками застосування лазера є високовартісна апаратура, можливість виникнення опіків очей та шкіри, що потребує відповідної організації робочого місця, та необхідність застосування засобів безпеки персоналу.

Використання ультразвуку. Можна виділити два основних напрямки застосування ультразвуку в онкохірургії: інструментальна ультразвукова хірургія та локальне сфокусоване ультразвукове видалення пухлини. В основі інструментальної ультразвукової хірургії лежить використання так званого ультразвукового ножа, або ультразвукового скальпеля. Розсічення м'яких тканин ультразвуковим ножом забезпечується шляхом індукції поздовжніх ультразвукових коливань, які призводять до процесу мікрорізання, а тепла енергія, що тим часом виділяється, зумовлює гемостатичний ефект шляхом термокоагуляції крові.

Для локального сфокусованого ультразвукового видалення пухлин застосовують ультразвук високої інтенсивності (1000 Вт/см²), який здатний повністю руйнувати пухлинну тканину. Завдяки фокусуванню забезпечується концентрація найбільшої пошкоджувальної дії в патологічному вогнищі за відсутності впливу на оточуючі тканини. Недоліки цього методу — можливість виникнення вираженої інтоксикації продуктами розпаду пухлини, а також різке прогресування онкопроцесу у разі неповного видалення пухлинного вогнища або його фрагментації.

У зв'язку з удосконаленням діагностичних заходів, модернізації методів променевої терапії і розширенням можливостей медикаментозного лікування в онкології з'явилася тенденція до виконання економних, органозберігаючих та функціонально ощадних операцій, що актуально при онкологічній патології на початкових стадіях.

Виконання таких оперативних втручань спрямоване на покращання якості життя хворих та їх психологічно-функціональну реабілітацію без впливу на радикалізм лікування.

Променева терапія

Променева терапія – місцево-регіонарний метод лікування у разі новоутворень із використанням іонізуючого випромінювання.

Використовується як самостійний метод терапії, так і в комбінації з іншими спеціалізованими методами лікування (хірургічним або хіміотерапевтичним).

Як самостійний метод лікування променева терапія застосовується за пухлин шкіри, слизової оболонки ротової порожнини, пухлин голови та шиї, сечового міхура, шийки й тіла матки, прямої кишки, плоскоклітинного раку легені, стравоходу, м'яких тканин і кісток, лімфом тощо. Розрізняють радикальну, паліативну та симптоматичну променеву терапію.

Радикальна – проводиться для повного вилікування хворого від неопроцесу шляхом підведення до патологічного вогнища канцерицидної дози іонізуючого випромінювання. Вибір канцерицидної дози здійснюється індивідуально та залежить від особливостей гістологічної структури пухлини, ступеня диференціації та мітотичної активності пухлинних клітин.

Паліативна – застосовується для циторедукції пухлинного процесу (зменшення розмірів пухлин та її метастазів) та/чи стабілізації пухлинного росту. Показана за відсутності умов для проведення радикальної променевої терапії, між тим сумарна вогнищева доза становить $\frac{2}{3}$ від канцерицидної.

Симптоматична – проводиться для зменшення вираженості або усунення симптомів злякисного процесу, що можуть загрожувати життю хворого чи значно його погіршувати. Використовують за життєвими показаннями за синдрому здавлення верхньої порожнистої вени, компресійного синдрому, зумовленому швидкопрогресуючою пухлиною головного мозку, у разі гострої асфіксії за пухлин трахеї тощо.

У складі комбінованого лікування променево терапію призначають у таких режимах:

- Неoad'ювантний (до операції) – для циторедукції первинного пухлинного вогнища та метастазів.
- Інтраопераційний – для запобігання імплантаційному розповсюдженню пухлинних клітин у рані (антибластика).
- Ад'ювантний (після операції) – для запобігання виникненню рецидивів і метастазів.

Протипоказання до проведення опромінення – туберкульоз легень в активній стадії, декомпенсовані захворювання серцево-судинної системи (інфаркт, інсульт, серцева недостатність), тяжкий стан хворого, кахексія, анемія, лейкопенія, гострі гнійно-септичні стани, декомпенсовані захворювання печінки, нирок, розпад та некроз пухлини із загрозою кровотечі, проростання пухлиною судин і сусідніх порожнистих органів.

Променевий вплив на пухлину здійснюється з використанням різних видів іонізуючого випромінювання.

Іонізуюче випромінювання – випромінювання, що виникає під час довільного перетворення ядер атомів одних хімічних елементів в інші.

Іонізуюче випромінювання розділяють на два види: випромінювання *електромагнітної* природи та *корпускулярні*. До електромагнітних випромінювань відносять рентгенівське випромінювання та гама-випромінювання. Корпускулярне опромінення – потік елементарних часток — електронів, позитронів, протонів, нейтронів, дейтронів, альфа-часток. Ці випромінювання у разі проходження через тканини організму спричиняють іонізацію та збудження молекул середовища, що призводить до утворення позитивно або негативно заряджених часточок — іонів, за допомогою яких, власне, і реалізується ушкоджувальна дія на пухлинну тканину. Іонізуюча здатність пропорційна масі іонізуючої частинки та обернено пропорційна її швидкості. Взаємодія іонізуючого випромінювання з атомами речовини, що опромінюється, залежить від енергії іонізуючих часточок. Для вимірювання енергії та маси іонізуючих часточок використовують позасистемну одиницю енергії – електронвольт (eV). 1 електронвольт – кінетична енергія, якої набуває часточка, що несе один елементарний заряд, під дією різниці потенціалів у 1 В.

1 eV = $1,6 \cdot 10^{19}$ Дж.

1 keV = 103 eV, 1 MeV = 106 eV.

Джерелами електромагнітних та корпускулярних випромінювань є радіоактивні ізотопи та спеціалізовані апарати – генератори різного роду іонізуючого випромінювання.

Іонізуюче випромінювання включає промені трьох основних видів:

- альфа-промені – потік ядер гелію (He^{42});
- бета-промені – потік електронів та позитронів;
- гама-промені – електромагнітне випромінювання, що виникає під час бета-розпаду деяких ізотопів, під час захоплення нейтронів, під час сполучення позитрона з електроном.

Основні властивості іонізуючих випромінювань:

- Велика проникаюча здатність.
- Іонізуюча здатність.
- Діють невідчутно.
- Здатні спричинити віддалені наслідки опромінення.
- Кумулятивна дія на організм.
- Біологічна дія.

Променева терапія може бути ефективною за умов опромінення пухлини в необхідній дозі, в оптимальні терміни та при дотриманні основних принципів:

- Підведення оптимальної дози до пухлини з мінімальним пошкоджувальним впливом на оточуючі здорові тканини.
- Одночасне опромінення основного патологічного вогнища та регіонарних шляхів метастазування.
- Своєчасне застосування променевої терапії на ранніх стадіях.
- Одночасно з променевою терапією використання симптоматичного лікування.
- Бажано, щоб перший курс променевої терапії був радикальним та одномоментним.

Доза опромінення – величина енергії, поглинутої одиницею маси речовини, яка опромінюється. Разова доза – кількість енергії, поглиненої за один сеанс опромінення. Сумарна вогнищева доза опромінення – кількість опромінення за курс лікування. Доза, що зумовлює повне знищення пухлини, називається канцерицидною.

Різні види іонізуючих випромінювань в опромінюваній ділянці тіла пацієнта розподіляються неоднаково, що залежить як від фізичних властивостей променів, так і від особливостей їхньої взаємодії із середовищем, що опромінюється.

Дозне поле – просторовий розподіл поглиненої дози іонізуючого випромінювання в ділянці тіла пацієнта, що опромінюється. Розподіл поглиненої дози в середовищі представляють у вигляді кривих, які з'єднують точки однакових значень поглиненої дози. Такі криві називаються ізодозами, а їх сімейства – картами ізодоз.

За поверхнево розташованих пухлин використовують близькофокусну рентгенотерапію, оскільки рентгенівська трубка генерує випромінювання енергією 60–90 кВ, яке повністю поглинається на поверхні тіла. Гамма-випромінювання має більш високу енергію (1,25 MeV), тому максимум дози

зміщується на глибину до 5 см, унаслідок чого зменшується променеве навантаження на шкіру. Велика проникаюча здатність гамма-випромінювання дає можливість використовувати його для лікування глибоко розташованих новоутворень.

Променева терапія базується на біологічній дії іонізуючих випромінювань. При променевому впливі морфологічні зміни клітин залежать від їхнього диференціювання, мітотичної активності та рівня обмінних процесів. Клітини тим більше радіочутливі, чим вони менш диференційовані, чим вищі мітотична активність і рівень метаболізму в них.

Механізм біологічної дії різних видів іонізуючих випромінювань полягає у виникненні хімічно активних іонізованих та збуджених атомів і молекул, що викликають складні радіаційно-хімічні реакції. У зв'язку із цим прийнято розрізняти рідкоіонізуючі (переважно квантові види) та щільноіонізуючі (протони, нейтрони) випромінювання. Реакція пухлини на опромінення визначається чотирма основними факторами – реоксигенація, репарація радіаційних пошкоджень, репопуляція та перерозподіл клітин за фазами циклу поділу.

Залежно від радіочутливості пухлин сумарна вогнищева доза може коливатись у межах від 30 до 120 Гр. Ефективність біологічної дії різних іонізуючих випромінювань неоднакова. За стандарт прийнято дію рентгеновського випромінювання з енергією 200 кеВ і із середньою лінійною втратою енергії 3 кеВ/мм. Відносна біологічна ефективність такого випромінювання прийнята за одиницю.

Розрізняють такі варіанти розподілу дози випромінювання в часі:

1. Класичне фракціонування — застосування разової дози 1,8–2Гр 5 разів на тиждень до сумарної вогнищевої дози впродовж 1,5 міс. Рекомендовано для пухлин із високою та помірною радіочутливістю.

2. Крупне фракціонування — щоденна доза 4–5 Гр 3–5 разів на тиждень. Застосовують для радіорезистентних пухлин.

3. Мультифракціонування — опромінення в дозі 2 Гр 2 рази на день з інтервалом не менше 4–5 год. Сумарна доза зменшується на 10–15 %. Ефективне під час лікування швидкопроліферуючих пухлин.

4. Гіперфракціонування – щоденну дозу 2,4 Гр розбивають на 2 фракції по 1,2 Гр, що зумовлює збільшення сумарної дози на 15-20 %. Показане для лікування повільно прогресуючих новоутворень.

5. Динамічне фракціонування – режим дроблення дози, за якого проведення крупного фракціонування чергується із класичним, що зумовлює збільшення сумарної вогнищевої дози за мінімального впливу на оточуючі здорові тканини.

6. Розщеплене фракціонування, або спліт-курс – після підведення сумарної вогнищевої дози (до 30 Гр) роблять перерву на 2-3 тижні та знову повторюють курс, у такий спосіб збільшуючи сумарну дозу до 60-70 Гр.

7. Безперервний режим – безперервне, протягом декількох днів, опромінення пухлинного вогнища шляхом імплантації в нього радіоактивних носіїв.

8. Одномоментне опромінення – підведення сумарної вогнищевої дози (15-20 Гр) до патологічного вогнища та регіонарні шляхи метастазування за один сеанс.

Залежно від способу підведення доз до пухлини виділяють такі методи променевої терапії (за І. А. Переселєгіним):

1. Дистанційна ПТ:

- Статична (відкритими полями, через свинцеві решітки або екрани).

- Динамічна (ротаційна, маятникова, тангенціальна, ротаційно-конвергентна).

2. Контактна:

- Внутрішньотканинна.

- Внутрішньопорожнинна.

- Аплікаційна.

- Близькофокусна рентгенотерапія.

- Радіонуклідна терапія.

3. Поєднана, або брахітерапія – поєднання одного з методів дистанційного та контактного опромінення.

4. Комбінована ПТ – поєднання ПТ з іншими спеціалізованими методами лікування онкопатології (хірургічним, хіміотерапевтичним, ГТ).

Дистанційний метод опромінення – спосіб опромінення, за якого джерело іонізуючого випромінювання розташоване на відстані від поверхні тіла пацієнта. Полем опромінення називається ділянка поверхні тіла, через яку здійснюється опромінення.

Статичним опроміненням називається опромінення, за якого джерело іонізуючого опромінення розташоване нерухомо щодо тіла хворого на відстані від 75 см до 1-2 м.

Динамічне опромінення – опромінення, при якому джерело опромінення рухається навколо тіла пацієнта.

За ротаційного опромінення джерело випромінювання обертається навколо тіла за дугою 360° (застосовується для опромінення стравоходу, кореня легень, шийки та тіла матки).

За маятникового опроміненні джерело рухається за дугою $< 360^\circ$ (колоректальний рак, онкопатологія сечового міхура).

Тангенціальне – пучок опромінення рухається під кутом по дотичній до поверхні тіла (молочна залоза, верхня щелепа).

Конвергентне – джерело опромінення рухається за спіраллю відносно до пухлини (пухлини, що мають велику площу і розміщені на глибині до 6 см).

Лінійні прискорювачі елементарних часточок – універсальні джерела випромінювання, які дають можливість вибрати вид випромінювання, регулювати його енергію та моделювати розміри і форму полів опромінення за допомогою спеціальних багатопластинчатих фільтрів, що так само забезпечує індивідуалізацію променевої терапії.

Контактні методи опромінення – група методів опромінення, за яких радіоактивне джерело міститься безпосередньо в пухлині або на поверхні патологічного вогнища.

Внутрішньотканинне опромінення – метод променевої терапії, за якого радіоактивні речовини вводять безпосередньо в пухлинну тканину, у вигляді голок, гранул, зерен або шовного матеріалу.

Внутрішньопорожнинна променева терапія – метод опромінення, в основі якого лежить підведення джерела опромінення максимально близько до пухлини порожнистого органа (пряма кишка, стравохід, шийка і тіло матки, сечовий міхур, ротова порожнина). За внутрішньопорожнинного опромінення підведення радіоактивного джерела відбувається у два етапи: спочатку в порожнину органа вводять ендостат і, після перевірки правильності його розташування в порожнині, вводять в ендостат радіоактивний препарат.

За аплікаційного опромінення радіопрепарат розміщують на поверхні патологічного вогнища за допомогою спеціальних аплікаторів (рогівка, повіки, кон'юнктива, слизова оболонка ротової порожнини).

Побічні негативні реакції та ускладнення за променевої терапії

Проведення променевої терапії може супроводжуватися побічними реакціями та ускладненнями. Ступінь вираженості постпроменевих реакцій залежить від дози, обсягу опромінення, часу експозиції дози та індивідуальної чутливості самого організму.

Усі реакції організму на опромінення поділяються на загальні та місцеві. Загальні реакції полягають у зміні морфологічного складу крові (лімфопенія, тромбоцитопенія), порушеннях серцево-судинної діяльності (тахіаритмія, гіпочи гіпертензія), функцій ендокринної та нервової систем.

Місцеві реакції відзначають у тканинах, які потрапили безпосередньо в зону опромінення: випадання шерстного покриву, розпочинається вже через 3 тижні після опромінення і поновлюється через 8-10 тижнів. Реакції з боку шкіри проявляються у вигляді вологого епідерміту, гіперпігментації або депігментації. Названі реакції шкіри минають швидко.

Наявність виразки із некротичними нашаруваннями на шкірі або слизовій оболонці, виділення ексудату з неприємним запахом, мацерація прилеглих ділянок шкіри, постійний ниючий біль – усе це зумовлює страждання хворої тварини та потребує проведення симптоматичного лікування.

Найсучаснішими методами радіотерапії, що застосовуються для лікування за онкопатології, є кібер-ніж та гамма-ніж. Кібер-ніж, або просторовий променевий скальпель (CyberKnife G4) – сучасний стереотаксичний роботизований апарат, що застосовується для проведення неінвазивного радіохірургічного лікування як злоякісних, так і доброякісних новоутворень будь-якої локалізації. Винайдений професором нейрохірургії та радіаційної онкології Стенфордського університету Джоном Адлером у 1992 році.

В основі роботи кібер-ножа лежать два принципи: генерація електромагнітного випромінювання за допомогою лінійного прискорювача електронів та використання роботизованого маніпулятора, який дає можливість підводити іонізуюче випромінювання до будь-якої ділянки тіла людини в різних напрямках. Для проведення процедури необхідна топометрична підготовка пацієнта, для цього роблять серію комп'ютерних томограм (512 томограм

із товщиною кроку – 1 мм) та серії магнітно-резонансних томограм (товщина кроку – 1 мм), після цього здійснюється процедура злиття (Fusion) отриманих томограм у трьох проекціях, в результаті чого формується тривимірне анатомо-топографічне зображення патологічної ділянки, що дає можливість якнайточніше підвести іонізуюче випромінювання.

Перевагами застосування цього методу радіотерапії є можливість мультифракційного лікування за 2–5 сеансів, можливість опромінення пухлин будь-якої локалізації, неінвазивний метод, не потребує наркозу та реабілітації. Можливість лікування пацієнтів із III–IV стадією онкопроцесу.

До побічних ефектів цього методу опромінення належать нудота та загальна слабкість, які проходять через 1–2 тижні після закінчення лікування.

Недоліками цього методу є: «розтягнутість» у часі ефекту від лікування (перші ознаки покращання можливі аж через 2–3 міс від початку лікування), неможливість лікування у разі деяких видів злоякісних пухлин, пухлини розмірами > 6 см, можливість обслуговування лише 2–3 пацієнтів на день та достатньо висока вартість лікування.

Гамма-ніж також належить до стереотаксичних методів радіохірургії, однак має певні технічні та функціональні відмінності порівняно з кібер-ножем. Гамма-ніж застосовується для лікування патології головного мозку та початкових відділів шиї, водночас дає можливість видаляти пухлини розмірами від 0,5 см, у разі локалізацій у важкодоступних або функціонально важливих ділянках головного мозку. Джерело іонізуючого випромінювання фіксоване в захисному кожусі по діаметру півсфери. Разова доза розподіляється навколо вогнища сферично. Перед процедурою лікування до голови хворого під місцевою анестезією прикріплюють спеціальні шипи для фіксації стереотаксичної рами, після закінчення процедури їх знімають, і пацієнт може вільно залишати лікувальний заклад. Недоліками цього методу лікування є менша топографічна точність і анатомічна обмеженість застосування (лише патологія головного мозку), порівняно з кібер-ножем, надзвичайна дороговизна обслуговування оснащення та процедури лікування.

Методи радіомодифікації

Методи радіомодифікації підвищують ефективність променевої терапії і забезпечують протекторну дію на здорові тканини. До них належать гіпербарична оксигенація, локальна гіпертермія, застосування електронно-акцепторних сполук, хіміопрепаратів.

Залежно від відповіді пухлини на опромінення Paterson розподілив пухлини на групи:

1. Радіочутливі – лімфосаркома, ретикулосаркома, базальноклітинний рак, лімфогранулематоз, семінома.

2. Помірно радіочутливі – плоскоклітинний рак з різним ступенем диференціювання.

3. Радіорезистентні – остеогенна, фібро-, хондросаркома, нейросаркома, меланома.

4. Помірно радіорезистентні – аденокарцинома.

За променевої терапії використовують різницю радіочутливості пухлини та оточуючих нормальних тканин – радіотерапевтичний інтервал.

Ступінь радіочутливості тканин залежить від парціального тиску кисню в них. Гіпоксичні клітини порівняно з добре окисгенованими більш радіорезистентні та можуть бути джерелом відновлення пухлинного росту після проведеної променевої терапії. Причому пухлинна тканина є гетерогенною за кисневим насиченням та складається із клітинних ділянок із різним ступенем оксигенації – від високої на периферії до аноксичних у ділянках, що не мають адекватного кровотоку. Під час опромінення в деяких гіпоксичних зонах парціальний тиск кисню підвищується, що позитивно відображається на результатах проведення променевої терапії. Тому, для покращення ефективності протипухлинної променевої терапії, опромінення може проводитися в умовах гіпербаричної оксигенації. Ефективність променевої терапії можна підвищити шляхом призначення електронно-акцепторних сполук, таких як метронідазол, мезонідазол, левомізол, які, імітуючи дію кисню, вибірково підвищують радіочутливість пухлинної клітини в умовах гіпоксії.

Гіпертермічна радіомодифікація реалізується завдяки локальному нагріванню тканин до 41-43 С упродовж години, що призводить до інактивації репаративних ферментних систем пухлинних клітин і, як наслідок, підвищує їхню радіочутливість. Застосування хіміопрепаратів (флуороурацил, дактиноміцин, вінкрисин, цисплатин тощо), приводить до затримки клітинного циклу перед S-фазою (період синтезу ДНК), у такий спосіб досягається одноментний вступ пухлинних клітин, які перебували на різних фазах клітинного циклу у фазу мітозу.

Медикаментозна терапія

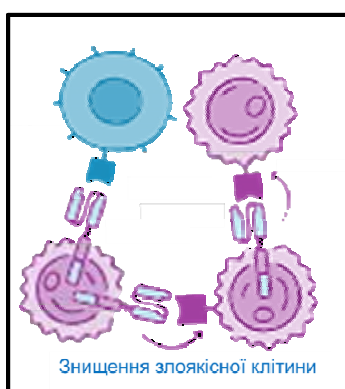
Медикаментозна терапія у разі новоутворень включає застосування засобів, здатних блокувати окремі ланки біохімічних механізмів росту та поділу пухлинних клітин. У медикаментозній терапії застосовують синтетичні препарати, речовини природного походження, антибіотики, гормони та ін. Найбільш інтенсивно цей напрямок в онкології розвивається в останні роки. Це пов'язано з відкриттям нових протипухлинних препаратів, а також із більш глибоким вивченням механізмів дії та можливостей клінічного застосування вже відомих засобів. Перевага медикаментозного лікування – системна дія, що полягає в тому, що пухлинний ріст пригнічується не лише в ділянці первинного вогнища й регіонарного метастазування, а й у віддалених осередках пухлини.

Лікування численних захворювань, у тому числі й онкологічних, стає доступним завдяки успіхам генної інженерії, де властивість стовбурових клітин до самовідновлення розкрила таємниці регенерації.

Як відомо, стовбурові клітини мають властивості плюрипотентності, тобто, здатність диференціюватися в різні види дорослих клітин. Використання індукованих плюрипотентних стовбурових клітин (iPSC) дало можливість боротися з поширеними некурабельних захворюваннями в медицині та ветеринарії. Індуковані плюрипотентні стовбурові клітини, як відомо, отримують шляхом перепрограмування соматичних (зрілих спеціалізованих)

клітин. Уже нині отримані захоплюючі результати в розробці оригінальних методів їхньої генерації за допомогою механізмів молекулярного перепрограмування з великою кількістю молекул, таких як NANOG, мікроРНК, модифікатори ДНК тощо.

Зокрема, у лікуванні онкохворих за різних форм лейкемії, де нормальні Т-клітини трансформуються в злякисні Т-клітини, дослідники США запропонували для клінічного випробування новітній продукт клітинної та генної інженерії під назвою МБ-105, який вибірково знищує злякисні Т-клітини, виявляючи їх за маркером CD5. Як відомо, CD5- маркер широко експресований антиген як у нормальних, так і в злякисних Т-клітин. МБ-105 виявляє злякисні Т-клітини і знищує їх, зберігаючи нормальні Т-клітини. Процеси виявлення і знищення злякисних Т-лімфоцитів відбуваються на генетичному рівні.



МБ-105 CD5 CAR-T (повна назва препарату) представляє найдосконалішу стратегію в онкології, яка унікально розв'язує проблеми онкології.

Ранні клінічні результати свідчать про безпеку, ефективність і довговічність продукту. Дослідники вже зараз планують вивести цю терапію на подальший етап клінічного розвитку.

Вчені запатентували виробництво препарату, який являє собою лінію високопотужних, мінімально диференційованих Т-клітин, наділених підвищеною стійкістю в стаціонарі та чудовою протипухлинною активністю.

Медикаментозна терапія може використовуватися самостійно, але частіше вона входить до схем комбінованого та комплексного лікування.

Основні принципи медикаментозної терапії:

- доцільність;
- раціональність;
- програмність.

Сучасною концепцією у виборі медикаментозної терапії вважають принцип від максимально переносимого до мінімально ефективного лікування.

Види медикаментозної терапії пухлин:

- хіміотерапія;
- гормональна терапія;
- застосування модифікаторів біологічних процесів;
- застосування протипухлинних препаратів у ролі радіомодифікаторів.

Протипухлинна хіміотерапія має цитостатичну (здатність гальмувати проліферацію пухлинних клітин) і цитотоксичну (приведення до їх повної загибелі, або апоптозу) дію.

Хіміотерапію використовують поєднано з хірургічним втручанням і променевою терапією, що дозволяє досягти суттєвого поліпшення результатів у багатьох хворих, особливо у разі пухлин, чутливих до хіміопрепаратів.

У деяких випадках хіміотерапію застосовують як самостійний метод лікування (наприклад за лімфогранулематозу, злоякісної лімфоми, лейкозу, дрібноклітинного раку легені). Малочутливий до хіміотерапії рак таких органів: стравоходу, печінки, підшлункової залози, щитоподібної залози, нирки, шийки матки, піхви. Пояснюється це тим, що протипухлинні препарати діють на активно проліферуючі злоякісні клітини й тому найбільш ефективні за низькодиференційованих швидкозростаючих новоутвореннях, лімфопроліферативних захворюваннях і лейкозі. У разі солідних із повільним ростом пухлин цитостатики виявляють більш слабку терапевтичну дію. Проте в процесі лікування практично кожного хворого зі злоякісними пухлинами розглядається питання про доцільність проведення хіміотерапії.

Залежно від чутливості пухлини до тих чи інших препаратів можна використовувати хіміотерапію, гормональну терапію, імунотерапію чи їх комбінацію. Під час вирішення питання про призначення медикаментозної терапії необхідно брати до уваги протипоказання, що можуть бути пов'язані як із пухлинним процесом, так і із супутньою патологією.

Основні принципи медикаментозної терапії включають:

- вибір активних за цією пухлини препаратів;
- призначення препаратів у адекватних дозах та дотримання режимів їхнього введення;
- корекція доз і режимів введення препаратів з урахуванням індивідуальних клінічних ситуацій (водночас необхідно враховувати, що зниження доз та недотримання інтервалів між курсами призводить до зниження лікувального ефекту).

У більшості випадків розрахунок доз препаратів проводиться в $\text{мг}/\text{м}^2$ поверхні тіла хворого. Є спеціальні таблиці співвідношення росту та маси тіла, що дають можливість визначити поверхню тіла хворого.

Хіміотерапію поділяють на неоад'ювантну, ад'ювантну, паліативну.

Основні завдання неоад'ювантної терапії:

- зменшення розмірів пухлини;
- вивчення медикаментозного патоморфозу (важливо для визначення чутливості пухлини до цитостатиків та оцінки доцільності продовження терапії тими ж препаратами).

Зазвичай неоад'ювантну медикаментозну терапію призначають при місцево-поширених пухлинах, коли на першому етапі неможливо виконати хірургічне втручання.

Основне завдання ад'ювантної терапії – дія на клінічно недиагностовані мікрометастази. Розроблено низку базових положень для призначення ад'ювантної терапії:

- чітке визначення стадії процесу та гістогенезу пухлини;
- ад'ювантну терапію доцільно проводити у разі пухлин, для лікування яких існують високоактивні препарати; лише тоді можна реально покращити прогноз і збільшити безрецидивний період та виживаність.

За способом введення хіміотерапію поділяють на: системну, регіонарну й локальну. Системна хіміотерапія допускає внутрішньовенне, пероральне,

внутрішньом'язове, підшкірне, ректальне, внутрішньопорожнинне введення хіміопрепаратів, локальна – у формі мазі на поверхнево розташовані пухлини. Регіонарною хіміотерапією називають такий вид лікування, у разі якого дія хіміопрепарату та його циркуляція в організмі хворого обмежуються одним анатомічним регіоном (внутрішньоартеріальне, ендолімфатичне, внутрішньопорожнинне, інтратуморальне, паратуморальне введення). Наприклад, у разі регіонарної перфузії кінцівок, печінки, пухлин голови та шиї тощо.

За характером і режимом проведення курсу хіміотерапію поділяють на монохіміотерапію та поєднану хіміотерапію. Частіше використовують поєднану, яка включає одночасне поєднання з 2-4 цитостатиків або гормонів. До схем поєднаної хіміотерапії включають препарати, які мають подібний спектр протипухлинної активності, але різні за механізмом дії на пухлинну клітину.

Характеристика протипухлинних засобів

Усі протипухлинні препарати за механізмом дії та хімічною будовою можна розподілити на алкілюючі сполуки, антиметаболіти, з'єднання з компонентом алкілюючої та антиметаболітної дії, протипухлинні антибіотики, препарати рослинного походження, ферменти, а за походженням – на синтетичні і природні. До синтетичних належать алкілюючі агенти й антиметаболіти. До продуктів природного походження включають антибіотики, речовини рослинного походження, ферменти й гормони. Але це умовна класифікація, тому що деякі препарати, віднесені до гормонів, насправді є їхніми синтетичними аналогами а механізм дії певних антибіотиків схожий на такий алкілюючих агентів тощо.

Хлоретиламіни (ембіхін, хлорамбуцил, мелфалан, сарколізин, допан, циклофосфамід, іфосфамід, мієлобромол, проспідію хлорид) та етиленіміни (іофосфамід, гексаметилмеламін, фторбензотеф, іміфос, фотрин) приєднуються до багатьох речовин шляхом реакції алкілювання, тобто заміщення атома водню будь-якої сполуки на алкільні групи. Визначальним є взаємодія з ДНК. У результаті порушення реплікації ДНК виникають мутації та загибель клітини. Ефіри дисульфових кислот (мієлосан) та тирозини (дакарбазин, прокарбазин) не мають фазоспецифічної дії. Похідні нітрозосечовини (BCNU, CCNU, ACNU, араноза, мюстофоран, стрептозотин, лізомустин) відрізняються від інших алкілюючих агентів відсутністю перехресної стійкості щодо інших препаратів цієї групи, ліофільністю і відтермінованим пригніченням функції кісткового мозку від 6 до 8 тижнів. Комплексні сполуки платини (цисплатин, карбоплатин, оксаліплатин) порушують синтез ДНК унаслідок руйнування всерединініткових та міжніткових зв'язків ДНК, а також унаслідок зв'язування із клітинними мембранами. Синтетичні препарати – Інгібітори рибонуклеозидредуктази (гідроксикарбамід) їхня протипухлинна активність, що ґрунтується на структурній або функціональній подібності їхніх метаболітів, які беруть участь у синтезі нуклеїнових кислот. У результаті включення в обмін пухлинної клітини антиметаболіти або порушують функцію ферментів, які беруть участь у синтезі нуклеїнових кислот, або включаються

в нуклеїнові кислоти, порушуючи їхній код, що веде до загибелі клітин. Найбільш активні у швидко зростаючих клітинах – фазоспецифічні.

Антиметаболіти – Антагоністи фолієвої кислоти або антифолати (метотрексат) інгібують фермент дигідрофолатредуктази, утворюючи з ним міцний комплекс, і тим самим блокують утворення з тетрагідрофолієвої, формілтетрагідрофолієвої кислот та інших похідних фолієвої кислоти – необхідних учасників синтезу пуринів, або тимідинової кислоти. Антагоністи піримідину (флуороурацил, тегафур, азацитидин, капєцитабін, цитозарабін, гемзар, УФТ (тегафур/урацил)) інгібують ферменти, необхідні для синтезу нуклеїнових кислот, і можуть включатися в ДНК і РНК. Інгібітори тимідилатсинтетази (томудекс) прямий інгібітор тимідилатсинтетази. Крім того, гальмування тимідилатсинтетази здійснюється продуктами метаболізму томудексу після поліглутамації. Ні томудекс, ні його метаболіти не інкорпуються в нуклеїнові кислоти. Антагоністи пурину (меркаптопурин, тіогуанін, флударабін) порушують синтез ДНК і РНК внаслідок зміни обміну пурину.

Протипухлинні антибіотики і близькі до них препарати – актиноміцини (дактиноміцин) протипухлинні антибіотики — продукти життєдіяльності грибів — пригнічують синтез нуклеїнових кислот, діючи на рівні ДНК-матриці. Утворюють із ДНК комплекси, що перешкоджають просуванню ферментів уздовж ДНК-матриці. Антрацендіони (мітоксантрон) синтетичні препарати, близькі до антрациклінів. Похідні аурелової кислоти (олівоміцин (із променистого гриба *Actinomyces olivoreticuli*), мітраміцин) за хімічним складом близькі до хромоміцину А, складаються з аглікону й моносахаридів. Механізм дії пов'язаний із пригніченням ДНК-залежного синтезу РНК. Антрацикліни (даунорубіцин (із гриба *Actinomyces coeruleorubidus*), доксорубіцин (*Streptomyces peucetius* var. *caesius*), епірубіцин, карміноміцин (антибіотик із променистого гриба *Actinomyces carminata*), акларубіцин, ідарубіцин) механізм їхньої дії зводиться до інтеркаляції та ковалентного зв'язування ДНК, гальмування топоізомерази II, формування вільних радикалів.

Флеоміцини (блеоміцин, блеоміцетин, пепломіцин) за хімічним складом – комплекс полісахаридів і моносахаридів. Механізм дії пов'язують з утворенням вільних радикалів та індукції пошкоджень ДНК. Інші антибіотики (брунеоміцин, мітоміцин) спричиняють зв'язування та пошкодження ДНК. Препарати рослинного походження (вінбластин, вінкрисин, віндезин, вінорелбін) та таксани (похідні тиса тихоокеанського) (паклітаксел, доцетаксел) інгібітори мітозу. Денатурація тубуліну; у разі взаємодії з препаратом розвивається деполіаризація тубуліну, що веде до зупинки мітозу й порушення клітинно-специфічних функцій лімфоцитів. Стимулюють полімеризацію клітинного білка тубуліну й перешкоджають його деполімеризації. Утворюється надлишок дефектних мікротрубочок, що веде до порушення процесу формування клітинного веретена й затримки клітин у G2- і M-фазах мітозу. Інгібітори топоізомерази I (топотекан, іринотекан) та інгібітори топоізомерази II (єтопозид, теніпозид) інгібітори топоізомераз ДНК. Блокада ферменту, який контролює реплікацію і транскрипцію ДНК. Блокують клітини у фазі G2, тобто

гальмують їхній вступ у мітоз. Ферментні препарати – аспарагіназа – клітини окремих пухлин не синтезують аспарагін та використовують аспарагін, що є в крові та лімфі. У разі введення аспарагінази відбувається тимчасове руйнування аспарагіну, і клітини, що його потребують, гинуть.

Методи хіміотерапії. Курсовий метод полягає в застосуванні препарату впродовж певного періоду і є найбільш поширеним, дає хороший терапевтичний ефект.

Підтримувальний метод лікування допускає тривале й безперервне застосування препарату зі зниженням дози.

Ускладнення під час хіміотерапії.

I. Ускладнення, пов'язані з токсичною (цитостатичною) дією препаратів:

- Місцево-подразнювальна (неспецифічна дія): токсичний дерматит, запальні інфільтрати й некрози підшкірної клітковини, флебіт, асептичний цистит і серозит (плеврит, перитоніт тощо).
- Системні, порівняно неспецифічні побічні ефекти: мієлодепресія, диспептичний синдром, ураження шкіри та її придатків, слизової оболонки, порушення репродуктивної функції.
- Системні, порівняно специфічні побічні дії: нейротоксична, гепатотоксична, панкреатотоксична, кардіотоксична дії, ураження легень, сечовидільної системи, системи згортання крові, зорового апарату, ендокринно-обмінні порушення, хромосомні порушення, тератогенні ефекти, канцерогенна дія (виникнення вторинних пухлин).

II. Ускладнення, пов'язані з імунним дисбалансом:

- Імунодепресивна дія: інтеркурентна бактеріальна, грибкова, вірусна і протозойна інфекції, загострення хронічної вогнищевої інфекції, прогресування пухлинного процесу.
- Алергічні реакції: алергічний дерматит, алергічний пульмоніт, загальні реакції анафілактичного типу.
- Аутоімунні реакції: лейкопенія, агранулоцитоз, тромбоцитопенія, гемолітична анемія, васкуліт.

III. Ускладнення, зумовлені непереносимістю цитостатика (вроджена гіперчутливість, ідіосинкразія):

- Будь-які (непередбачувані) ускладнення, але частіше за все пов'язані з основними цитотоксичними властивостями препарату (мієлодепресія, незалежна від дози та ін.).
- Парадоксальні й невластиві фармакологічній дії препаратів реакції (лихоманка та ін.).

IV. Ускладнення, спричинені взаємодією в організмі цитостатика з іншими ліками (у тому числі з іншими протипухлинними препаратами):

- Посилення властивих цитостатику побічних ефектів.
- Прояв невластивих цитостатику побічних ефектів внаслідок утворення нових метаболітів та інших механізмів.
- Посилення цитостатиком токсичності інших фармакотерапевтичних засобів.

Токсичність протипухлинної хіміотерапії оцінюють за шкалою:

- 0 ступінь – хворий практично здоровий, не пред'являє скарг;
1 ступінь – незначні зміни самопочуття і лабораторних показників, які не потребують втручання;
2 ступінь – помірні зміни самопочуття, які порушують життєдіяльність хворого, і зміни лабораторних даних, які потребують корекції;
3 ступінь – різкі порушення, які потребують перерви чи припинення хіміотерапії;
4 ступінь – небезпека для життя, яка потребує негайного скасування хіміотерапії.

За термінами виникнення всі ускладнення поділяються на безпосередні, найближчі, відстрочені та віддалені.

Безпосередні ускладнення (блювання, нудота, лікарська пропасниця, гіпотензивний синдром, різні види алергічних реакцій) спостерігаються в перші години після введення препарату.

Найближчі побічні ефекти (мієлодепресія, диспептичний синдром, неврологічні порушення, токсичні ураження сечовидільної системи, підшлункової залози, ураження легень, міокарда, імунодепресія) виявляються в процесі хіміотерапії частіше до кінця курсу лікування.

Ті ж реакції, але які проявляються до 6 тижнів після закінчення курсу лікування, називаються відстроченими. Незалежно від виду застосованого хіміопрепарату відстроченими зазвичай виявляються порушення функції печінки, міокарда, кісткового мозку.

До віддалених ускладнень відносять ті, які розвиваються пізніше 6–8 тиж після закінчення курсу (тератогенний, канцерогенний ефект).

Виникнення найближчих і відстрочених ускладнень може призвести до тимчасового припинення лікування, а іноді й до скасування останнього.

Найчастішими для більшості препаратів є ускладнення, пов'язані із цитотоксичним впливом на тканини з вираженою проліферативною активністю. Найпоширенішим ускладненням під час проведення поєднаної хіміотерапії є токсична лейкопенія.

Практично всі цитостатики, що застосовують у клініці, крім вінкристину, блеоміцину, аспарагінази і проспідію хлориду, у терапевтичних дозах пригнічують гемопоез, відрізняючись за переважною дією на той чи інший паросток кровотворення і ступенем цитопенії.

Під час введення цитостатика в дозі, що свідомо перевищує терапевтичну, або в разі індивідуальної підвищеної чутливості до нього пригнічення кровотворення також може мати місце. Ця дія цитостатиків реалізується як через прямі механізми – вплив на клітини-попередники гемопоезу, так і через непрямі – пошкодження строми кісткового мозку, взаємодія з ростовими чинниками. Наслідком пошкодження гемопоезу є зниження кількості ефекторних клітин у периферичній крові.

На сьогодні в клінічну практику ввійшла низка препаратів різного механізму дії, що направлено забезпечують переносимість цитостатиків.

Важливою проблемою хіміотерапії злоякісних пухлин є розвиток перехресної та множинної медикаментозної резистентності до цитостатиків.

Хіміотерапія протипоказана: вагітним, хворим у термінальній стадії захворювання і в стані кахексії, у разі вираженої легенево-серцевої недостатності, тяжких органічних уражень печінки та нирок із порушенням функції цих органів, декомпенсованого цукрового діабету, якщо є загроза крововиливу внаслідок розпаду пухлини, а також виражених алергічних реакцій на введення препаратів.

До абсолютних протипоказань до призначення медикаментозної терапії належать:

- тяжкий загальний стан хворого;
- пригнічення кровотворення;
- гнійні процеси та розпад пухлини;
- інфекційні захворювання;
- кровохаркання;
- інфаркт міокарда;
- гостре порушення мозкового кровообігу;
- виражена серцево-судинна недостатність;
- тяжке порушення функції печінки та нирок;
- тяжкий цукровий діабет.

Недооцінка цих чинників може не лише знизити ефективність лікування, але й завдати хворому шкоди. За наявності відносних протипоказань (частіше – хронічні супутні захворювання) протипухлинні препарати можуть призначатися поза стадією загострення на фоні лікування цих захворювань.

Таргетна терапія (від англ. target – мета, мішень) – новий метод терапії, який прицільно впливає на ключові причини патогенетичного зв'язку неопластичного процесу. Таргетна терапія – це лікування раку, під час якого застосовують лікарські засоби або інші речовини для виявлення та знищення ракових клітин, водночас наносячи незначні пошкодження нормальним клітинам організму. За такого лікування знищуються ракові клітини, препарат потрапляє всередину пухлинних клітин та робить їх відмінними від нормальних, здорових клітин. Кожен вид таргетної терапії працює по-різному, але всі змінюють ріст, поділ, репарацію ракових клітин чи їх взаємодію з іншими клітинами.

Мішенями для впливу таргетних препаратів є EGFR та VEGF (рецептори ангіогенезу); білки, які здійснюють проведення мітогенних сигналів від рецепторних молекул; апоптоз-контролюючі молекули. Тобто мішені таргетних препаратів – це власні білки організму, які беруть участь у процесах канцерогенезу і виявляють здатність пухлини до прогресії та метастазування.

Таргетна терапія використовується для стримування росту й поширення ракових клітин в організмі. Нормальні клітини мають проходити спеціальний процес, для того щоб трансформуватися в ракові та набувати здатності утворювати пухлину (цей процес називається канцерогенезом).

Канцерогенез – процес переродження клітини з нормальної в злоякісну.

Фаза ініціації – порушення генотипу нормальної клітини внаслідок накопичення мутацій як результату взаємодії спадкових та зовнішніх канцерогенних чинників (фізичних або хімічних канцерогенів, а також онкогенних вірусів). В основі розуміння механізму розвитку новоутворень

лежить геномна концепція канцерогенезу, суть якої полягає в тому, що одного генетичного пошкодження недостатньо для утворення пухлини (пухлина розвивається за наявності 3–6 генетичних ушкоджень). Ініціація є багатостадійним процесом, але першою ланкою вважається іморталізація – набуття здатності безмежно розмножуватися.

Фаза промоції – активація, перехід трансформованих клітин із латентного стану до проліферації з утворенням пухлинного вузла. Цьому процесу сприяють коканцерогени (промотори), які самі не спричиняють трансформацію здорової клітини в пухлинну, а просто стимулюють клітини до розмноження. Наприклад, такі гормони, як андрогени, стимулюють ріст раку передміхурової залози, естрогени – раку молочної залози й тіла матки. Різниця між канцерогеном (ініціатором) і коканцерогеном (промотором) умовна, багато канцерогенів (зокрема деякі компоненти тютюнового диму) є «повними», тобто спричиняють ініціацію та промоцію.

Фаза прогресії – стійкі якісні зміни генотипу та фенотипу пухлини, переважно в бік малігнізації, пов'язані з відбором найбільш життєздатних клітин і спонтанними мутаціями пухлинних клітин при зниженні в них активності репаративних ферментів. Прогресія здебільшого призводить до збільшення швидкості росту пухлини.

Канцерогенез характеризується двома протилежними за своїм характером процесами: структурним і функціональним пошкодженням та їхнім відновленням (репарацією). Обидві реакції відбуваються паралельно в процесі виникнення і поширення злоякісної пухлини. Зазначені процеси канцерогенезу схематично можна розмістити на трьох рівнях: клітинному, органному й цілого організму. Таргетна терапія порушує цей процес.

Механізм дії таргетних препаратів, що ґрунтується на особливостях рецепторної взаємодії в клітині. Рецептор EGFR складається з надмембранного, трансмембранного і внутрішньоклітинного (тирозинкіназного) компонентів. У результаті взаємодії чинників росту з лігандзв'язувальним доменом (надмембранним компонентом) запускається цілий каскад реакцій, кінцевою метою яких є транскрипція регуляторних генів, ініціація клітинного циклу, поділ клітин та їхній ріст. У злоякісній пухлині це знаменує стимулювання її росту, проліферації клітин, метастазування, ангіогенезу.

Препарати таргетної терапії зв'язуються з АТФ-зв'язувальним доменом внутрішньоклітинної (тирозинкіназної) частини EGFR, тим самим блокуючи подальший каскад реакцій, зумовлених активацією рецептора. У результаті пригнічується проліферація клітин пухлини, її ріст та інвазія в тканини, метастазування, ангіогенез, посилюється апоптоз і підвищується чутливість клітин пухлини до цитостатичних дій. Деякі види таргетної терапії блокують певні протеїни, або ензими, які провокують ріст ракових клітин. Це блокування може стримати рак від поширення та росту. Тому навіть якщо пухлина не зменшиться, зміниться характер її росту. Це може дати шанс для кращої роботи хіміотерапії, допомогти людям прожити довше, навіть без застосування інших лікарських засобів. Ці ліки можуть називатися *small-molecule drugs*, інгібітори трансдукції, або інгібітори ензиму.

Є таргетна терапія, що змінює протеїни всередині ракових клітин і спричинює смерть цих клітин (апоптоз). Як уже відомо, процес проліферації будь-якої клітини починається з передачі ростового (мітогенного) сигналу трансмембранними рецепторами на білки-трансфери (Ras-білки). Нормальна клітина не може проліферувати за відсутності зовнішніх сигналів (гормонів, цитокінів тощо), джерелом яких є клітини певного типу. На відміну від них, ракові клітини здатні самостійно синтезувати чинники росту, на які вони самі відповідають. Водночас відзначається гіперекскреція рецепторів клітинної поверхні, які передають ростові сигнали всередину клітини. Одним із ключових рецепторів передачі проліферативних сигналів є EGFR. Він має екстрацелюлярну частину, яка з'єднується з чинником росту або іншим лігандом, а також трансмембранну та інтрацелюлярну. Блокування передачі проліферативного сигналу призводить до зупинки клітинного циклу та апоптозу пухлинної клітини.

Іншою мішенню таргетної терапії є неоангіогенез, який супроводжує прогресування пухлини. Як уже відомо, прогресування пухлини неможливе без її васкуляризації. У момент васкулярної фази неопластичного процесу відзначається швидкий ріст і метастазування пухлини. Ангіогенна активність у пухлині зумовлена складним балансом між індукторами (ростові чинники, ангіогенін, інтерлейкіни, простагландини, естрогени тощо) та інгібіторами (p53, Rb, інтерферони, інгібітори матриксних металопротеїназ та ін.). Найбільш вивченим індуктором ангіогенезу є VEGF. Інгібітори ангіогенезу зупиняють кровопостачання пухлини, тому вона не росте.

Таргетна терапія не пошкоджує кістковий мозок чи клітини крові, як це робить більшість стандартних хіміопрепаратів. Її особливістю є не цитотоксична, а переважно цитостатична дія; тому доцільне їхнє поєднання із традиційними засобами хіміотерапії. Вона завжди допомагає посилити ефект основного лікування. Але необхідно пам'ятати, що це лікування не є ідеальним і в серії випадків може давати низку ускладнень.

Засоби для таргетної терапії мають певні побічні ефекти, але вони значно відрізняються від таких у традиційних хіміопрепаратів. По-перше, ці ефекти менш виражені, вони рідко загрожують життю хворих, як це часто буває у разі застосування «старих» хіміопрепаратів. По-друге, вони частіше пов'язані не з токсичністю препарату, а зі впливом на «свою» мішень. Так, препарати, що блокують EGFR, часто спричиняють висипання на шкірі, зумовлене впливом на здоровий епідерміс. Іншим побічним ефектом може бути перфорація внутрішніх органів за наявності схильності до такої.

Нині дозволеними до застосування в клініці є 4 різні за своєю будовою класи таргетних препаратів:

1. Химерні або гуманізовані моноклональні антитіла, які специфічно зв'язуються з молекулами трансмембранних антигенів (життєзабезпечуючих клітину рецепторів чинників росту), які експресують на поверхні злоякісних клітин.

2. Препарати з малих синтетичних молекул, на відміну від моноклональних антитіл, які проникають всередину клітини та блокують внутрішньоклітинний тирозинкіназний домен рецептора чинника росту.

3. Антисмислові нуклеотиди (лікувальні препарати із синтетичних відрізків ДНК), які зв'язуються з мРНК і які є комплементарними до Bcl2-білка мРНК.

4. Природні з'єднання, що інгібують матриксні металопротеїнази.

Малі молекули-інгібітори тирозинкіназ:

- Іматиніб. BCR-ABL, c-kit, PDGF. Це один із перших таргетних препаратів для лікування раку. Він використовується для лікування гастроінтестинальних стромальних пухлин (чи GIST, у рідкісних випадках – рак гастроінтестинального тракту) і деякі види лейкемії.
- Гефатиніб. Застосовується під час лікування раку легені. Він зупиняє EGFR.
- Ерлотиніб також діє на EGFR.
- Сунітиніб. Цей інгібітор ензиму застосовують у лікуванні пацієнтів із раком нирки та гастроінтестинальних стромальних пухлин (чи GIST, у рідкісних випадках – раку гастроінтестинального тракту). Це тип VEGF1 і 2, KIT, PDGFR альфа- і бета-рецепторів інгібіторів, що блокують тирозинкіназу, що запобігає формуванню кровопостачання пухлини, перешкоджаючи її росту та поширенню.
- Бортезоміб. Цей інгібітор можна застосовувати в лікуванні в разі мієломи, яка не реагує на інше лікування. Бортезоміб – інгібітор протеаз (комплексу ензимів, що допомагають знищити протеїни, яких клітина більше не потребує). Деякі із цих протеїнів допомагають регулювати ріст і функціонування клітини. Бортезоміб інгібує хімотрипсиноподібну дію протеасоми, спричиняє заторможення протеолізу та призводить до апоптозу.
- Антисмислові нуклеотиди: облімерсен.
- Ретиноїди: третиноїн (ATRA – трансретиноева кислота).

Моноклональні антитіла:

- Алемтузумаб – специфічно зв'язується з глікопротеїном CD52, що експресується на поверхні нормальних та малігнізованих В- та Т-лімфоцитів крові. Застосовується у хворих на хронічний лімфолейкоз.
- Цетуксимаб. Блокує екстрацелюлярну частину EGFR. Він є рекомбінантним моноклональним антитілом. Отримано виражений протипухлинний ефект у лікуванні метастатичного колоректального раку при одночасному застосуванні цетуксимабу, іринотекану, флуороурацилу і фолієвої кислоти. У комбінації із цисплатиною цетуксимаб продемонстрував високу протипухлинну активність за недрібноклітинного раку легені, а з гемцитабіном – за пухлин підшлункової залози.
- Гемтузумаб озогаміцин – специфічний до CD33-глікопротеїну адгезії, що експресується на поверхні клітин мієлоцитарного ряду. Застосовується в терапії гострого мієлобластного лейкозу.

- Ритуксимаб – моноклональне антитіло до антигену CD20. Застосовується для лікування пацієнтів із дифузними В-крупноклітинними лімфомами.
- Трастузумаб – моноклональне антитіло до HER2/neu – одного із сімейства тирозинкіназних рецепторів. Блокування HER2/neu може уповільнити або зупинити ріст пухлини, що стимулюється EGFR. Застосування трастузумабу передбачає попередню оцінку чутливості до цього виду лікування шляхом імуногістохімічного визначення експресії HER2/neu у тканині пухлини.
- Бевацизумаб – моноклональне рекомбінантне гуманізоване химерне антитіло до VEGF. Нейтралізуючи цей чинник, препарат блокує утворення нових кровоносних судин у пухлинній тканині, запобігаючи подальшій прогресії, інвазії та гематогенному метастазуванню. Також знижує проникність пухлинних судин та інтерстиціальний набряк, що покращує кровопостачання і транспортування в пухлинну тканину інших антибластомних засобів.
- Ерлотиніб – єдиний інгібітор HER1/EGFR, для якого підтверджено значне покращання виживаності хворих на недрібноклітинний рак легені у разі застосування в другій лінії хіміотерапії.

Генна терапія

Цей вид терапії включає переміщення генетичного матеріалу і його подальшу експресію до пухлинних клітин. Р. Teillac (2001) повідомляє про 4 напрями стратегії генної терапії:

1. Корекція – використання вірусних і невірусних векторів для введення в клітини передміхурової залози виправлених варіантів пошкоджених генів.
2. Суїцид-індукція апоптозу в дефектних клітинах.
3. Застосування антисмислових транскрипторів – блокада експресії аномальних генів.
4. Імуномодуляція – стимуляція імунної системи для знищення злоякісних клітин.

Перенос ДНК у клітині для лікування раку – розділ практичної онкології, що стрімко розвивається.

Генна терапія може бути циторедуктивною або коригувальною. Циторедуктивна генна терапія розрахована на посилення імунної відповіді під час використання генно-модифікованих пухлинних вакцин або тканинноспецифічних клітинних токсинів. Генно-модифіковані пухлинні вакцини виготовляють методом переносу гена імуностимулюючих цитокінів у ракові клітини, які отримують під час хірургічного видалення з подальшим поширенням та реінфузією їх хворому – пухлиноносієм клітин для запобігання подальшого росту пухлини. Вакцина активує імунні медіаторні клітини, які циркулюють і руйнують чи гальмують ріст віддалених метастазів.

На завершальній стадії дослідження знаходяться хімічні з'єднання флавопіридол і деякі віруси (AdP53, ONIX-015), які вибірково порушують транскрипцію і проліферацію пухлинних клітин із подальшою їхньою загибеллю.

Нині ще приблизно 400 таргетних препаратів перебувають на стадії клінічних досліджень I и II фази. Це з кожним роком дає більше підстав сподіватися пацієнтам і лікарям на підвищення термінів виживаності хворих із занедбанними пухлинами, на цілковите виліковування пацієнтів із місцево-поширеними пухлинами, а також на появу таргетних препаратів для профілактики раку.

Гормонотерапія

Вивчення ролі гормональних чинників у розвитку злоякісних пухлин показало, що є можливість лікувального впливу за допомогою гормональної терапії. Злоякісні пухлини можуть розвиватися безпосередньо в ендокринних органах. Крім того, встановлено, що в деяких органах і тканинах, які не володіють ендокринною секрецією, є гормональні рецептори, за допомогою яких гормони діють на ці органи. Такі рецептори виявлено в молочній залозі, яєчниках, матці, передміхуровій залозі та ін. Відомий також факт ектопічного гормоноутворення – продукції гормоноподібних речовин у пухлинній тканині органів, нормальні клітини яких не є ендокринними.

На сьогодні є методи імуногістохімічного та імуноцитохімічного визначення наявності гормональних рецепторів та їх кількості. Дані про «гормональний статус» дають можливість обґрунтовувати показання до гормональної терапії. Це особливо важливо тому, що об'єктивна оцінка ефективності гормональної терапії проводиться після тривалого лікування. Сучасні підходи до гормональної терапії пухлин включають кілька основних напрямків:

- зниження рівня гормонів, що стимулюють ріст пухлини (безпосередній вплив на ендокринні залози або шляхом регулювання їх системи);
- блокування стимулюючої дії гормонів на клітини пухлини (вплив на клітини-мішені);
- підвищення чутливості клітин пухлини до цитостатиків та застосування гормонів як носіїв хімотерапевтичних препаратів.

Виділяють гормоноактивні та гормонозалежні пухлини.

Гормоноактивні пухлини продукують різні гормони.

Гормонозалежні – пухлини, які під впливом гормональної терапії піддаються зворотному розвитку. Усі гормони можуть діяти на пухлинну клітину, якщо в її мембрані є рецептори, з якими взаємодіє цей гормон. До пухлин, які найбільше піддаються гормональній терапії, належать: рак молочної залози, передміхурової залози, яєчника, сім'яників, хоріоепітеліома.

Розрізняють аблятивну та медикаментозну гормональну терапію. До аблятивної належать: оваріоектомія, орхіектомія, адреналектомія, гіпофізектомія. Медикаментозна гормональна терапія включає: естрогени, андрогени, прогестини, інгібітори пролактину (бромокриптин, каберголін), антагоністи гонадотропін-рилізінг чинників гіпоталамуса (лейпрорелін, гозерелін), антиестрогени (тамоксифен, тореміфен), інгібітори ароматази (екземестан, летрозол), гормони щитоподібної залози, інсулін, глюкокортикоїди.

До протипоказань до призначення гормональної терапії належать:

- інфаркт міокарда;
- гостре порушення мозкового кровообігу;

- виражена серцево-судинна недостатність;
- тромбофлебіт;
- тяжке порушення функції печінки та нирок;
- цукровий діабет у стадії декомпенсації.

Побічні ефекти гормональної терапії відрізняються залежно від конкретного препарату або виду терапії, хоча є загальні характерні побічні ефекти. Ці ефекти можуть бути різними за своїми проявами: від короткочасних та незначних, до помірних, виражених і доволі тяжких.

Серед побічних ефектів гормональної терапії виділяють:

- ускладнення з боку серцево-судинної системи (гіпертензійний синдром; розвиток катаракти, підвищення ризику інсульту);
- ускладнення з боку системи згортання крові (гіперкоагуляційний синдром, тромбоемболія);
- гормональні порушення (збільшення маси тіла чи набряклість; кушингоїдні симптоми, ранній початок менопаузи, приливи жару, безпліддя, зниження потенції, зміни настрою, депресія, остеопороз, пітливість);
- пригнічення імунітету (розвиток вторинних пухлин — рак ендометрія; рак печінки; алергічні, аутоімунні реакції);
- ускладнення з боку шлунково-кишкового тракту (біль у шлунку, нудота та блювання);
- загальноінтоксикаційний синдром (головний біль, слабкість, втомлюваність).

Контрольні питання:

1. Структура онкологічного діагнозу.
2. Клінічні методи дослідження онкохворих тварин.
3. Чи достатнім буде проведення клінічного огляду тварини з підозрою на новоутворення для постановки остаточного діагнозу?
4. Які існують методи діагностики новоутворень?
5. Яку інформацію отримують під час збору анамнезу?
6. Що встановлюють на підставі проведеного клінічного огляду тварини з підозрою на новоутворення?
7. З якою метою використовують інструментальні методи діагностики, які вони бувають?
8. Для чого використовують ендоскопічну біопсію, яка вона буває?
9. Хірургічне лікування тварин зі злоякісною пухлиною, загальні принципи підготовки до операції, особливості післяопераційного догляду.
10. Променева терапія, особливості застосування; променеві реакції, їхнє запобігання та лікування.
11. Хіміотерапія – особливості введення препаратів, побічна дія та допомога під час неї.
12. Гормонотерапія – побічна дія гормонотерапії, допомога під час неї.
13. Симптоматичне лікування онкохворих тварин.

РОЗДІЛ 4.

СПЕЦІАЛЬНА ОНКОЛОГІЯ

Пухлини шкіри і м'яких тканин - група пухлин, що найбільш часто трапляються в собак. Переважають доброякісні новоутворення, які складають 50–70 % всіх доброякісних пухлин собак. Злоякісні пухлини трапляються у 2-3 рази рідше (15–20% всіх видів злоякісних пухлин) (1). У котів пухлини шкіри займають друге місце в структурі онкологічних захворювань, і в 50–65 % випадків вони мають злоякісний характер.

Класифікація пухлин шкіри і м'яких тканин складна. Залежно від гістогенезу вони розподіляються на 4 основні групи:

Пухлини епітеліальної тканини. Найбільш часто серед них трапляються в собак папіломи й базаліоми, а в котів – базаліоми.

Пухлини мезенхімального походження. Розподіляються на пухлини фіброзної, нервової, жирової, м'язової, синовіальної тканини, судинного походження та міксому. У собак частіше трапляються фіброми та фібросаркоми, лейоміоми, гемангіоми, злоякісна фіброзна гістіоцитома. У котів переважає фібросаркома, яка часто асоційована з вірусом фібросаркоми котятчих.

Меланома.

Круглоклітинні пухлини (гістіоцитома, мастоцитома, венерична саркома та плазмоцитома).

Пухлини епітеліальної тканини. Папілома. Одна з найбільш частих доброякісних пухлин собак. Залежно від локалізації розрізняють папіломи слизової оболонки ротової порожнини та папіломи шкіри. Останні частіше локалізуються в ділянці повік, губ, анального отвору, рідше в інших частинах тіла. З клітин папілом слизових оболонок собак у 1964 році L.V. Crawford і E.M. Crawford був виділений ДНК-вмісний вірус, який належить до роду Papillomavirus, представники якого спричиняють виникнення контагіозних бородавок у людини, папілому кроликів (вірус папіломи Шоупа). Припускається вірусна етіологія папіломи шкіри собак, однак поки визначити вірус не вдалося. Уражаються всі породи. Середній вік тварин із папіломою порожнини рота – 2–3 роки, шкіри – 3–4 роки. Ураження частіше множинні. Пухлина підіймається над поверхнею шкіри, має ніжку. Іноді її поверхня горбкувата, нагадує цвітну капустину. Нерідко вкривається виразками. За цитологічного дослідження в препараті цитолог знаходить пласти клітин верхніх шарів зроговілого епітелію (рис. 4.1). Лікування хірургічне. Прогноз сприятливий.

Базаліома. Займає одне з перших місць за частотою серед злоякісних пухлин шкіри і м'яких тканин. Частота трохи вище в котів (до 26 %), ніж у собак (4–12 % серед усіх пухлин шкіри). Етіологія невідома. Дискутується про можливість участі вірусу папіломи собак, значна роль відводиться прямому мутагенному впливу сонячного випромінювання.

Вражаються всі породи. Частота виникнення зростає з віком тварини, досягаючи піку в собак у віці 6–9 років, а в котів – у віці 10–11 років.

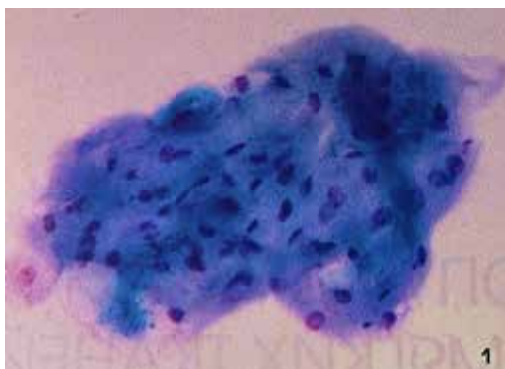


Рисунок 4.1 Папілома шкіри.

Пласт ороговілих клітин верхніх шарів епітелію.
Забарвлення за Папенгеймом x400

Пухлина зазвичай поодинокі, частіше локалізується на шкірі голови, шиї або верхніх кінцівок тварини, має вигляд папули, мокнучої папули, пігментного ураження, виразки. Інфільтративний ріст зазвичай відсутній. Метастазування не є характерним, однак пухлина має схильність до розвитку рецидивів.

За цитологічного дослідження мазків-відбитків виявляються скупчення, які складаються з круглих клітин невеликого розміру з вузьким колом цитоплазми. Клітини розміщуються щільно, іноді налягають одна на одну. Оскільки часто на периферії комплексу в клітин один бік ядра більш вузький, ніж другий, складається враження віялоподібного оточення. У товщі скупчення клітини зазвичай мають полігональну форму. Ядра дещо варіюють за розміром, структура хроматину ніжна, ядерця зазвичай не виявляються. Цитоплазма клітин має еліпсоїдну або кубічну форму, з невеликою перинуклеарною зоною. Мітотичні фігури трапляються рідко в собак, але досить часто – у пунктаті пухлин котів (рис. 4.2). Лікування хірургічне. За пухлин невеликого розміру (менш за 1 см) застосовують кріохірургічне втручання. Прогноз сприятливий.

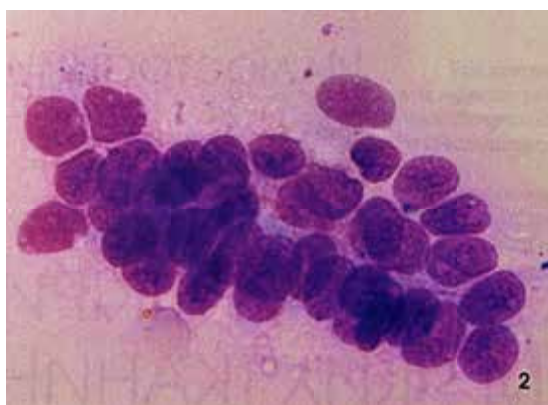


Рисунок 4.2 Базаліома шкіри.

Скупчення округлих епітеліальних клітин невеликого розміру з «ущільненими» ядрами. За Папенгеймом x900

Плоскоклітинний рак шкіри. Складає 3–4 % від усіх пухлин собак і біля 15 % пухлин шкіри котів. Чинником ризику є вплив сонячної радіації. У зв'язку з цим захворювання дещо частіше виявляється у тварин короткошерстих порід, або безшерстних, мають білий окрас. У патогенезі захворювання собак також

важлива роль відводиться вірусу папіломи. Імуногістохімічним дослідженням у біопатах пухлин у 27 % обстежених тварин виявлено вірусні білки. Середній вік собак, що захворіли, – 8 років, у разі знаходження в тканині пухлини вірусу папіломи – 11 років. Середній вік захворілих котів – 12 років.

Найчастіше вражаються слизові оболонки ротової і носової порожнини, шкіра повік, голови та шиї. На тулубі пухлина зазвичай локалізується в ділянках, які не містять волосяного покриву. Пухлина являє собою щільну папулу, яка піднімається над поверхнею шкіри, легко кровоточить, рано вкривається виразками. Іноді пухлина локалізується в глибоких шарах шкіри, потім інфільтрує шкіру і врешті-решт призводить до утворення глибокої виразки.

Ураження може бути поодиноким, однак іноді трапляються і чисельні вогнища. Метастази в регіонарні лімфатичні вузли на час встановлення діагнозу виявляються, за даними А. С. Strafuss, у 6,25 % випадків. Віддалене метастазування не є характерним, хоча в деяких випадках були виявлені метастази в легені й кістки. Цитологічні препарати багаті клітинними елементами. Здебільшого це клітини пухлини, які мають усі цитоморфологічні ознаки злоякісності. Вони розміщуються пластами і групами. Патогномонічна ознака - розміщення клітин у формі концентричних утворень, які отримали назву цибулини або "ракової перлини" (рис. 4.3а, 4.3б, 4.3с). Однак у цитологічному препараті вони присутні не завжди.

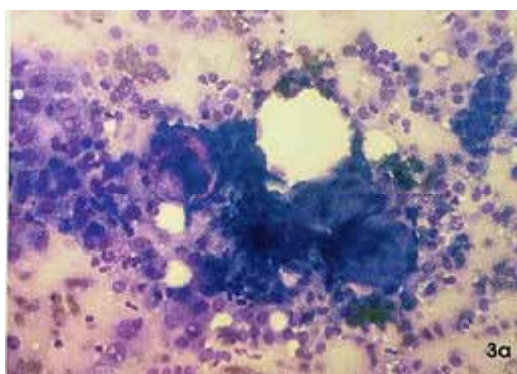


Рисунок 4.3а Плоскоклітинний рак шкіри «Ракова перлина».
Забарвлення за Папенгеймом x400

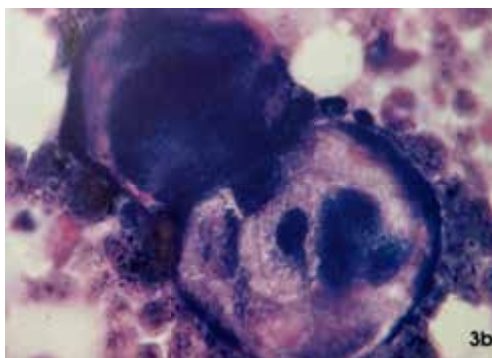


Рисунок 4.3б. Плоскоклітинний рак шкіри «Ракова перлина»
Забарвлення за Папенгеймом x900

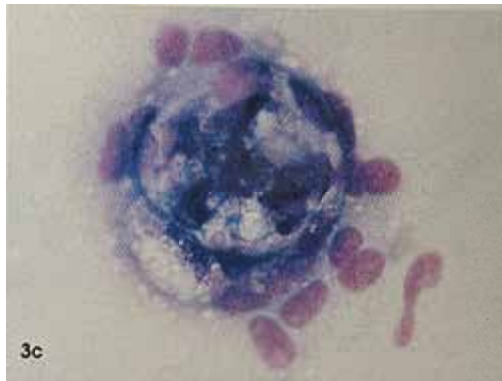


Рисунок 4.3с. Плоскоклітинний рак шкіри «Ракова перлина»
Забарвлення за Папенгеймом x900

Розмір клітин зазвичай великий, ядерно-цитоплазматичне співвідношення порівняно високе, ядро має ніжну структуру хроматину, можлива присутність ядерець. Цитоплазма світло-сірого кольору, гомогенна, не містить гранул, однак у ній можна виявити залишки інших клітин – частіше за все нейтрофільних лейкоцитів. Зазначені ознаки – присутність "перлин", явища канібалізму, кератинізація цитоплазми частини клітин (щільна, мовби склоподібна) без ознак секреторної активності, – вказують на плоскоклітинне диференціювання клітин пухлини.

До епітеліальних також належать пухлини, які виникають із придатків шкіри – потових і сальних залоз.

Пухлини потових залоз. Пухлини потових залоз у собак складають 2–3 % всіх новоутворень шкіри. У котів вони трапляються частіше – до 13 % серед усіх пухлин шкіри. Здебільшого вони мають злоякісний характер. Етіологічні чинники невідомі.

Хворіють тварини обох статей у від 6 років і старше, серел собак, дещо частіше тварини породи golden retrievers. Пухлина зазвичай має форму ізольованого підшкірного вузла, який може виявлятися у будь-якій частині тіла (але частіше в ділянці голови та шиї), іноді - як мокнуча екзема шкіри. У 20 % тварин на час діагнозу виявлено втягування в процес лімфатичних вузлів. Віддалені метастази нетипові.

За цитологічного дослідження опорним моментом є виявлення клітин у стані секреції. Раніше вважали, що процес секреції в клітинах потових залоз супроводжується втратою частини цитоплазми (апокринний тип), однак нині його розглядають як мерокриновий (вихід секрету через поверхневу мембрану без порушення її цілісності у формі оточених мембраною пухирців). Клітини пухлини дрібного й середнього розмірів, розміщуються розрізнено й у залозистоподібних комплексах. Цитоплазма достатньо велика, значно варіює за формою і забарвленням: в одних клітинах різко базofilьна, в інших – вакуолізована, дрібнопіниста, у деяких може бути зовсім відсутньою. У препараті виявляється секрет у формі округлих та витягнутих скупчень гомогенної, забарвленої в рожевий колір, проміжної речовини. Ядра в одних клітинах пікнотичні, в інших мають більш ніжну структуру хроматину з наявністю одного-двох ядерець (рис. 4.4а, 4.4б).

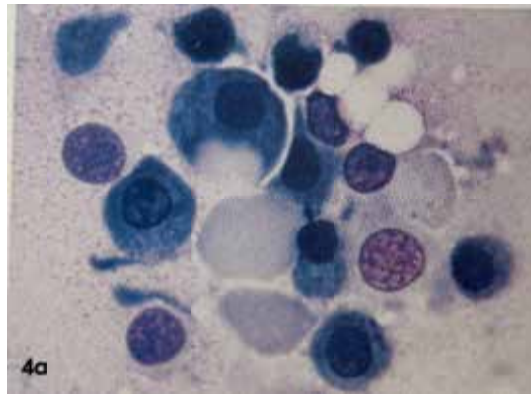


Рисунок 4.4а Рак потових залоз.

Клітини у стані секреції, значна варіація розмірів та забарвлення цитоплазми, ядер присутність позаклітинного секрету.

За Папенгеймом x900.

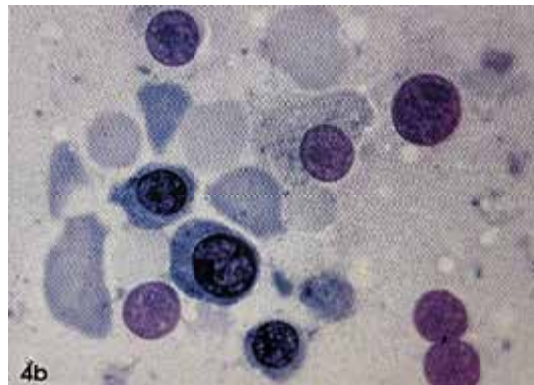


Рисунок 4.4b Рак потових залоз.

Клітини у стані секреції, значна варіація розмірів та забарвлення цитоплазми, ядер, присутність позаклітинного секрету. *За Папенгеймом x900*

Пухлини сальних залоз. Пухлини сальних залоз трапляються в собак достатньо часто (до 5–8 % всіх виявлених пухлин), трохи рідше в котів (2–4 %). Можливі етіологічні чинники не досліджені. Середній вік уражених собак 9–9,5 років, дещо частіше хворіють самки (56,1 %) і собаки дрібних порід (мініатюрні шнапси, пуделі, гончі, коккер-спаніелі). Найчастіше вражаються параанальні залози (65 % обстежених тварин із пухлинами сальних залоз за даними R. Halouzka і M. Nevole, потім сальні залози шкіри живота, грудної клітини й нижніх кінцівок, а також повік (різновид сальних залоз – мейбомієві залози). Як правило трапляються доброякісні новоутворення – аденоми, значно рідше – аденокарциноми. У котів найчастіше вражаються сальні залози, що локалізовані в ділянці шкіри голови, значно рідше - параанальні залози. Дещо частіше хворіють самці.

Клінічна картина залежить від локалізації процесу та ступеня його злоякісності. Ураження параанальних залоз і залоз зовнішнього слухового проходу описано у відповідних розділах.

За локалізації аденоми сальних залоз у ділянці голови, тулуба й кінцівок зазвичай виявляється поодинокі пухлина, яка нагадує цвітну капустину або бородавку. Вона може мати невелику ніжку. Під час розтину пухлина зазвичай

жовтуватого кольору, інкапсульована, іноді містить невеликі кістозні порожнини, які утворюються в результаті розпаду зрілих сальних клітин.

У випадку аденокарциноми можливий інфільтративний ріст, утворення виразок на місці первинного вузла. Однак навіть за злоякісного характеру процесу його клінічний перебіг порівняно сприятливий, ураження лімфатичних вузлів і віддалені метастази не характерні, лише у деяких тварин можливий місцевий рецидив пухлини після її видалення.

За цитологічного дослідження препаратів аденом сальних залоз знаходять скупчення великих клітин із пікнотичним ядром і світлою пінистою цитоплазмою. Вона пов'язана з наявністю в цитоплазмі великої кількості вакуолей різного розміру, у яких за допомогою цитохімічних реакцій виявляються ліліди. Ядро розташоване в центрі клітини або зміщене до периферії. Водночас можна виявити й більш дрібні клітини з вузьким ободком пінистої цитоплазми і порівняно укрупненим ядром.

Типовою є наявність великої кількості капілярів. Клітинність препаратів помірна (рис. 4.5). За аденокарциноми клітинні елементи пухлини мають цитоморфологічні ознаки злоякісності.

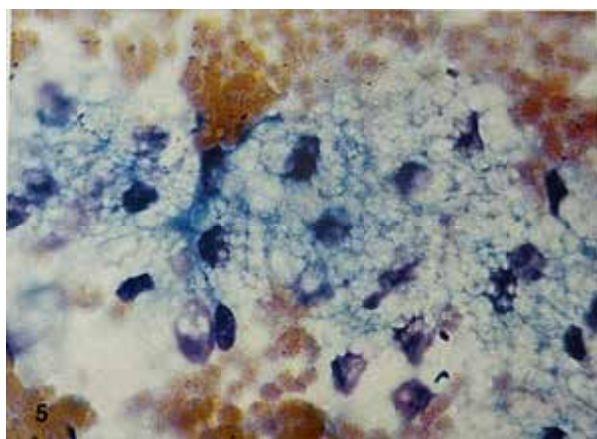


Рисунок 4.5 Аденома сальної залози

Скупчення пінистих клітин з пікнотичним ядром. *За Папенгеймом x 900*

Принципи лікування злоякісних пухлин шкіри епітеліального походження

Хірургічне видалення пухлини залишається основним методом лікування, його іноді доповнює променева терапія. У разі локалізованого процесу можлива кріодеструкція пухлинної тканини. Розроблено також метод гіпертермії для лікування пухлин шкіри, ефективність якого забезпечує прогрівання тканини пухлини за 43,5 °С упродовж 1 години.

Системна хіміотерапія застосовується рідко, лише у випадках генералізації процесу. У таких випадках використовують мітоксантрон, доксорубіцин, циклофосфан, блеоміцин, вінкрістин, 5-фторурацил, цисплатин (два останніх препарати не застосовуються в котятих через високу токсичність).

Часто розрахунок дози для введення хворій тварині проводять на м² поверхні тіла тварини. Для цього у ветеринарії використовують спеціальні таблиці співвідношення маси тіла тварини й поверхні тіла. Зазвичай використовують такі співвідношення: 1 кг ваги відповідає 0,1 м² поверхні тіла;

10 кг – 0,46 м²; 20 кг – 0,74 м². 30 кг – 0,96 м², 40 кг – 1,17 м²; 50 кг – 1,35 м². Циклофосфан застосовують у дозі 150-450 мг/к ваги внутрішньовенно. Типові ускладнення - мієлосупресія, алопеція (у собак), геморагічний цистит (у тварин обох видів). Циклофосфан зазвичай призначають у комбінації з доксорубіцином. Середня доза останнього – 10 мг/м² раз на тиждень внутрішньовенно (або 30 мг/м² раз у 3 тижні).

Під час застосування доксорубіцину можливе виникнення лейкопенії, алопеції, кардіоміопатії. Крім того, через швидке виділення гістаміну іноді розвивається гостра реакція безпосередньо після введення препарату, яка проявляється свербінням, набряком гортані, появою блювоти, кривавого проносу.

Типова схема упід час лікування плоскоклітинного раку шкіри тварин: призначення доксорубіцину (20–30 мг/м²) в 1 день 28-денного циклу, циклофосфану (200 мг/кг ваги) на 15 день і вінкрістину (0,5 мг/м², внутрішньовенно) на 8, 15 і 22 день циклу.

Мітоксантрон, аналог доксорубіцину, зберігає протипухлинну активність останнього, але водночас не має деяких його недоліків передусім розвитку гострої гістамінасоційованої реакції. Зазвичай його призначають внутрішньовенно в дозі 6 мг/м² раз у 3 тижні.

5-фторурацил спричиняє низку важких ускладнень у тварин – явища мієлосупресії, ураження шлунково-кишкового тракту (блювота, пронос, анорексія), розвиток стоматиту (прямий доказ до припинення терапії), алопецію, появу висипу. На відміну від людей, у тварин часто спостерігаються явища некротоксичності у вигляді тремору, атаксії, судом. У лікуванні пухлин собак його призначають внутрішньовенно, зазвичай у дозі 150 мг/м² через день, 3–5 введень.

Похідні цисплатини (цисплатин) застосовують тільки в собак, оскільки для котів хіміопрепарати цієї групи високотоксичні і спричиняють васкуліт і легенеvu кровотечу. Застосування його в собак найбільш серйозними ускладненнями є зміни з боку нирок, мієлосупресія (нефротоксичність препарату знижується за умови введення його в другій половині дня). Цисплатин призначають у дозі 50–70 мг/м² внутрішньовенно 1 раз у 3 тижні.

Блеоміцин виявився високоефективним у лікуванні пухлин шкіри дрібних свійських тварин, практично не спричиняючи супресії кістковомозкового кровотворення і негативних явищ із боку шлунково-кишкового тракту. Однак, достатньо частим ускладненням за його застосування є розвиток інтерстиціальної пневмонії з подальшим легневим фіброзом. З огляду на це найчастіше він вводиться безпосередньо в пухлинне вогнище або в рану після видалення пухлини.

Також застосовують місцеві щоденні (або через день) аплікації емульсії 5-фторурацилу, 0,5 % колхамінової і 30 % проспідинової мазей.

Крім того, застосовують уведення в тканину пухлини геля-імплантату, який містить колаген, епінефрін і цитостатичний препарат. Очищений, стерильний і апірогенний колаген великої рогатої худоби виступає носієм хіміопрепарату; адреноміметик епінефрін (адреналіну гідрохлорид) звужує

судины й перешкоджає поширенню хіміопрепарату за межі вогнища пухлини. У комплексі досягається тривале, поступове надходження протипухлинних засобів безпосередньо в тканину пухлини, де спостерігається їхня максимальна концентрація, з одночасним значним обмеженням системного впливу цитостатика.

Kitchell В. К. і співавт. для лікування базаліоми і плоскоклітинного раку шкіри собак застосували суміш у складі: колаген (20 мг/мл), епінефрін (0,1 мг/мл), 5-фторурацил (30 мг/мл) або цисплатин (3,3 мг/мл). Гель вводили тричі, з періодичністю 1 раз на тиждень. У всіх 13 тварин, які отримали таке лікування, відмічений позитивний ефект у формі повної або часткової регресії вогнища пухлини, причому в 7 тварин спостерігалась повна ремісія захворювання.

Пухлини мезенхімального походження

Класифікація пухлин мезенхімального походження – одне з найскладніших питань патогістології і онкології. Вони виникають із клітин, похідних мезодерми, яка в ембріогенезі відрізняється здатністю диференціюватися в різних напрямках. Тому внаслідок злоякісної трансформації клітини такої пухлини здатні зберігати риси як власне вихідних клітин, нагадуючи ембріональні клітини мезодерми на різних етапах її розвитку. В основі класифікації пухлин м'яких тканин лежать 3 основних принципи: гістогенез новоутворення, характер росту клітин (доброякісна чи злоякісна пухлина) та ступінь злоякісності (для злоякісних новоутворень).

Пухлини фіброзної тканини

У котячих пухлини фіброзної тканини трапляються досить часто, загалом складають 24–33 % серед усіх пухлин шкіри. За частотою виникнення аналогічних пухлин собаки займають друге місце серед свійських тварин. Переважно хворіють тварини 9–12 років, зі співвідношенням самців та самок 1,4 : 1. Улюблене місце локалізації – ротова порожнина, шкіра, підшкірна клітковина. Частота ураження м'яких тканин така: передні кінцівки, тулуб, грудна клітка і шия, ділянка живота, задні кінцівки, голова. Частіше трапляються пухлини злоякісного походження (фібросаркоми), ніж доброякісні: до 75 % у котів і до 60 % серед собак.

Серед доброякісних виділяють нодулярний фасціїт; різні види фібром (тверда, м'яка, дерматофіброма, еластофіброма), кілька видів фіброматозу.

Доброякісні пухлини – щільний вузол (або декілька у випадку фіброматозу), який обмежений капсулою, зазвичай зв'язаний із фасцією, апоневрозом, або розташований у товщині м'язів. Ріст поступовий, у результаті якого пухлина може досягати значних розмірів. За цитологічного дослідження виявляються в різному співвідношенні колагенові і еластичні (в основному за еластофіброми) волокна і клітини типу фібробластів і фіброцитів без ознак атипії: витягнутої, веретеноподібної форми, з подовженим ядром. Ядерця зазвичай не виявляються. Клітини розміщуються ізольовано і в скупченнях. Характерною ознакою для всіх пухлин із фіброзної тканини є утворення вихороподібних структур ("cartwheel"-утворення, за англійськими авторами) (рис. 4.6а, 4.6б).

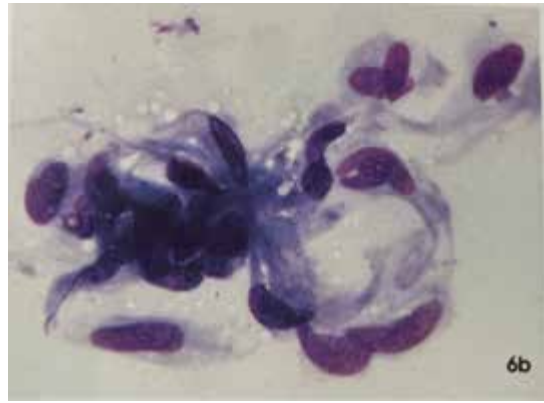
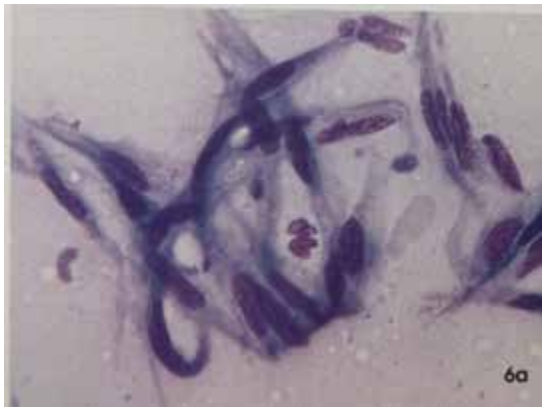


Рисунок 4.6а, 6б Нодулярний фасциїт

Вихороподібне скупчення фібробластів. Подовжені ядра без ядерцець.
За Папенгеймом $\times 900$

Фібросаркома котячих трапляється у двох формах: у вигляді множинних уражень (у тварин молодше 3 років, асоційована з вірусом фібросаркоми котячих) і солітарної фібросаркоми (у тварин старше 10 років, не асоційована з присутністю вірусу в пухлинній тканині). Також у котів спостерігається розвиток фібросаркоми в ділянці введення вакцин (упродовж року після вакцинації), передусім тих, що містять у своєму складі препарати алюмінію. Їхня частота, за даними різних авторів, варіює: від 1 випадку на 5000 вакцинацій до 20–30 випадків на 100 000 вакцинацій. У собак переважно виникає солітарна фібросаркома.

Солітарна фібросаркома – щільний інкапсульований вузол великого розміру, який глибоко інвазує навколишні тканини і здатний до утворення виразок. Лімфатичні вузли уражаються метастатичним процесом рідко, частіше розвиваються гематогенні метастази в легенях. Множинна форма фібросаркоми має злоякісний перебіг і зазвичай резистентна до терапевтичних втручань.

Залежно від ступеня зрілості клітинних елементів розрізняють високо-, помірно й низько-диференційовані фібросаркоми. У міру того, як зменшується ступінь диференціювання, потовщуються ядра клітин і набувають еліпсоподібної, овоїдної і персикоподібної форми; збільшується анізокарія, з'являється вакуолізація цитоплазми, зростає число мітотичних фігур. Кількість останніх є важливою прогностичною ознакою: у собак за мітотичного індексу понад 9 на 1000 клітин медіана виживання тварин становить 49 тижнів, а частота рецидивів пухлини після хірургічного видалення досягає 62 %. За більш низьких показників мітотичного індексу медіана виживання збільшується до 118 тижнів, а частота рецидивів не перевищує 25 %.

У разі солітарної фібросаркоми котів мітотичний індекс вище, ніж 6 на 1000 клітин, асоціювався із медіаною виживання 16 тижнів, а за більш низьких значень медіана виживання склала 128 тижнів.

Низькодиференційовані фібросаркоми нагадують інші анапластичні пухлини, у зв'язку із чим їхня верифікація більш складна. Наявність волокон, гострі вип'ячування цитоплазми в окремих клітинах, екс-центричне розташування ядер свідчать на користь діагнозу фібросаркоми. Можлива

присутність міксоматозного компоненту – рожевої міжклітинної субстанції (рис. 4.7а, 4.7b, 4.7с). У складі пухлини можуть бути наявні багатоядерні клітини, з мізерною, бахромчастою цитоплазмою (які часто не мають цитоплазми з одного боку ядер).

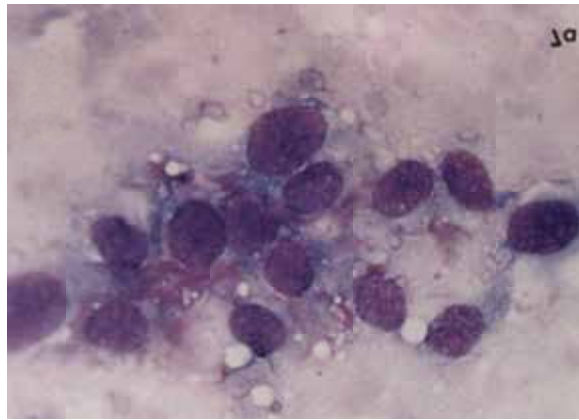


Рисунок 4.7а Фібросаркома

Псевдопапілярна група пухлинних клітин. Витягнута форма клітин, вакуолізація цитоплазми.

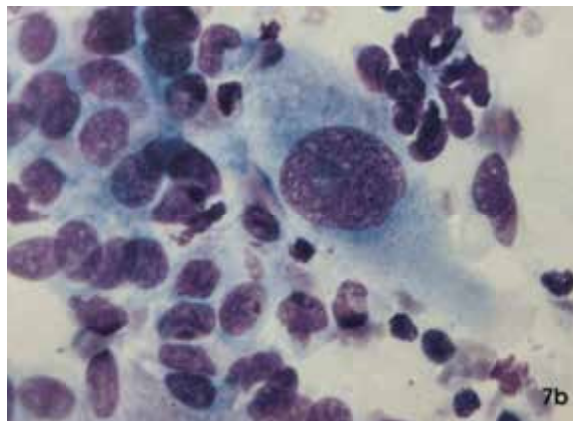


Рисунок 4.7b Фібросаркома

Гігантська клітина з великим блакитним ядерцем.

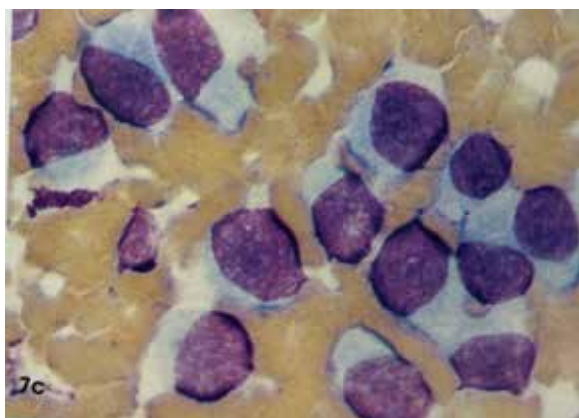


Рисунок 4.7с Фібросаркома

Низькодиференційована фібросаркома. На походження клітин вказує витягнута форма клітини, ексцентрично розташоване ядро, нерівний край ядра.

За Папенгеймом x900

Пухлини периферійних нервів і симпатичних гангліїв

У собак і котів трапляються рідко, зазвичай у віці старше 6 років, вражаються рівною мірою всі відомі породи тварин. Ураження носять переважно доброякісний характер. Найбільш відомі нейролемома і гангліоневрома.

Нейролемома (шваннома, невринома) – пухлина, яка виникає з клітин шванівської оболонки нервів. Трапляється в будь-якій частині тіла, може бути поодинокую або множинною. Частіше локалізується в шкірі, за ходом нерва, у формі невеликих вузликів, укритих незміненою шкірою. Ріст повільний, однак у процесі росту пухлина може здавлювати нервовий стовбур, спричиняти парези і паралічі.

Пухлина щільна, бугриста, не інкапсульована, на розтині білого або рожевого кольору, іноді з кістозними порожнинами. Морфологічна картина мономорфна і представлена ніжними волокнами та веретеноподібними тонкими клітинами з подовженим ядром, без ознак атипії, які формують пласти. Характерним є розподіл клітин в пласті у вигляді "вишивки ялинкою" чи "цегляної кладки", а також формування палісадних структур (ядра клітин розміщені на одному рівні і знаходяться навпроти аналогічного ряду ядер, простір між рядами не містить ядер – тільки Верокаю) (рис. 4.8).

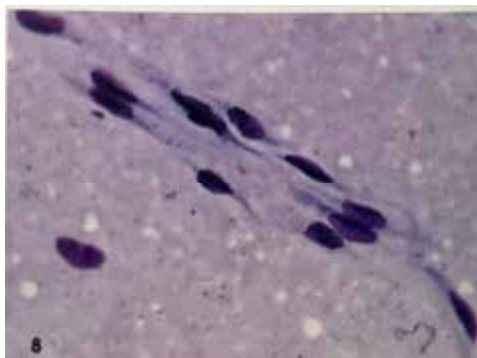


Рисунок 4.8 Невринома

Розташування клітин в пласті, що нагадує палісад. За Папенгеймом $\times 900$

Другий тип розміщення клітин у пласті отримав образну назву "морська свиня на хвилях": трохи потовщені вигнуті ядра клітин мовби повторюють хвильовий вигиб цитоплазми, плавно чергуючись один за одним (рис. 4.9).

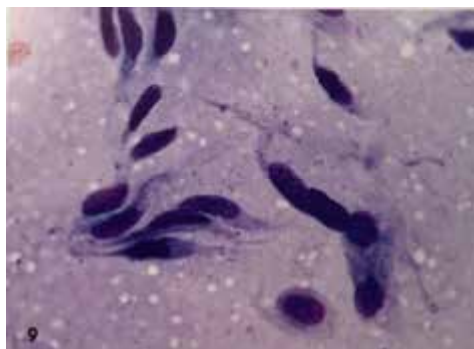


Рисунок 4.9 Невринома

Хвилеподібне розташування клітин у пласті типу «ялинка».

За Папенгеймом $\times 900$

Варто відмітити, що в цитологічних препаратах значна частина клітин втрачає ці особливості розташування.

Клітини невриноми, як уже відмічалось, переважно веретеноподібної форми, цитоплазма має кілька паростків різної довжини. У деяких клітинах паростки поступово потоншуються, розгалужуються, стають непомітними на тлі препарату. За їхньою допомогою клітини мають можливість утворювати анастомози між собою, а в місцях з'єднання виникають потовщені вузлики. Іноді в цитоплазмі, в основному коло ядра й у коротких цитоплазматичних паростках, знаходять рожеві гранули тигроїдної речовини. Крім субстратних клітин, в препаратах часто трапляються вакуолізовані гістіоцити. Злоякісна нейролемома в дрібних свійських тварин практично не трапляється.

Гангліоневрома – рідкісна доброякісна пухлина, яка виникає з клітин симпатичного нервового ганглію. В основному розташовується в ділянці шиї як щільний, чітко обмежений від оточуючих тканин вузол. За цитологічної діагностики важливе значення має виявлення веретеноподібних клітин із паростками цитоплазми, які утворюють ритмічні "палісадні" структури, а також гангліозних клітин. Останні великого розміру, мають простору вакуолізовану цитоплазму, яка іноді містить темну зернистість, одно або два ексцентрично розташованих округлих ядра (рис. 4.10).

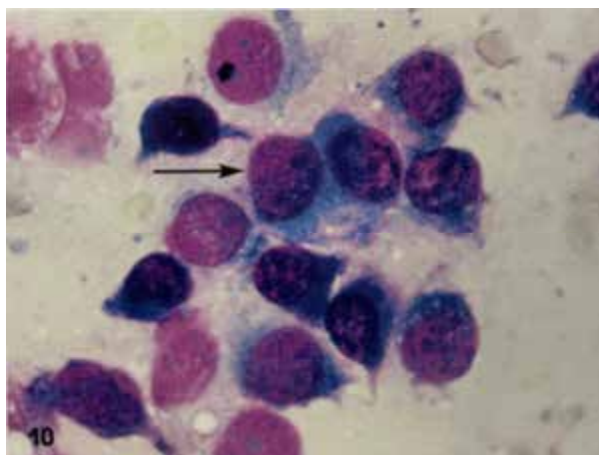


Рисунок 4.10 Гангліоневрома

Клітини з базофільною цитоплазмою. Гангліозна клітина «стрілка».

За Папенгеймом x900

Пухлини жирової тканини

Лінома (доброякісна пухлина жирової тканини) – одна з найбільш поширених доброякісних пухлин у собак. Трапляється головним чином у тварин старше за 6 років, з піком виникнення у 9–11 років. У самок вони виникають утричі частіше, ніж у самців. Роста повільно. Переважної локалізації пухлини не виявлено, хоча трохи частіше вона розташовується на вентральній поверхні тіла. Може бути множинною. Розташоване підшкірно, рухома, округлої форми, м'якої консистенції. За цитологічного дослідження мазки бідні на клітинні елементи й містять велику кількість жирових крапель. Поодинокі дозрілі жирові клітини, що трапляються, мають дуже великі, часто гігантські,

розміри, ядро в них відтиснене до периферії крупною вакуолею, яка займає всю цитоплазму.

Цитоплазма практично не забарвлюється барвниками. Співвідношення доброякісних і злоякісних пухлин жирової тканини (ліпосарком) у собак складає приблизно 35–40 : 1.

Ліпосаркома характеризується швидким ростом, інвазією навколишніх тканин. Як і ліпома, частіше виявляється на вентральній поверхні тіла. Може метастазувати в легені, печінку, кістки, регіонарні і віддалені лімфатичні вузли. На користь злоякісного характеру процесу свідчить наявність у цитологічному препараті великої кількості ксантомних (жирових) клітин різного розміру. Вони мають вакуолізовану пінисту цитоплазму. Деякі вакуолі більш щільні, містять PAS-позитивні речовини.

Розмір вакуолей варіює: в деяких, більш зрілих клітинах одна крупна вакуоля може займати переважну частину цитоплазми. Однак, чим менш диференційовані клітини, тим менше розмір і тим чисельніші вакуолі.

Ядра клітин відрізняються поліморфізмом, розміщуються по центру в більш молодих ліпобластах і ексцентрично – у ліпоцитах, що дозрівають. У деяких клітинах наявні 1–2 середнього розміру ядерця. Трапляються також дво- і три ядерні клітини. Багатоядерні клітини типу гігантських клітин Тутона малочисельні. Розподіл клітин у мазку переважно ізольований. Більш злоякісні пухлини містять більшу кількість ліпоцитів невеликого розміру, які об'єднуються в скупчення.

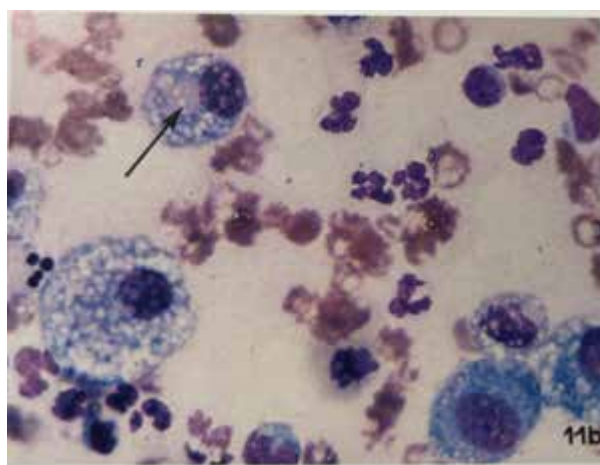
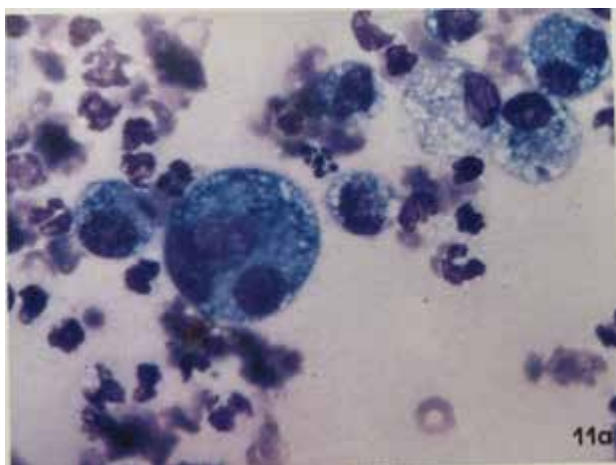


Рисунок 4.11а, 4.11б Ліпосаркома

Відмінність пухлинних клітин від пінистих клітин при пухлинах сальних залоз: ізольовані, різний ступінь базофілії цитоплазми, зустрічаються дво- та триядерні клітини. *За Папенгеймом x900*

Доброякісніший перебіг захворювання мають пухлини, які містять у своєму складі міксоматоїдний компонент (рис. 4.11а, 4.11б). Пухлини жирової тканини у котячих трапляються рідко.

Пухлини судинного походження

Пухлини судинного походження трапляються в собак порівняно часто, займаючи 1–3 місце серед пухлин м'яких тканин. Середній вік тварин, що захворіли, – 8–9 років, співвідношення за статтю майже рівне. Локалізуються в ділянці шиї, тулуба, кінцівок (нижні кінцівки вражаються у 2,6 рази частіше, ніж верхні). Також часто, як і м'які тканини, вражається селезінка.

Це гетерогенна група пухлин. Згідно з класифікацією 90-х років, розрізняють ангиому, ангиосаркому; епітеліоїдну гемангіосаркому, веретено клітинну гемангіосаркому, злоякісну ендovasкулярну папілярну ангиоендотеліому (пухлина Dabska), гемангіоперицитому; ретиформну гемангіосаркому. Відмінна ознака останньої - наявність довгих гіллястих судин, які вистелені мономорфними ендотеліальними клітинами, і виразних лімфоїдних інфільтратів. Диференціація цих пухлин за цитологічними критеріями не завжди можлива. Про судинне походження пухлини свідчить наявність у матеріалі для дослідження судин.

Доброякісні пухлини судинного походження в собак трапляються в 1,5–2 рази рідше, ніж злоякісні. Це різного роду гемангіоми, які локалізуються в дермі, чітко обмежені, зазвичай невеликого розміру. Ростуть повільно у вигляді м'якого вузла, зазвичай інкапсульованого, на розтині рожевого або червоного кольору, гумо- чи желатиноподібної консистенції. Спостерігаються головню у молодих тварин. Мікроскопічно представлені судинами, навколо яких розташовані ендотеліальні клітини в скупченнях. Частина ендотеліальних клітин є ізольованою. Вони невеликого розміру, округлі та полігональні, рідше веретеноподібні, мономорфні, зі світлою вакуолізованою цитоплазмою (рис. 4.12a, 4.12b).

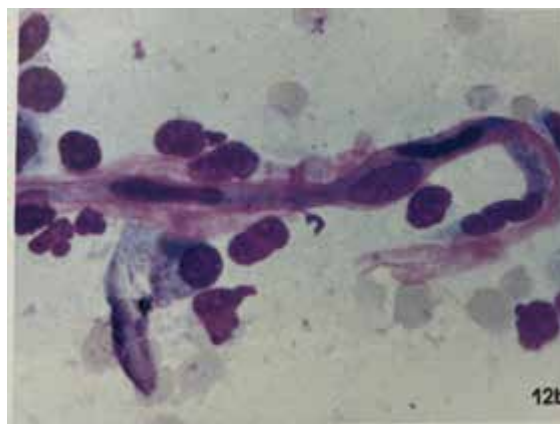
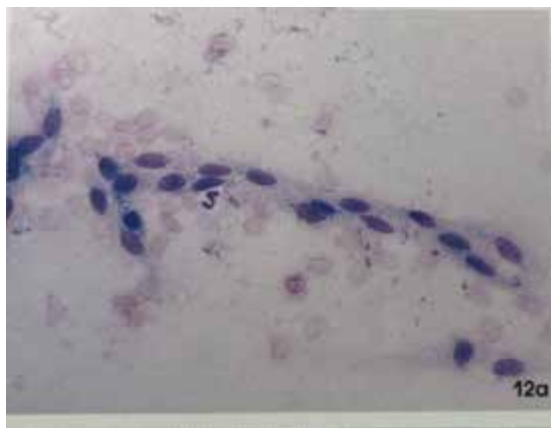


Рисунок 4.12a, 4.12b Гемангіома
Забарвлення за Папенгеймом x400

Злоякісні судинні пухлини характеризуються інвазивним ростом, первинний пухлинний вузол має схильність до утворення виразок. Рецидиви після хірургічного видалення спостерігаються у 21–50 % випадків. Метастази розвиваються в легенях, плеврі, грудній стінці. Чинником прогнозу стає тільки розмір первинної пухлини (розмір пухлини менш за 5 см корелює з більш сприятливим перебігом захворювання). Такі параметри, як стать тварини, вік,

гістологічна ступінь злоякісності, не впливають на частоту рецидивів і метастазування.

Виживання тварин упродовж двох років після проведеного оперативного втручання в повному обсязі складає 41 % з медіаною виживання в 141 міс.

За цитологічного дослідження пухлинні елементи в основному розміщуються розрізнено або невеликими групами, рідше утворюють структури типу "вишивка ялинкою" чи "кладка цеглою", гілкуваті скупчення, подоби муфти навколо судин(рис. 4.13а, 4.13b, 4.14а, 4.14b).

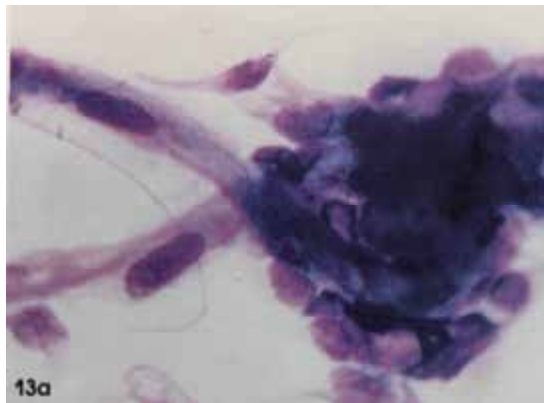


Рисунок 4.13а Злоякісна тканина м'яких тканин судинного походження
Скупчення клітинних елементів. За Папенгеймом x900

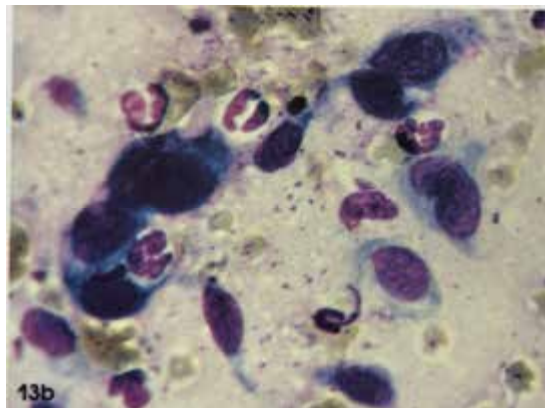


Рисунок 4.13b Злоякісна пухлина м'яких тканин судинного походження
Різна форма цитоплазми – витягнута, полігональна, переважно з одного боку клітини. За Папенгеймом x900

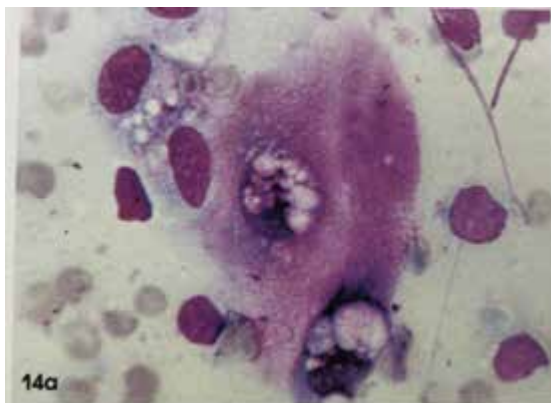


Рисунок 4.14а, 4.14b Гемангіосаркома
Внутрішньоядерні вакуолі. За Папенгеймом x900

Клітини подібні до фібробластів, округлої, овальної чи витягнутої форми. Цитоплазма клітин полігональна, іноді у вигляді променів зірки, іноді хмароподібна, пиловидна, часто розташована з одного боку клітини. Трохи темнішим є забарвлення цитоплазми в ділянці ядра, де може бути помітна серповидна парануклеарна зона. Можлива присутність рожевих цитоплазматичних гранул і вакуолей. Ядра великі, можуть мати неправильну, кутоподібну форму, значно варіюють за розміром. Характерна наявність внутрішньоядерних вакуолей, іноді декількох невеликих, які розміщуються одна за одною (один з феноменів, які асоційовані зі злоякісністю, що описаний Н. Nieburg). Часто трапляються клітини з 1-3 ядерецьми в ядрі.

Пухлини судинного походження в котячих трапляються рідко.

Пухлини синовіальних тканин

Синовіальна оболонка капсули суглобів, сухожильних піхв, суглобових сумок утворена одним або кількома шарами покривних кубічних клітин мезенхімального походження, які синтезують муцин, і підлеглою сполучною тканиною. Пухлини синовіальної тканини в собак трапляються рідко. У котів практично не описані. Зазвичай уражаються тварини середнього віку, великі за розміром.

Із доброякісних новоутворень у собак частіше трапляється теносиновіт, який деякі дослідники вважають захворюванням непухлинного походження.

Нодулярний теносиновіт (гігантома сухожилка, гігантоклітинна пухлина сухожильних піхв) – твердий інкапсульований вузол в м'яких тканинах, розташований поблизу суглоба, зазвичай розміром до 2–4 см. Шкіра над поверхнею вузла не змінена. Частіше локалізується в ділянці міжфалангових суглобів. Пунктат зазвичай мізерний. Під час мікроскопічного дослідження виявляють клітини трьох основних видів: типу фібробластів, типу остеобластів і гігантські багатоядерні клітини. Серед останніх трапляються як остеокласти, так і клітини Тутона (рис. 4.15a, 4.15b, 4.15c, 4.15d, 4.15e).

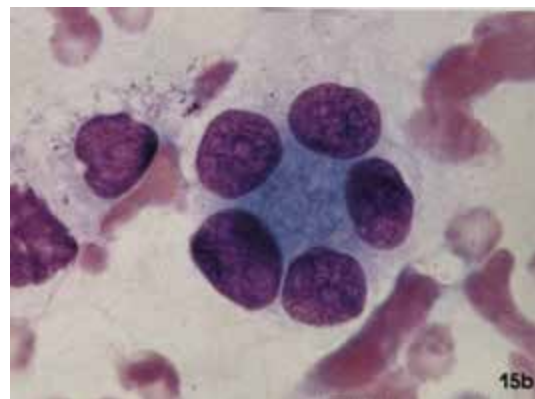
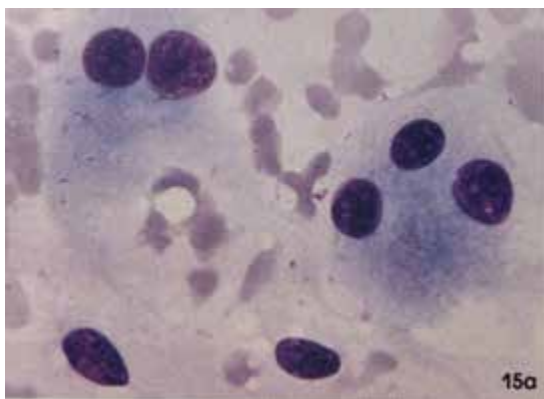


Рисунок 4.15a, 4.15b Гігантома сухожилля

Різні варіанти клітин Тутона. Відміна від остеокластів: правильна, округла форма клітин, розташування ядер у вигляді обручки по периферії клітини, вазофілія центральної частини цитоплазми, відсутність зернистості.

За Папенгеймом x900

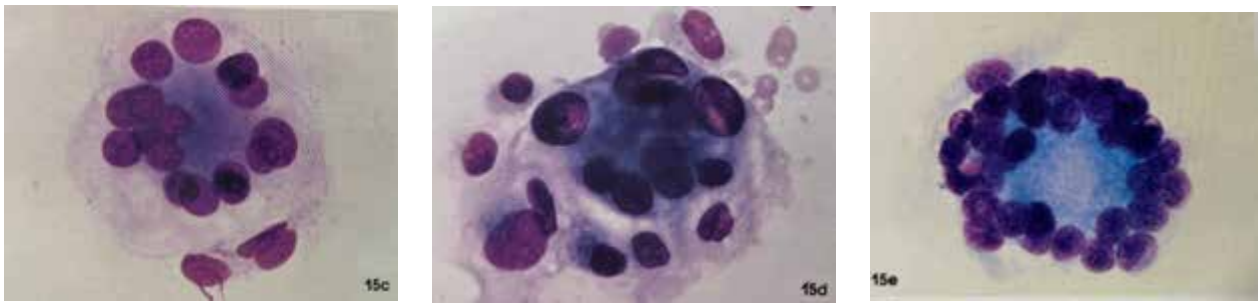


Рисунок 4.15с, 4.15d, 4.15е Гігантома сухожилля.

Різні варіанти клітин Тутона. Відміна від остеокластів: правильна, округла форма клітин, розташування ядер у вигляді обручки по периферії клітини, вазофілія центральної частини цитоплазми, відсутність зернистості. *За Папенгеймом x900*

Клітини Тутона мають характерні цитоморфологічні ознаки. Вони округлої правильної форми; чисельні монормфні овальні або округлі ядра розміщені у формі правильного кола та обмежують більш базофільну центральну частину цитоплазми. Периферична частина цитоплазми часто вакуолізована або зливається з загальним тлом препарату. Цитоплазма гомогенна, без включень і зернистості.

На відміну від клітин Тутона, остеокласти частіше мають неправильну форму, ядра розташовані ближче до центру клітини, цитоплазма достатньо рівномірно базофільна, має азурофільну зернистість (рис. 4.16).

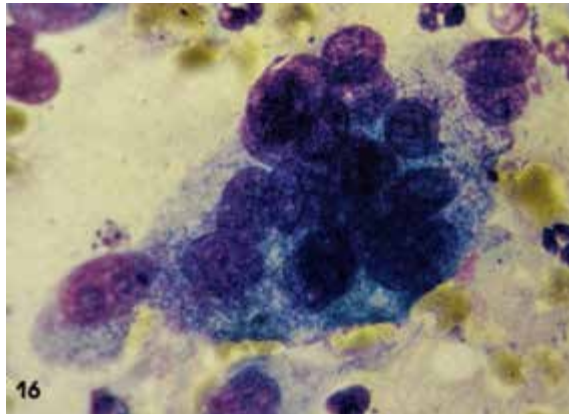


Рисунок 4.16 Гігантома сухожилля. Остеокласт. *За Папенгеймом x900*

Лікування оперативне. Можливий місцевий рецидив. Метастазування не спостерігається.

Інша відома пухлина синовіальної тканини собак – *синовіома*. Ступінь її злоякісності дискутабельна, оскільки морфологічно доброякісна пухлина може мати клінічно злоякісний перебіг. Пухлина являє собою щільний, зазвичай інкапсульований вузол, який розташоване в м'яких тканинах поблизу суглоба, але не зв'язаний з кісткою. Розмір вузла значно варіює. На розрізі пухлина сіро-білого кольору, з наявністю дрібних кіст та щілин. Це одна з ознак синовіальної спрямованості диференціювання. Понад 80 % пухлин локалізовано на кінцівках. Описана також їхня позасуглобова локалізація на тулубі в ділянці черевної стінки та спини, голові (щелепи).

До негативних чинників, які визначають прогноз захворювання у разі синовіом, належить розмір первинної пухлини понад 4 см, наявність у ній вогнищ некрозу, ураження лімфатичних вузлів і віддалені метастази на момент обстеження, гістологічна будова пухлини, ранній рецидив пухлини після операції (в середньому через 4,5 міс). Метастазування відбувається в лімфатичні вузли, легені, кістки. Середня тривалість життя тварин без специфічного лікування становить 17 міс, а після радикального оперативного втручання – приблизно 36 міс.

За морфологічними ознаками розрізняють двофазну й монофазні форми синовіоми.

За двофазної форми до складу пухлини входять елементи, які диференціюються як у напрямі фіброblastів (адвентицій синовіальної оболонки), так і в бік власне синовіальних клітин.

Отже, за цитологічного дослідження можна знайти веретеноподібні клітини (витягнуті, з овальними великими ядрами й нечіткими 1–2 ядерцями), які розташовані ізольовано або у вигляді жмутку, й епітеліоїдні клітини (невеликого розміру, з округлими та овальними, розташованими по центру, ядрами, з 1–2 невеликими ядерцями, помірно або слабо забарвленою цитоплазмою, яка іноді зливається з тлом мазка), які розміщуються ізольовано чи у формі псевдо розеток і сосочкових структур.

Гігантські клітини (Тутона й остеокласти) трапляються рідко. Анізоцитоз і анізокарія нетипові. За цитологічного дослідження двофазна синовіома частіше розцінюється як доброякісна.

За монофазних форм переважає один тип клітин, у зв'язку із чим розрізняють веретенноклітинний і епітеліоїдний тип пухлини (рис. 4.17а, 4.17б).

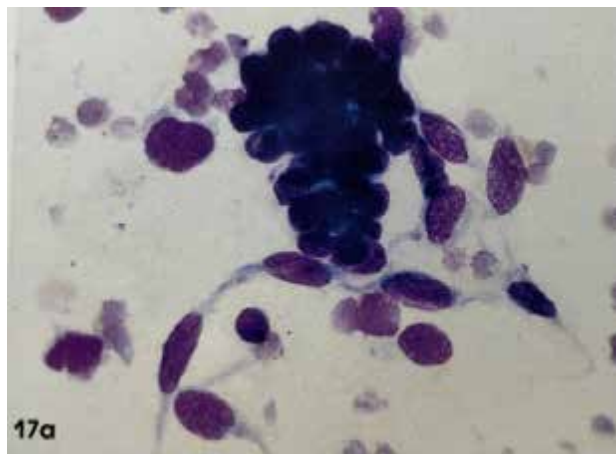


Рисунок 4.17а Синовіома. Двофазова синовіома. Фіброblastи і скупчення епітеліоїдних клітин. За Папенгеймом $\times 900$

Цитологічна картина має мономорфний характер, розподіл клітин нагадує географічну карту. Ознаками синовіального диференціювання пухлини вважають: присутність міжклітинної речовини рожевого кольору, що пов'язано зі здатністю синовіальних клітин синтезувати муцин; наявність щілин і порожнин, які вистелені епітеліоїдними клітинами; присутність ділянок

ксантоматозу, хрящових острівців, кісткових балок, формування сухожильних волокон (рідко). Клітини мають морфологічні ознаки атипії, і монофазна синовіома найчастіше діагностується як злоякісна пухлина.

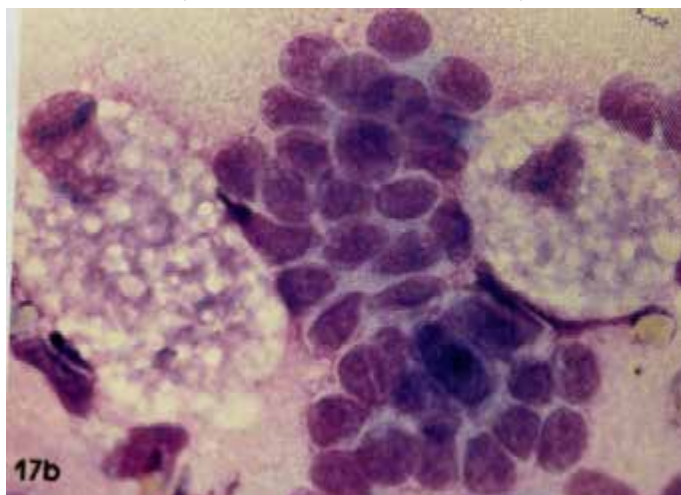


Рисунок 4.17b Синовіома. Епітоліоїдний тип монофазної синовіоми. Скупчення епітеліоїдних клітин. Ксантомні клітини. За Папенгеймом $\times 900$

Пухлини м'язової тканини

Цей тип пухлин рідко трапляється в собак та котів. Найулюбленіше місце локалізації – сечовий міхур, м'язи тулуба й нижніх кінцівок, м'язи серця. Переважають серед молодих тварин. Практично в усіх випадках ураження має злоякісний характер.

Рабдоміосаркома м'яких тканин являє собою великий вузол м'якої консистенції, який погано контрастує в товщині м'язів. Пухлина високо злоякісна, має дифузний, інфільтративний ріст. Рано метастазує гематогенним шляхом у легені, печінку, селезінку, нирки, надниркові залози. На розрізі тканина пухлини світла, з можливими вогнищами некрозу та крововиливів. Пунктат часто кров'янистий, мізерний. За цитологічного дослідження клітини розташовані ізольовано. Вони поліморфні, частіше великі, овальної і веретеноподібної форми. Можуть бути присутні багатоядерні клітини.

Ядра клітин гіперхромні, ядерця зазвичай не помітні. Характерним є явище відшнурування та брунькування ядер, у зв'язку із чим форма ядер може нагадувати гирі, гантелі. У цитоплазмі в деяких клітинах виявляється поперечна посмугованість, рожева зернистість у формі ореолу або вінця поблизу ядра. Іноді зернистість присутня на периферії базофільної цитоплазми. Можлива вакуолізація цитоплазми. За гістологічного дослідження частіше діагностується поліморфний або альвеолярний тип рабдоміо-саркоми (рис. 4.18a, 4.18b, 4.18c, 4.18d).

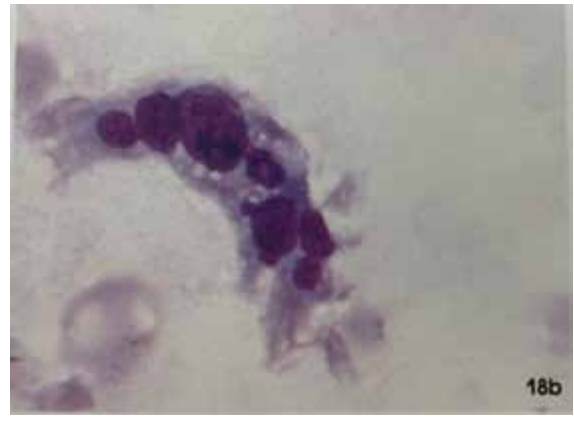
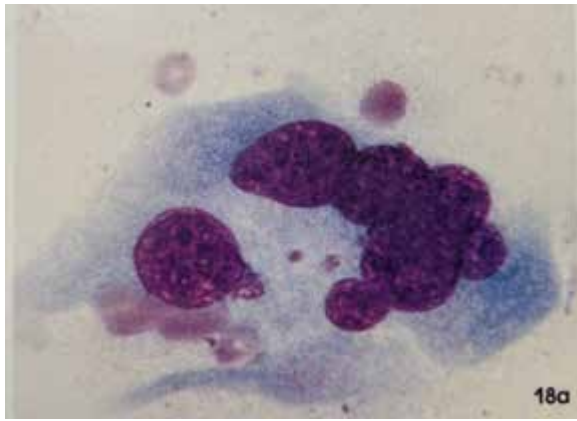


Рисунок 4.18а, 4.18б Рабдоміосаркома стегна

Злоякісні клітини з ознаками м'язового диференціювання явища відшнурування і пучкування ядер. *За Папенгеймом x900*

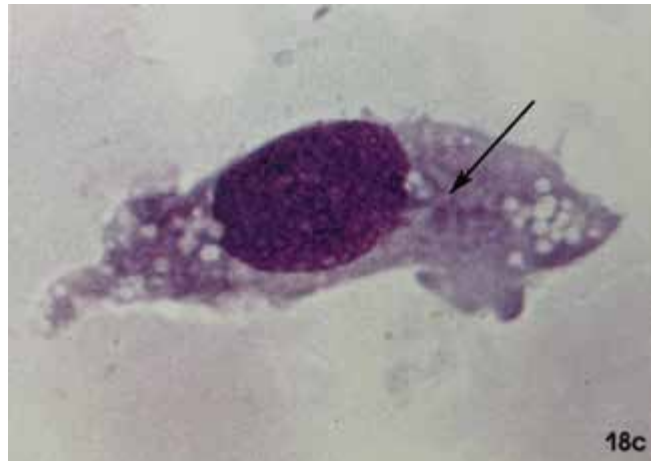


Рисунок 4.18с Рабдоміосаркома стегна

Злоякісні клітини з ознаками м'язового диференціювання поперечна цитоплазматична почерченість (стрілка). *За Папенгеймом x900*

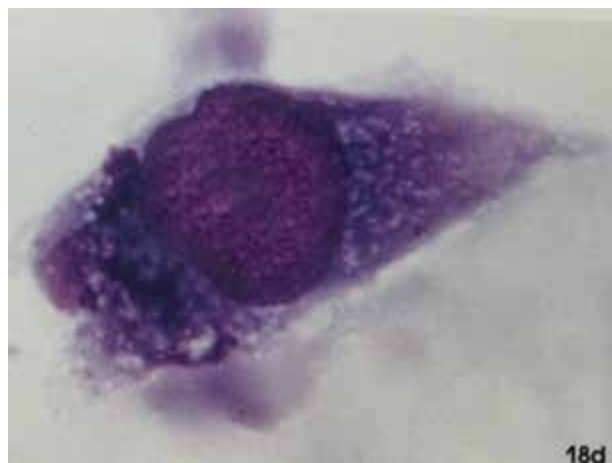


Рисунок 4.18d Рабдоміосаркома стегна

Злоякісні клітини з ознаками м'язового диференціювання скупчення рожевої речовини на периферії базофільної вакуалізованої цитоплазми.

За Папенгеймом x900

За ураження сечового міхура порівняно часто трапляється ембріональна рабдоміосаркома, примітивна мезенхімальна пухлина, яка здатна до диференціювання в поперечно-смугасті м'язи. Діагностується переважно у тварин молодого віку. У літературі описані поодинокі випадки захворювання серед собак.

Описаний випадок ембріональної рабдоміосаркоми в суки ризеншнауцера у віці 9 міс., коли пухлина виходила зі стінки сечового міхура, мала довгу ніжку, за формою нагадувала голівку цвітної капусти, локалізувалася всередині порожнини сечового міхура. Будучи відділеною від сечового міхура під час проведення оперативного втручання, тканина пухлини зберігає здатність до автономних скорочень упродовж 30 хв. За цитологічного дослідження в мазках були виявлені клітини типу міотуб з поперечною посмугованістю, скупченням округлих клітин, які нагадували ембріональні міобласти (великі клітини з ексцентрично розташованим ядром і широкою созинофільною цитоплазмою) (рис. 4.19).

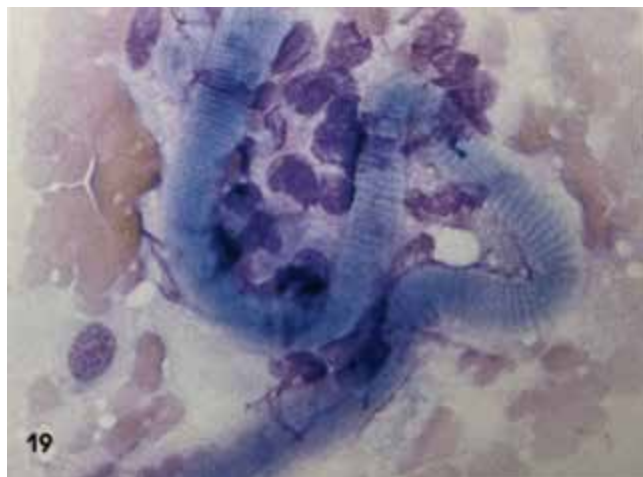


Рисунок 4.19 Ембріональна рабдоміосаркома сечового міхура
Клітини типу міотуб. За Папенгейма *x900*

Міксоїдні пухлини (міксоми)

Рідко реєструються пухлини мезенхімального походження, які складаються з павукоподібних слизоутворюючих клітин, що наділені потенцією до диференціювання в різних напрямках. У зв'язку із цим у складі пухлини можуть знаходитись клітини жирової тканини (міксоліпома, міксоліпосаркома), хрящової тканини (хондроміксоїдна фіброма кісток, хондроміксома, хондроміксоїдна саркома), фібробласти (міксофіброма, міксофібросаркома). Найчастіше трапляється міксоїдна ліпосаркома. На думку окремих авторів, міксоїдні пухлини - це збірна група пухлин різного гістогенезу з наявністю значного слизового компоненту. У його складі якого можна виявити гіалуронову кислоту, але не сульфатовані глюкозаміноглікани й хондроїтинсульфати.

Пухлина являє собою поодинокий вузол еластичної консистенції, який досягає розміру 4–7 см. Локалізується частіше всього в ділянці кінцівок. На розрізі пухлина жовтувато-рожевого кольору, часто слизової консистенції. Метастазує рідко. За цитологічного дослідження знаходять велику кількість міжклітинної слизової речовини й нечисленні клітини химерної (збірна назва –

"зірчастої") форми, з великими цитоплазматичними паростками, що нерідко утворюють анастомози один з одним. Цитоплазма клітин базофільна, містить дрібні азурофільні гранули, вакуолі (рис. 4.20а, 4.20б, 4.20с). Основним критерієм злоякісності є мітотична активність "зірчастих" клітин, а для міксоїдної ліпосаркоми – присутність великих клітин із гіперхромним ядром і ядерцями.

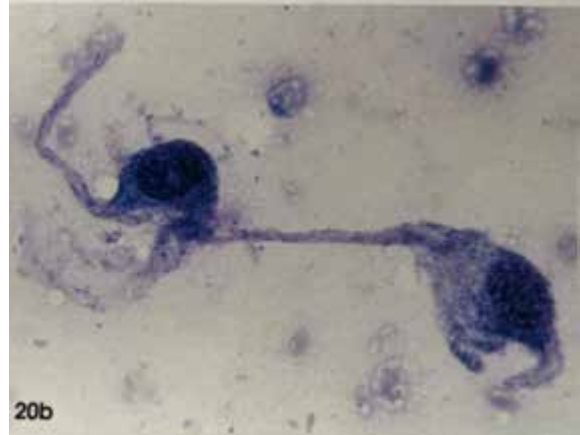
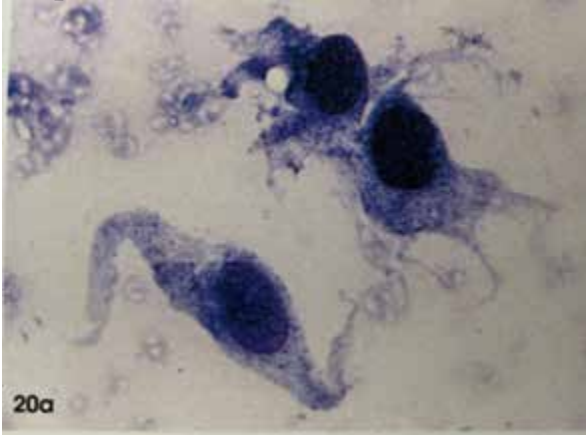


Рисунок 4.20а, 4.20б Міксоїдна ліпосаркома.
Зіркові клітини. За Папенгеймом $\times 900$

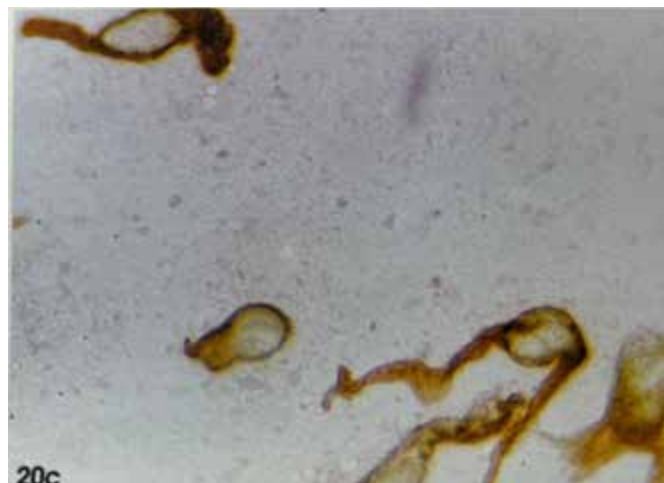


Рисунок 4. 20с Міксоїдна ліпосаркома
Зіркові клітини. Експресія вімантину. ПАП – метод $\times 900$

В описанні випадків пухлин м'яких тканин у собак не можна не відзначити й те, що у тварин можуть спостерігатися псевдопухлини, які спричинені інвазією філяріями – *Dirofilaria immitis*, *D. repens* і деякими іншими. Самка філярій продукує на добу до 5000 мікрофілярій, які надходять у кров і можуть розноситися по всьому організмі та осідати в різних тканинах. Останнім часом різко почастишали випадки виявлення філяріозу серед популяції собак м. Києва. У деяких із них виявлено псевдопухлинні ураження. Цитологічна картина в кожному із цих випадків була по-своєму унікальною.

В однієї тварини відмічено розростання м'яких тканин ясен і кісткової тканини нижньої щелепи. У цитологічному дослідженні було виявлено мікрофілярії, скупчення клітин плоского епітелію, велику кількість плазматичних

клітин (часто двоядерних і тих, що утворювали плазмоклітинні острівці), остеобласти й остеокласти. В окремих тварин виявлено ураження, яке мало характер пухлинного вузла з виразками, який розташовувався під шкірою в ділянці лоба, передньої грудної стінки, верхньої кінцівки. У двох цитологічних препаратах була виявлена значна гіперпластична реакція з боку епітеліальних і стромальних клітин і знайдено клітини, що нагадували клітини Березовського-Штернберга за лімфогрануломатозу (рис. 4.21а, 4.21б, 4.22а, 4.22б). В іншому випадку клітинний субстрат був монотипним – тучні клітини різного ступеня зрілості. Тільки виявлення мікрофілярій у цьому випадку сприяло встановленню правильного діагнозу захворювання.

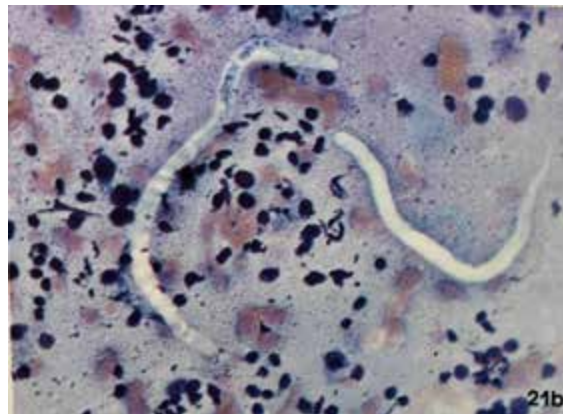
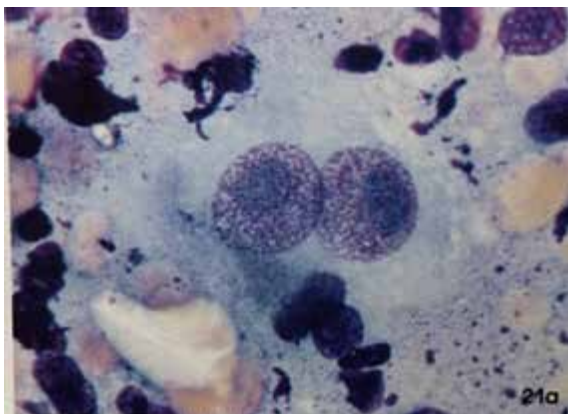


Рисунок 4.21а, 4.21б Псевдопухлина м'яких тканин, пов'язана з інфікуванням дирофіляріями. Клітини типу Березовського–Штернберга. За Папенгеймом $\times 900$

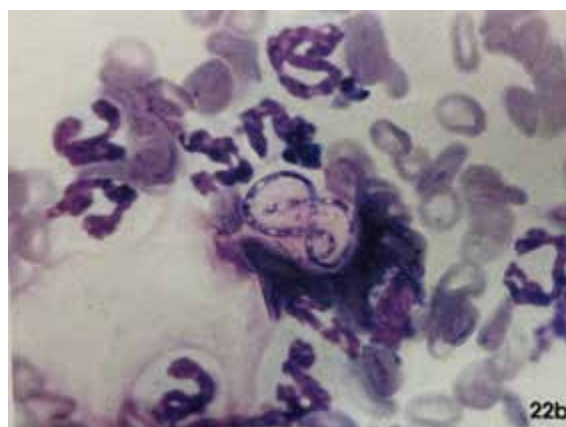
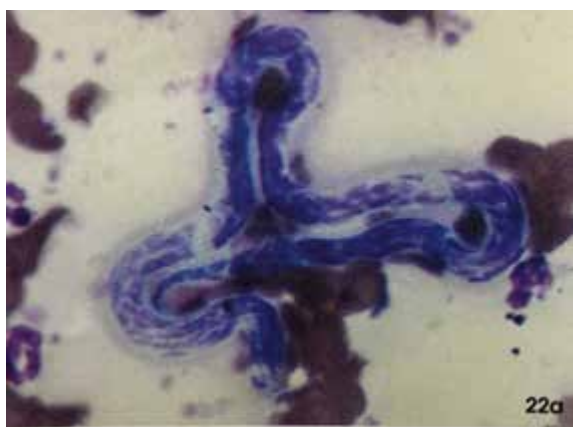


Рисунок 4.22а,4.22б Типи мікрофілярій у периферичній крові уражених тварин. Забарвлення за Папенгеймом $\times 900$

Лікування пухлин м'яких тканин мезенхімального походження. Якщо немає сумніву в доброякісному характері ураження, то показанням до оперативного втручання є швидкий ріст пухлини впродовж останніх 1-2 міс., вторинне інфікування, косметичний дефект, виникнення незручностей у тварини.

Більшість злоякісних пухлин мезенхімального походження тварин мають II-III ступінь злоякісності. Це фібросаркома, ліпосаркома, ангіосаркома, сино-

віальна саркома, рабдоміосаркома. I–II ступінь злоякісності відмічається у разі міксом, у деяких випадках ліпосарком і синовіальних сарком.

Основним методом лікування є хірургічний. Операція полягає у видаленні ураженої пухлиною ділянки із захватом частини прилеглих тканин або ампутації кінцівки, на якій розташована пухлина. За високого ступеня злоякісності пухлини застосовують перед- і післяопераційну променеви терапію.

Режими хіміотерапії остаточно не розроблено. Найчастіше застосовують доксорубіцин, циклофосфан, іфосфамід. Однак, вони дають позитивний ефект за монотерапії не більш як у 20 % тварин.

Описаний позитивний результат від застосування комбінації доксорубіцину й циклофосфану під час лікування синовіальної саркоми й гемангосаркоми, монотерапії вінкрістином за фібро- і гемангіосаркоми.

Застосовують такі режими введення препаратів:

- доксорубіцин: 30 мг/м² внутрішньовенно 1 раз на тиждень, 3–5 введень;
- циклофосфан: 200 мг/м² внутрішньовенно 1 раз на тиждень, 3–5 введень;
- вінкрістин: 0,5 мг/м² внутрішньовенно 1 раз на тиждень протягом 3 міс;
- іфосфамід: 50 мг/кг внутрішньовенно крапельно 1 раз на добу впродовж 5 діб; інтервал між курсами 4 тижні.

Під час лікування злоякісних судинних пухлин собак із первинним ураженням селезінки оптимальний режим терапії полягає в проведенні спленектомії з подальшою хіміотерапією доксорубіцином 20 мг/м² внутрішньовенно раз в 14 діб, 5 ін'єкцій (альтернативно – введення комбінації цисплатина і доксорубіцину раз у 4 тижні, 4 ін'єкції).

Меланома – злоякісна пухлина, яка виникає із меланоцитів, клітин нервового гребеня. Зазвичай трапляється у тварин середнього віку (старше 9 років), серед собак трохи частіше хворіють самці (співвідношення самок і самців 1 : 1,5), серед захворілих котів – самки (співвідношення самок і самців 9 : 7). На першому місці у собак за частотою ураження перебуває епітелій слизової оболонки ротової порожнини (74 %), рідше вражається шкіра (14 %) і епітелій повік, кон'юнктиви, слъзових залоз (12 %). У котів частіше трапляється меланома циліарного тіла, райдужки і шкіри повік (65 %), значно рідше – слизової оболонки ротової порожнини (17,5 %) і шкіри (17,5 %).

Перебіг захворювання високо злоякісний. Пухлина рано дає виразки і метастазує в легені, печінку, лімфатичні вузли.

За цитологічного дослідження клітини меланоми розташовані ізольовано, не утворюють будь-яких структур (папілярних, ацинарних, синцитію, кластерів, морул, розеток, смуг та ін.). Клітини частіше великі. Типовими є мітози. Ядра овоїдні, мають правильні контури, зрідка в них виявляється неглибока щербина.

Справжні вдавлення, розподіл ядра на часточки (що характерно для клітин сарком) трапляються рідко. У більшості випадків визначаються ядерця. Їхня кількість і величина варіюють. Можна знайти клітини з гігантськими ядерцями, що досягають у діаметрі половини ядра. Цитоплазма зазвичай містить гранули меланіну. Іноді кількість пігменто-утворюючих клітин

невелика, і їхнє виявлення утруднено. Характерною особливістю також є присутність тьмяно-сіруватої зони цитоплазми, що прилягає до більш світлої ектоплазми, частіше з одного боку клітини. Це важлива ознака при диференціації із саркомою. За цитоморфологічними ознаками виділяють:

- *епітеліоїдний тип меланоми*. Пухлинні клітини нагадують клітини епітелію; великі, іноді гігантські, округлі або неправильної форми. Уміст пігменту різний, часто він розміщений за межами клітин (рис. 4.23);

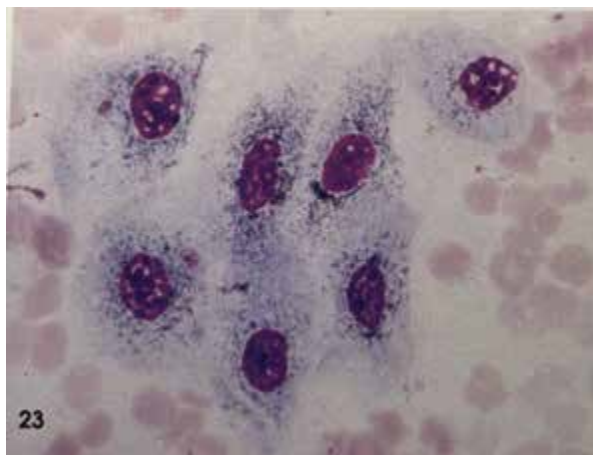


Рисунок 4.23 Меланома шкіри

Епітеліоїдний тип. Ізольоване розташування клітин. За Папенгеймом $\times 900$

- *веретенноклітинний тип меланоми*. Клітини великі, витягнутої, веретеноподібної форми, мають паростки. Зустрічаються багатоядерні клітини (рис. 4.24);

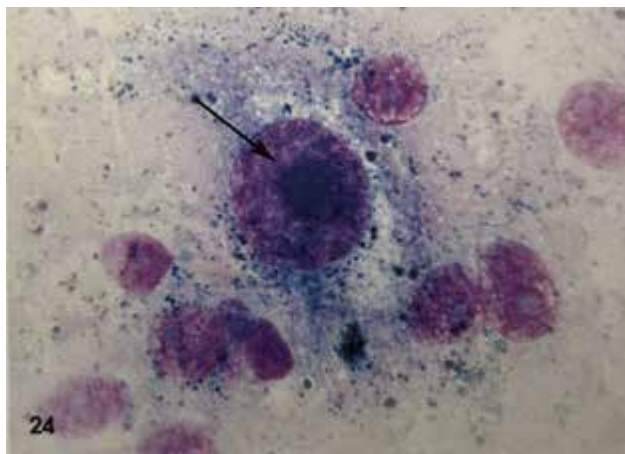


Рисунок 4.24 Меланома ротової порожнини

Веретенноклітинний тип. Клітина з гігантським ядрем (стрілка).

За Папенгеймом $\times 900$

- *невусоподібний тип меланоми*. Переважають клітини невеликого розміру і нагадують клітини, які містять пігмент у разі доброякісних процесів (рис. 4.25);

- *"безпігментна" меланома*. Клітини анаплазовані, мають чіткі цитоморфологічні ознаки злоякісності, однак через вкрай низький ступінь диференціювання в більшості з них пігмент не виявляється. Діагноз меланоми в такому разі викликає значні діагностичні труднощі (рис. 4.26).

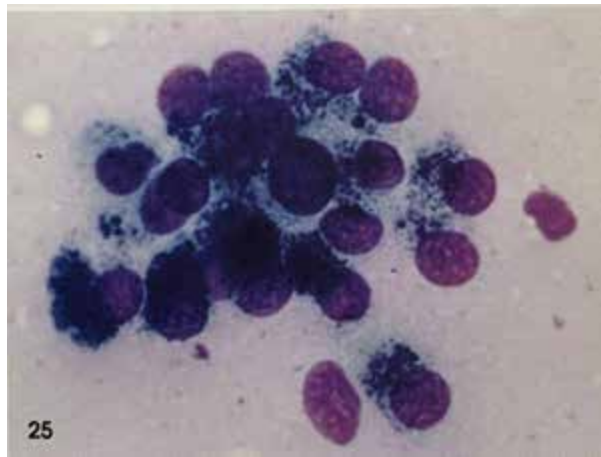


Рисунок 4.25 Меланома шкіри
Невусоподібний тип. За Папенгеймом *x900*

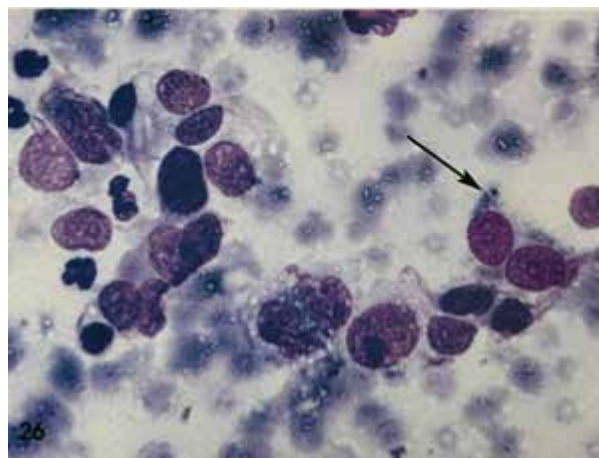


Рисунок 4.26 Меланома ротової порожнини
«Безпігментний» тип. Присутність пігменту в поодиноких клітинах (стрілка).
За Папенгеймом *x900*

Для оцінки ступеня ризику та прогнозу захворювання важливим показником є товщина первинного пухлинного вогнища (за класифікацією Breslow A.) і визначення ступеня інвазії пухлини в підлеглі тканини (класифікація Clark W. H.). За I рівня інвазії пухлинні клітини не виходять за межу епідермісу. За II рівня пухлинний ріст поширюється на папілярний шар дерми. III рівень характеризується проростанням пухлини через весь папілярний шар дерми; IV рівень - інвазією в ретикулярну дерму IV – ураженням підшкірної жирової клітковини.

Низький рівень ризику на час проведення оперативного втручання мають тварини, у яких товщина первинного вогнища не перевищує 0,76 мм, а рівень інвазії не більш, ніж II–III ступеня (54,3 % гинуть упродовж подальших двох років, медіана виживання 12 міс. після операції). За такої ж товщини первинної пухлини, але з IV рівнем інвазії, або в разі більших пухлин, які, проте, мають менший рівень інвазії, ризик стає помірним.

Високий ризик рецидиву захворювання і метастазування мають тварини за товщини пухлини понад 1,5 мм і IV–V рівнях інвазії (100 % смертність упродовж двох років після оперативного втручання).

Важливим показником прогнозу є також рівень мітотичної активності пухлинної тканини. За мітотичного індексу менш 2 мітозів на 1000 клітин, виживання тварин упродовж двох років після операції складає 73 %, а в разі перевищення цього показника тільки 10 %.

Основним методом лікування є хірургічне видалення пухлини. Однак, якщо за меланоми шкіри подальше загальне дворічне виживання тварин достатньо високе (45 %), то із 40 прооперованих собак із меланою ротової порожнини 38 (90 %) загинули впродовж року. У такому разі сучасне лікування меланоми, окрім оперативного видалення первинного вогнища пухлини, включає в себе ад'ювантну терапію.

За товщини пухлини понад 0.76 мм є показання до терапії різними цитокінами, передусім α -інтерфероном і інтерлейкіном 2 (ІЛ-2). Позитивні результати дає сполучення двох цитокінів. α -інтерферон застосовують внутрішньом'язово 10 МО/м² упродовж 5 днів на тиждень тривалістю курсу 8 тижнів, далі по 5 МО/м² 3 рази на тиждень упродовж 48 тижнів.

В експериментальних дослідженнях у лікуванні меланоми використали локальне введення тваринам ксеногенних клітин лінії Vero, які виробляють велику кількість ІЛ-2. Це сприяло збільшенню тривалості життя тварин і подовженню безрецидивного перебігу захворювання. Також є результати безпосереднього введення в пухлину ліпідного комплексу, який містить ДНК-плазмиду з генами, що кодують стафілококовий ентеротоксин В та ІЛ-2. Передбачалось, що в цьому випадку у тварин має індукуватись імунна відповідь на чужорідний антиген при супутній індукції аутоімунної відповіді на антигени клітин меланоми в присутності надлишку чинника росту Т-лімфоцитів хелперів – ІЛ-2. Повна та часткова ремісія за цих умов була досягнута у 12 з 26 (46 %) тварин.

Для лікування генералізованих форм меланоми собак розроблено схеми хіміотерапії. Ефективними є: дакарбазин (в дозі 250 мг/м² внутрішньовенно протягом 5 днів, інтервал між курсами 4 тижні). похідні нітрозосечовини (BCNU 100 мг/м², внутрішньовенно. 1 раз у 6 тижнів), платини (цисплатин, 30-50 мг/м² внутрішньовенно впродовж 5 діб, інтервал між курсами 3-4 тижні).

Позитивних результатів досягнуто при введенні в тканину пухлини колоїдної суспензії цистлатини (один раз на тиждень упродовж 4 тижнів) з подальшим проведенням сеансу ппертерми (42+1° упродовж 30 хв.) і введенням відразу після її закінчення в пухлинне вогнище суміші цисплатини і колагену. цей метод апробований як у собак, так і в котів. Для лікування меланоми ротової порожнини за неможливості виконання операції в повному обсязі є відомості щодо високої ефективності ренттентерапії (один сеанс ренттентерапії на тиждень упродовж 3 тижнів, сумарна доза 2400 сПр). Перспективним є застосування фотодинамічної лазеротерапії.

Пухлини, що складаються з клітин круглої форми

Гістоцитома. Термін "гістоцитома" був введений R.M. Mulligan у 1948 році для позначення доброякісних пухлин шкіри собак сполучнотканинного походження. Майже одночасно з R.M. Mulligan, H.E. Ottosen описав 201

випадок пухлин шкіри собак, серед яких 67 випадків він вважав за ретикуло-саркому. За винятком однієї великої пухлини, яка мала метастази в регіонарні лімфатичні вузли, опис ретикулосаркоми практично повністю збігався з описом гістіоцитомі.

Частота гістіоцитом коливається, за даними різних дослідників, від 10 до 30 % серед усіх пухлин шкіри в собак. Частіше трапляються в молодому віці – біля 50 % захворювання описано в собак молодше 2 років.

Пухлина швидко росте, має куполоподібну форму, не інкапсульована, у середньому 1–2 см² діаметром, швидко вкривається виразками, але не спричиняє тварині неспокою. Поверхня вкрита тонким шаром епідермісу, що зумовлює червоний колір пухлини і її синонім – "полуниця". Найчастіше виявляється на голові (40 %), головню в ділянці вушної раковини (72 % всіх випадків гістіоцитом, що локалізовані на голові). Рідше вони виявляються на тулубі (22 %), кінцівках (25 %), шиї (8 %), хвості (1 %).

За цитологічного дослідження зазначають мономорфну інфільтрацію ізольованими округлими клітинами, які у 2–3 рази перевищують розмір малого лімфоциту (рис. 4.27).

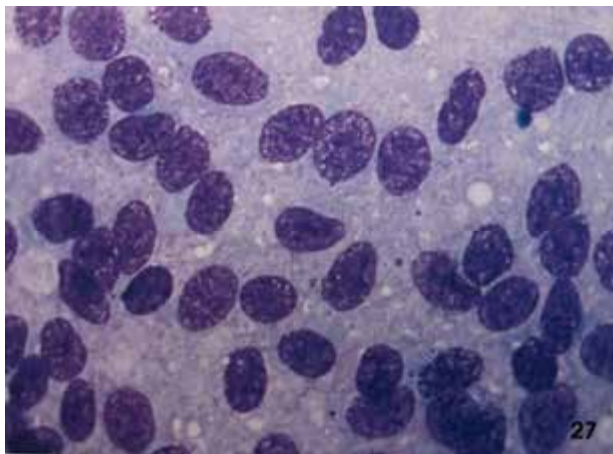


Рисунок 4.27 Гістіоцитома.
Забарвлення за Папенгеймом x900

Вважають, що субстратом захворювання є клітини Лангерганса – особлива популяція антигенпрезентуючих клітин, які належать до гістіоцитарно-макрофагального ряду. Ядра клітин округлі й овальні, містять одне й більше ядерце. Цитоплазма слабо ацидофільна, вакуолізована, край нерівний, зливається з тлом препарату. Нерідко виявляється зернистість. Порівняно часто трапляються мітози (2,4–8,7 мітотичних фігур на 1000 клітин за даними D. Taylor і співавт. Цитохімічне дослідження підтверджує гістіоцитарне походження субстратних клітин: для них характерна висока активність лізосомальних ферментів, у тому числі й чутливої до дії інгібітора неспецифічної α -нафтилацетат-естерази. Іноді в цитологічних препаратах виявляються нейтрофіли, лімфоцити, плазматичні клітини.

Лікування оперативне. Місцеві рецидиви і віддалені метастази завичай не спостерігаються.

Мастоцитоза. Мастоцитоза – пухлина, що виникає з тучних клітин; одна з найбільш частих пухлин шкіри і сполучної тканини в собак (10–20 %) і котів (15–22 %). Хворіють тварини всіх порід, трохи частіше боксери (серед собак) і сіамські коти.

Клітини-попередниці тучних клітин утворюються в кістковому мозку в процесі диференціювання стовбурових гемопоетичних клітин, мігрує через кров у тканини, де диференціюється в зрілі функціонально активні клітини, які втрачають здатність до подальшої міграції. Тучні клітини нагадують базофіли – субпопуляцію лейкоцитів периферичної крові, однак вважають, що вони не є їхнім прямим тканинним аналогом, хоча й отримали назву "тканинні базофіли". Розрізняють тучні клітини сполучної тканини й тучні клітини слизових оболонок. Обидва типи містять гранули, у яких виявляються різні біологічно активні речовини і їхні попередники: гепарин, гістамін, протеоглікани, простагландини, лейкотрієни, протеази (в тому числі і специфічна протеаза мастоцитів собак – МСР-3); ферменти, що розщеплюють елементи матриксу, цитокіни (чинник некрозу пухлин, інтерлейкіни 4, 5, 6).

Вихід умісту секреторних гранул відбувається внаслідок стимуляції тучних клітин під впливом різних чинників: фізичних (висока температура, механічна травма, іонізуюче випромінювання); хімічних (різні токсини, протеази); ендогенних медіаторів (тканеві протеази, катіонні білки нейтрофілів і созинофілів), а також під час імунної відповіді під час зв'язування С5а або С3а компонентів комплементу та IgE, який утворюється під час відповіді на алерген, з відповідними рецепторами на поверхневих мембранах тучних клітин. Отже, тучні клітини відіграють важливу роль в імунній відповіді, насамперед у реакціях гіперчутливості I типу.

Мастоцитоз уперше було описано Е. Nettleship і W. Тау під назвою "Рідкісні види кропив'янки" в Британському медичному журналі в 1869 році.

Мастоцитоз може спостерігатись у трьох формах – мастоцитоми (доброякісної пухлини шкіри), пігментної кропив'янки (проявляється у формі множинних шкірних скупчень тучних клітин, які формують червоні та коричневі сверблячі плями, що перетворюються на везикули) і системного мастоцитозу, який характеризується появою інфільтратів тучних клітин у шкірі, лімфатичних вузлах, печінці, селезінці, травному тракті, кістках. Ділянок переважної локалізації процесу не описано. За системних форм можлива поява загальних симптомів, пов'язаних із виділенням із гранул тучних клітин біологічно активних речовин: тахікардія, аритмія, утруднене дихання та приступи задухи, блювота, різкі зміни кров'яного тиску. Співвідношення локальних і системних форм мастоцитозу в собак за даними Національного інституту раку США 76 : 1. У котів, навпроти, приблизно в 50 % випадків спостерігаються системні форми з ураженням селезінки і шлунково-кишкового тракту.

За морфологічного дослідження пухлина складається з ізольованих клітин невеликого й середнього розмірів (8–15 мкм). Ядра клітин круглі й овальні, розташовані ексцентрично. Практично всю цитоплазму займає

базофільна зернистість. Деякі зерна розташовуються і над ядром клітин (рис. 4.28).

Метахроматичне забарвлення цитоплазми тучних клітин (в тони, що відрізняються від кольору барвника) під дією деяких основних барвників (наприклад, толуїдинового блакитного) пов'язане з присутністю протеогліканів у цитоплазмі клітин. За ультраструктурного дослідження в собак не вдалося виявити різниці між трансформованими й нормальними тучними клітинами.

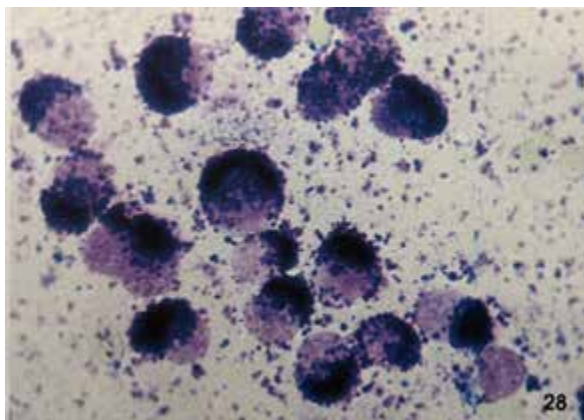


Рисунок 4.28 Мастоцитома.
Забарвлення за Папенгеймом x900

Маркерними ознаками мастоцитів є експресія віментину, загально лейкоцитарного антигену, хлорацетат естерази, антигенів c-kit, CD33, рецептора IgE. Зернистість цитоплазми забарвлюється за проведення PAS-реакції. Крім тучних клітин, до складу пухлини можуть входити еозинофіли, макрофаги, фібробласти, плазматичні клітини. У деяких випадках клітини мають ознаки атипії, зернистість майже відсутня, у зв'язку із чим діагностика захворювання утруднена.

Лікування хірургічне, полягає у видаленні ураженої ділянки шкіри і прилеглої ділянки сполучної тканини. Grier R. L. і співавт. зазначають поліпшення результатів хірургічного лікування (зменшення випадків місцевих рецидивів пухлини з 52,6 % до 26,2 %) після введенням у рану гіпотонічного розчину безпосередньо після операції. За системних форм мастоцитозу проводиться променева терапія, введення кортикостероїдів, нестероїдних протизапальних засобів. Із врахуванням близькості захворювання людини і тварин за епідеміологічними показниками, фенотиповими властивостями клітин, мастоцитоз собак і котів розглядається як унікальна модель для вивчення нових методів терапії пухлин людини за допомогою біологічно активних речовин - цитокінів.

Так, A. S. M і співавт. показали високу ефективність рекомбінантного чинника некрозу пухлин і рекомбінантного ІЛ-2 у лікуванні системного мастоцитозу.

Трансмісивна венерична саркома собак (ТВС) – пухлина в собак, яка вражає геніталії обох статей і передається в процесі коїтусу в результаті

безпосередньої трансплантації злякiсно трансформованих клiтин. Вражаються собаки всiх порiд, середнiй вiк тварин, що захворiли, становить 6,5 рокiв.

Етiологiя пухлини залишається невідомою. Незважаючи на те, що низка дослiдникiв виявили в клiтинах пухлини вiрусоподiбнi частинки, переконливi докази її вiрусного походження не отриманi. Katzir N. i спiвавт. знайшли у зразках пухлин, отриманих вiд рiзних тварин, якi мешкали в рiзних географiчних зонах, iдентичну генетичну аномалiю – iнсерцiю 1,5-kb LINE послiдовностi ссавцiв, що повторювалась, у дiлянку, розташовану вище с- ус гену. Механiзм такого порушення передбачає участь ферменту зворотної транскриптази, поява якого часто супроводжує вiрусну iнфекцiю.

iнтенсивно вивчався механiзм передачі пухлини. В оглядi Т.Я. Yang пiдсумовано вжитi спроби iндукувати пухлину за допомогою iнокуляцiї безклiтинного субстрату i зроблено висновок, що єдиним доведеним способом передачі є фактична гетеро трансплантацiя. У разi штучного зараження пухлина частiше виникає i бiльш активно пролiферує в новонароджених цуценят, собак з ознаками Т-клiтинного iмунodefiциту. На основi перелiчених ознак (iмовiрна вiрусна етiологiя, пiдвищена схильнiсть особин з iмунodefiцитними станами, асоцiацiя частоти появи пухлини з вiдповiдними клiматичними умовами) трансмiсивну венеричну саркому розглядають як iмовiрний клiтинний аналог аналог саркоми Капоши людини.

Розвиток пухлини пов'язують iз порушеннями експресiї пухлинними клiтинами антигенiв гiстосумiсностi. В організмі носiя пухлини виявлено ознаки розвитку специфiчної iмунної вiдповiдi на пухлиннi клiтини, якi вводяться, на гуморальному i клiтинному рiвнi.

Раннi симптоми захворювання – поява серозних видiлень у мiсцi iнфiкування i одного або декiлькох сiро-червоних твердих вузликiв, якi пiзніше збiльшуються в розмiрi, вкриваються виразками, кровоточать. Велика пухлина нагадує цвiтну капусту, без лiкування може досягнути в розмiрi 10 см, iнфiльтрувати навколишнi тканини. Частiше вражаються генiталiї (трансмiсивна венерична саркома – найчастiша пухлина генiталiй), значно рiдше спостерiгається ураження екстрагенiтальних дiлянок (шкiра, ротова й носова порожнина, повiко), одночасно або без ураження генiталiй.

Перебiг захворювання здебiльшого доброякiсний. У частини собак спостерiгається спонтанна регресiя пухлини. Утворення метастазiв вiдбувається рiдко. Описано поодинокi випадки розвитку метастазiв у рiгiонарнi лiмфатичнi вузли, селезiнку, печiнку, головний мозок, легенi.

Особливiстю пухлинних клiтин є продукцiя еритропостину, що за великої маси пухлини спричиняє у тварини явища паранеопластичної полiцитемiї. Вiдмiчається пiдвищення кiлькостi еритроцитiв i поява ядровмiсних еритроїдних клiтин у периферичнiй кровi, збiльшення кiлькостi еритроїдних попередникiв у кiстковому мозку.

За цитологiчними ознаками трансмiсивна венерична саркома належить до низькодиференцiйованих круглоклiтинних пухлин (рис. 4. 29).

Пухлиннi клiтини округлi, трохи овальнi, мономоронi, їхнiй дiаметр зазвичай варiює вiд 14 до 30 мкм. Ядра розташованi в центрi клiтини, великi,

овальні чи округлі, зазвичай містять одно ексцентричне ядро. Цитоплазма велика, світло-блакитна, може містити ніжну зернистість або дрібні вакуолі. Край цитоплазми не завжди чітко контурується. Нерідко трапляються мітози. Клітини розміщуються близько одна до одної, однак специфічних структур не утворюють. Типовою є інфільтрація лімфоцитами, плазматичними клітинами, макрофагами. У деяких препаратах спостерігаються явища апоптозу. За цитохімічного дослідження пухлинні клітини не містять лужної фосфатази, а-нафтилацетат-і а-нафтилбутіратестерази, пероксидази, глюкуронідази. Активність кислої фосфатази чітко виражена. чутлива до дії інгібітора – іонів тартрату.

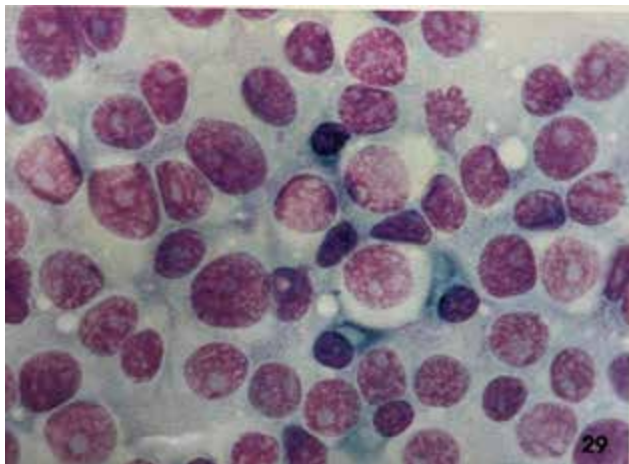


Рисунок 4.29 Трансмисивна венерична саркома

На відміну від гістіоцитом, клітини більш великих розмірів контури цитоплазми більш чіткі, присутні лімфоцити та плазматичні клітини.

За Папенгеймом x900

За імуногістохімічного дослідження пухлинні клітини характеризуються присутністю маркерів гістіоци-тарно-макрофагального походження: містять лізоцим, «1-антитрипсин, віментин. Реакція на білок S-100 (маркер клітин меланоми й нервової тканини), κ - і λ -ланцюги імуноглобулінів (маркери В-лімфоцитів). CD3 антиген (пан-Т-клітинний антиген), кератин (основний білок епітелію) і десмін (білок м'язової тканини) негативна.

Лікування оперативне. У разі неможливості радикального видалення первинної пухлини, проводять радіотерапію або хіміотерапію. Пухлина високочутлива до циклофосфану, комбінації циклофосфану з вінкрістином і метотрексатом.

Останнім часом широко застосовується фотодинамічна терапія пухлини. Як фотосенсибілізатор зазвичай використовують фотофрін II, який вводиться внутрішньовенно в дозі 5 мг/кг. Він поглинається більшістю клітин організму, однак нормальні клітини його швидко утилізують, а в пухлинах він зберігається тривалий час. Через 48 годин тканина пухлини підлягає лазерному опроміненню.

Фотосенсибілізатор абсорбує світлову енергію, виробляє активну форму кисню, який руйнує клітину пухлини. Вплив світла повинен проводитися в чітко визначений час з урахуванням фармакокінетики фотосенсибілізатору,

коли в більшості клітин нормальних тканин він уже відсутній. Зона некрозу залежить від поглиненої дози: за 120 Дж/см – її середній діаметр 20,7 мм, за 240 Дж/см – 24,5 мм, за 960 Дж/см – 26 мм. Незважаючи на те, що основна перевага фотодинамічної терапії – мінімальне пошкодження оточуючих тканин, побічні ефекти можливі. Вони полягають у появі виразок на місці впливу лазера (глибока виразка за 240 Дж/см, незначна – за 180 Дж/см), рубця – за 120 Дж/см. До загальних побічних ускладнень належить підвищення чутливості шкіри до сонячного світла. Шкіра опроміненої ділянки залишається чутливою до світла впродовж 6 і більше тижнів. У відповідь на сонячне світло можливі сльозотеча, нежить, блювота. Тому після проведення фотодинамічної терапії бажано, щоб тварини не зазнавали тривалого впливу прямого і відбитого сонячного світла впродовж півтора місяці.

Плазмоцитома шкіри Порівняно рідкісне захворювання. Вражаються частіше тварини старше 9 років (середній вік 9,7 років), незалежно від статі й породи. Пухлина виникає як поодинокий вузол у дермі та зазвичай вражає шкіру нижньої третини кінцівок, вух, слизову оболонку губ. Рідше (у 10 % тварин) у процес втягуються декілька ділянок шкіри. За цитологічного дослідження виявляється інфільтрація зрілими плазматичними клітинами (рис. 4.30).

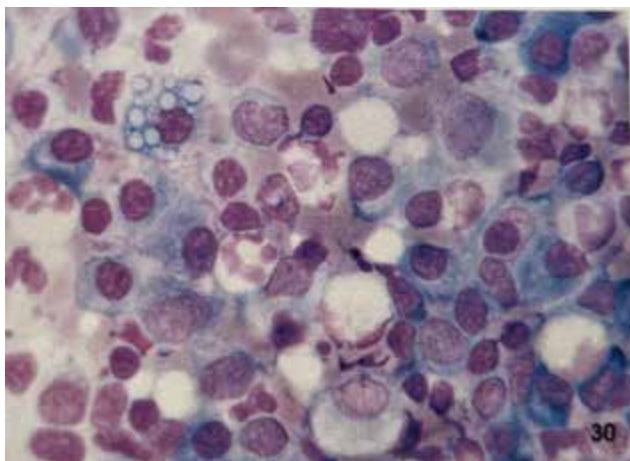


Рисунок 4.30 Плазмоцитома шкіри
Забарвлення за Папенгеймом $\times 900$

Ступінь їхнього поліморфізму може значно варіювати. Захворювання має доброякісний перебіг, у більшості тварин немає генералізації процесу. За даними Р.М. Rakich і співавт., серед обстежених 70 тварин тільки у двох через кілька місяців після встановлення діагнозу плазмоцитомою шкіри розвинулася мієломна хвороба. Лікування хірургічне. Рецидиву пухлини після видалення зазвичай не спостерігається.

4.2 Пухлини молочних залоз

Пухлини молочних залоз у собак займають друге місце за частотою після пухлин шкіри і м'яких тканин. Вони виявляються переважно у тварин 7-11-річного віку (75 % всіх, що захворіли), що не народжували (30 %, що захворіли) або мали 1–2 пологів (43,4 %, що захворіли). Частіше вражаються 4-5 пари

молочних залоз, які найбільш функціонально активні в собаки. Коти займають друге місце після собак серед свійських тварин за розповсюдженістю пухлин молочної залози. Вони складають 17 % серед усіх видів пухлин самок, дещо частіше трапляються у свійських короткошерстих і сіамських кішок. Середній вік захворілих тварин 10-12 років. Якщо в собак переважають доброякісні пухлини (58 %), то в котів більш ніж 80 % пухлин молочної залози мають злоякісне походження.

Дисплазії і доброякісні пухлини молочних залоз. Згідно з класифікацією пухлин молочної залози тварин (ВООЗ, 1974) виділяють такі форми доброякісних процесів: доброякісні дисплазії, або мастопатії (кіста, аденоз, типова проліферація епітелію протоків чи часточок; ектазія протоку; фібросклероз; гінекомастія), і доброякісні пухлини (аденома, папілома, фіброаденома). У дрібних свійських тварин переважають різноманітні мастопатії (65,5 %), також трапляються фіброаденоми (26,3 %) й аденоми (8,2 %).

Найбільш частий доброякісний проліферативний процес молочних залоз – *кістозна мастопатія*. Уражується зазвичай одна молочна залоза, у якій можна промацати м'яке кулеподібне утворення. Уміст кісти серозний, серозно-кров'янистий, рідше гнійний. У цитологічних препаратах виявляються в різних співвідношеннях сплюснені епітеліальні клітини стінки кістозної порожнини, клітини типу молозивних тілець, макрофаги, гістіоцити, елементи крові, кубічний, призматичний і апокринний епітелій.

Практично завжди трапляється *дрібнозернистий детрит*. Клітини сплющеного епітелію стінки кістозної порожнини великі за розміром, неправильної форми. У препараті вони зазвичай розміщені пластами. Цитоплазма велика, гомогенна, іноді із зернистістю. Ядро порівняно невелике, з одним-двома дрібними ядерцями (рис. 4.31а, 4.31б).

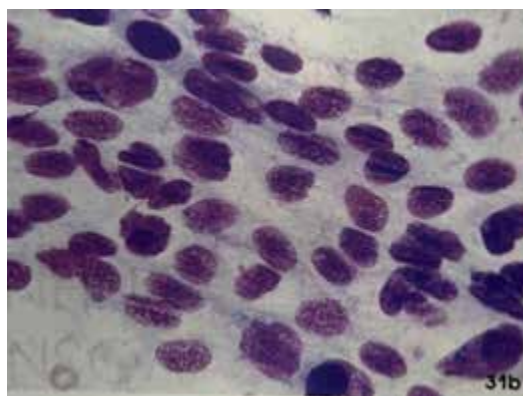
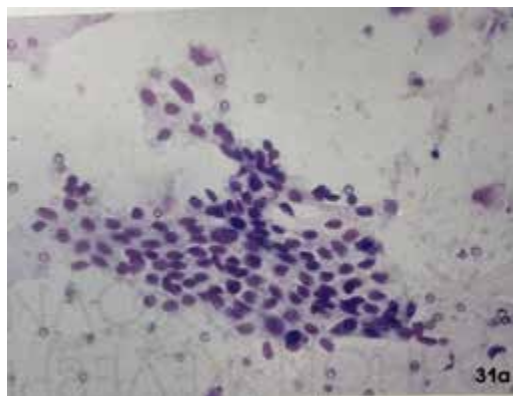


Рисунок 4.31а, 4.31б Кістозна мастопатія

Клітини сплющеного епітелію стінки кістозної порожнини.

За Папенгеймом x400

Клітини типу молозивних тілець крупні, значно варіюють за розміром, мають велику пінисту вакуолізовану цитоглазму, колір якої відображає секреторну активність клітини. Зазвичай мають одне невелике ядро, але іноді – декілька ядер. Розміщуються ізольовано та в групах (рис. 4.32–4.34).

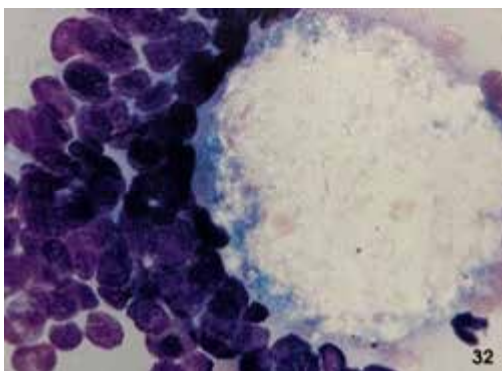


Рисунок 4.32 Кістозна мастопатія
Гігантська псевдомолозивна клітина. Проліферуючий епітелій.
За Папенгеймом x900

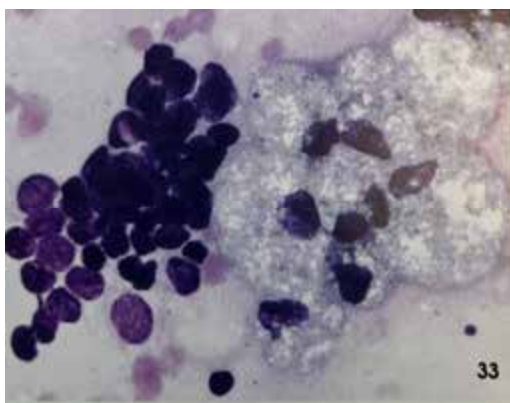


Рисунок 4.33 Кістозна мастопатія
Комплекс псевдомолозивних клітин з включенням гемосидерину.
За Папенгеймом x900

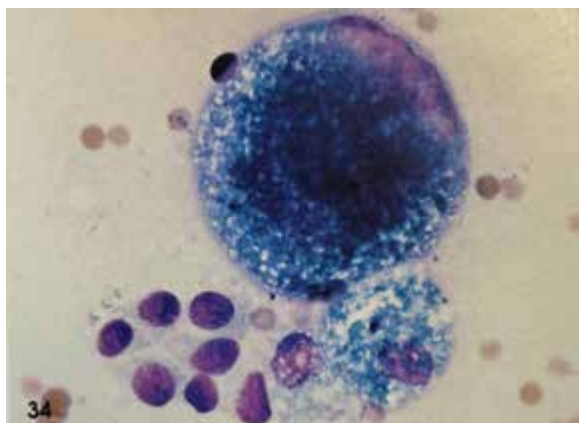


Рисунок 4.34 Кістозна мастопатія.
Гігантська багатоядерна псевдомолозивна клітина. Апокринний епітелій.
За Папенгеймом x900

Клітини залозистого епітелію містяться в цитологічних препаратах у формі щільних комплексів, які складаються з мономорфних дрібних клітин, нагадують епітелій молочної залози в нормі. Ядра однотипні, округлої, рідше овальної форми, ядерця у разі забарвлення за Папенгеймом не контуруються. Обідок цитоплазми вузький. Частина клітин належить до проліферуючого епітелію. Вони перебувають у тісному зв'язку з основним комплексом клітин і

характеризуються трохи більшими розмірами й більш великими ядрами переважно овальної форми, мають одне або два ядерця. Зустрічається апокринний епітелій (рис. 4.35).

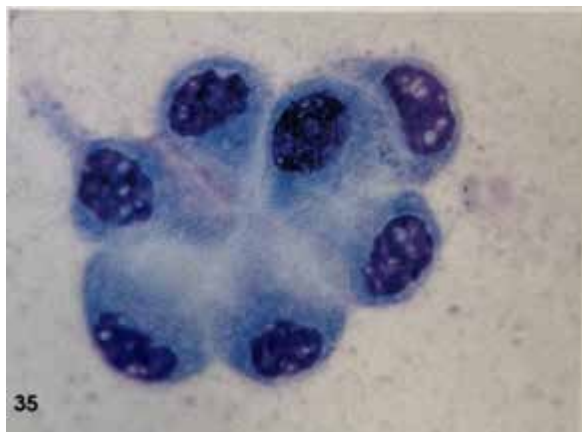


Рисунок 4.35 Кістозна мастопатія
Апокринний епітелій. За Папенгеймом x900

Фібroadенома молочних залоз характеризується наявністю пухлинного вузла з нечітким відмежуванням від оточуючих тканин, що має щільно еластичну консистенцію, діаметр 2–3 см, рідше досягає розміру 6–7 см. У 10–20% тварин виявляється ураження декількох молочних залоз. У цитологічних препаратах присутні монотипні епітеліальні клітини невеликого розміру (що у 2–3 рази перевищують розмір лімфоцита). Ядра клітин мають приблизно однаковий розмір, в основному округлі, без ядерць. Ободок гомогенної цитоплазми вузький (рис. 4.36а).

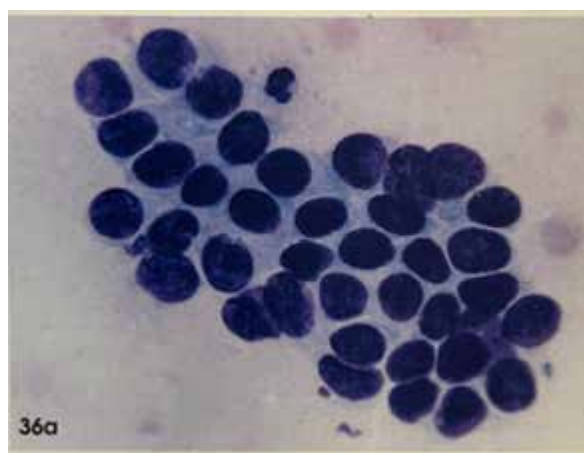


Рисунок 4.36а Фібroadенома молочної залози
Комплекс залозистих клітин. За Папенгеймом x900

Трапляються голоядерні елементи й клітини строми. Ознаками проліферації вважають збільшення розмірів клітин і їхніх ядер, присутність у комплексах гетерогенних за цитоморфологічними параметрами клітин, ядерць в окремих клітинах, появу двоядерних клітин (рис. 4.36б).

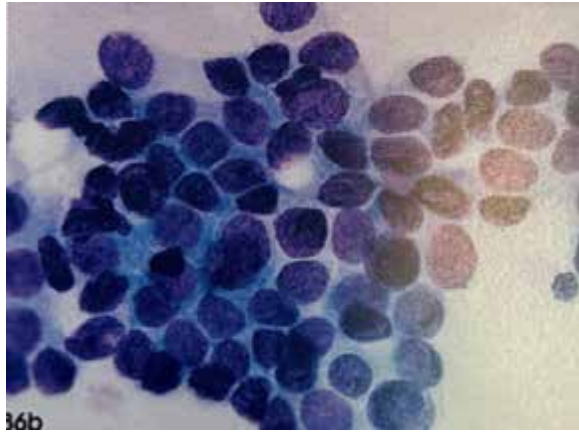


Рисунок 36b Фіброаденома молочної залози

Комплекс залозистих клітин з ознаками проліферації: порівняно з попереднім препаратом переважають клітини середнього розміру з більш ніжною структурою хроматину, в деяких клітинах є ядерця, у пласті деякі клітини налягають одна на одну. *За Папенгеймом x900*

Злоякісні пухлини молочних залоз. Класифікація злоякісних пухлин молочної залози ґрунтується на низці принципів. Враховують походження пухлинних клітин, їх здатність утворювати різні структури, інвазивність, функціональні властивості. Розрізняють 3 основні типи пухлин: епітеліального походження, сполучнотканинного (листовидні пухлини молочної залози) і змішані пухлини. За аналізу гістологічної структури злоякісних пухлин молочних залоз 1083 собак у 605 випадках (55,8 %) було встановлено діагноз аденокарциноми; 8 299 (27,6 %) – змішаної пухлини; 8 179 (16,6 %) – злоякісної пухлини неясного походження. За даними останніх досліджень, серед 168 проаналізованих собак із пухлинами молочних залоз більш, ніж у 75 % тварин, процес носив злоякісний характер. Переважали аденокарциноми різного ступеня зрілості. У 8,9 % випадків автори діагностували змішані пухлини молочних залоз – мезенхімальні пухлини складної будови з ектопічним утворенням злоякісно трансформованої кісткової і хрящової тканин.

У котів переважають аденокарциноми (понад 80 %).

Злоякісні пухлини молочної залози епітеліального походження
Гістологічна класифікація епітеліальних пухлин молочних залоз дрібних свійських тварин, яка розроблена експертами ВООЗ в 1974 р., багато в чому відповідає класифікації пухлин молочної залози людини, запропонованої Інститутом патології збройних сил США.

Виділяють такі варіанти пухлин:

- *аденокарцинома*: внутрішньопротокова, папілярна, папілярно-кістозна;
- *інфільтруючий рак*, без зазначення можливого походження пухлинних клітин (з епітелію протоків чи часточок);
- *веретенноклітинний рак*;
- *слизовий рак*, за якого пухлинні клітини зберігають здатність до секреції;
- *анапластичний рак*;
- *плоскоклітинний рак*.

За проведення цитологічного дослідження визначити точний гістологічний варіант захворювання неможливо. Згідно з А. С. Петровою і М. П. Птоховим, виділяють такі цитологічні варіанти захворювання:

1. Рак із низькодиференційованих клітин, які не мають морфологічної подібності з клітинами залозистого епітелію (гігантоклітинний; круглоклітинний; поліморфноклітинний).
2. Рак із помірним ступенем диференціювання клітин.
3. Рак із високим ступенем диференціювання клітин.
4. Апокриновий рак.
5. Плоскоклітинний рак.
6. Слизовий рак.
7. Рак Педжета.

У проведенні діагностичних досліджень рекомендується дотримуватися такого ж розподілу. Клінічна картина захворювання поліморфна. Частіше спостерігається збільшення однієї молочної залози (іноді на тлі присутності дрібних вузликів утворень у декількох молочних залозах, що спостерігалися тривалий час, зазначають прискорений ріст одного з них). За пальпації виявляють щільний вузол, який не має чітких контурів, іноді бугристий, погано відокремлюється від оточуючих тканин. Можлива кістозна порожнина. За тривалого процесу може спостерігатись проростання шкіри, поява виразок і розпад пухлини, інфільтрація оточуючих тканин. Проведення діагностичної пункції допомагає встановити правильний діагноз.

Низькодиференційований рак.

У мазках спостерігається мономорфія інфільтрація клітинами різного розміру і світлою цитоплазмою. Клітини розподіляються ізольовано, не утворюють будь-яких правильних структур. границі між клітинами майже не ідентифікуються. Ядра пухлинних клітин округлі та овальні, у 2–3 рази перевищують розмір лімфоцита, структура ядра ніжна. У більшості ядер наявні невеликі 1–3 ядерця. Цитоплазма слабо базofilьна, без будь-яких включень і зернистості. Зрідка виявляються гігантські багатоядерні клітини. Як показали I. Della Salda і співавт, за допомогою імуногістохімічного дослідження, більшість клітин має епітеліальне походження. Крім пухлинних клітин, які складають більшість У препараті, трапляються міоепітеліальні клітини (рис. 4.37а, 4.37б), лімфоцити, плазматичні клітини. Характерною ознакою міоепітеліальних клітин є висока активність лужної фосфатази.

Частина гігантських багатоядерних клітин, окрім експресії цитокератинів, також містить цей фермент, що вказує на їхній можливий зв'язок із міоепітелієм (рис. 4.38а, 4.38б).

Помірно диференційований рак. Пухлинні клітини гетерогенні за розміром, але переважають великі клітини, які мають ніжну структуру ядра із чіткими ядерцями (зазвичай одне або два великих за розміром) і відносно широку цитоплазму. У деяких клітинах є ознаки секреторної активності, що можна визначити за нерівномірністю забарвлення цитоплазми, наявністю дрібних гранул, ексцентричним розташуванням ядра.

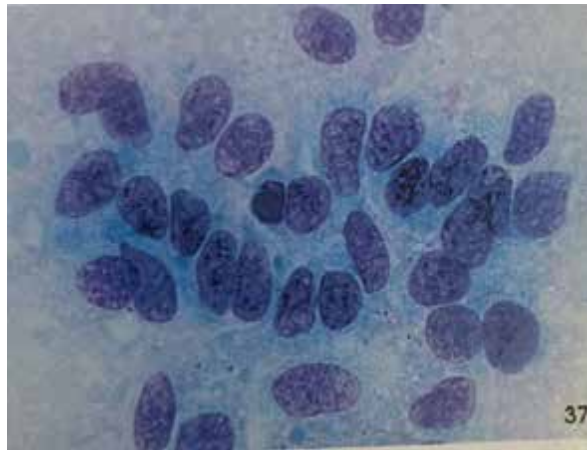


Рисунок 4.37а Низькодиференційований рак молочної залози
Ізольовані лімфоцитоподібні пухлинні клітини без чітких меж цитоплазми.
За Папенгеймом x900

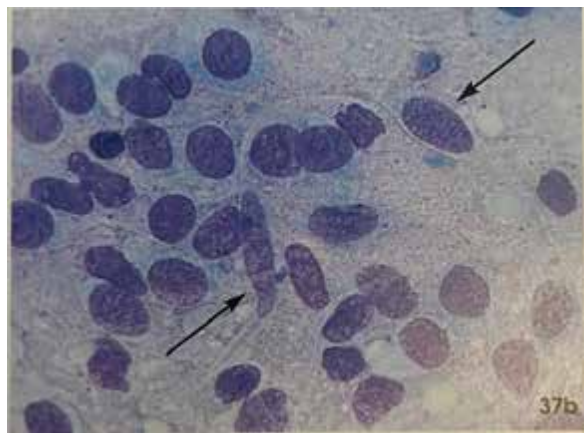


Рисунок 4.37b Низькодиференційований рак молочної залози
Присутність міоепітеліальних клітин (стрілка). *За Папенгеймом x900*

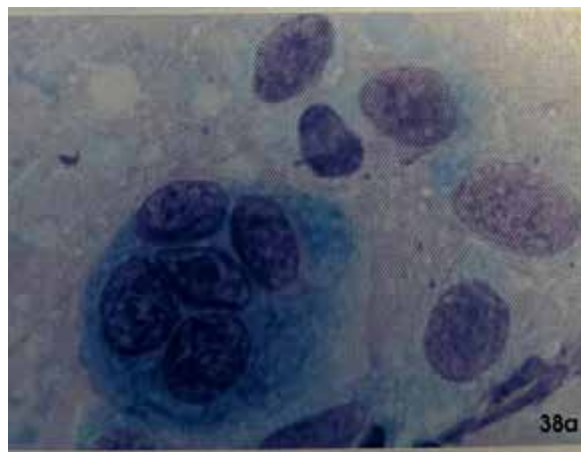


Рисунок 4.38а Низькодиференційований рак молочної залози
Гігантська багатоядерна клітина. *За Папенгеймом x900*

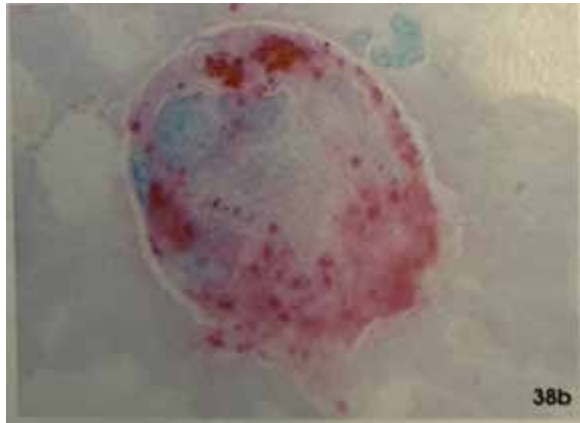


Рис. 4.38b Низькодиференційований рак молочної залози.
 Гігантська багатоядерна клітина. Активність лужної фосфатази.
За Папенгеймом x900

Клітини перебувають у складі комплексів, де є накладання одних клітин на інші, а також ізольовано і в складі невеликих, по 2–5 клітин, кластерів (рис. 4.39а, 4.39b).

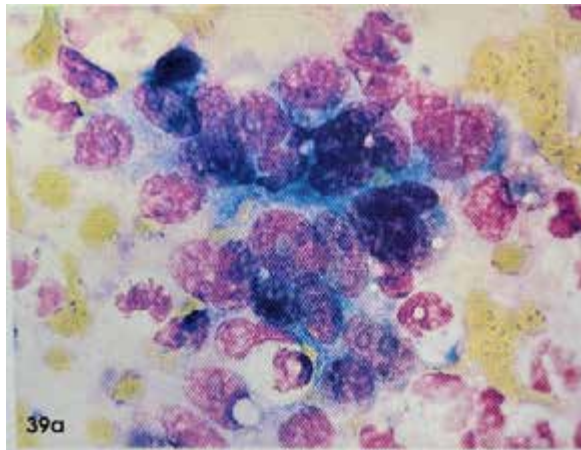


Рисунок 4.39а Рак молочної залози з помірним ступенем диференціювання клітин. Комплекс пухлинних клітин із чіткими ознаками атипії.
За Папенгеймом x900

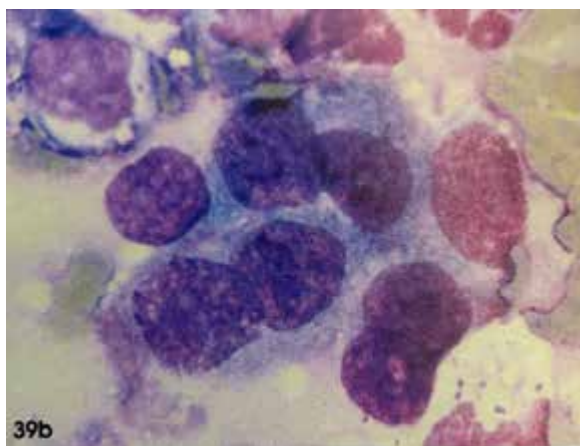


Рисунок 4.39b Рак молочної залози з помірним ступенем диференціювання клітин. Кластер пухлинних клітин.
За Папенгеймом x900

Рак із високим ступенем диференціювання клітин. Пухлинні клітини переважно середнього й невеликого розміру. Ознаки атипії менш виразні, ніж у низько- та помірно диференційованих пухлинах. Загалом ядра клітин мають більший розмір, ніж у разі доброякісних проліферативних захворювань, у деяких можна знайти ядерце, частіше одно. форма ядра витягнута, еліпсоїдна, окремі ядра мають нерівний контур і неправильну форму. Розподіл клітин у комплексах неправильний, із накладанням одних клітин на інші. Цитоплазма забарвлена нерівномірно, часто має вакуолі або містить дрібні гранули (рис. 4.40а, 4.40б).

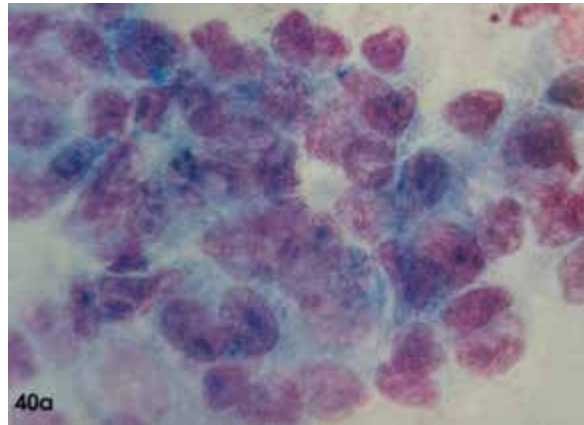


Рисунок 4.40а Рак молочної залози з високим ступенем диференціювання клітин. Порівняно з помірно диференційованим раком, розмір ядер менший, ядерця присутні лише в деяких клітинах, клітини розміщені переважно в складі великих комплексів, ізольовані пухлинні клітини трапляються рідше. Порівняно з доброякісними пухлинами – багатомірність комплексів, значний поліморфізм клітин та ядер клітин, неправильна форма ядер, більше, ніж три ядерця в одній клітині. *За Папенгеймом x900*

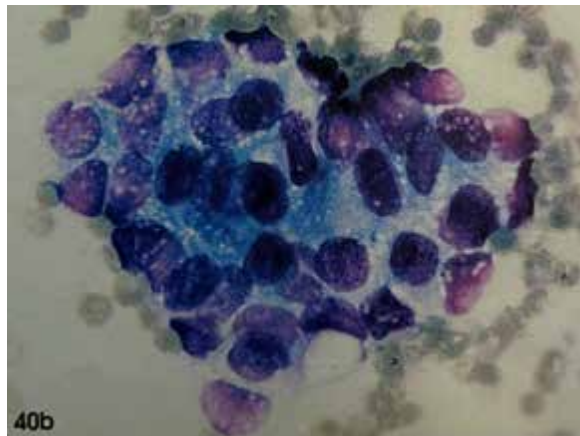


Рисунок 4.40б Рак молочної залози з високим ступенем диференціювання клітин. Порівняно з помірно диференційованим раком, розмір ядер менший, ядерця присутні лише в деяких клітинах, клітини розміщені переважно в складі великих комплексів, ізольовані пухлинні клітини трапляються рідше. Порівняно з доброякісними пухлинами – багатомірність комплексів, значний поліморфізм клітин та ядер клітин, неправильна форма ядер, більш, ніж три ядерця в одній клітині, значна вакуалізація цитоплазми. *За Папенгеймом x900*

Варто зазначити, що в більшості випадків раку молочної залози анізоцитоз незначний, а в ядрах пухлинних клітин можна виявити 1-2 невеликих ядерця. Виявлення клітин із трьома або більшою кількістю ядерця у ядрі є патогномонічною ознакою їх злоякісності.

Апокринний рак. Клітини пухлини мають риси проліферуючого епітелію в стані апокринової секреції (секреція, що супроводжується втратою частини цитоплазми): ексцентричне розміщення ядра, порівняно велика цитоплазма, розподіл цитоплазми на два шари – більш базofilний навколо ядра й апікальний, більш світлий, з азурофільною зернистістю різного ступеня інтенсивності. Пухлинні клітини розміщені ізольовано, а також у складі комплексів і невеликих кластерів (рис. 4.41).

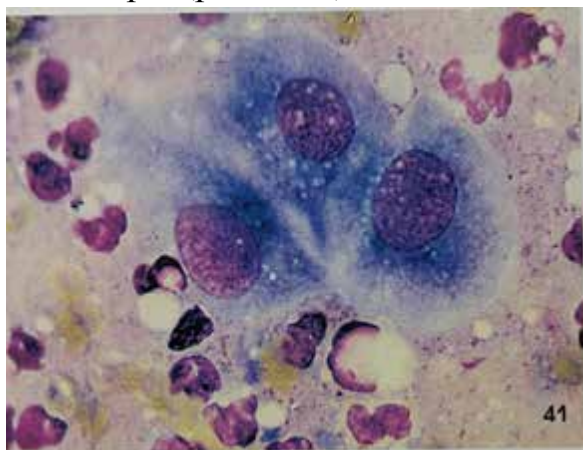


Рисунок 4.41 Апокринний рак молочної залози. Кластер атипівих клітин.
За Папенгеймом $\times 900$

Плоскоклітинний рак. Цитоморфологічними ознаками, які свідчать про належність клітин до плоскоклітинного епітелію, вважають: розміщення клітин не у формі залозистоподібних комплексів, а скоріш у складі пластів клітин, часто з вертикальним анізоморфізмом; відсутність ознак секреторної активності в цитоплазмі (цитоплазма гомогенна, забарвлена рівномірно, без включень); ознаки кератинізації (цитоплазма "щільна", "склоподібна", забарвлюється в інтенсивний сіро-блакитний фон, є ектоплазма, яка іноді вакуолізована, більш щільна та інтенсивно забарвлена, бахромчаста); центральне розміщення ядра; явища канібалізму. Форма клітин різна – витягнута, округла, полігональна. Нерідко спостерігається дисоціація в ступені зрілості ядра й цитоплазми – за різко базофільної цитоплазми – пікнотичне ядро і, навпаки, за безбарвної гомогенної цитоплазми – велике ядро з ніжною структурою хроматину. Варто зазначити, що у разі плоскоклітинних низькодиференційованих пухлин важко визначити гістогенетичну належність клітин (рис. 4.42a, 4.42b, 4.43).

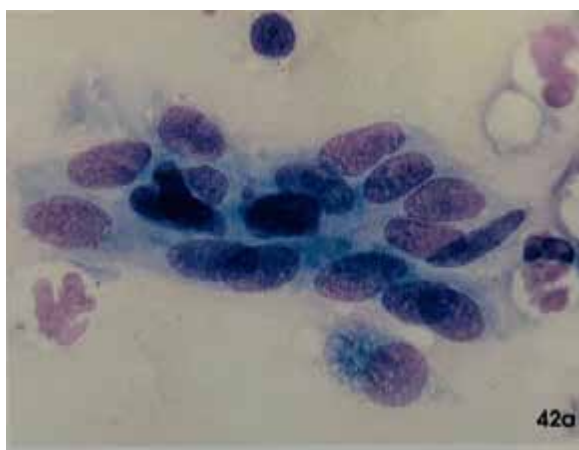


Рисунок 4.42а Плоскоклітинний рак молочної залози.
Пласт пухлинних клітин. *За Папенгеймом x900*

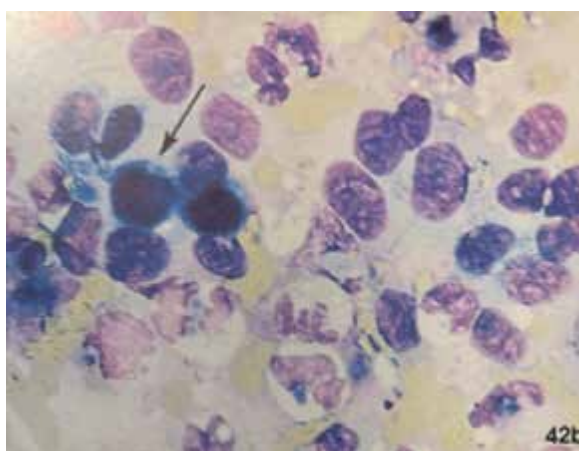


Рисунок 4.42b Плоскоклітинний рак молочної залози. Ознаки кератинізації в окремих клітинах (стрілка). *За Папенгеймом x900*



Рисунок 4.43 Плоскоклітинний рак молочної залози. Явище фагоцитозу нейтрофільних лейкоцитів та аутофагоцитозу пухлинними клітинами.
За Папенгеймом x900

Рак Педжета. Основним вихідним пунктом для діагностики є зміни в ділянці соска (мацерації, виразки, кров'яністі виділення) і наявність підлеглої пухлини. Морфологічна картина може відповідати різним цитологічним варіантам раку, однак вважають характерною наявність великих атипичних клітин зі світлою широкою цитоплазмою, округлим або овальним ядром і крупними ядерцями. Часто в цитологічних препаратах присутні елементи запалення – нейтрофільні лейкоцити, лімфоцити й гістіоцити/макрофаги (рис. 4.44а, 4.44b).

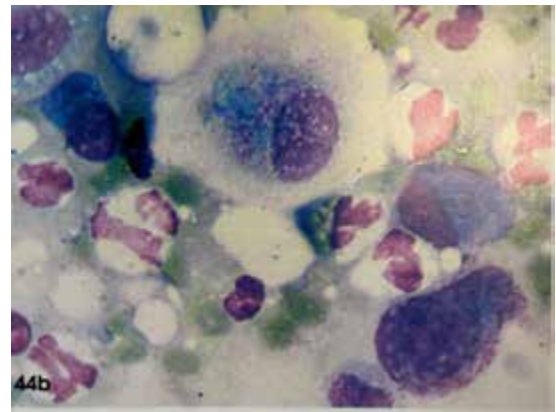
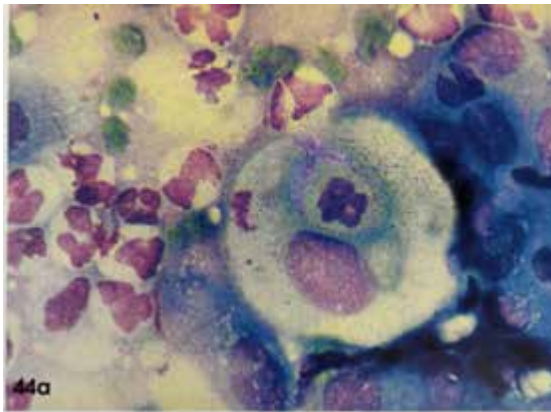


Рисунок 4.44а, 4.44b Рак Педжита. Великі світлі злякисні епітеліальні клітини. За Папенгеймом $\times 900$

Слизовий рак. Морфологічні особливості цієї форми раку пов'язані зі здатністю пухлинних клітин продукувати слиз. Виділяють слизовий рак із позаклітинним вмістом слизу (в препаратах переважають безформні слизові маси, на тлі яких присутні малочисельні епітеліальні клітини) і слизовий рак із персневидних клітин. Частіше трапляється другий варіант пухлини. Діагностичне значення має присутність персневидних клітин (рис. 4.45а, 4.45b). Це великі й гігантські клітини, у яких ядро відтиснено до краю цитоплазми вакуолею (або декількома вакуолями), що займає більшу частину цитоплазми.

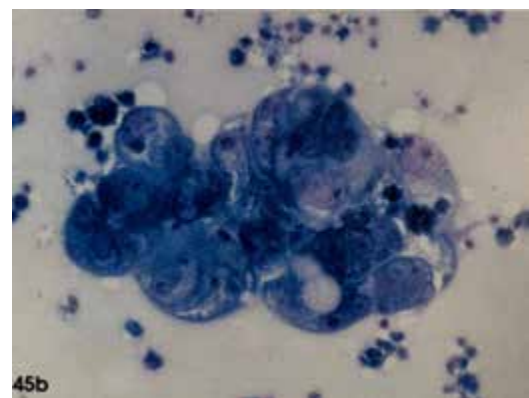
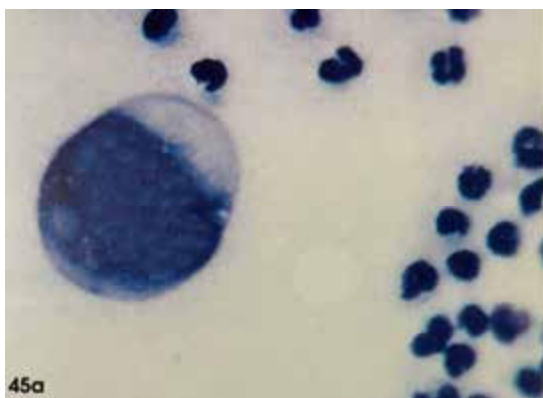


Рисунок 4.45а, 4.45b Слизоутворюючий рак молочної залози
Персневидні клітини. За Папенгеймом $\times 900$

Пухлини молочної залози сполучнотканинного походження (листовидні).

За клінічного огляду такі пухлини зазвичай щільні, грубо горбисті, досягають великих розмірів (до 10-15 см). Частіше належать до доброякісних і рідко метастазують. Однак за злоякісної трансформації перебіг захворювання більш агресивний, ніж за пухлин епітеліального походження, метастазування відбувається переважно в легені, плевру, кістки, але не в лімфатичні вузли. Морфологічним субстратом є проліферуючі або злоякісно трансформовані елементи строми молочної залози. Епітеліальний компонент у формі проліферуючого епітелію представлений менше, або зовсім відсутній. Залежно від того, чи є ознаки атипії, виділяють листовидні пухлини без атипії елементів строми, у яких за цитологічного дослідження виявляють фібробласти і фіброцити (рис. 4.46); листовидні пухлини з передсаркоматозними змінами строми, де поряд із вищезазначеними клітинами можна знайти великі атипіві клітини, нерідко з ознаками ослизнення (рис. 4.47а, 4.47b, 4.47c); листовидні пухлини із саркоматозним перетворенням строми, у яких основну частину клітин складають пухлинні клітини зі значними ознаками злоякісності, нерідкі багатоядерні гігантські клітини (рис. 4.48а, 4.48b, 4.48c, 4.48d).

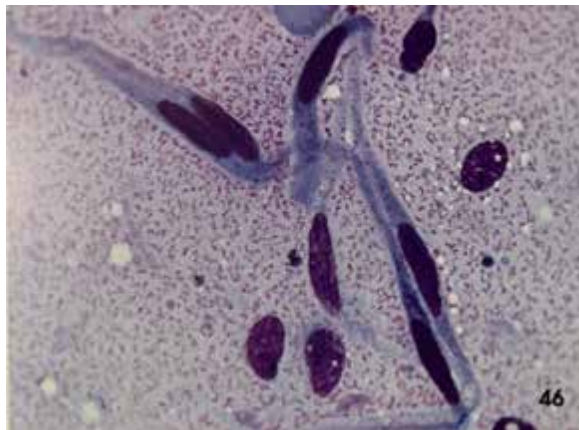


Рисунок 4.46 Листовидна пухлина молочної залози без атипії елементів строми. Фібробласти. *За Папенгеймом x900*

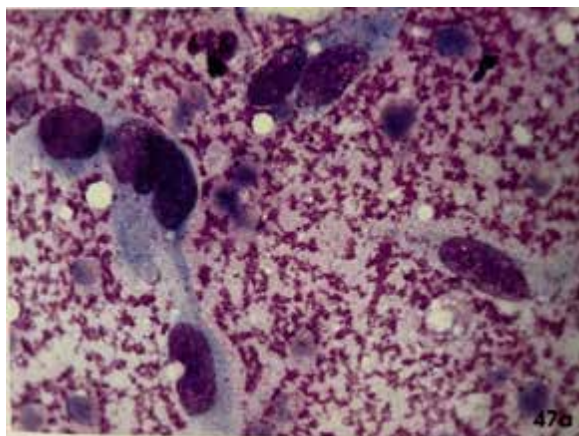


Рисунок 4.47а Листовидна пухлина молочної залози із передсаркоматозними змінами строми. Потовщення ядер клітин. *За Папенгеймом x900*

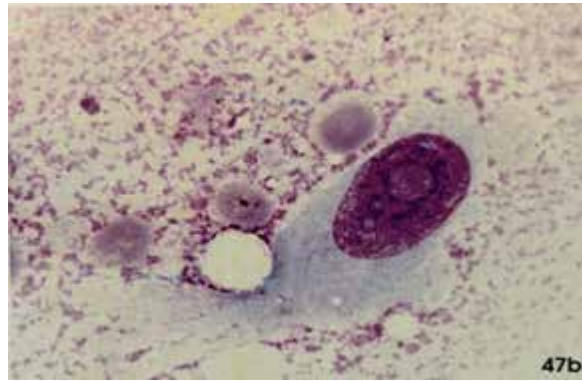


Рисунок 4.47b Листовидна пухлина молочної залози із предсаркоматозними змінами строми
Наявність великих ядерців. За Папенгеймом *x900*

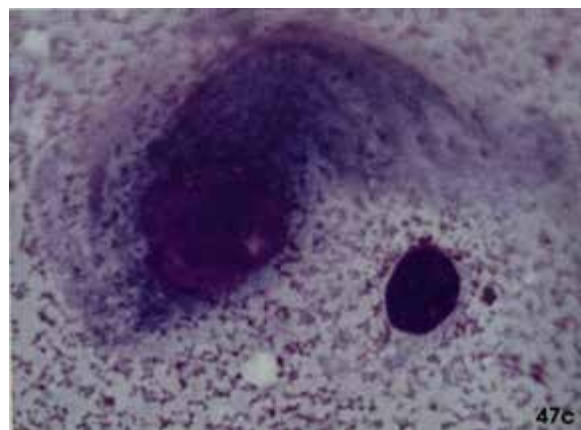


Рисунок 4.47c Листовидна пухлина молочної залози із предсаркоматозними змінами строми. Велика атипозна клітина з ознаками ослизнення.
За Папенгеймом *x900*

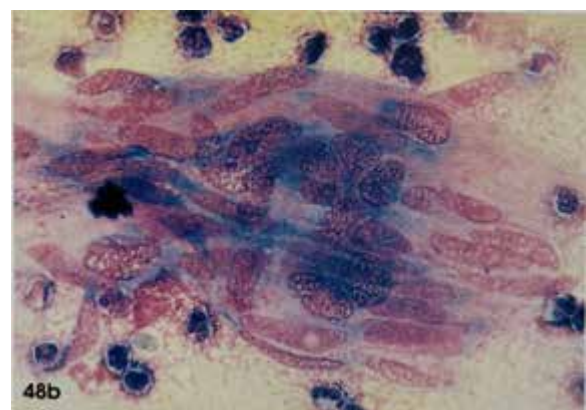
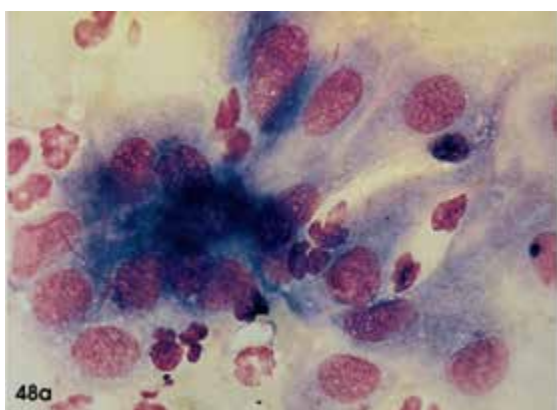


Рисунок 4.48a, 4.48b Листоподібна пухлина молочної залози із саркоматозним перетворенням строми. Атипові фібробластоїдні елементи.
За Папенгеймом *x900*

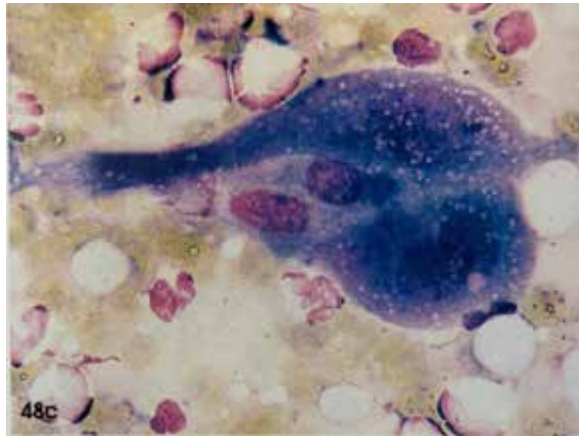


Рисунок 4.48с Листоподібна пухлина молочної залози із саркоматозним перетворенням строми. Атипові клітини строми з ослизненням.
За Папенгеймом x900

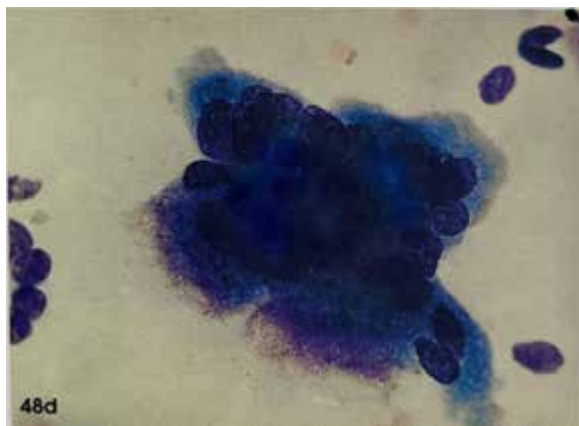


Рисунок 4.48d Листоподібна пухлина молочної залози із саркоматозним перетворенням строми. Гігантська багатоядерна клітина.
За Папенгеймом x900

Важливою ознакою злоякісності є збільшення кількості мітотичних фігур, що перевищує 5 на 10 полів зору за великого збільшення (x900) серед субстратних клітин. За відсутності епітеліального компоненту пухлину класифікують як первинну саркому молочної залози.

Змішані пухлини молочних залоз. На відміну від людей і котятих, в популяції яких змішані пухлини молочних залоз належать до порівняно рідкісних захворювань, у собак вони, навпаки, зустрічаються досить часто. Так, за даними Національного інституту ветеринарії Чехії, серед 149 собак з гістологічно підтвердженим діагнозом злоякісної пухлини молочної залози, у 58,4 % діагностовано рак, у 2 % – пухлини мезенхімального походження і у 39,6 % - змішаноклітинні.

Морфологічно змішані пухлини складаються з епітеліальних клітин, хрящової, жирової, іноді кісткової тканин. Ступінь злоякісності деяких клітинних елементів різна. З огляду на здатність клітин пухлини до диференціювання в різних напрямках, клітинні лінії, що отримані з таких пухлин і мають ідентичні з ними генетичні характеристики, широко використовуються в експериментальних дослідженнях регуляції процесів проліферації і диференціювання злоякісно трансформованих клітин.

Вважають, що родоначальником клону пухлинних клітин за змішаної пухлини молочної залози є міоепітеліальні клітини – особливий вид епітелію, який розташований між базальною мембраною і секреторними клітинами. Міоепітеліальні клітини мають великі вирости цитоплазми, містять, крім проміжних філаментів, що типові для епітелію – кератинів, також віментин, десмін, м'язовий актин. Це забезпечує скоротливу функцію міоепітеліальних клітин, які сприяють викиду секрету з власне епітеліальних клітин альвеол. До інших функцій міоепітелію відносять синтез компонентів базальної мембрани й паракринний вплив на секреторний епітелій. До переліку фенотипових властивостей міоепітеліальних клітин, крім експресії вищезазначених білків цитоскелету, входить експресія ферменту лужної фосфатази, Са-зв'язуючого білку S-100 нервової тканини, ламініну, антигену Thy-1, характерного для Т-лімфоцитів і клітин нервової тканини, молекул адгезії (молекула адгезії нервової тканини NCAM, тенесцин, фібронектин).

В окремих випадках у мазках-відбитках видаленої пухлини виявлені елементи кісткової тканини – остеобласти й остеокласти (рис. 4.49а, 4.49б).

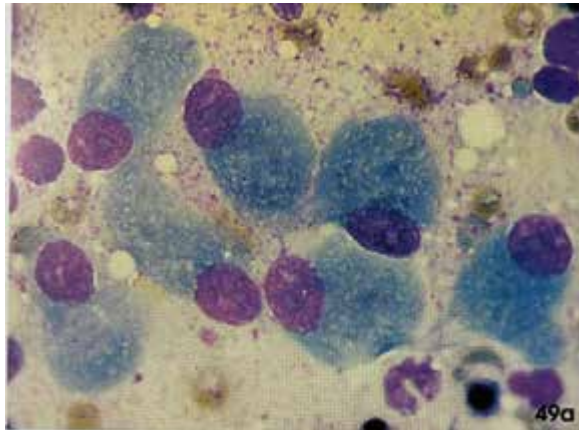


Рисунок 4.49а Змішана пухлина молочної залози. Остеобласти.
За Папенгеймом x900

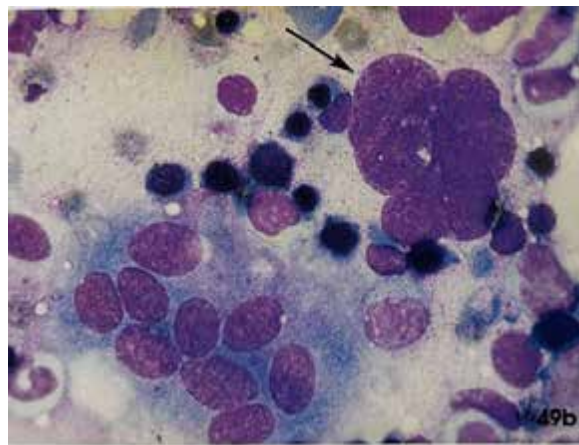


Рисунок 4.49б Змішана пухлина молочної залози. Остеокласти. Голоядерне скупчення пухлинних клітин(стрілка). *За Папенгеймом x900*

У великій кількості також присутні кровотворні клітини, переважно ядровмісні клітини еритроїдного ряду – проеритробласти, базофільні, поліхроматофільні й рідше оксифільні еритробласти. Міелоїдний ряд був представлений, головню, паличкоядерними й сегментоядерними нейтрофілами, метаміелоцитами (рис. 4.50а, 4.50b).

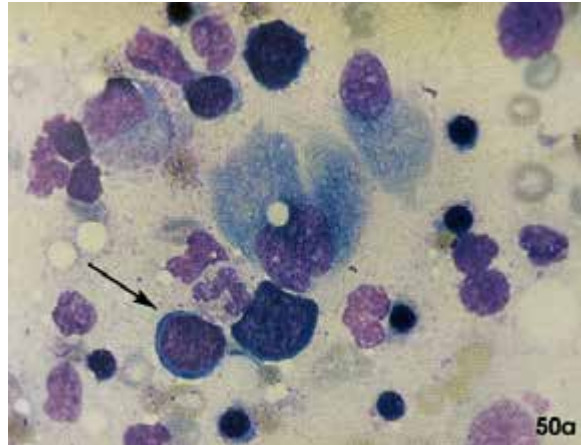


Рисунок 4.50а Змішана пухлина молочної залози. Osteобласти. Еритроїдні клітини різного ступеня зрості (стрілка). *За Папенгеймом x900*

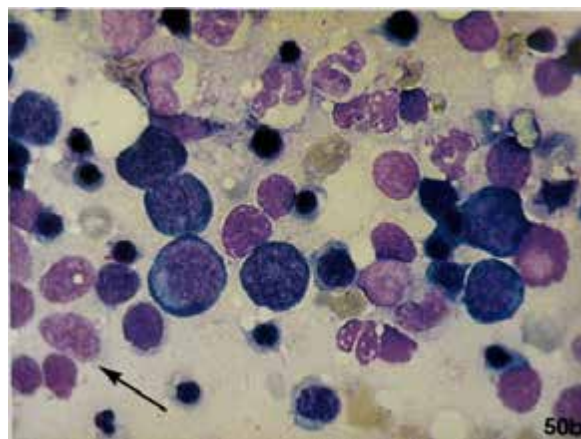


Рисунок 4.50b Змішана пухлина молочної залози. Кровотворні клітини еритроїдного й міелоїдного ряду. Пухлинні елементи (стрілка). *За Папенгеймом x900*

Епітеліальний компонент пухлини складають окремі ізольовані та у вигляді залозистоподібних скупчень клітини з ніжною структурою ядра, наявністю декількох невеликих ядерців, світлою цитоплазмою, яка зливається з основним тлом препарату. Частина епітеліальних клітин представлена у формі нагромаджень голих гіперхромних ядер із чітко контурованими ядерцями. Присутність епітеліального компоненту підтверджується реакцією клітин із моноклональними антитілами до цитокератинів – основного білка проміжних елементів клітин епітеліального походження. У таких тварин під час обстеження знаходять суттєві зміни в складі периферичної крові: значна анемія

(еритроцити $1,5 \cdot 10^{12}/\text{л}$, гемоглобін 65 г/л), тромбоцитопенія ($72 \cdot 10^9/\text{л}$), лейкоцитоз ($35 \cdot 10^9/\text{л}$), у формулі крові метамієлоцити нейтрофільні – 6, паличкоядерні нейтрофіли – 17 %, сегментоядерні нейтрофіли – 52 % лімфоцити – 17 %, созинофіли – 1 %, моноцити – 7 % Кількість ядровмісних еритроїдних клітин – 17 на 100 лейкоцитів. У пунктаті кісткового мозку із ділянці гребінця клубової кістки виявлені крупні комплекси атипичних клітин.

У цьому випадку встановлено діагноз: злоякісна змішана пухлина молочної залози з утворенням кісткової тканини і вогнищ ектопічного кровотворення. Метастатичне ураження кісткового мозку.

Лікування пухлин молочних залоз

Основним методом лікування в собак є видалення ураженої молочної залози або групи залоз. Якщо за наступного цитологічного й гістологічного дослідження виявлено доброякісний характер ураження, подальше лікування не проводиться. За злоякісного характеру ураження тактика лікування залежить від оцінки прогнозу захворювання. Найвагоміше прогностичне значення мають розмір первинної пухлини (менше або більше 1 см^3), наявність метастазів у регіонарні і віддалені лімфатичні вузли та інші органи, низький ступінь диференціювання клітин пухлини (гістологічний варіант захворювання не має суттєвого значення), втигнення в процес оточуючих тканин.

Hellmen E. і співавт, після проведення багатофакторного аналізу виявили, що кількість клітин пухлини, які перебувають в S-фазі мітотичного циклу, є значно важливішим чинником прогнозу, ніж клініко-морфологічні дані.

Як і в людини, важливе прогностичне значення має наявність на пухлинних клітинах рецепторів до гормонів. Sartin E. A. і співавт., проаналізувавши тривалість життя собак після мастектомії через рак молочної залози, виявили, що тривалішою вона була у тварин, у яких у тканині пухлини імуноферментним методом були знайдені рецептори естрогенів, середньою – за наявності рецепторів прогестерону, але відсутності естрогенових рецепторів, і найменшою – у тварин із відсутністю рецепторів обох видів. Прогноз у випадку змішаних пухлин молочної залози кращий, ніж за виникнення злоякісних пухлин епітеліального походження.

У прогностично сприятливих випадках радикальне видалення пухлини забезпечує 100 % виживання тварин упродовж 2 років. За неповної резекції ураженої молочної залози, навіть за сприятливого прогнозу, 2-річне виживання не перевищує 25 %. Проведення в момент операції оварієктомії, за даними більшості дослідників, не впливає на прогноз тривалості життя.

У тварин групи ризику після операції доведена ефективність застосування інгібіторів ароматази, які порушують перетворення андростендіона в естрон, а потім в естрадіол, знижуючи тим самим вміст у сироватці крові естрогенів. Застосовують гозерелін – у дозі 60 мкг/кг маси тіла, щоденно 21 день на місяць упродовж 12 міс. з моменту операції. Одночасно досліджувалась ефективність післяопераційного застосування тамоксифену (блокатор рецепторів естрогенів), однак у тварин його використання супроводжується значними побічними явищами.

Якщо видалення ураженої молочної залози неможливе, проводиться променева терапія (в сумарній дозі 40-48 Гр), однак вона має паліативний характер.

Хіміотерапевтичне лікування раку молочної залози собак не розроблено. Наявні в літературі деякі публікації, що ґрунтуються на лікуванні малочисельних груп тварин, не показали суттєвого збільшення тривалості життя тварин та тривалості безрецидивного періоду у разі застосування ад'ювантної хіміотерапії циклофосфаном, вінкрістином, метотрексатом, адріаміцином.

На відміну від собак, яким найчастіше проводиться консервативна резекція ураженої молочної залози, у більшості випадків пухлин котів необхідним є проведення повної унілатеральної чи білатеральної мастектомії з подальшою хіміотерапією. Пропонується така схема лікування: доксорубіцин (25-30 мг/м² внутрішньовенно) в 1-й день і циклофосфан (50-100 мг/м² перорально) на 3-й, 4-й, 5-й і 6-й день.

4.3 Пухлини кісткової тканини.

Розповсюдженість пухлин кісткової тканини в собак складає в середньому 7,9 випадків на 100 000 популяції. Розрізняють первинні пухлини кісток, метастатичні ураження і ураження кісткової тканини, спричинені інвазивним ростом пухлин м'яких тканин (переважно спостерігається у разі синовіальної і фібросаркоми). До 98 % пухлин кісток собак належать до злоякісних. У цьому розділі описані первинні пухлини кісткової тканини (власне кісткової тканини і хрящової тканини). У котячих пухлини кісткової тканини трапляється рідко.

Пухлини власне кісткової тканини

Остеобластокластома (гігантоклітинна пухлина). Рідкісна пухлина кісткової тканини. Переважно вражає кістки кінцівок, улюблена локалізація - ділянка колінного суглобу. Клінічні ознаки захворювання неспецифічні: тварина оберігає уражену кінцівку, непокоїться, у неї порушені рухи, на місці пошкодження є припухлість, болючість під час пальпації. Здебільшого першою ознакою захворювання стає перелом. Ріст пухлини порівняно повільний. Метастазування в інші органи не характерно. Типові рентгенологічні ознаки: наявність асиметричного округлого вогнища ураження, яке чітко обмежене від незміненої тканини; "здуття" кістки, що зумовлене експансивним ростом пухлини. За цитологічного дослідження виявляють 2 типи клітин: остеокласти – гігантські багатоядерні клітини. Кількість ядер різко варіює від 1 до 50, тоді як у нормі остеокласти зазвичай мономорфні й містять 10-20 ядер. Ядра округлі та овальні, розташовані по центру, хаотично. У деяких ядрах можна побачити ядерця. Цитоплазма базофільна, часто з азурофільною зернистістю. Форма клітин варіює, нерідко клітини мають чисельні паростки (рис. 4.51a, 4.51b, 4.51c);

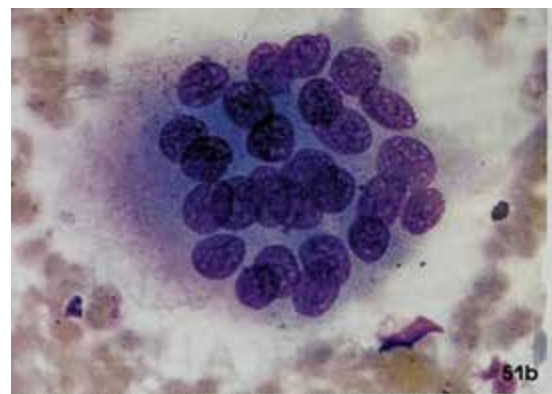
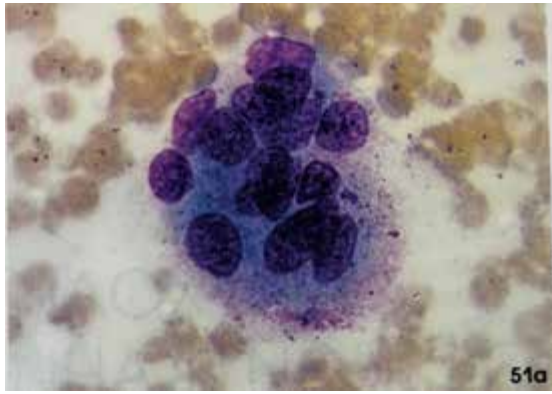


Рисунок 4.51 Остеобластокластома.

a-Остеокласти зі звичайним умістом ядер; *b*-Остеокласти зі збільшеним умістом ядер. За Папенгеймом $\times 900$.

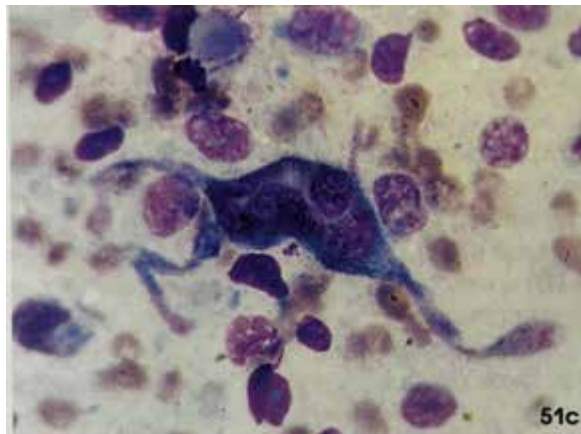


Рисунок 4.51с Остеобластокластома

Остеокласти зі зменшеним вмістом ядер. За Папенгеймом $\times 900$

однойдерні й двоядерні клітини типу остеобластів. Клітини витягнутої форми, округле або овальне ядро розташоване ексцентрично, часто містить 1-2 ядерця, цитоплазма базофільна (рис. 4.52).

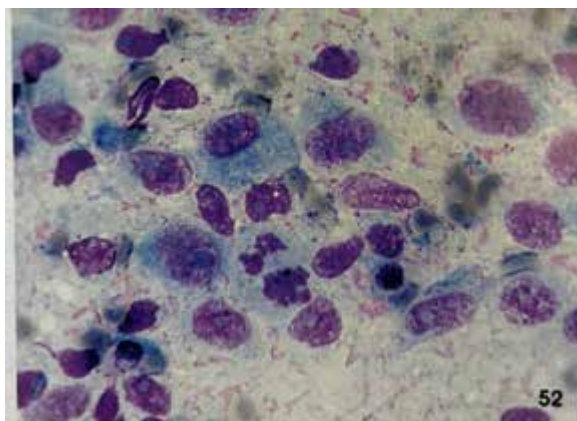


Рисунок 4.52 Остеобластокластома

Остеобласти з цитологічними ознаками атипії (збільшення ядерно – цитоплазматичного співвідношення, присутність ядерець, поліморфозм клітин, мітози). За Папенгеймом $\times 900$

Крім того, можна знайти різну кількість фібробластів, макрофагів, сидерофагів. За цитоморфологічними ознаками виділяють доброякісну і злоякісну форму остеобластокластоми.

Ознаками малігнізації пухлини є зменшення кількості гігантських багатоядерних клітин, виявлення атипії остеобластів (наявність ядерця у більшості клітин, вакуолізація цитоплазми, високе ядерно-цитоплазматичне співвідношення, різний поліморфізм клітин); виявлення голоядерних елементів; велика кількість мітозів. Остеобластокластоми слід диференціювати від гігантоклітинної репаративної гранульоми, яка локалізується переважно в плоских кістках черепа, верхньої щелепи і з'являється після зачищення сполучною тканиною вогнища крововиливу після травми. Головне значення в постановці діагнозу має анамнез, локалізація пухлини, а також гістологічне дослідження видаленої тканини пухлини. У разі остеобластокластоми остеокласти розташовані дифузно в тканині пухлини, а за гранульоми – локалізуються на периферії осередка крововиливу або оточують новоутворену кісткову тканину. Крім того, за гранульоми присутня значна колагенова й ретикулінова строма. Диференціація за морфологічними й гістохімічними ознаками клітин неможлива.

Лікування оперативне. У випадку нерадикального видалення пухлини можливі місцеві рецидиви.

Остеогенна саркома. Остеогенна саркома - злоякісна пухлина кісток у собак (85 % всіх первинних пухлин кісткової тканини), становить 3-6 % серед пухлин собак загалом. У США щорічно реєструється 8000–10000 нових випадків захворювання. Порівняно високий ризик захворювання мають тварини великих і гігантських порід, особливо породи сенбернар, самці. Він у 60 разів перевищує ризик захворіти для собак дрібних порід. Хворіють переважно собаки у віці 5–7 років (хоча випадки захворювання описані в широкому віковому діапазоні – від 6 міс до 15 років), другий, менш значний, пік захворюваності припадає на тварин віком 1,5 року.

Хоча етіологія остеосаркоми, як і більшості інших спонтанних пухлин, невідома, роль сприятливих чинників для її розвитку відіграють травма, особливо в ділянці активного остеогенезу; порушення метаболізму, які призводять до швидкого росту встановлене у зв'язку зі збільшенням ризику розвитку остеосаркоми у 34 % собак, які отримували рентенотерапію через саркому м'яких тканин. Радіаційно-індуковані остеосаркоми зазвичай вражають кісткову тканину, яка безпосередньо зазнала впливу іонізуючої радіації і, виникають через 2–5 років після опромінення.

Найчастіше пухлинним процесом вражаються метафізи кісток кінцівок (75 %) – передусім задніх (переважно малогомілкова і великогомілкова кістки), потім – передніх (ліктьова і променева кістки); рідше – щелепи та інші кістки черепа, ребра, лопатка, тазові кістки (25 %). Украй рідко трапляється екстраскелетна остеосаркома.

Є деякі особливості перебігу остеосаркоми в собак дрібних порід. У них остеосаркома в структурі первинних пухлин кісток не належить до основної нозологічної одиниці і складає лише 45 % серед усіх первинних пухлин кісток.

Крім того, з однаковою частотою вражаються кістки кінцівок і тулуба, а серед кісток задніх кінцівок приблизно однакова частота ураження стегнової і великогомілкової кісток.

Деякі особливості перебігу існують і за розвитку остеосаркоми на місці попередньої травми. Пухлина виникає в середньому через 5,5 років після травми, частіш у ділянці діафізу стегнової кістки, часто асоційована з операцією остеосинтезу, розвитком післяопераційних ускладнень у вигляді остеомієліту, порушення процесу консолидації перелому.

Як уже зазначалося, у котячих остеосаркома зустрічається рідко. Водночас тільки у 60–65 % випадків спостерігається ураження кісток скелету (приблизно з рівною частотою уражаються кістки кінцівок і тулуба), а 35–40 % припадає на екстраскелетні випадки остеосаркоми (головним чином, остеосаркому підшкірної клітковини, що розвивається в ділянці введення вакцин, а також орбіти, ротової порожнини, тонкої кишки, молочної залози).

Клінічна картина остеосаркоми кінцівки характеризується класичною тріадою: біль, припухлість і порушення функції ураженої кінцівки. Власники тварин часто згадують попередню травму в анамнезі. У сироватці крові можливе підвищення рівня кальцію і лужної фосфатази.

У випадках, коли вихідний рівень лужної фосфатази підвищений, то його можна використовувати для моніторингу захворювання в процесі лікування. Значно підвищений рівень лужної фосфатази на час встановлення діагнозу є несприятливим прогностичним показником.

Найбільш важливою рентгенологічною ознакою є наявність остеофітів на межі дефекту кісткової тканини й позакісткового компоненту пухлини, які мають вид козирка, спікул – голчастих вапняних нагромаджень, розташованих перпендикулярно до осі кістки; осифікатів у прилеглих м'яких тканинах; розширення зони епіметафізарного хряща; наявність осередку деструкції кісткової тканини (за остеолітичного типу пухлини), ділянок ущільнення без чітких контурів (у разі переважання остеопластичних процесів).

Екстрамедулярна остеосаркома зазвичай виникає в собак старше 10 років, у 80–90 % випадків первинний осередок розміщений у ділянці печінки, інших органах шлунково-кишкового тракту, сальнику, нирках, сполучній тканині заочеревинного простору.

Цитологічним дослідженням пунктатів остеосаркоми виявляють ізольовані, а іноді розташовані щільними групами (до 50 клітин) пухлинні елементи. Деякі клітинні групи можуть нагадувати папілярні структури. За розмірами й поліморфізмом клітин розрізняють мономорфну й поліморфну форми. За останньої переважають клітини, розмір яких варіює від великого до гігантського. Ядра овальні або округлі, розташовані ексцентрично, з наявністю 1–3 гіпертрофованих ядерця. Типовими є сателітні ядра. Цитоплазма має неправильну форму, базофільна, зазвичай вакуолізована, можлива наявність дрібних гранул. Трапляється чимало мітолических фігур (рис. 4.53а, 4.53б).

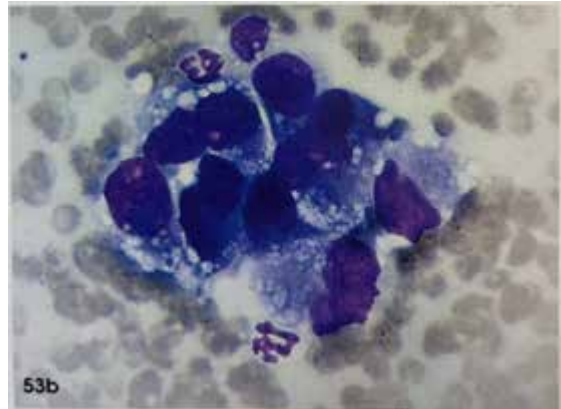
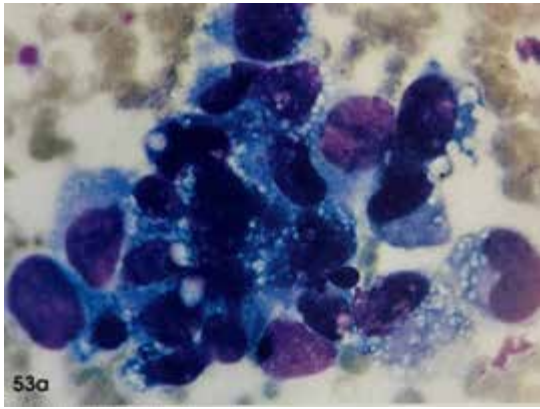


Рисунок 4.53а,4.53в Остеосаркома. Поліморфноклітинна форма (великі розміри клітин, вакуолізація цитоплазми). *За Папенгеймом x900*

За мономорфної форми процесу виявляють клітини невеликого й середнього розміру з незначними варіаціями. Ядро в найменш диференційованих клітинах розташовується центрально. Структура хроматину ніжна. Ядерце зазвичай одне, центральне, велике (рис. 4.54а, 4.54б).

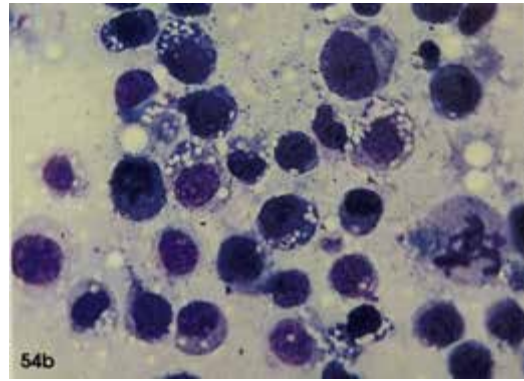
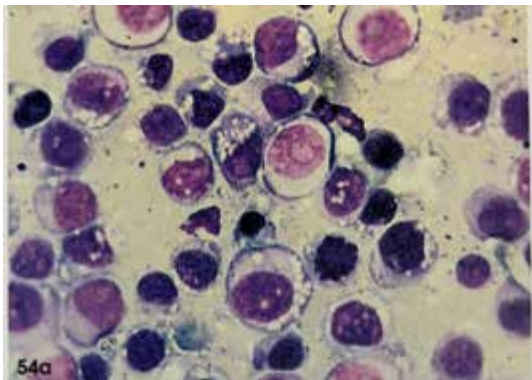


Рисунок 4.54а, 4.54б Остеосаркома. Мономорфноклітинна форма. Пухлинні клітини середнього розміру, з вакуолізацією цитоплазми й великими ядерцями. *За Папенгеймом x900*

Класифікація остеосаркоми проводиться відповідно до модифікованої системи TNM, але оцінюються лише 2 параметри: T – осередок первинного ураження та наявність або відсутність віддалених метастазів (M_0 і M_1 відповідно). T_0 - пухлинний осередок не ідентифікується, T_1 – є ураження кортикального шару й губчастої зони кістки, T_2 – процес поширюється за межі окістя.

Остеосаркома кінцівок собак належить до пухлин, які швидко прогресують, рано метастазують переважно в легені, рідше в інші кістки скелету (хребці, ребра, грудину, кістки таза). Лімфатичні вузли уражаться рідко (менше 5 %). Якщо у тварин великих порід на момент постановки діагнозу віддалені метастази спостерігаються в середньому в 5 % випадків, то в собак дрібних порід (масою тіла менше 15 кг) – у 25 %.

Остеосаркома кісток тулуба має меншу метастатичну потенцію (за винятком остеосаркоми ребер і лопатки). У зв'язку із цим тривалість життя

собак після радикального оперативного втручання майже у 2 рази вища (в середньому 120 днів), ніж у собак з ураженням кінцівок (в середньому 61 день).

Екстремедулярна остеосаркома високометастатична, однак метастази найчастіше виявляються в лімфатичних вузлах (до 45 %), а потім в легенях. Середнє виживання собак після операції 1–6 міс.

У котів найбільш агресивний перебіг має остеосаркома кісток тулуба (середня тривалість життя після операції 6 міс.), у разі остеосаркоми кісток кінцівок і екстремедулярній остеосаркомі середня тривалість життя тварин складає 11–12 міс.

До сучасних методів лікування остеосаркоми собак належить радикальна операція з наступною ад'ювантною хіміотерапією. Принцип неад'ювантної хіміотерапії з наступною операцією і призначенням післяопераційної хіміотерапії, який використовується в лікуванні людини, у собак широко не застосовується.

За ампутації ураженої кістки без проведення наступного хіміотерапевтичного лікування спостерігається висока частота розвитку метастатичного процесу – до 80 %, за даними деяких авторів, медіана тривалості життя собак за цього не перевищує 3–4 міс. Поліпшення віддалених результатів лікування і подовження життя тварин у середньому до 9–11 міс., досягають шляхом післяопераційного введення цитостатиків.

Монохіміотерапію проводять такими препаратами:

- карбоплатин 300 мг/м^2 внутрішньовенно крапельно, 1 раз у 21 день, 3 ін'єкції (середнє виживання тварин 321 день);
- цисплатин 70 мг/м^2 внутрішньовенно крапельно, 1 раз у 21–28 днів, 4 ін'єкції;
- адриаміцин 30 мг/м^2 внутрішньовенно крапельно, 1 раз на 2 тижні, 5 ін'єкцій (середнє виживання тварин 364 дні, виживання впродовж першого року – 50 %, другого року – 9,7 %).

Поліхіміотерапія адриаміцином і цисплатином не має істотних переваг: середнє виживання тварин не перевищує 300 днів (1-й рік – 37 %, 2-й рік – 26 %, 3-й рік – 10 %).

Оскільки остеосаркома належить до радіорезистентних пухлин, рентгено-терапія використовується лише як паліативний засіб за наявності істотного больового синдрому (сумарна доза до 10 Гр), або, за неможливості радикального оперативного втручання (в комбінації з подальшою хіміотерапією).

У разі метастаз остеосаркоми хіміотерапія зазвичай неефективна. За наявності менше 3 метастазів у паренхіму легені застосовують їхнє видалення, що подовжує життя тварині в середньому до 176 днів. Розроблюється також модель інгаляційного введення хіміопрепаратів. У 6 з 24 тварин (25 %) з метастазами остеосаркоми в легені мав місце позитивний ефект від інгаляційного введення доксорубіцину й таксолу з періодичністю 1 раз на 2 тижні, упродовж 2 місяців: у 5 тварин спостерігалася часткова регресія метастазів, в однієї – повна ремісія захворювання.

У котів проводять головним чином оперативне видалення пухлини з / або без подальшої хіміотерапії доксорубіцином.

Пухлини хрящової тканини

Хондрома. Порівняно рідкісна пухлина в собак і котів. Здебільшого осередки множинні (хондроматоз), вражаються кістки черепа, носової порожнини, таза. Трапляється і позакісткова локалізація хондром. Перебіг захворювання повільний, поступово розвивається деформація ураженої кістки, виникають утруднення носового дихання (за ураження кісток носової порожнини, рухів (за ураження кісток таза), симптоми пов'язані зі здавлюванням розташованих поблизу органів і тканин.

Рентенологічно за енхондроми (осередок ураження розташовується всередині кістки) у центрі поодинокого осередка визначається просвітлення із чіткими контурами, які обмежують його від оточуючої кістки. На тлі просвітлення часом виявляються певні ділянки звапніння. За екхондроми (пухлині, яка росте в бік м'яких тканин) осередки звапніння виявляються на фоні ущільнених м'яких тканин

За цитологічного дослідження хрящові клітини (хондроцити) розташовуються в препараті рідко, ізольовано, вони ніби замуровані в проміжну речовину гіалінового хряща рожевого кольору. Клітини середніх розмірів, ядерно-цитоплазматичне відношення низьке. Цитоплазма обширна, ніжно-блакитного кольору із чисельною оксифільною зернистістю. Край клітини нерівний. Ядро клітини виглядає пікнотичним, ядерця не видні. Типова наявність двох ядер, які тісно прилягають одне до одного, у невеликій частині клітин (рис. 4.55). Варто уваги те, що малігнізація хондром відбувається досить часто.

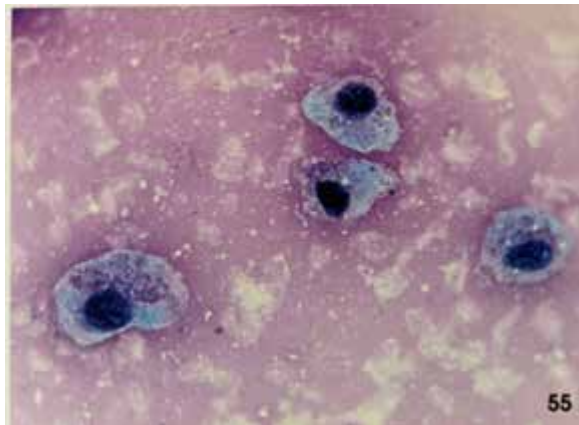


Рисунок 4.55 Хондрома. Відмінні риси: хондроцити з ніжно-блакитною цитоплазмою, з оксифільною зернистістю на фоні проміжної речовини рожевого кольору. За Папенгеймом $\times 900$

Хондросаркома трапляється частіше. Пухлинний процес у типових випадках уражує кістки носової порожнини, ребра, верхню щелепу, лопатку, кістки таза. Чинником схильності вважається попередній хондроматоз. Зазвичай хворіють тварини старше 6-8 років. Прогресування пухлинного процесу повільне. Тривалий час пухлина, яка визначається пальпаторно, не спричиняє тварині незручностей. На відміну від остеосаркоми, віддалене метастазування хондросаркоми нетипове.

За морфологічного дослідження, на відміну від хондроми, спостерігається велика клітинність препарату; наявність проміжної речовини гіалінового хряща; прояви різного ступеня атипії клітинних елементів; наявність мітозів. Розташування клітин ізольоване, іноді – у формі синцитію. Ядерно-цитоплазматичне відношення високе (зазвичай діаметр ядра менший за третину діаметра цитоплазми), клітини варіюють за формою і розміром. У ядрах виявляються ядерця. Цитоплазма може бути вакуолізована, у багатьох клітинах виявляється темніша паранулеарна зона, а також – гранули або рожевувате забарвлення. У найменш диференційованих випадках можуть втрачатися риси хрящової спрямованості диференціювання (специфічний блакитнуватий колір цитоплазми з наявністю оксифільної зернистості, наявність двох кулястих ядер у клітині) (рис. 4.56). Лікування пухлин хрящової тканини оперативне. Пухлинні клітини резистентні до хіміо- і радіотерапії.

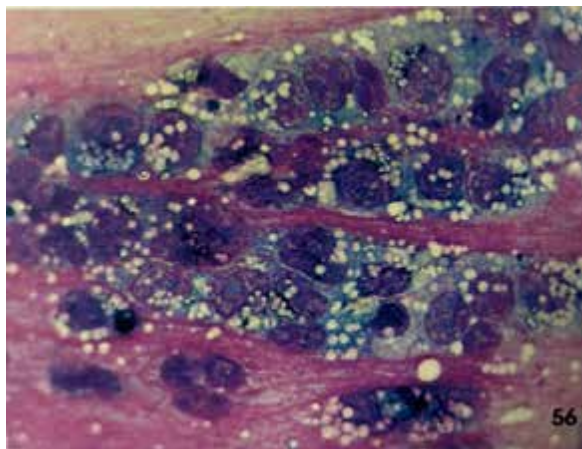


Рисунок 4.56 Хондросаркома. На відміну від остеосаркоми: присутність проміжної речовини рожевого кольору, відсутність залозистоподібних комплексів, блакитний колір цитоплазми клітин з оксифільною зернистістю.
За Папенгеймом $\times 900$

Мієломна хвороба. Мієломна хвороба являє собою злоякісне захворювання системи крові, за якого виникають зміни В-лімфоцитів кісткового мозку, диференційованих в імуноглобулін-продукуючі плазматичні клітини. Це системний процес, який перебігає з переважним ураженням кісткового мозку. У тварин найчастіше першими ознаками захворювання є зміни, пов'язані з ураженням кісток, патологічними переломами. Тому доцільно розглядати захворювання в цьому розділі, в плані можливого диференціального діагнозу з первинними ураженнями кісткової тканини пухлинної природи.

Мієломна хвороба - досить рідкісне захворювання в собак; частота випадків становить, за даними різних авторів, 5–12 % серед усіх системних захворювань крові. У котів практично не трапляється.

Зміни в кістках пов'язані з проліферацією злоякісно трансформованих плазматичних (мієломних) клітин. Частіше вражаються пласкі кістки – череп, грудина, ребра, хребці, а також епіфізи довгих кісток. Першою клінічною ознакою захворювання нерідко стають спонтанні переломи. За пальпації виявляються пухлинні утворення м'якої консистенції.

За подальшого обстеження тварини можна виявити низку змін із боку периферичної крові. Характерна нормохромна анемія, різко підвищена швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ).

За біохімічного дослідження крові визначається гіперкальціємія, підвищення рівня лужної фосфатази, гіперпротеїнемія, зниження співвідношення альбумінів і глобулінів внаслідок підвищення вмісту глобулінів.

У зв'язку з фільтрацією через нирки моноклонового імуноглобуліну, який утворюється з надлишком, розвивається мієломна нефропатія, яка проявляється протеїнурією, фосфатурією за лужної реакції сечі і відсутності гематурії і набряків. Поступово прогресує ниркова недостатність.

Основним методом діагностики мієломної хвороби у тварин є пункція ураженої ділянки кістки і виявлення в пунктаті мієломних клітин. Вони розташовуються ізольовано, значно варіюють у розмірах і за ступенем зрілості. Цитоплазма базофільна, часто вакуолізована, в деяких клітинах є перинуклеарне просвітлення. У деяких клітинах цитоплазма має "полум'яний" відтінок. Ядро розташовується ексцентрично (в найменш диференційованих клітинах центрально), містить 1–2 ядерця. Ознаками злоякісності є виявлення двоядерних і поліядерних мієломних клітин, "палаючих" клітин, наявність ядерців (рис. 4.57а, 4.57б).

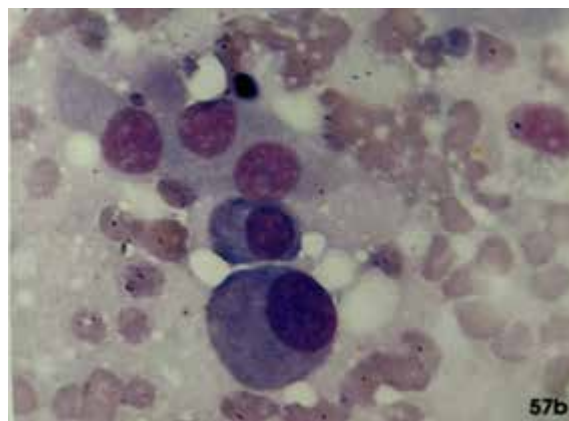
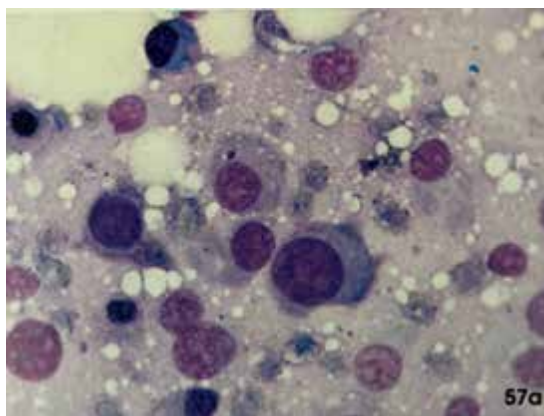


Рисунок 4.57а, 4.57б Мієломна хвороба. Різні типи мієломних клітин.
За Папенгеймом x900

Вирішальне значення в постановці діагнозу відіграє цитологічне дослідження пунктату ураженої кістки.

Лікувальна тактика принципово відрізняється від тактики за остеосаркоми – через системність процесу оперативне видалення ураженої ділянки кістки не проводиться. За встановлення точного діагнозу захворювання призначається хіміотерапія. У собак головно застосовують монокіміотерапію мелфаланом (0,1 мг/кг маси, перорально, 1 раз на день, тривалий час) або циклофосфаном (100–200 мг/м² внутрішньом'язово, 1 раз на день або через день, тривалий час), можливе чергування препаратів.

4.4 Пухлини ділянки голови та шиї

Пухлини ротової порожнини. Пухлини ротової порожнини трапляються в дрібних свійських тварин достатньо часто. Вони становлять понад 99 % від усіх пухлин шлунково-кишкового тракту і 11–15 % в структурі всіх пухлин. Найбільш чутливі до їхнього виникнення самці (55 %) і молоді тварини (82 % серед всіх захворілих). Вогнище пухлини частіше виявляється в ділянці щелеп (більш 75 % усіх пухлин ротової порожнини), на другому місці за частотою ураження – тканини губ (17 %), рідше – язика (8 %). Серед можливих етіологічних агентів найбільше значення приділяють вірусам папіломи собак і котятчих, які асоційовані з виникненням і розвитком папілом і плоскоклітинного раку ротової порожнини. Для профілактики розвитку пухлинного процесу розроблена й успішно застосовується рекомбінантна вакцина для собак, яка запобігає персистенції вірусу.

Пухлини щелеп. Пухлинним ураженням може вражатися як кісткова тканина (22 %), так і м'які тканини щелеп (78 %).

До *доброякісних* процесів, що пов'язані з кістковою тканиною щелеп, відносять різні види *епулісу* (*ясневик*), який за клінікою можна охарактеризувати як пухлинне утворення, що повільно росте на щочній або (рідше) язиковій ділянці ясен. З чотирьох відомих у людини форм епулісу (локальна фіброзна гіперплазія, піогенна гранульома, периферична гігантоклітинна пухлина, периферична осифікуюча фіброма) у собак і котів описані тільки перші три.

Частіше трапляється локальна фіброзна гіперплазія (фіброепуліс). За цитологічного дослідження виявляють варіюючу кількість сполучнотканинних волокон, інфільтрати з лімфоїдних і плазматичних клітин, а також невелику кількість зернистих та гранулярних клітин (рис. 4.58, 4.59).

Піогенна гранульома не є істинною пухлиною і виникає як реакція на пошкодження ясен.

Периферична гігантоклітинна пухлина складається з великої кількості гігантських багатоядерних клітин, клітин типу остеобластів і нагадує гігантоклітинну пухлину довгих трубчастих кісток. У собак трапляється рідко.

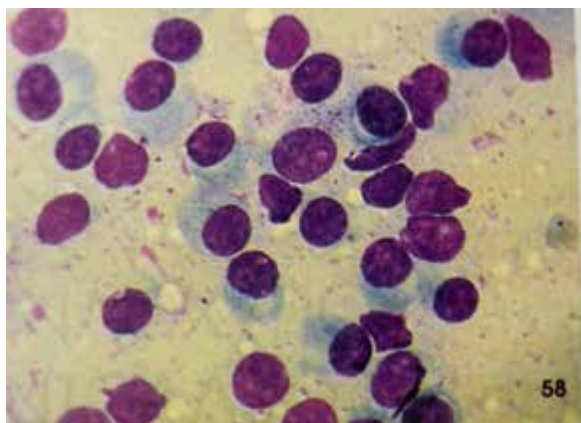


Рисунок 4.58 Фіброзний епуліс. Плазмоклітинний інфільтрат.
За Папенгеймом x900

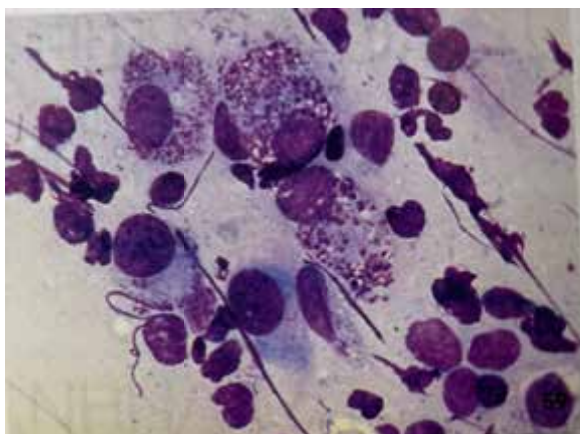


Рисунок 4.59 Фіброзний епуліс. Зернисті клітини центральних зон фолікулів донтогенного епітелію. За Папенгеймом $\times 900$

Амелобластома, або акантоматозний епуліс, – інший вид доброякісних пухлин щелеп тварин. Виникає в ділянці великих кутніх зубів, росте повільно, тривалий час безсимптомно. Здатен до місцевого руйнування тканин, за локалізації в ділянці верхньої щелепи може поширюватися на пазуху, орбіту, носоглотку.

Віддалені метастази не характерні. Амелобластома виникає з одонтогенного епітелію, складається зі скупчень циліндричних, полігональних епітеліальних клітин (клітин зовнішніх шарів епітеліального фолікула), клітинного синцитію і великих клітин із зернистою цитоплазмою (клітин центральних зон фолікулів), часто містить ділянки плоскоклітинного диференціювання (рис. 4.60а, 4.60b). Розвивається в основному внутрішньокістково, тому її відносять до пухлин кісткової тканини, незважаючи на її епітеліальне походження.

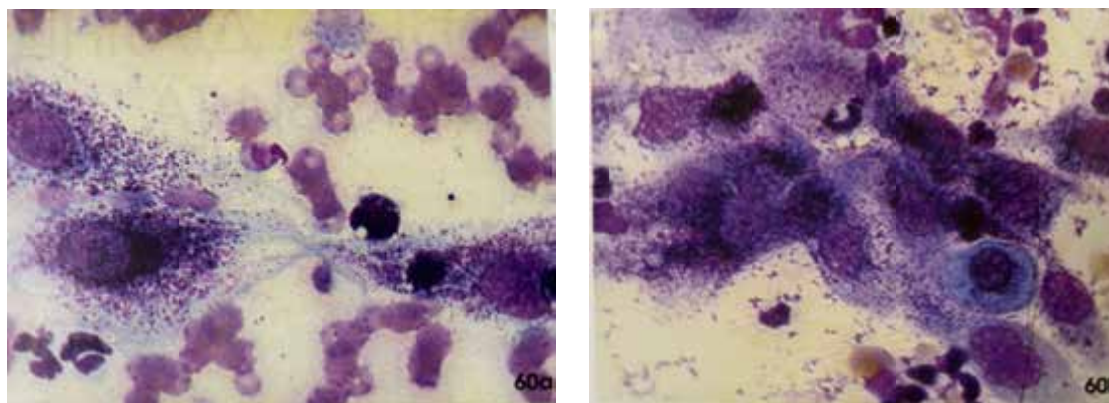


Рисунок 4.60а,4.60b Амелобластома. Зернисті клітини центральних зон фолікулів одонтогенного епітелію. За Папенгеймом $\times 900$

Лікування доброякісних пухлин кісткової тканини щелеп переважно хірургічне. За фіброепулісу й амелобластоми можливі місцеві рецидиви. У разі рецидиву застосовують введення у вогнище ураження протипухлинного антибіотика блеоміцину, у дозі 5 мг 1 раз на тиждень, упродовж 3–10 тижнів. Дискутабельним є питання про променеви терапію – деякі автори, незважаючи

на її ефективність, попереджують щодо можливого розвитку вторинних злоякісних пухлин у місці опромінення.

Зі злоякісних пухлин кісткової тканини щелеп частіше трапляються остеогенна саркома, плоскоклітинний рак, злоякісні одонтогенні пухлини. У котів переважає плоскоклітинний рак (більш, ніж 60 % всіх пухлин ротової порожнини). Плоскоклітинний рак, який первісно виникає в щелепах, за гістогенезом пов'язаний із залишками одонтогенного епітелію. За цитологічного дослідження його важко диференціювати зі злоякісною амелобластомою. Обидва види пухлин здатні до розвитку місцевої деструкції. Віддалені метастази нехарактерні.

Лікування остеогенної саркоми щелеп не відрізняється від лікування за остеосаркоми кінцівок.

Серед пухлин м'яких тканин щелеп переважають плоскоклітинний рак (40 %) і меланома (біля 30 %), значно рідше зустрічаються ангіогенні пухлини, папіломи. Плоскоклітинний рак характеризується швидким ростом й інвазією в кісткову тканину. При меланомі високим є ризик розвитку метастатичного процесу.

Лікування плоскоклітинного раку переважно хірургічне. У разі неможливості провести оперативне втручання в повному обсязі перевагу віддають променевої терапії. Зазвичай проводять 10 сеансів опромінення, через добу, сумарна доза 32–46 Гр. За такого лікування впродовж року рецидив пухлини було відмічено у 57–75 % тварин (залежно від отриманої ними дози опромінення).

Значно ефективнішим виявився режим поєднання променевої терапії (7 сеансів опромінення через добу, сумарна доза 30–36 Гр) з наступним сеансом гіпертермії (прогрів тканини пухлини до 42 °С упродовж 3 годин). У тварин, які отримували таке лікування, під час спостереження впродовж року не було випадків рецидиву пухлини.

Гіпертермія використовується в лікуванні плоскоклітинного раку й без попередньої променевої терапії. У цьому випадку здійснюють прогрів тканини пухлини до 43,5 °С упродовж 1 години.

Як самостійний вид терапії плоскоклітинного раку ротової порожнини, якщо розмір пухлинного вогнища менший за 3 см, застосовують також введення цитостатика безпосередньо в пухлинний осередок. Для цього хіміопрепарат змішують із полімерним носієм, який забезпечує його поступовий вихід у вогнище ураження. Зазвичай використовують цисплатин або карбоплатин (відповідно 3,3 мг або 10 мг на 1 мл суміші). Суміш вводять у пухлину 1 раз на тиждень (у дозі 0,5 мг цисплатину або 1,5 мг карбоплатину на 1 см² тканини пухлини) з інтервалом 1–2 тижні. Курс лікування – 4 введення. За більш великого розміру пухлини цитостатик із полімерним носієм вводять в операційну рану безпосередньо після проведення оперативного втручання.

Як уже зазначалось, за меланоми ротової порожнини часто не вдається провести радикальне хірургічне втручання. У таких випадках, на відміну від меланоми, що локалізується в інших ділянках тіла, застосовують променеву терапію (сумарна доза 2400 сГр, 3 сеанси опромінення, з періодичністю 1 раз на

тиждень). Велике значення має проведення наступної терапії біологічно активними агентами, насамперед, інтерфероном ІЛ-2.

Пухлини губ. Серед пухлин губ частіше трапляються меланома (25-30 % всіх пухлин), папілома (20-25 %), рідше – плоскоклітинний рак (8-10 %), гістіоцитома (6–9 %), у край рідко інші види пухлин – фібро-саркома, фіброма, мастоцитома. Загалом співвідношення доброякісних і злоякісних пухлин приблизно рівне.

Пухлини язика. Пухлини язика у 80–90 % випадках мають злоякісний характер. Переважає плоскоклітинний рак (38–40 % всіх пухлин), меланома (12–15 %), рідше спостерігається ангіогенна саркома (7–10 %), фібросаркома (5–7 %), ліпосаркома (3–4 %).

Пухлини піднебіння. Трапляється рідко. Частіше це плоскоклітинний рак, який розвивається з епітелію слизових і малих слинних залоз (рис. 4.61а, 4.61б).

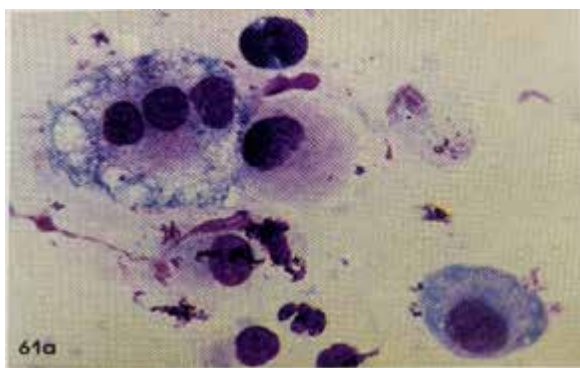


Рисунок 4.61а Мукоепідермоїдний рак піднебіння. Клітини сплющеного епітелію. За Папенгеймом $\times 900$

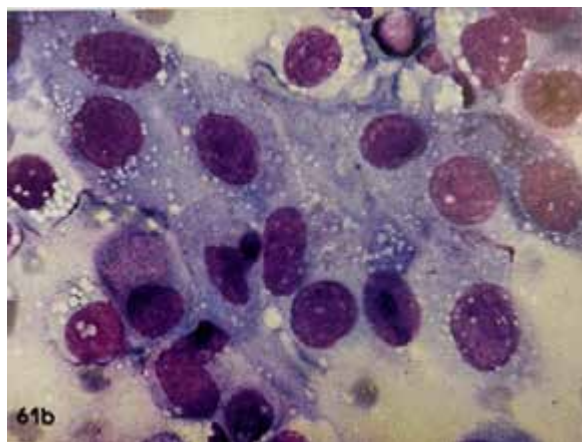


Рисунок 4.61б Мукоепідермоїдний рак піднебіння. Клітини в стані секреції. За Папенгеймом $\times 900$

У ділянці мигдаликів піднебіння і глотки локалізується лімфоепітеліома – пухлина Шмінке. У її складі, крім епітеліальних клітин (середнього розміру з великою світлою, іноді вакуолізованою цитоплазмою, нижнім ядром з одним крупним ядерцем), присутній значний лімфоїдний компонент (рис. 4.62а, 4.62б). Лікування оперативне.

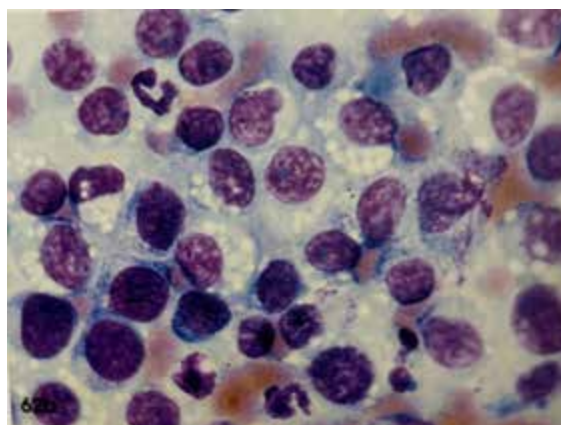
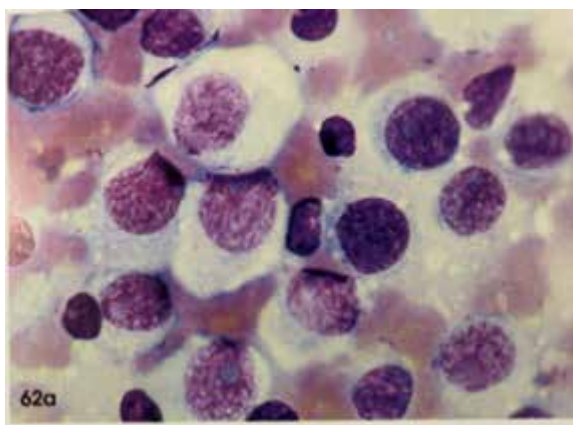


Рисунок 4.62а, 4.62b Пухлина Шмінке. Забарвлення за Папенгеймером x900

Підсумовуючи різні терапевтичні заходи, що використовуються для лікування пухлин ротової порожнини дрібних свійських тварин різного гістогенезу, варто відмітити, що провідним залишається хірургічний. Рентгено-терапія ефективна для лікування епулісів, амелобластоми, плоскоклітинного раку, меланоми. Хіміотерапевтичні препарати мають обмежене застосування – у терапії остеогенної саркоми, амелобластоми, плоскоклітинного раку.

Пухлини носової порожнини

Трапляються рідко, становлять 1–2 % всіх видів пухлин дрібних свійських тварин. Переважають злоякісні пухлини (10 : 1) порівняно з доброякісними тканинними процесами. У собак на частоту розвитку пухлини має вплив куріння в сім'ї, де мешкає тварина. Ризик розвитку пухлинного процесу особливо високий у тварин з доліхоцефалічною формою черепа.

Із **доброякісних пухлин**, як у собак, так і в котів, трапляються папілома, значно рідше – фіброма, хондрома.

Плоскоклітинна папілома – утворення на ніжці або широкій основі, у цитологічних препаратах виявляються елементи багат шарового плоского епітелію.

Переходноклітинна папілома має форму легко кровоточивих розростань, які представлені клітинами перехідного епітелію дихального тракту (скупчення дрібних темних базальних клітин, світлих великих проміжних і подовжених поверхневих клітин) (рис. 4.63а, 4.63б, 4.63с, 4.64d). Переходноклітинна папілома має тенденцію до злоякісної трансформації.

Лікування доброякісних пухлин носової порожнини хірургічне.

Серед **злоякісних пухлин** у собак переважають епітеліальні: плоскоклітинний рак і пухлини залозистого генезу. Серед останніх за цитологічними ознаками виділяють аденомуї аденокарциному. За клінічними ознаками обидва види мають агресивний перебіг, оскільки здатні до деструкції оточуючих тканин. Рідше трапляються фібросаркома, хондросаркома, меланома, мастоцитома, лімфома. У котів, навпаки, частіше діагностують різні види лімфом, остеосаркому, рідше – аденокарциному.

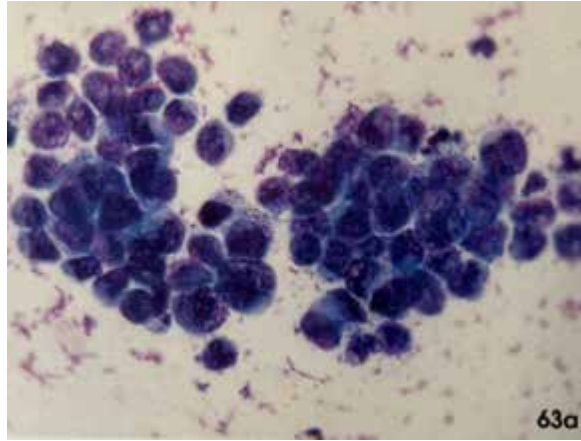


Рисунок 4.63а Переходноклітинна папілома носової порожнини.
Клітини базального шару. *За Папенгеймом x900*



Рисунок 4.63б Переходноклітинна папілома носової порожнини. Клітини
проміжного шару. *За Папенгеймом x900*

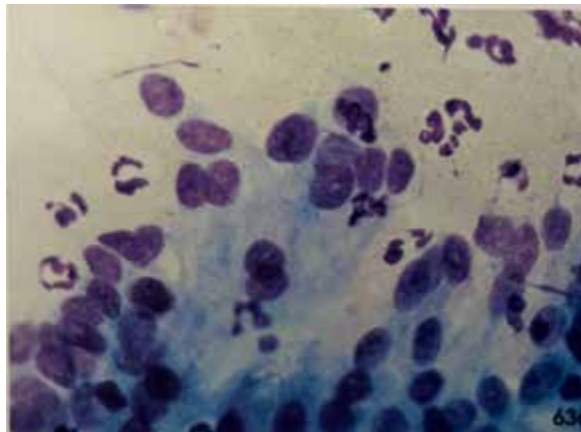


Рисунок 4.63с Переходноклітинна папілома носової порожнини
Клітини проміжного і поверхневого шару. *За Папенгеймом x900*

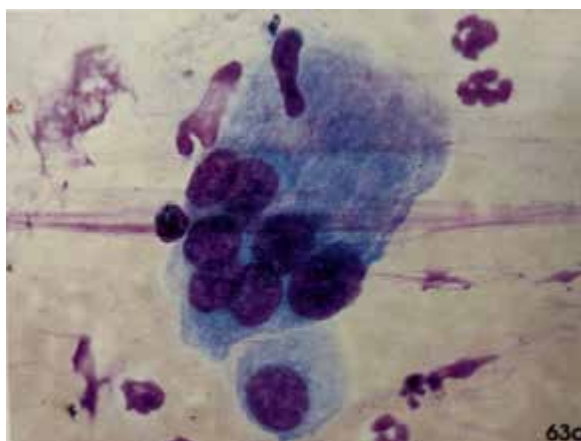


Рисунок 4.63d. Переходноклітинна папілома носової порожнини.
Клітини проміжного і поверхневого шару.
За Папенгеймом x900

Загальними симптомами захворювання є слизово-кров'янисті виділення з носа, поява деформації черепа, екзофтальм. Віддалені метастази не характерні, однак часто спостерігається лізис кісткової тканини та інвазія пухлини в навколишні тканини. Диференційний діагноз на початкових стадіях проводять із ринітами різної етіології (посттравматичним, запальним, інфекційним), захворюваннями зубів, циліарною дискінезією.

У цитологічних препаратах за аденоми спостерігається мономорфна інфільтрація клітинами невеликого розміру, зі слабо базофільною цитоплазмою, ядрця не виражені, вакуолізація цитоплазми можлива в деяких клітинах (рис. 4.64а, 4.64b).

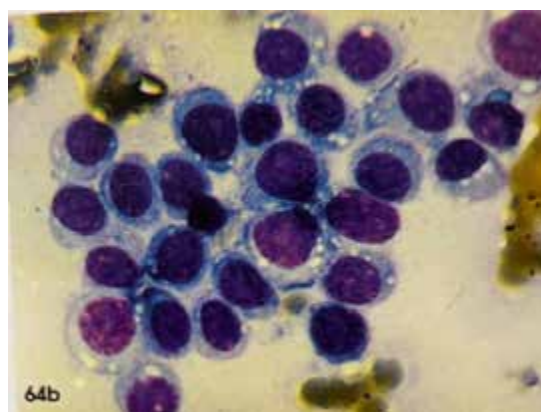
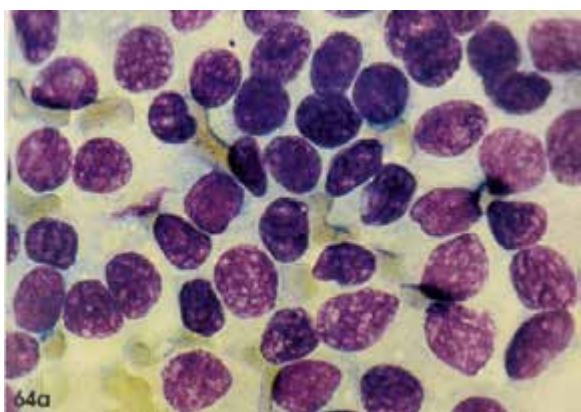


Рисунок 4.64а,4.64b Носова порожнина. Аденома
Різний ступінь вакуалізації цитоплазми. *За Папенгеймом x900*

За аденокарциноми досить часто (до 30 % випадків) пухлинні клітини мають низький ступінь диференціювання (рис. 4.65).

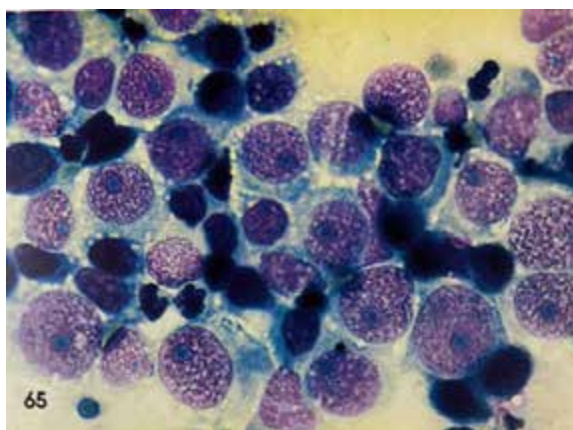


Рисунок 4.65 Низькодеференційований рак носової порожнини.
За Папенгеймом x900

У таких випадках диференційними критеріями плоскоклітинного або залозистого походження пухлини за аденокарциноми є присутність хоча б у невеликій частині клітин оксифільних гранул; наявність залозистоподібних і сосочкоподібних структур, або, за ізольованого розташування клітин, великі ядра з крупним поодиноким ядерцем (рис. 4.66).

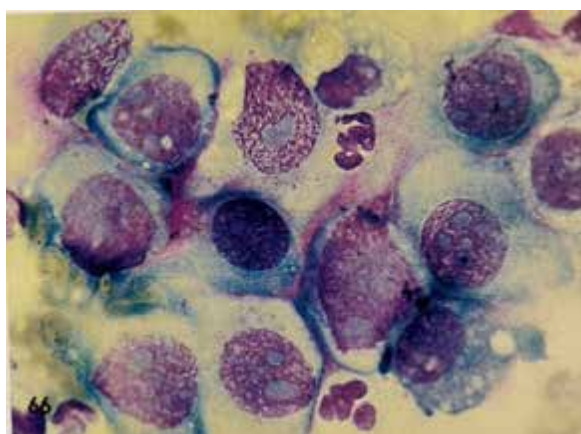


Рисунок 4.66 Низькодеференційований рак носової порожнини.
 Щодо можливого залозистого походження свідчить наявність слабкої оксифільної зернистості, крупні ядерця. *За Папенгеймом x900*

Для низькодиференційованого плоскоклітинного раку більш характерні інфільтрація тканини пухлини нейтрофільними лейкоцитами; присутність пластів клітин із паралельно розміщеними витягнутими ядрами; значний ядерний поліморфізм; наявність декількох дрібних ядерців.

Середня тривалість життя тварин зі злоякісними пухлинами носової порожнини без лікування складає 3 міс (0-8 міс). Тривалість життя коротша за пухлин мезенхімального походження.

Оперативне лікування без подальшого проведення променевої терапії неефективне. Тривалість життя тварин, які отримали тільки оперативне лікування, складає в середньому 6 міс. За доповнення його опроміненням ділянки носу й носових пазух тривалість життя тварин збільшується до 18–24

міс, а за імплантації радіоактивного опромінювача в ділянку видаленої пухлини – до 36–48 міс.

Доведено ефективність комбінованої терапії цисплатином (імплантується в підлеглий м'язовий шар) й опромінення. Медіана тривалості життя тварин, які отримували таку терапію, 580 діб, а в контрольній групі, у якій тварини отримували тільки променевою терапію, 325 діб. Перспективною є також фотодинамічна терапія.

Пухлини слинних залоз

Збільшення слинних залоз у собак трапляється нечасто. У рівній пропорції вражаються великі й малі (переважно навколоушні) слинні залози, часто спостерігається кіста слинної залози. В основі її розвитку може бути гостре (в пунктаті виявляються формені елементи крові, макрофаги) або хронічне (в пунктаті велика кількість лімфоїдних і плазматичних клітин, невеликі скупчення мономорфного кубічного епітелію) запалення слинної залози. Причиною його можуть бути різні захворювання непухлинного походження. Рідше спостерігаються пухлини слинних залоз, які складають менш 0,5 % в загальній структурі онкологічної захворюваності собак.

У котів переважають пухлини злоякісного походження. Найчастіше уражається навколоушна залоза.

Доброякісні пухлини слинної залози. Включають змішану пухлину, онкоцитому, папілярну цистаденому. За папілярної цистаденоми (аденолімфомі) у пунктаті присутні пласти епітеліальних клітин середнього розміру з округлими або трохи овальними ядрами, без або з невеликими ядерцями, мізерною цитоплазмою. Виявляється також значний лімфоїдний компонент у формі зрілих і активованих лімфоцитів. За відсутності останнього більш правомірним є діагноз онкоцитому (рис. 4.67а, 4.67б). Папілярна цистаденома часто виникає з коловушних залоз.

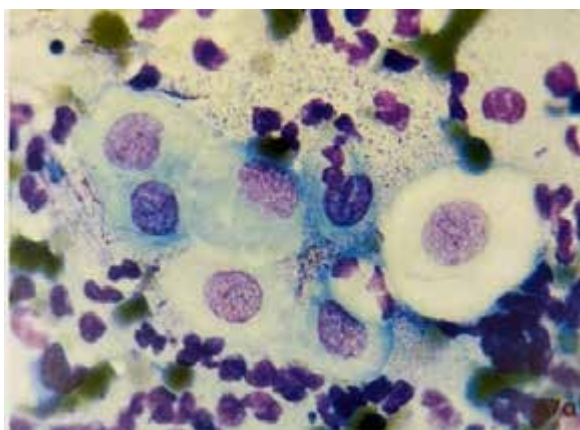


Рисунок 4.67а Онкоцитому. Епітеліальні клітини зі світлою цитоплазмою.
За Папенгеймом $\times 900$

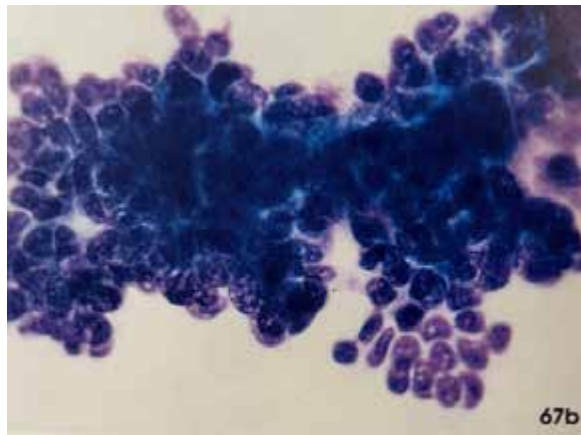


Рисунок 4.67b Онкоцитома. Пласт епітеліальних клітин у кісткозній порожнині. *За Папенгеймом x900*

Змішана пухлина слинної залози представлена епітеліальним і мезенхімальним компонентом. Епітеліальні клітини не мають ознак атипії (вони середнього розміру, ядра округлі або овальні, частіше не містять або містять 1-2 невеликих ядерця, цитоплазма велика, із чітким краєм, гомогенна, слабо базофільна), розміщуються в комплексах та тяжках серед оксифільно забарвлених волокон, рожевої аморфної маси міжклітинної речовини.

Характерним є розташування клітин навколо шарів оксифільної речовини. Трапляються хрящоподібні й міксоматозні ділянки. При злоякісній трансформації змішаної пухлини в пунктаті можуть бути виявлені поліморфні великі клітини зі збільшеними ядрами й гіпертрофованими ядерцями, мізерною цитоплазмою (рис. 4.68a, 4.68b). Пухлина схильна до розвитку місцевих рецидивів.

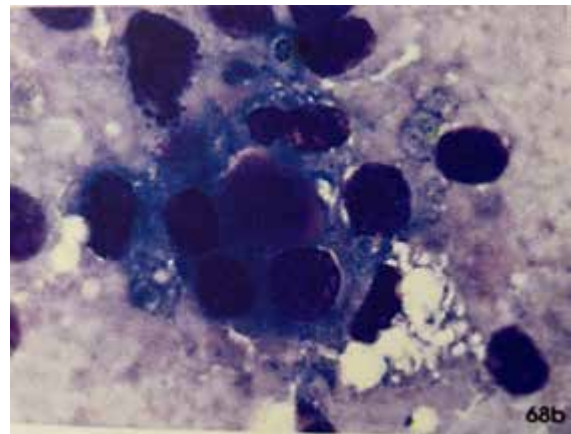
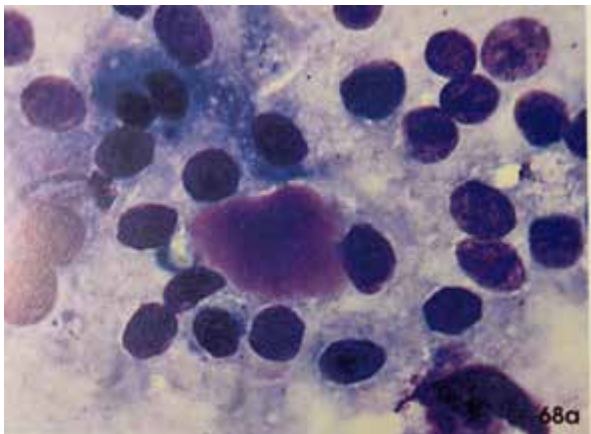


Рисунок 4.68a,4.68b Змішана пухлина слинної залози. Розташування клітин навколо округлих скупчень проміжної речовини. *За Папенгеймом x900.*

Злоякісні пухлини слинної залози. Розподіляються на пухлини низького ступеня злоякісності (ацинозноклітинний рак, мукоепідермоїдна карцинома, циліндрома) та високого ступеня злоякісності (аденокарцинома, плоскоклітинний рак, низько диференційований рак).

Для циліндроми характерною є наявність великої кількості оксифільних безструктурних мас у формі "шарів" або "огірків", які нагадують гіаліновий хрящ, оточених одним шаром епітеліальних клітин. Основна речовина може

також бути розміщена поза зв'язком з епітелієм у формі округлих та овальних утворень. На відміну від змішаної пухлини, епітеліальні клітини поліморфні, частина з них має ніжну структуру хроматину ядра і 1–4 невеликих ядерця. Переважають клітини невеликого й середнього розміру. Часто трапляються голоядерні елементи.

У цитологічних препаратах мукоепідермоїдної пухлини присутні слизові клітини, пінисті, клітини сплющеного епітелію, низько диференційовані базофільні дрібні клітини. Цей вид пухлини здатний до утворення кіст.

За аденокарциноми клітини розподіляються ізольовано, а також у формі невеликих скупчень і залозистоподібних комплексів. Розмір клітин значно варіює, трапляються гігантські багатоядерні клітини. Ядра округлі, можуть мати вип'ячування, нерівний контур. Присутні гіпертрофовані інтенсивно забарвлені ядерця. Край цитоплазми іноді нечітко виражений, зливається з тлом препарату. В одних клітинах цитоплазма різко базофільна, в інших має рожево-фіолетовий відтінок. У частині клітин виявляються великі гранули насиченого рожевого кольору. Можлива присутність невеликої кількості оксифільної міжклітинної речовини.

Лікування пухлин і кістозних утворень непухлинного походження слинних залоз оперативне.

Пухлини ока і орбіти

Пухлини ока можна розділити на три основні категорії: *пухлини очного яблука; пухлини орбіти та пухлини вік і кон'юнктиви.*

Пухлини очного яблука.

До них вносяться меланома і ретинобластома.

Меланома. Частіше вражаються тварини старше за 9 років. Пухлина виникає з меланоцитів райдужки, циліарного тіла, склери очного яблука. Найчастіше уражається власне судинна оболонка ока й сітківка. Чинником ризику розвитку захворювання вважають біле забарвлення шерсті тварини. Прогностичне значення має розмір пухлини: до 10 мм; від 10 до 16 мм; більш за 16 мм. Значно відрізняється за перебігом захворювання меланома райдужки (повільний ріст, відсутність віддалених метастазів). За цитологічними ознаками трохи частіше трапляється веретенноклітинна меланома (рис. 4.69). Епітеліоїдна форма має більш злоякісний перебіг.

Лікування залежить від первинної локалізації пухлини. При ураженні склери застосовують кріотерапію, опромінення, видалення пухлини. Променева терапія може бути як дистанційна (сумарна доза 30–30 Гр), так і локальна. В останньому випадку під склеру імплантують на 1–2 тижні зразок радіоактивного золота або йоду (J^{125}).

Оптимальна схема терапії за меланоми власне судинної оболонки й циліарного тіла не розроблена. Засобом вибору є енуклеація (однак деякі автори застерігають щодо можливого посилення метастазування) і променева терапія. Енуклеацію зазвичай проводять у разі великих розмірів пухлини. Украй рідко перед операцією проводять опромінення. За меланоми райдужки застосовують іридоектомію.

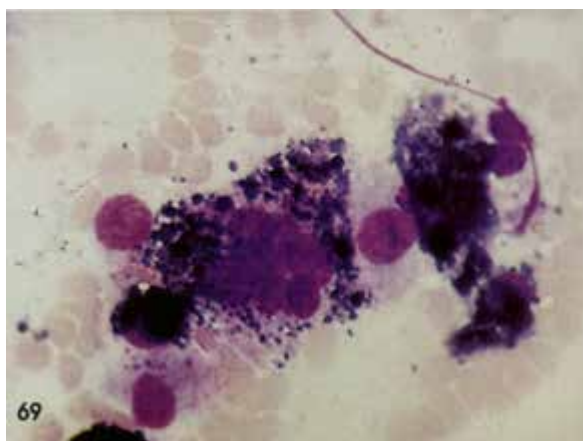


Рисунок 4.69 Меланома сітчастої оболонки ока.
Забарвлення за Папенгеймом x900

Ретинобластома. Цей вид пухлини вкрай рідко трапляється у дрібних свійських тварин. Досі описано лише поодинокі випадки цього захворювання. Як і в людини, в основному уражаються тварини молодого віку (1–2 роки). Пухлина виникає з нервових елементів сітківки і представлена мономорфними лімфоцито-подібними округлими клітинами невеликого розміру. Діагностичне значення має виявлення розеток Флекснера.

У разі пухлин невеликого розміру в собак проводять променеви терапію (дистанційну чи шляхом імплантації J^{125}), а також кріотерапію. У випадку поширеного процесу є показання до енуклації ока з подальшим проведенням променевої і хіміотерапії. Застосовують такі препарати: вінкрістин, 0,05 мг/кг; внутрішньовенно, у першу, 8, 15, 22 і 29 добу; циклофосфан, 15 мг/мг вати, внутрішньовенно, у першу, 8, 15, 22, 29 добу, адриаміцин 30 мг/м², внутрішньовенно, на 8 і 22 добу.

Пухлини орбіти. Серед пухлин орбіти в собак частіше трапляються гліоми зорового нерва, пухлини слізних залоз, фібросаркома, рабдіосаркома, гемангіоперіцитома, гістіоцитома, мастоцитома (рис. 4.70). У котів в основному діагностують різні види лімфом.

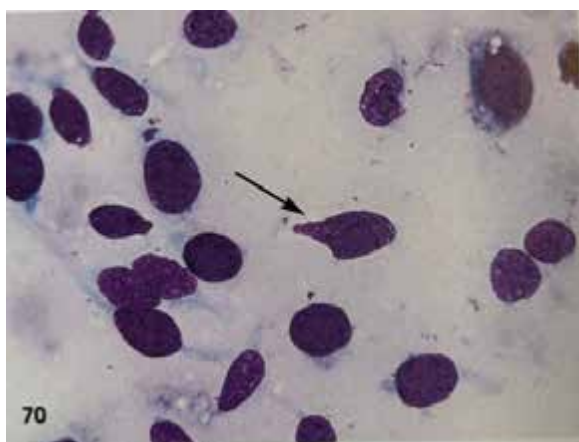


Рисунок 4.70 Фібросаркома орбіти ока. На гістогенез злякисних клітин вказує витягнута форма клітини, ядер, углові вип'ячування ядер (стрілка).
За Папенгеймом x900

Гліома зорового нерва. Доброякісна пухлина з повільним ростом. Переважно страждають молоді тварини. За походженням належить до астроцитом. Пухлина складається з витягнутих або зірчастих клітин. Клітинність висока. Характерною є наявність розенталевих волокон - гомогенних еозинофільних конгломератів, що утворились у результаті розпаду гліальних волокон. Наявність клітин із ядерцями в ядрі й мітозів – прогностично несприятливі ознаки. Залежно від поширення процесу розрізняють тип 1 – інтраорбітальна гліома, тип 2 – гліома зорового тракту, тип 3 – гліома з ураженням хіазми.

Цитологічні ознаки пухлинних клітин і перебіг захворювання за фібросаркоми та інших сполучно-тканинних пухлин не мають специфічних особливостей порівняно з пухлинами такого ж генезу іншої локалізації.

Пухлини слізних залоз зазвичай виникають у зовнішньому верхньому квадранті очного яблука у тварин середнього віку. 75 % пухлин за своїм походженням доброякісні.

Лікування пухлин орбіти хірургічне, за поширення процесу на ділянку хіазми проводять променеву терапію.

Пухлини повік і кон'юнктиви включають базальноклітинний рак (частіше вражає нижню повіку), меланому, аденому й аденокарциному мейбомієвих залоз, рідше – плоскоклітинний рак, мастоцитому (рис. 4.71, 4.72).

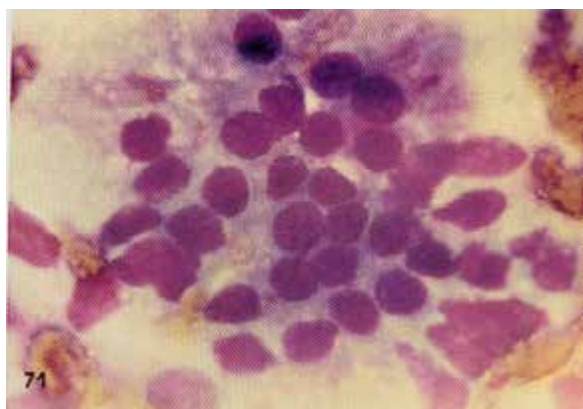


Рисунок 4.71 Аденома мейбомієвих залоз.
Забарвлення за Папенгеймом x900

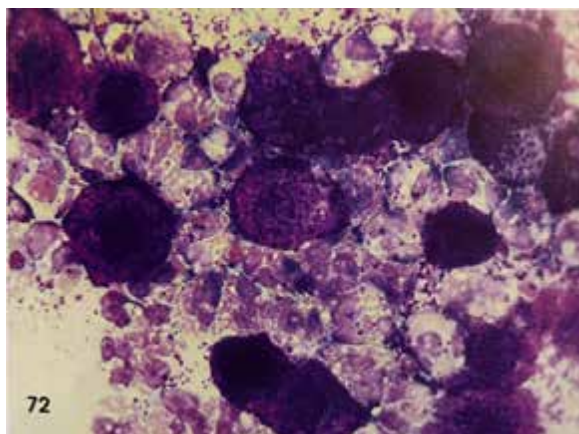


Рисунок 4.72 Мастоцитома віка. На відміну від мастоцитом шкіри – значна еозинофільна інфільтрація. *За Папенгеймом x900*

В етіології деяких із них суттєве значення мають віруси папіломи й групи герпесу.

Лікування кріохірургічне, хірургічне. Використовують також променеви терапію.

Пухлини зовнішнього вуха

Трапляються в собак досить рідко, значно частіше в котів. Переважають пухлини церумнальних залоз (різновид потових залоз, які беруть участь в утворенні сірки), серед яких розрізняють уденоми, аденокарциноми і змішані пухлини. Рідше трапляються меланома, плоскоклітинний рак, папіломи. Більшість пухлин зовнішнього слухового проходу у тварин, на відміну від людини, належить до злоякісних.

Церумінозна аденома частіше локалізується в хрящовому відділі зовнішнього слухового проходу у формі поліпу на широкій основі. За цитологчного дослідження ідентична аденомі потової залози шкіри. Клітини мономорфні, невеликого й середнього розміру, розташовуються у формі залозисто-подібних структур. Ядра розміщені дещо ексцентрично, гіперхромні, зазвичай не мають ядерця. Цитоплазма містить гранули секрету синього кольору (рис. 4.73а, 4.73б).

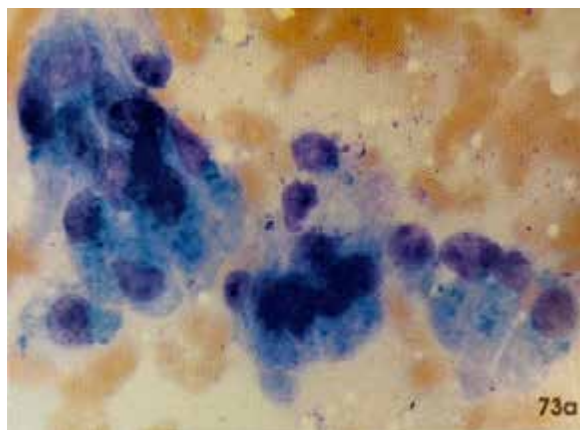


Рисунок 4.73а Аденома церумінальних залоз.

Без ознак атипії: витягнута цитоплазма клітин із блакитним пігментом, мономорфність клітин, відсутність ядерця. *За Папенгеймом x900*

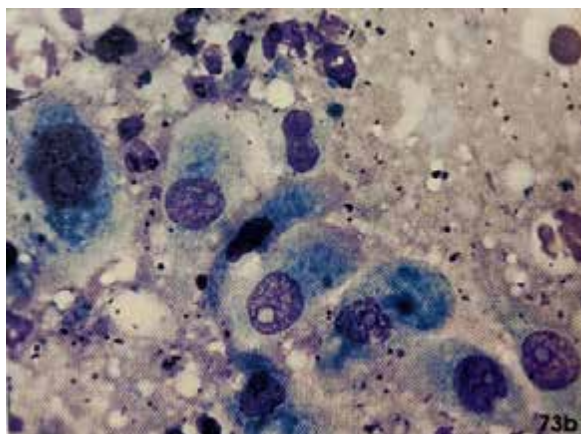


Рисунок 4.73б Аденома церумінальних залоз.

З ознаками атипії: поліморфізм розмірів ядра, розмірів і форми цитоплазми, присутність великого ядерця в більшості клітин. *За Папенгеймом x900.*

Клітини аденокарциноми церумінальних залоз характеризуються значним поліморфізмом. Розташування клітин у комплексах часто хаотичне з наляганням одних клітин на інші. Більшість ядер клітин мають ніжну структуру хроматину й одне, рідше два, великих ядерця. У цитоплазмі виявляються гранули секрету. Їхня кількість може варіювати залежно від ступеня диференціювання злоякісно трансформованих клітин (рис. 4.74а, 4.74b).

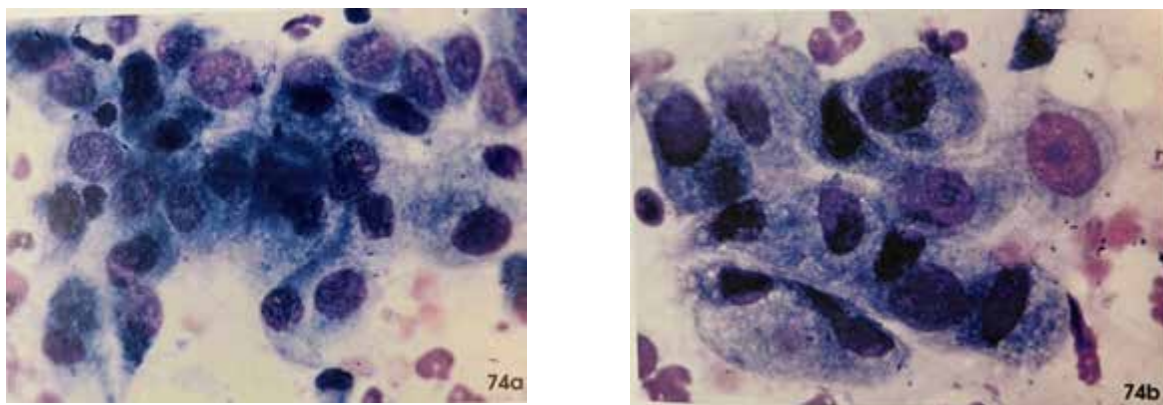


Рисунок 4.74а, 4.74b Аденокарцинома церумінальних залоз.
Забарвлення за Папенгеймом x900

Як доброякісні, так і злоякісні пухлини церумінальних залоз собак зазвичай не метастазують. Негативними чинниками прогнозу є великий розмір пухлини, наявність неврологічних симптомів на час встановлення діагнозу, ураження регіонарних лімфатичних вузлів.

Оперативне лікування дає добрі результати. Медіана життя тварин зі злоякісними пухлинами після операції складає понад 58 міс. У випадках, коли неможливо повністю видалити первинну пухлину, показана рентгенотерапія.

4.5 Пухлини передміхурової залози

Пухлинні захворювання передміхурової залози майже не зустрічаються у тварин більшості видів. Винятки становлять собаки, у яких злоякісні новоутворення передміхурової залози, за даними різних дослідників, складають 0,7–1,3 % серед усіх видів злоякісних пухлин, займаючи десяте місце після раку молочної залози, щитовидної залози, носоглотки, параанальних залоз, підшлункової залози, шкіри, трахеї, прямої кишки, печінки. Оскільки рак передміхурової залози займає третє місце за частотою серед злоякісних новоутворень у чоловіків, собаки широко використовуються для дослідження епідеміологічних причин виникнення раку цього органу, впливу різних гормональних чинників на розвиток і перебіг захворювання, апробації нових видів терапії.

У більшості випадків уражаються тварини старше 6 років. Найчастіше зустрічаються різні запальні процеси (гострий і хронічний простатит і доброякісні гіперплазії органа. Останні рідко впливають на самопочуття і поведінку тварини і виявляються випадково за прицільного огляду. Тому важко оцінити частоту їхнього розповсюдження. За значного збільшення перед-

міхурової залози можливі симптоми порушення функції з боку сечовивідних шляхів.

Злоякісні пухлини передміхурової залози мають більш агресивний перебіг. Власники тварин сповіщають про утруднення у таких тварин сечовиділення і дефекації, появу крові в сечі, занепокоєння. Проведені дослідження не виявили впливу кастрації і сексуальної поведінки тварини на частоту виникнення цих пухлин.

Для діагностики пухлинних захворювань передміхурової залози проводять ретельне цитологічне дослідження осаду сечі; масаж органа для забору секрету. Більш інформативною є пункційна біопсія. Оскільки основні антигени епітеліальних клітин передміхурової залози людини і собаки (кисла фосфатаза передміхурової залози – PAP і специфічний антиген передміхурової залози – PSA) мають загальні епітопи, як орієнтовний тест на наявність пухлинного процесу, є можливість визначити в сироватці крові ці антигени імуноферментним методом за допомогою відповідних моноклональних антитіл.

Доброякісні пухлини передміхурової залози

Аденома. За своїм походженням має швидше гіперпластичний характер. Її виникнення пов'язують із надлишковою проліферацією ацинарного епітелію під впливом андрогенів. Пунктат містить велику кількість кубічних і циліндричних епітеліальних клітин невеликого розміру, які утворюють щільні залозистоподібні скупчення. Розміщення клітин у групі правильне, у вигляді моношару. Розміри клітин і їхніх ядер однакові. Ядра зазвичай менші за діаметр еритроцита, хроматин щільний, ядерце невелике, розміщене по центру або частіше відсутнє. Цитоплазма велика, забарвлена нерівномірно, іноді містить дрібні гранули. Для характеристики її кольору використовують термін "дошова хмарність" (рис. 4.75а, 4.75b).

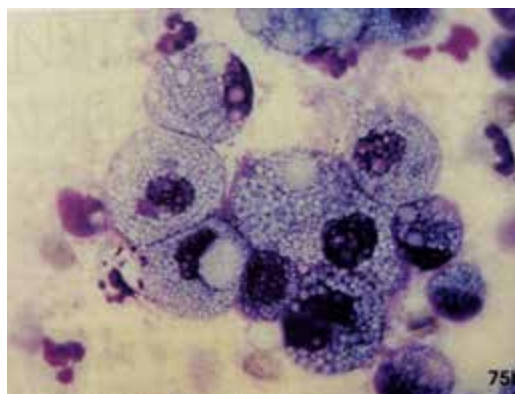
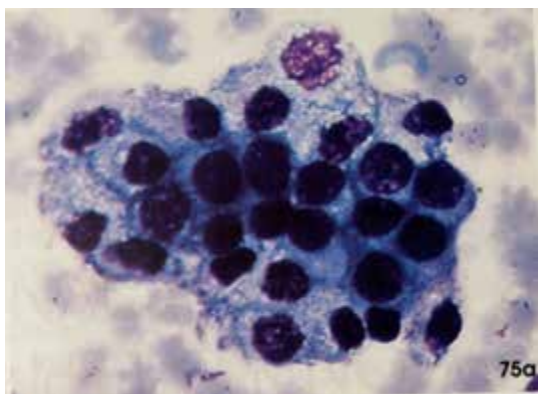


Рисунок 4.75а, 4.75б Аденома передміхурової залози.

Комплекс залозистих клітин. *За Папенгеймом х900*

Злоякісні пухлини передміхурової залози. Серед злоякісних пухлин передміхурової залози переважають епітеліальні. Так, за період 1964 – 1977 рр. американськими дослідниками серед виявлених у собак 72 злоякісних пухлин передміхурової залози 93,1 % (67 випадків) мали епітеліальне походження і тільки 6,9 % (5 випадків) – припустимо сполучнотканинне. Серед епітеліальних частіше траплялись аденокарцинома (80 %) і слизовий рак (11 %); 4,5 %

складав перехідноклітинний і 4,5 % – плоскоклітинний рак. Ми спостерігали тільки перші два різновиди.

Високодиференційований рак передміхурової залози. Найбільшу складність для діагностики являє високодиференційований рак передміхурової залози, клітини якого зберігають папілярний розподіл, характеризуються незначним анізокаріоцитозом, частою відсутністю ядерців. Диференційно-діагностичними ознаками є:

1) відносно висока кількість епітеліальних груп, які сформовані з невеликого числа клітин;

2) поява груп циліндричних клітин, які нагадують синцитій, із розмірами ядер, що вдвічі перевищують діаметр еритроцита;

3) ніжна структура хроматину ядер окремих клітин і присутність у них великих ядерців (рис. 4.76).

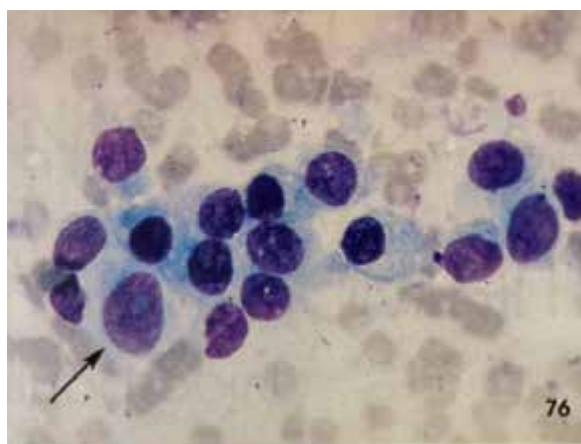


Рисунок 4.7. Високодиференційований рак передміхурової залози.

Диференційно – діагностичні ознаки: синцитій, присутність клітин з ядрами, що вдвічі перевищують розмір еритроцита, і ядерцями(стрілка). За Папенгеймом $\times 900$

Помірно диференційований рак передміхурової залози. Для цього виду раку характерною передусім є зміна розміщення клітин у групах – утворення "багатошарових" структур, з наляганням ядер одне на одне; значна кількість невеликих кластерів клітин та ізольованих клітин; розташування клітин у вигляді "морул" або "м'ячів". Значно виражений анізоцитоз і анізокаріоз, більшість клітин мають укрупнені ядра з ніжною структурою хроматину (рис. 4.77).

Низько диференційований рак передміхурової залози має чіткі цитологічні ознаки злоякісності: клітини втрачають здатність утворювати залозистоподібні структури і розміщуються або ізольовано, або по 2-4 клітини; ядра неправильної форми, з ніжною структурою хроматину, вираженими ядерцями, кількість ядер в одній клітині варіює; характерним є значний анізоцитоз і анізокаріоз (рис. 4.78а, 4.78б).

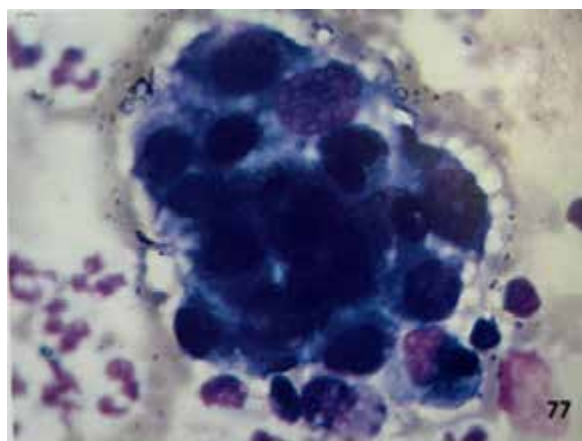


Рисунок 4.77 Помірнодиференційований рак передміхурової залози.
Морулоподібне розташування клітин. *За Папенгеймом x900*

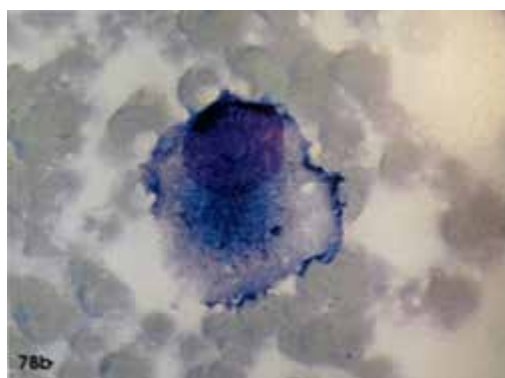
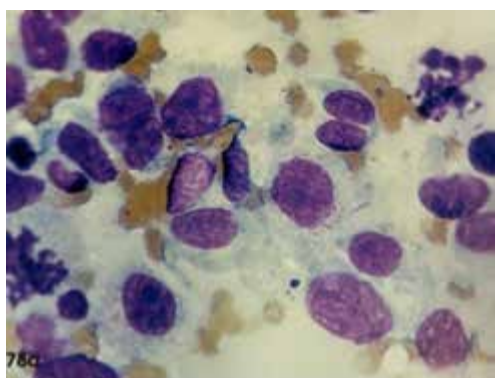


Рисунок 4.78a, 78b Низькодиференційований рак передміхурової залози.
Ізольоване розташування клітин. *За Папенгеймом x900*

Одним із різновидів є слизовий рак, за якого субстратними клітинами є перстневидні (рис. 4.79а, 4.79b).

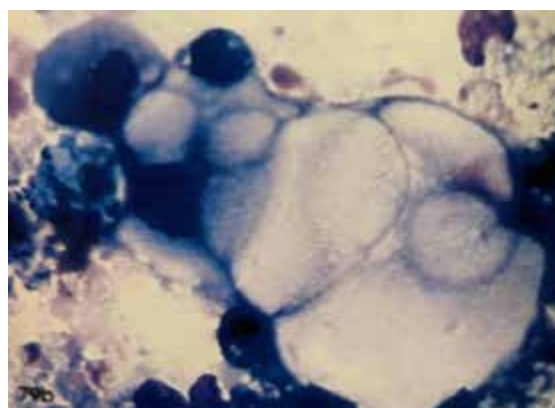
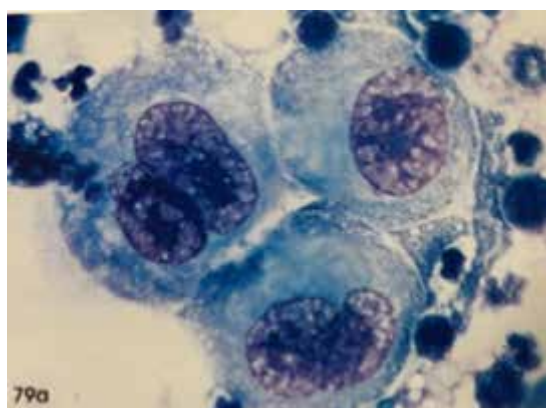


Рисунок 4.79а, 4.79b Слизовий рак передміхурової залози
Комплекс перстневидних клітин. *За Папенгеймом x900*

Рак передміхурової залози супроводжується місцевим інвазивним ростом, метастазує в регіонарні лімфатичні вузли, легені, кістки.

За гіперплазії і аденоми передміхурової залози застосовують антиандрогени, зокрема мепартрицин (S-160), – щодобово, у дозі 5-20 мг/кг ваги на добу, упродовж 8 тижнів.

Основним методом лікування злоякісних пухлин передміхурової залози залишається оперативне втручання, яке є високоефективним за відсутності у тварини віддалених метастазів.

Розроблені також схеми проведення фотодинамічної терапії. Як фотосенсибілізатори застосовують фотофрін, дисульфат алюмінію фталоціанат, мезотетра-(*m*-гідроксифеніл) хлорин, тін (II) етілетіопурпурин діхлорид. Через 24–72 год., за максимального накопичення препарату в передміхуровій залозі, проводять опромінення ураженого органу лазерним променем, який вводиться трансуретрально, трансперітонеально або трансректально під контролем УЗД. Зона первинного некрозу досягає в середньому 12–40 мм, через 3–4 тижні розвивається атрофія ураженої ділянки, часто – долі передміхурової залози. Ускладнення: тимчасова затримка сечі, кровотеча. Застосовується також метод гіпертермії.

4.6. Пухлини піхви, шийки та тіла матки

Серед пухлинних уражень піхви, шийки й тіла матки собак удвічі частіше трапляються доброякісні. Це фіброміоми, папіломи, ліпоми, поліпи шийки матки. Серед злоякісних пухлин переважає трансмісивна венерична саркома (більш, ніж 50 % всіх злоякісних пухлин піхви, біля 30 % – тіла матки), рідше зустрічаються міосаркома, фібросаркома, аденокарцинома. Ще рідше виявляють плоскоклітинний рак (піхва), ангіосаркому (тіло матки). У свійських котятчих, навпаки, частіше реєструються пухлини злоякісного походження.

За наявності в тварини пухлини статевих шляхів власники звертають увагу на появу виділень, явища дизурії, часто на присутність виступаючого пухлино подібного утворення з піхви.

Матеріалом для цитологічного дослідження зазвичай є мазок виділень із піхви. У нормі в мазку виділень піхви можна знайти клітини покривного багат шарового плоского епітелію піхви й піхвової частини шийки матки, які належать до поверхневого, проміжного і пара базального шарів. Клітини поверхневого шару великі, неправильної форми, часто із загорнутими краями цитоплазми, яка забарвлюється залежно від ступеня ороговіння в прозороблакитний і бузковий відтінок кольору, може містити дрібні вакуолі, ядро пікнотичне, інколи відсутнє. Клітини проміжного шару мають більш велике за діаметром ядро, з більш ніжною структурою хроматину, цитоплазма слабо базофільна, форма клітин округла і полігональна. Клітини парабазального і базального шарів наближаються за розміром до нейтрофільних лейкоцитів, округлі і овальні за формою, ядерно-цитоплазматичне відношення високе, цитоплазма інтенсивно базофільна, ядро розташоване трохи ексцентрично, має ніжну структуру хроматину, однак ядерця відсутні.

Співвідношення в мазку різних типів клітин відображає функціональний стан яєчників. Збільшення кількості клітин проміжного (за норми біля 10 % всього клітинного складу), парабазального (за норми складають біля 5 %) і поява клітин базального шару (за норми відсутні) спостерігається за патологічних процесів шийки матки, які супроводжуються пошкодженням слизової оболонки (рис. 4.80a, 4.80b, 4.80c).

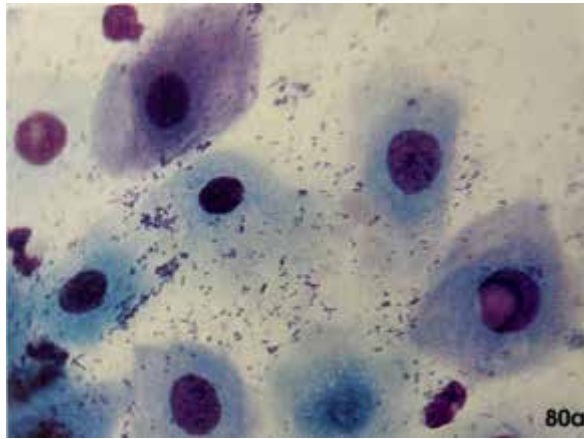


Рисунок 4.80а Мазок виділень із піхви.

Клітини поверхневих шарів багатошарового плоского епітелію.

За Папенгеймом x900

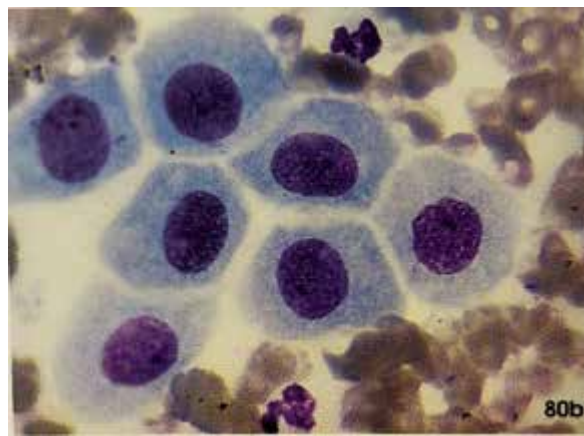


Рисунок 4.80b Мазок виділень із піхви.

Група клітин парабазального шару багатошарового плоского епітелію.

За Папенгеймером x900



Рисунок 4.80с Мазок виділень із піхви.

Присутність найпростіших. *За Папенгеймом x900*

За гострого запального процесу в мазках із виділень піхви присутні нейтрофільні лейкоцити, які часто мають дегенеративно змінені ядра, клітинний детрит, мікроорганізми та / або найпростіші, гістіоцити. Серед епітеліальних клітин переважають клітини поверхневого й проміжного шару.

У разі хронічного запального процесу епітеліальні клітини можуть мати ознаки метаплазії. Це виявляється підвищенням умісту парабазальних клітин, збільшенням розмірів ядер клітин, вакуолізацією цитоплазми, присутністю багатоядерних клітин.

Із доброякісних пухлин піхви трапляється папілома, цитологічна картина якої наведена в описі пухлин шкіри і м'яких тканин.

Серед злаякісних пухлин піхви трапляється лише трансмісивна венерична саркома. Серед доброякісних пухлин шийки матки найчастіше трапляються поліпи. Залежно від ступеня присутності фіброзної строми розрізняють залозисті і залозисто-фіброзні форми. У цитологічних препаратах можна знайти угруповання і залозистоподібні комплекси, які складаються із мноморфних клітин циліндричного епітелію без ознак атипії, а також розрізнені епітеліальні клітини (рис. 4.81).

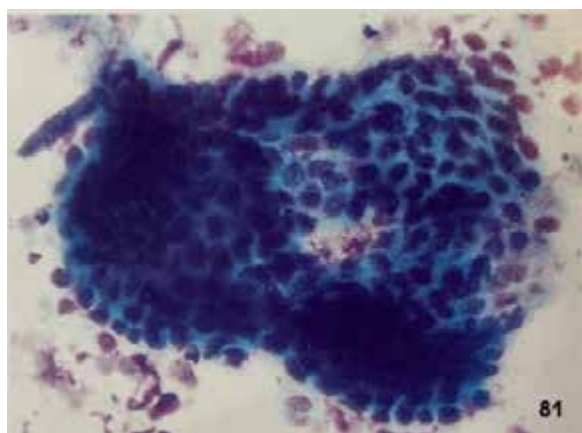


Рисунок 4.81 Залозисто-фіброзний поліп шийки матки. Комплекс клітин циліндричного епітелію. За Папенгеймом $\times 400$

До злаякісних пухлин тіла й шийки матки відносять плоскоклітинний рак, аденокарциному каналу шийки матки, трансмісивну венеричну саркому.

За плоскоклітинного раку шийки матки в мазку переважають епітеліальні клітини парабазального й базального шарів з ознаками атипії: неправильним розташуванням клітин у пласті, наявністю гіпертрофованого, зазвичай розміщеного по центру, ядра з 1–2 великими ядерцями, високим ядерно-цитоплазматичним співвідношенням, вакуолізацією цитоплазми. Клітини розміщуються щільними групами, просторими пластами, шеренгою. Характерним є поліморфізм епітеліальних клітин, клітини із каріопікнозом (рис. 4.82а, 4.82б).

Для аденокарциноми шийки й тіла матки характерною є присутність у мазках залозистоподібних комплексів із цитологічними ознаками атипії клітин, значною вакуолізацією цитоплазми клітин (рис. 4.83).

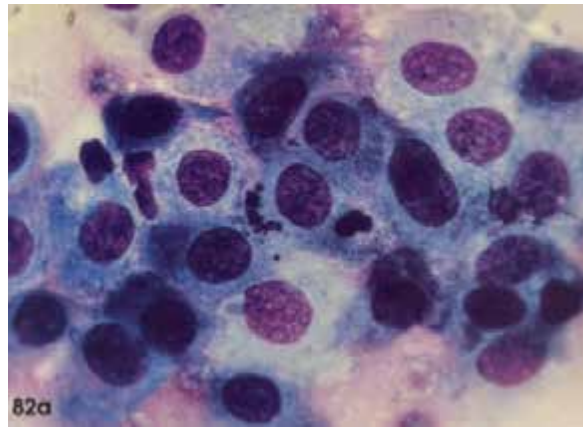


Рисунок 4.82а Плоскоклітинний рак шийки матки.
Пласт атипових клітин. *За Папенгеймом x900*

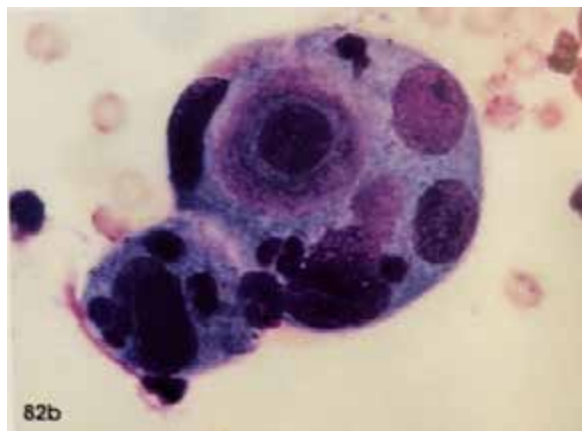


Рисунок 4.82б Плоскоклітинний рак шийки матки.
Утворення клітини, що нагадує «ракову перлину». *За Папенгеймом x900*

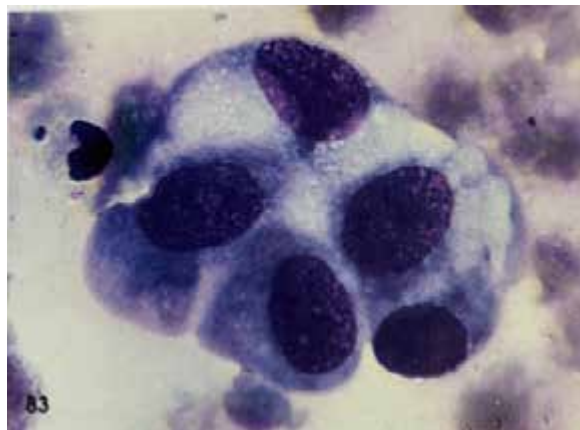


Рисунок 4.83 Аденокарцинома шийки матки.
Забарвлення за Папенгеймом x900.

Цитологія фібросаркоми тіла матки не відрізняється від фібросаркоми м'яких тканин (рис. 4.84).



Рисунок 4.84 Фібросаркома тіла матки.
Забарвлення за Папенгеймом x900.

Лікування пухлин піхви, шийки й тіла матки собак оперативне. Ефективні режими хіміотерапії поки ще не розроблені. Для лікування трансмісивної венеричної саркоми собак застосовують вінбластин (0,025–0,150 мг/кг ваги раз на тиждень).

4.7 Пухлини параанальних залоз і прямої кишки

У дрібних свійських тварин, на відміну від людини, пухлини шлунково-кишкового тракту (шлунку, тонкої і товстої кишки) трапляються порівняно рідко. У практичній діяльності лікарі ветеринарної медицини мають справу переважно з розвитком пухлинного процесу. У перианальній області – пухлинами параанальних залоз і прямої кишки.

Пухлини параанальних залоз. Доброякісні пухлини параанальних залоз, які належать до групи сальних залоз, у собак трапляються достатньо часто і складають 20–25 % усіх пухлин шкіри, 99 % із них – аденоми, у цитологічних препаратах представлені групами великих клітин із пінистою цитоплазмою, яка часто містить включення, і порівняно невеликим, часто пікнотичним ядром. Украй рідко діагностуються ліпоми, мастоцитоми.

Злоякісні пухлини параанальних залоз становлять біля третини від кількості доброякісних. Переважно це аденокарцинома (65–70 %), рідше – плоскоклітинний рак (8–10 %), фібросаркома (5–10 %), злоякісна мастоцитома (5–10 %).

У котячих пухлини параанальних залоз спостерігаються рідко.

Лікування оперативне.

Пухлини прямої кишки. Пухлини прямої кишки спостерігаються приблизно у чотири рази рідше за ураження параанальних залоз, однак водночас вони належать до найбільш частих пухлинних уражень шлунково-кишкового тракту, не беручи до уваги ротову порожнину. З однаковою частотою трапляються доброякісні (поліпи) і злоякісні пухлини.

У структурі останніх – аденокарцинома (70–75 %), плоскоклітинний рак (10–12 %), лімфома (5–8 %), меланома (2–3 %).

Поліпи. До поліпів прямої кишки відносять будь-які розростання тканини, які виникають із стінки кишки в напрямку до її просвіту. За гістологічною будовою це можуть бути аденоми, гамартроми, псевдополіпи, ліпоми,

лейоміоми та інші пухлини, реєструються рідко. У собак частіше трапляються аденоматозні поліпи (75–80 %), рідше лейоміоми (15–20 %) і ліпоми (5–8 %).

Доброякісний аденоматозний поліп у цитологічних препаратах представлений скупченнями клітин циліндричного епітелію з витягнутими овальними ядрами правильної форми, які містять три та більше дрібних поліморфних полігональних ядерця, мають помірно базофільну цитоплазму, без включень та вакуолізації (рис. 4.85).

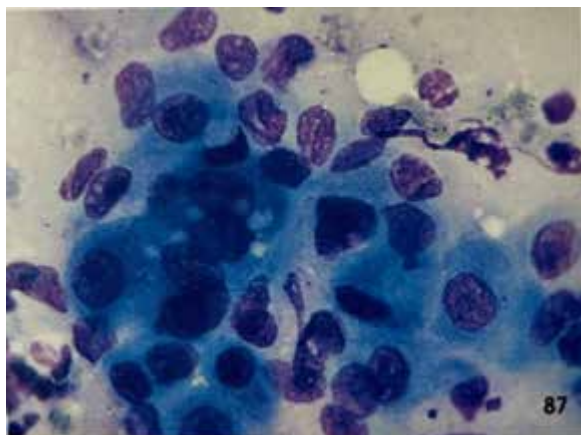


Рисунок 4.85 Доброякісний аденоматозний поліп прямої кишки.
Забарвлення за Папенгеймом x900.

Ризик малігнізації поліпу корелює з його розміром і ступенем ворсинчастості. Для неворсинчастого поліпу розміром 1,5 см він складає біля 2 %, для ворсинчастого поліпу такого ж розміру – біля 35 %. Основним критерієм злоякісності поліпу є інфільтрація м'язового шару або венозних судин.

До цитологічних ознак малігнізації належать:

1. неправильний розподіл клітин у рядах;
2. збільшення розмірів клітин;
3. значна гетерогенність клітин за розмірами і формою, поява гігантських клітин, порушення правильності овалу ядра і збільшення розмірів ядер; збільшення кількості ядерця 1 їхніх розмірів (більше 6 у дрібних клітинах і більше 15 у гігантських);
4. поява великої кількості «голих» ядер (рис. 4.86а, 4. 86b, 4.87).

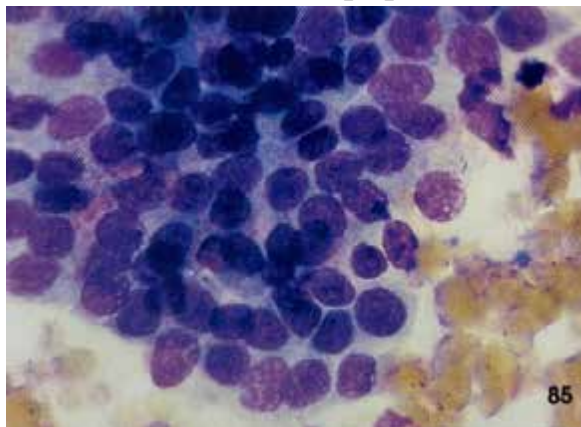


Рисунок 4.86а Поліп прямої кишки з цитологічними ознаками малігнізації
Поява гігантських клітин. За Папенгеймом x900.

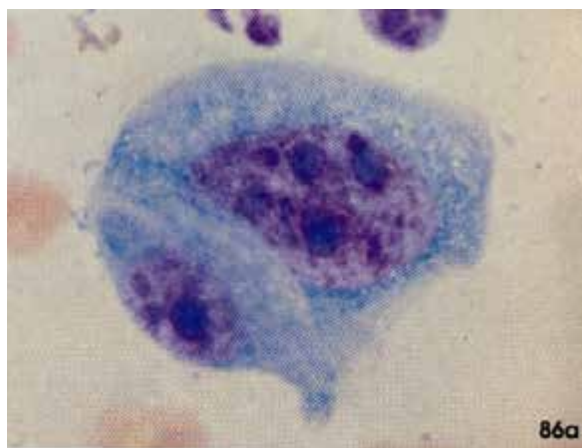


Рисунок 4.86b Поліп прямої кишки з цитологічними ознаками малігнізації
Збільшена частина ядерець. *За Папенгеймом x900*

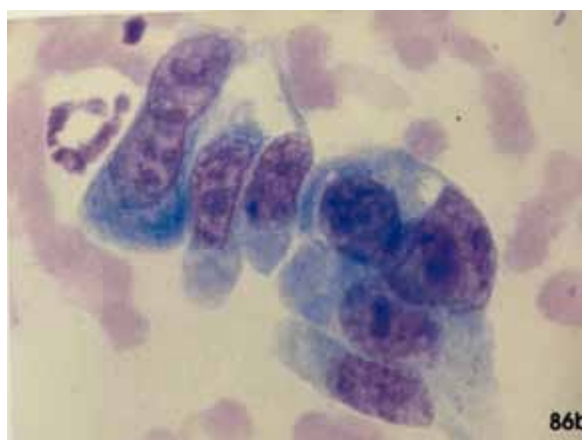


Рисунок 4.87 Аденокарцинома прямої кишки.
Забарвлення за Папенгеймом x900

Лікування поліпів і злоякісних пухлин прямої кишки оперативне.

4.8 Пухлинні хвороби системи крові

Спонтанні гемобластози собак вперше описані наприкінці минулого століття. Частота їх виявлення складає 6–24 випадків на 100 000 обстежених собак. Серед всіх пухлин у собак, які проходили лікування – 8 % від загальної кількості знайдених новоутворень. Найчастіше гемобластози трапляються у тварин після 6-річного віку, співвідношення самців і самок склало 4 : 3. Трохи частіше захворювання системи крові спостерігаються у собак породи боксер (у 4 рази частіше порівняно з популяцією собак цієї породи).

За даними Національного інституту раку США, де були узагальнені відомості з 15 ветеринарних клінік США і Канади за 11-річний період гемобластози склали 8,45 % серед усіх виявлених пухлин у собак (1475 випадків); самці переважали (2,15 : 1); серед порід частіше траплялись боксери (121 випадок), сенбернари (68), бассет-хаунди (59) і безпорідні тварини (325).

У структурі гемобластозів переважають лімфоми. Серед обстежених 125 собак із гемобластомами у 93 (74,4 %) діагностовані різні типи лімфом; у 6

(4,8 %) – плазмоцитому; у 21 (16,8 %) – гостру і хронічну лейкемію; 5 (4 %) – генералізований мастоцитоз.

За даними Національного інституту раку США, лімфоми складають 89,7 % всіх гемобластозів.

Подібний розподіл видів гемобластозів відмітили RE, Raskin і J. D. Krehbeil: серед 63 собак зі злоякісними захворюваннями системи крові у 44 (69,8 %) були виявлені лімфоми; у 8 (12,7 %) – множинна мієлома: 9 (14,3 %) – хронічний лімфолейкоз і у двох (3,2 %) – гостра лімфобластна лейкемія.

Пухлини кровотворної і лімфоїдної тканини котячих асоційовані з персистенцією окремих ретровірусів: вірусу лейкозу котячих (FeLV), який уперше був ідентифікований на початку 60-х років, а також вірусу імунодефіциту котячих (FIV). Інфекція FeLV виявляється у 2–3 % тварин, FIV трохи рідше (до 1 %). Гемобластози розвиваються приблизно у 30 % вірусносіїв. Головно це лімфоми, рідше трапляються гострі лейкози лімфобластного і ще рідше – мієлобластного походження. Останнім часом розроблена вакцина проти FeLV, однак її застосування в частині випадків (1 : 5000–1 : 30 000, за даними різних авторів) призводить до розвитку фібрোসаркоми в ділянці введення вакцини.

Лімфоми. Найбільш повний опис лімфом собак представили P. G. Greenlee і співавт. Вони проаналізували 176 випадків захворювання згідно із загальноприйнятими критеріями класифікацій Lukes, Collins, Кільської, Rappaport, Робочої класифікації ВООЗ. Переважали лімфоми високого ступеня злоякісності: центробластна (53,9 %) та імунобластна (25,6 %) – за Кільською класифікацією; із великих клітин із нерозщепленим ядром (53,9 %) та імунобластна (25,6 %) – за класифікацією Lukes, Collins; дифузна, із великих клітин (48,3 %) та імунобластна (25,6 %) – згідно з Робочою класифікацією ВООЗ; дифузна гістіоцитарна (72,1 %) – за класифікацією Rappaport. За даними В. А. Голубевої і співавт, серед лімфом переважали лімфобластна (67,7 %) і пролімфоцитарна (11,8 %).

Аналізуючи в 15 випадках лімфобластної лімфоми в собак перебудову генів імуноглобулінів і Т-клітинного рецептора, Y. Moo і співавт. виявили в 10 випадках перебудову генів імуноглобулінів, що свідчило за В-клітинне походження злоякісно трансформованих клітин, а у 4 випадках – перебудову генів Т-клітинного рецептора (джерело злоякісного клону – Т-лімфоцити). Цікаво зазначити, що поверхневі імуноглобуліни були виявлені тільки в 6 із 10 випадків, а Т-клітинний антиген поверхневих мембран Thy-1, який раніше з'являється в онтогенезі Т-клітин, – у 3 із 4 випадків.

Після проведення імунофенотипування лімфомних клітин у 175 собак за допомогою моноклональних антитіл (мКАТ) до окремих диференціювальних антигенів лімфоцитів собак, D. A. Ruslander і співавт. підтвердили у 134 випадках (76 %) їхнє В-клітинне походження і у 38 випадках (22 %) – Т-клітинне походження. У 3 випадках (2 %) реактивності з будь-якими використаними антитілами не відмічено.

Тварини з Т-клітинними лімфомами мали гірший прогноз захворювання: частіше і швидше настував рецидив захворювання, середня тривалість життя

була вдвічі нижча (відповідно 153 і 330 днів), ніж у тварин із В-клітинними пухлинами.

У клінічній картині хвороби автори відмічають безболісне збільшення поодинокого (I стадія) або декількох регіонарних (II стадія) лімфатичних вузлів, з подальшим втягненням у процес лімфатичних вузлів різних груп (III стадія), печінки і/або селезінки (IV стадія) і, нарешті, лейкемізацію процесу – ураження кісткового мозку і появу атипичних клітин у периферичній крові (V стадія).

Основним методом лікування лімфом у собак у теперішній час є проведення поліхіміотерапії (фази індукції і консолідації) з використанням вінкрістину, L-аспарагінази, преднізолону, циклофосфану і доксорубіцину.

Нижче наведена одна зі схем поліхіміотерапії, яка широко використовується.

Індукційна терапія:

1 тиждень. Вінкрістин ($0,7 \text{ мг/м}^2$, внутрішньовенно) 1 L-аспарагіназа (400 од/кг , внутрішньовенно) – 1 введення. Преднізолон, по 30 мг/м^2 перорально, щоденно, упродовж 7 діб.

2 тиждень. Циклофосфан (200 мг/м^2 , внутрішньовенно) : 1 введення. Преднізолон, по 20 мг/м^2 перорально, щоденно, упродовж 7 діб.

3 тиждень. Доксорубіцин (30 мг/м^2 , внутрішньовенно) – 1 введення. Преднізолон, по 10 мг/м^2 , перорально, щоденно, упродовж 7 діб.

4 тиждень. Вінкрістин ($0,7 \text{ мг/м}^2$, внутрішньовенно) 1 введення.

5 тиждень. Циклофосфан (200 мг/м^2 , внутрішньовенно) – 1 введення. 6 тиждень. Доксорубіцин (30 мг/м^2 , внутрішньовенно) 1 введення.

Двотижнева перерва.

Потім – подвійне повторення всього 6-тижневого курсу (ще 2 рази по 6 тижнів із двотижневою перервою).

Потім – повторення двох 6-тижневих циклів, але інтервал між циклами – 3 тижні.

Фаза консолідації:

1 тиждень. Вінкрістин ($0,7 \text{ мг/м}^2$, внутрішньовенно) 1 введення. Преднізолон, по 30 мг/м^2 перорально, щоденно, упродовж 7 діб.

2 тиждень. Циклофосфан (200 мг/м^2 , внутрішньовенно) 1 введення. Преднізолон, по 20 мг/м^2 перорально, щоденно, упродовж 7 діб.

3 тиждень. Вінкрістин ($0,7 \text{ мг/м}^2$, внутрішньовенно) 1 введення. Преднізолон, по 30 мг/м^2 – перорально, щоденно, упродовж 7 діб.

4 тиждень. Циклофосфан (200 мг/м^2 , внутрішньовенно) 1 введення.

У результаті такого лікування 112 тварин із лімфомами у 82 відмічена повна ремісія захворювання, у 28 – часткова відповідь. Середня тривалість життя собак із повною і частковою відповіддю на терапію склала 205 діб. У двох тварин стабілізації процесу досягти не вдалось, тривалість їхнього життя склала відповідно 44 і 82 доби. У собак зареєстровано 5 випадків імунобластної лімфоми (рис. 4.88а, 4.88b) і 3 – лімфоми селезінки в стадії лейкемізації (рис. 4.89а, 4.89b).

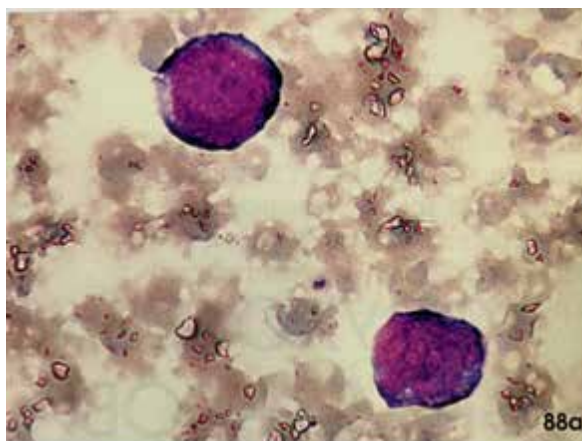


Рисунок 4.88а Імунобластна лімфома.
Периферична кров. За Папенгеймом $\times 900$

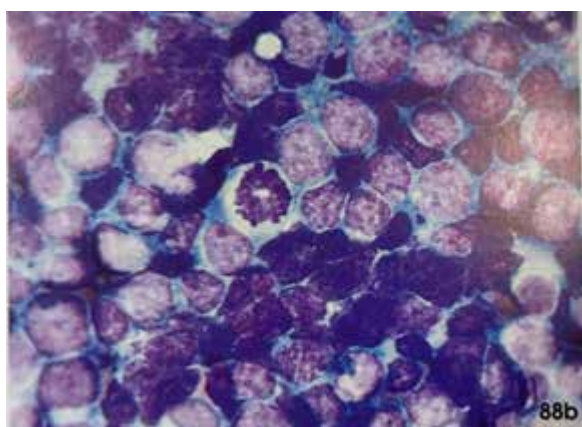


Рисунок 4.88b Імунобластна лімфома.
Пунктат лімфатичного вузла. За Папенгеймом $\times 900$

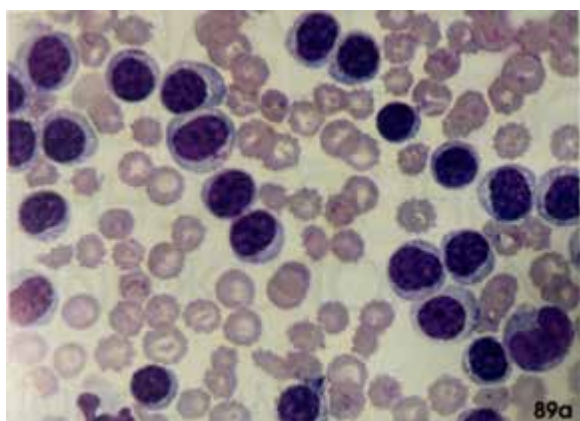


Рисунок 4.89а. Лімфома селезінки в стадії лейкомізації.
Периферична кров. Забарвлення за Папенгеймом $\times 900$

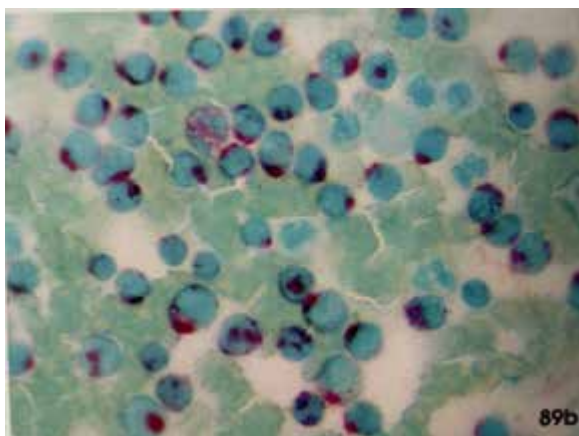


Рисунок 4.89b. Лімфома селезінки в стадії лейкемізації.
Активність кислої фосфатази, що чутлива до іонів тартрату.
Периферична кров $\times 900$.

Нижче описаний один із випадків.

Собака – ротвейлер, 4,5 роки, самка. За два місяці до звернення до лікаря власники помітили збільшення лімфатичних вузлів на шії. Упродовж останніх двох тижнів у тварини почав збільшуватись живіт, з'явилися відхилення від нормальної поведінки. Під час огляду встановлене генералізоване збільшення лімфатичних вузлів, асцит.

Під час лабораторному обстеження: кількість еритроцитів, гемоглобін, кількість тромбоцитів – у нормі. Незначний лейкоцитоз ($15,0 \times 10^9/\text{л}$). У лейкоцитарній формулі крові виявлений паличкоядерний зсув ліворуч, поодинокі ядровмістні еритроїдні клітини, 19 % бластних клітин. Клітинний склад ексудативної рідини відповідав складу периферичної крові. За результати біохімічного обстеження сироватки крові – ознаки порушення функції печінки (білірубін загальний 15,0 ммоль/л, прямий – 11,1 ммоль/л; лужна фосфатаза – 42000 од: АЛТ – 1,08 мкм). У мазках із пунктату кісткового мозку виявлено 15 % бластних клітин. У пунктаті лімфатичного вузла – мономорфна інфільтрація імунобластами. За морфологічними властивостями бластні клітини відповідали імунобластам: їхній розмір у 3–5 разів перевищував розмір звичайного лімфоциту, ядра були округлої або трохи неправильної форми, у більшості ядер було ядерце, цитоплазма клітин була базофільною, з обідком просвітлення навколо ядра, зернистість не визначалась.

За цитохімічного дослідження мазків периферичної крові була підтверджена належність бластних клітин до злоякісно трансформованих лімфоїдних клітин В-ряду. Вони були пероксидазонегативними, активність кислої фосфатази й кислої неспецифічної естерази не визначалась. PAS-позитивні речовини виявлялись у вигляді слабого дифузного забарвлення цитоплазми.

Остаточний діагноз: імунобластна лімфома в стадії лейкемізації. З огляду на побажання власників, специфічну терапію не проводили. Тварина була піддана евтаназії.

Лімфома котячих має деякі особливості перебігу. Передусім у них найчастіше трапляється лімфома шлунково-кишкового тракту (ураження

шлунку, тонкої кишки, печінки, лімфатичних вузлів черевної порожнини), іноді – середостіння, нирок, носової порожнини, ділянок орбіт. Як виняток, уражаються периферичні лімфатичні вузли. Основним методом лікування є поліхіміотерапія.

Використовують такі препарати: Вінкрістин (0,025 мг/кг; внутрішньовенно), L-аспарагіназа (400 МЕ/кг; внутрішньом'язово), Циклофосфан (10 мг/кг, внутрішньовенно), адриаміцин (1 мг/кг, внутрішньовенно), преднізолон (5 мг/кг per os), метотрексат (0,8 мг/кг, внутрішньовенно), цитозар (30 мг/кг, внутрішньовенно, крапельно).

Зазвичай застосовують такий протокол лікування.

Фаза індукції

0 день. Введення L-аспарагінази й вінкрістину.

7 день. Введення циклофосфану.

14 день. Введення адриаміцину.

21 день. Введення вінкрістину.

28 день. Введення циклофосфану.

35 день. Введення адриаміцину.

Преднізолон тварини отримують щоденно впродовж усього періоду індукційної терапії.

Через 10 днів після закінчення індукційної терапії розпочинають проведення консолідувальної терапії. На етапі консолідації застосовують послідовно вінкрістин, циклофосфан, вінкрістин, метотрексат з інтервалом між введенням кожного препарату 8-10 діб. Цикл повторюють двічі. Потім протягом року повторюють введення препаратів у тій самій послідовності, однак інтервал між введеннями подовжують до 14 діб. За стійкої ремісії аналогічне лікування продовжують ще впродовж року, збільшуючи інтервали між введеннями препаратів до 3 тижнів, потім впродовж наступного, третього, року лікування інтервали між введеннями препаратів збільшують до 4 тижнів.

Преднізолон тварини отримують упродовж усіх трьох років консолідувальної терапії.

Гострі лейкози. Переважають гострі лейкемії лімфоїдного походження (ГЛЛ). Вирішальне значення для діагнозу має морфологічне дослідження мазків кісткового мозку й периферичної крові, де виявляються бластні клітини, які мають цитохімічні ознаки лімфобластів. Проведене імунофенотипування в 9 випадках D.A. Ruslander підтвердило, що в 3 випадках це – Т-клітинне походження. У 5 випадках реакції з використаними мкАТ не було, що дало підставу авторам розцінити ці види лейкемії як ті, що мають нуль-клітинне походження. Подібне ствердження не є обґрунтованим, оскільки панель мкАТ до антигенів клітин крові собак не є достатньо широкою, і вони не верифікують усі стадії диференціювання лімфоцитів, тому так звані нуль-клітинні лейкемії імовірно можуть походити від попередників В-лімфоцитів.

Гострі лейкемії мієлоїдного походження трапляються рідко. Так, С.А. Хрустальов та ін. виявили один випадок гострої мієлобластної лейкемії серед 90 собак із гемобластозами.

Як поодинокі випадки описано гостру мегакаріобластну лейкемію собак (на жаль, діагноз базувався лише на цитоморфологічних особливостях бластних клітин і не був підтверджений цитохімічними даними), гостру мієломонобластну лейкемію, гостру базофільну лейкемію, гостру еозинофільну й еритробластну лейкемію.

Гострі лейкемії дрібних свійських тварин у практиці трапляються рідко. Гострі лейкемії мають злоякісний перебіг. Для стабілізації процесу й досягнення ремісії застосовують схеми поліхіміотерапії, які за багатьма параметрами повторюють аналогічні, розроблені для людини.

Хронічні лейкемії. Серед хронічних лейкемій у дрібних свійських тварин описано тільки хронічний лімфолейкоз (ХЛЛ). Він характеризується системним збільшенням лімфатичних вузлів, а також, в деяких випадках, печінки та / або селезінки, високим лейкоцитозом у периферичній крові і присутністю в лейкоцитарній формулі крові лімфоїдних клітин із морфологічними ознаками малих лімфоцитів. Зазвичай присутні клітини лейколізу. Представляють інтерес дані D. A. Ruslander і співавт, які в 8 з 12 випадків ХЛЛ виявили його походження із С8-позитивних Т-лімфоцитів.

У людини, навпаки, здебільшого клітини за ХЛЛ мають В-клітинне походження, а Т-ХЛЛ, який був описаний уперше як CD8+ Т-гіперлімфоцитоз лише у 1977 році, трапляється рідко, має повільно прогресуючий перебіг і тривалий час розцінювався як реактивний імунорегуляторний процес.

Перебіг ХЛЛ сприятливий. Так, J. W. Harvey і співавт. описують перебіг ХЛЛ В-клітинного походження у 12-річної самки породи пудель. На момент діагнозу загальна кількість лейкоцитів у периферичній крові склала $110 \times 10^6 / \text{л}$, понад 90 % із них були малими лімфоцитами. Тварина не отримувала специфічної терапії і прожила 23 місяці, поки не була піддана евтаназії з причини, що не пов'язана з основним захворюванням.

Основним методом лікування ХЛЛ є застосування хлорбутину (лейкерану) по 10-15 мг на добу (залежно від лейкоцитозу) до загальної курсової дози 400-500 мг за щотижневого контролю загальної кількості лейкоцитів. У собак на 1 випадок ХЛЛ Т-клітинного походження приходиться 4 випадки ХЛЛ В-клітинного походження.

Нижче наведені клінічні приклади діагностики пухлинного процесу в собак.

Приклад 1. Собака – 10 років, вівчарка, самець. Власники вважали тварину хворою впродовж півроку. Пред'являли скарги на слабкість тварини, втрату нею апетиту, схуднення, блювання. Раніш до лікаря не звертались. Під час огляду – стан тварини важкий, генералізоване збільшення лімфатичних вузлів, печінки, селезінки. Під час лабораторного дослідження виявлена анемія (еритроцити $2,1 \times 10^{12} / \text{л}$, гемоглобін 70 г/л), тромбоцитопенія ($95,0 \times 10^9 / \text{л}$), гіперлейкоцитоз ($85 \times 10^{12} / \text{л}$), у складі формули крові й пунктаті кісткового мозку – більш за 90 % бластних клітин. За біохімічного дослідження крові – ознаки ниркової недостатності (рівень сечовини в сироватці крові – 45,5 ммоль/л). Бластні клітини у 2–4 рази перевищують розмір зазвичайго лімфоцита, ядра з конденсованим хроматином, ядерце в більшості клітин не

ідентифікується. Частина клітин має характерне ядро, яке нагадує пелюстки квітки (рис. 4.90а, 4.90б, 4.90с). Цитоплазма базофільна, у частині бластів – азурофільні гранули.

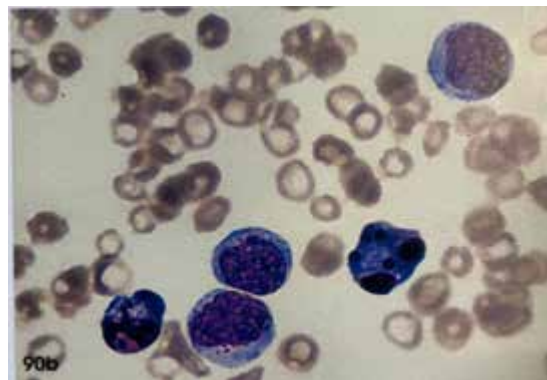
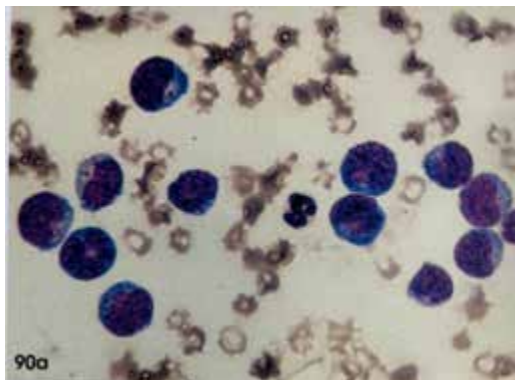


Рисунок 4.90а,4.90б Т-клітинний лейкоз / лімфома. Периферична кров.
Забарвлення за Папенгеймом x900.

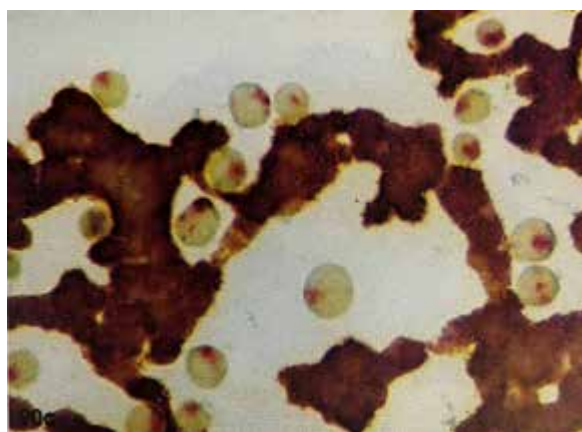


Рисунок 4.90с Т-клітинний лейкоз/лімфома. Характерна реакція на кислу фосфатазу в бластних клітинах в області апарату Гольджі.
Периферична кров x900.

Звертає на себе увагу висока чутливість клітин до спонтанного розвитку апоптозу – програмованої клітинної загибелі, що знаходить відображення у фрагментації ядра й подальшому розпаді клітин на дрібні апоптичні тільця. Це характерно для різних типів злоякісно трансформованих клітин, в тому числі і для незрілих і активованих Т-лімфоцитів. За цитохімічного дослідження бластні клітини пероксидазонегативні, що свідчить про їхнє лімфоїдне походження; активність кислої фосфатази (КФ) визначається у вигляді локальної плями в ділянці апарату Гольджі, яка є високо специфічною ознакою Т-клітинного походження; активність кислої неспецифічної естерази (КНЕ) не виявляється; PAS-реакція – слабка пиловидна в ділянці апарату Гольджі (гранулярний характер реакції є можливим, але він є більш характерним для бластних клітин В-клітинного походження).

На підставі клінічних даних і морфоцитохімічних ознак бластних клітин встановлено діагноз: хронічне лімфопроліферативне захворювання Т-клітин-

ного походження. Беручи до уваги важкий стан тварини і побажання власників, специфічну терапію не проводили. Тварина була піддана евтаназії.

Приклад 2. Собака – 6,5 років, ердельтерьер, самка. Власники вважали тварину хворою впродовж трьох місяців, звертаючи увагу на її слабкість, періодичну відмову від їжі, низьку активність. Упродовж останнього місяця – чорний «стул». Під час клінічного обстеження – стан важкий, загальмованість, адинамія, часте поверхнєве дихання, порушення зору. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Під час проведення діагностичної лапаротомії виявлено розрив гігантської селезінки, яка займала більшу частину черевної порожнини.

Розрив селезінки усунуто. При лабораторному обстеженні: значна анемія (еритроцити $1,5 \times 10^{12}/л$, гемоглобін 65 г/л), тромбоцитопенія ($75,0 \times 10^9/л$), гіперлейкоцитоз ($165,0 \times 10^9/л$).

Біохімічні показники в межах норми.

У лейкоцитарній формулі крові 94 % складали лімфоїдні клітини. Їхній розмір не відрізнявся від розмірів звичайного лімфоциту, однак вони були більш мономорфні, ніж лімфоїдні клітини периферичної крові в нормі. Ядерний хроматин щільний, ядерця відсутні. Обідок цитоплазми вузький, ворсинок і виростів немає. Траплялись лімфоретикулярні клітини, клітини лейколізу (наслідок розпаду ніжних зляккісно трансформованих клітин у процесі приготування мазка) (рис. 4.91).

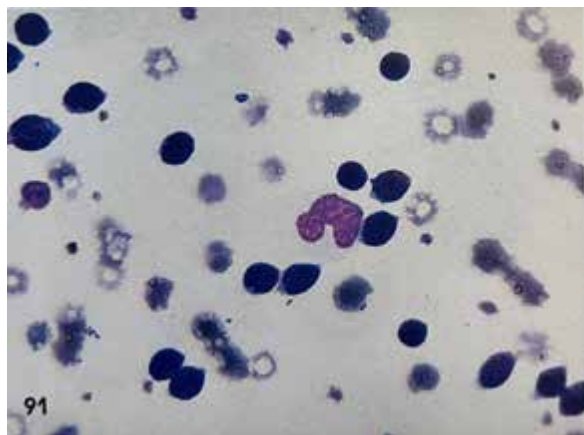


Рисунок 4.91. В-ХЛЛ. Периферична кров
Забарвлення за Папенгеймом x900

Цитохімічним дослідженням лімфоїдних клітин не виявлено активності пероксидази й кислій неспецифічної естерази. PAS-реакція була негативна. Кисла фосфатаза виявлялась у вигляді слабкого дифузного забарвлення цитоплазми та інгібувалась у присутності іонів тартрату. Цей тест, разом із морфологічними ознаками лімфоїдних клітин, дав можливість провести диференційний діагноз з іншими формами В-клітинних лімфопроліферативних захворювань, що можуть супроводжуватися спленомегалією: *волосатоклітинною лейкемією* (більш великі лімфоїдні клітини з паростками цитоплазми, активність КФ висока і стійка до дії інгібітора) і лімфомою селезінки з відросчатими лімфоцитами (надто великі лімфоїдні клітини, більша половина з

яких має ядерця, цитоплазма з паростками, активність КФ висока, але чутлива до інгібіції іонами тартрату).

Остаточний діагноз: хронічний лімфолейкоз В-клітинного походження. Враховуючи важкий стан тварини й побажання власників, специфічну терапію не проводили. Тварина була піддана евтаназії.

4.9 Метастатичні ураження серозних порожнин

Спостерігаються у випадках раку молочної залози, яєчника, шлунка, тонкої і товстої кишки. Накопичення рідини в серозних порожнинах у тварин частіше відбувається у разі захворювань непухлинного походження, що ускладнені серцевою недостатністю, портальною гіпертензією.

Діагностичне значення має виявлення в ексудативній рідині пухлинних елементів. Їх необхідно диференціювати від клітин мезотелію, що вистилає серозні оболонки. Мезотеліальні клітини розміщуються ізольовано, однак можуть утворювати симпласти, невеликі скупчення. У групі розташування клітин порівняно правильне, в один шар, упорядковане. Цитоплазма велика, базофільна, однак може бути еозинофільно забарвленою в ділянці ядра, край клітин нерівний, можлива зернистість, вакуолізація не характерна. Ядерноцитоплазматичне відношення низьке, ядра приблизно однакового розміру, структура хроматину може бути ніжною, з присутністю 2-3 невеликих ядерць, великі ядерця не типові (рис. 4.92a, 4.92b).

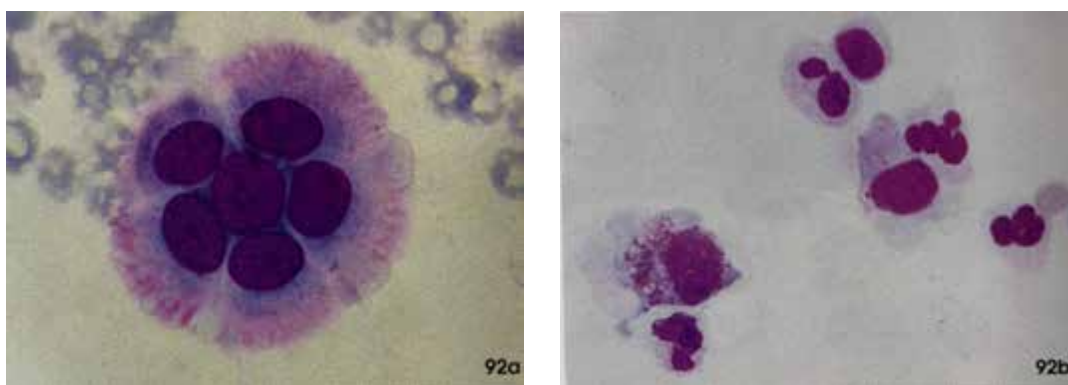


Рисунок 4.92a, 4.92b Асцитична рідина. Мезотелій. Забарвлення за Папенгеймом $\times 900$

Відмінною особливістю клітин раку яєчника є присутність пухлинних клітин у стані секреції, причому секрет розташований у вигляді тонких волосків, які нагадують вії, по всій поверхні цитоплазми або, як віночок, з одного боку, а також клітин у стані апокринної секреції з відривом апікальної частини цитоплазми (проводити диференціацію з мезотелієм!). Клітини розміщуються у вигляді залозистоподібних комплексів, сосочкових структур. Часто присутні псамомні тільця (вапняні нашарування). Варто зазначити, що в ексудативній рідині за залозистих форм епітеліальних пухлин можуть бути знайдені утворення, які нагадують цибулину, або перлину, характерну для плоскоклітинного раку в препаратах первинних пухлин (рис. 4.93a, 4.93b).



Рисунок 4.93а Асцитична рідина
 Метастази раку яєчників. Залозистий комплекс, псамомні тільця (стрілка).
За Папенгеймом x900

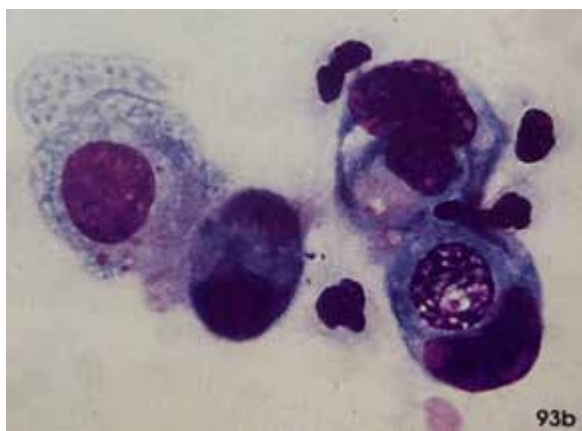


Рисунок 4.93б Асцитична рідина
 Метастази раку яєчників. Явище аутофагоцитозу. *За Папенгеймом x900*

У разі метастазів раку молочної залози в ексудативній рідині виявляються папілярні структури, залозисті комплекси. Типовими є кулясті або овальні скупчення, які складаються з пухлинних клітин, що хаотично розміщені в центрі й більш рівномірно, мовби замикаючи, по периферії (рис. 4.94а, 4.94б, 4.94с, 4.94д).

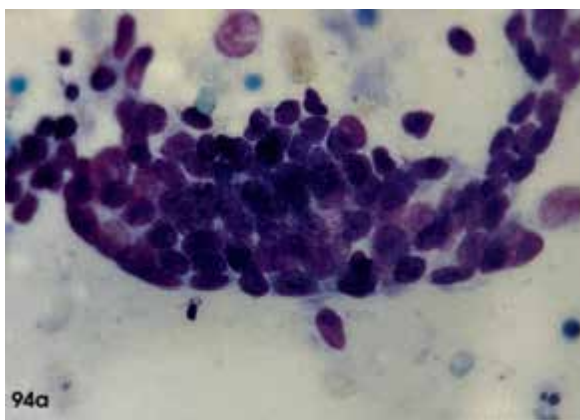


Рисунок 4.94а Асцитична рідина
 Метастази раку молочної залози. Папілярні структури. *За Папенгеймом x900*

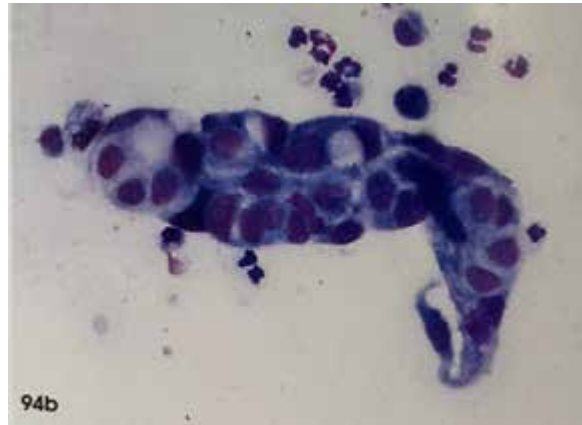


Рисунок 4.94b Асцитична рідина

Метастази раку молочної залози. Папілярні структури. *За Папенгеймом x900*

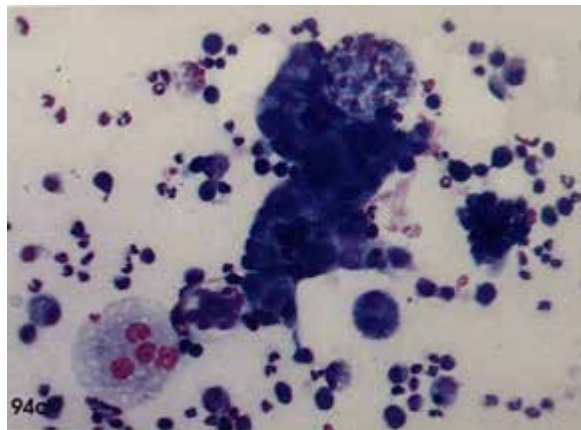


Рисунок 4.94c Асцитична рідина

Метастази раку молочної залози. Шароподібні скупчення. *За Папенгеймом x400*

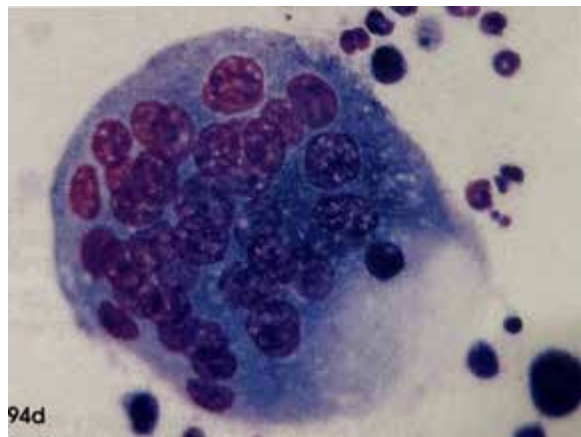


Рисунок 4.94d Асцитична рідина

Метастази раку молочної залози. Шароподібні скупчення. *За Папенгеймом x900*

Для клітин раку шлунка й кишечника характерним є ексцентричне розташування ядер по краю цитоплазми, серповидна або човноподібна форма ядра, вип'ячування і складчастість ядра, гіпертрофовані ядерця, порівняно світла цитоплазма на тлі інтенсивно забарвленого ядра, присутність вакуолей і зернистості в цитоплазмі. Клітини розташовані у вигляді залозистоподібних комплексів, рідше ізольовано.

Спостерігається також метастатичне ураження серозної порожнини при гепатоцелюлярній карциномі. Ракові клітини в ексудативній рідині нечисельні, в основному розподіляються як дзеркально розташовані клітини, одна напроти іншої, мають гіперхромне ядро, базофільну цитоплазму з ознаками секреторної діяльності.

Прогноз у разі метастів пухлин у серозні порожнини несприятливий. Як засіб паліативної терапії можливе внутрішньосерозне введення хіміопрепаратів. Перспективним є застосування фотодинамічної терапії. Зокрема, у разі введення тваринам у серозну порожнину фотосенсибілізуючої речовини й однократної експозиції лазером (630 нм) в енергетичній дозі 0,57–0,74 Дж/см² у всіх 9 пролікованих тварин спостерігався стійкий клінічний ефект у вигляді повного зникнення асцити.

Пухлинні процеси в продуктивних тварин

Серед коней доволі широко розповсюджені папіломатоз, меланоми й меланобластоми в старих особин сірої масті, рідше трапляються пухлини нирок, стравоходу. Останніми роками збільшуються випадки діагностування саркоїда в молодих (до 5 річного віку) коней. Пухлини здебільшого локалізуються в ділянці препуція та статевого члена.

Серед великої рогатої худоби найбільш поширеним (біля 70 % всіх новоутворень) є лейкоз (лімфосаркома, злоякісна лімфома, лейкемія) – пухлинне ураження кровотворної та лімфоїдної тканини. Також спостерігаються новоутворення сечостатевої системи, нейрофіброма периферичних нервів, папіломатоз. Особливе місце, серед усіх новоутворень, які трапляються у великої рогатої худоби, займають пухлини в ділянці орбіти у корів та фіброми статевого члена у биків.

В овець, найбільш часто трапляється аденокарцинома легень. А новоутворення внутрішніх органів та шкірного покриву виникають досить рідко.

У свиней, порівняно з іншими тваринами, онкологічні патології діагностуються досить рідко. Це пов'язано з тим, що основна маса домашніх свиней живе не більше року.

Контрольні питання:

1. Назвіть пухлини шкіри і м'яких тканин.
2. Які пухлини молочної залози ви знаєте.
3. Перерахуйте новоутворення кісткової тканини у тварин.
4. Пухлини, що локалізовані в ділянці голови та шиї.
5. Пухлини, які трапляються в ділянці передміхурової залози псів.
6. Назвіть пухлини в ділянці піхви, шийки та тіла матки в дрібних домашніх тварин.
7. Пухлини паранальних залоз і прямої кишки.
8. Які вам відомі пухлинні захворювання системи крові.
9. Що відносять до метастатичних уражень серозних порожнин.
10. Які види новоутворень найчастіше трапляються в дрібних тварин.

Словник термінів

Автономний ріст – кількість клітин у нормі регулюється шляхом балансування клітинного поділу та клітинної елімінації. За онкологічного захворювання за рахунок посилення проліферації, або за рахунок пригнічення апоптоза, відбувається збільшення клітинної маси, що випереджає загибель клітин. Та частіше це відбувається за одночасної дії цих процесів. Пухлинні клітини не можуть реагувати на зовнішні сигнали, і в такому разі їхній об'єм перестає залежати від потреб організму. Автономність є однією з головних рис пухлини (с. 18, с. 30).

Анаплазія – перехід клітин і тканин у цілком недиференційований стан (с. 11, с. 16, с. 29, с. 31, с. 34).

Антигенний атипізм – пухлина має частину лише її властивих антигенів (чинники росту, ангіогенні чинники, онкобілки, рецептори до них). Але в пухлині зберігаються одночасно й основні морфофункціональні особливості початкових тканин (рецептори гормонів, тканинні антигени, кластери диференціювання). У пухлині може проходити антигенне спрощення внаслідок катаплазії. Коли відбувається набуття антигенного профілю незрілої, стовбурової клітини внаслідок втрати антигенів, які властиві зрілим клітинам. У разі, коли пухлина втратила морфологічні риси вихідної тканини, саме імуногістохімічне визначення антигенів допомагає встановити гістогенез пухлини. Без визначення антигенного профілю неможливо розрізнити деякі пухлини, наприклад, лімфоми (с. 18).

Апозиційний ріст – відбувається за рахунок неопластичної трансформації в пухлинні нормальних клітин, які знаходяться в пухлинному полі. Приклад такого росту – це десмоїди (фіброматози) вентральної черевної стінки (с. 15).

Біохімічний атипізм – у клітинах пухлин процеси анаеробного окиснення переважають. Пухлинна тканина багата на холестерин, глікоген, молочну кислоту. Захисною і пристосувальною реакцією пухлини є анаеробне окиснення. Маса пухлини постійно збільшується, тим самим спричиняє нестачу кисню і поживних речовин (с. 12, с. 17).

Біохімічний атипізм – проявляється змінами метаболізму клітин (с. 12, с. 17).

Блок диференціювання – клітинам пухлин властива зупинка дозрівання певного клітинного ростка. Наприклад, до появи мієлолейкозів, призводить затримка дозрівання клітин мієлоїдного ряду. Але блок диференціювання не є обов'язковою умовою розвитку пухлини. Необхідна одночасна дія кількох генетичних порушень (с. 18).

Ветеринарна онкологія – наука, про хвороби тварин, спричинені пухлинами (новоутвореннями) внаслідок порушення в організмі клітинного гомеостазу, спричиненого порушеннями регульованого росту клітин (с.8, с.10).

Виразка – пухлина у вигляді дефекту тканини з валоподібними краями, горбистим дном та інфільтруючим ростом (с. 16, с. 90, с. 92, с. 112, с. 117, с. 121, с. 122).

Вузол – компактне новоутворення, що має чіткі межі. Може також мати вигляд шляпки гриба на широкій ніжці або поліпа. Його поверхня може бути гладенькою, горбистою, сосочковою, нагадувати цвітну капусту. Типовим прикладом вузла є лейоміома матки (с. 14, с. 16, с. 98, с. 99, с. 102, с. 104, с. 106, с. 107, с. 109, с. 111, с. 123, с. 127).

Гістохімічний атипізм – властивий пухлинним тканинам, зокрема, атипізм обміну білків і специфічних ферментних систем. Активний фермент теломераза, що в нормі заблокований у більшості еукаріотичних клітин, є особливістю злоякісних пухлин. На кінцях теломерів хромосом здорової клітини містяться неінформативні послідовності нуклеотидів, які за кожного мітозу втрачаються. Клітина втрачає здатність до розмноження, як тільки вичерпає ліміт Хейфліка (приблизно це стається через п'ятдесят мітозів). Саме тоді фермент теломераза добудовує на кінцях теломер нуклеотидні послідовності, завдяки чому клітина набуває здатності до безмежного поділу. Теломераза в нормі експресується в стовбурових клітинах, статевих та епітеліальних клітинах, які повинні оновлюватися доволі швидко. Активна теломераза міститься у 90 % пухлинних клітин (с. 17).

Дисплазія – процес порушення проліферації і диференціації з подальшим розвитком клітинної атипії і порушень гістоархітекtonіки (с. 22, с. 24, с. 25).

Доброякісні пухлини – характеризуються, як правило, повільним експансивним ростом, відсутністю метастазів, зрілістю клітин, тканинним атипізмом, поділом клітин зі швидкістю, яка не перевищує таку в нормальній тканині. Деякі доброякісні пухлини мають такий самий клінічний перебіг, як і злоякісні, наприклад, доброякісні пухлини оболонки мозку, здатні спричинити тяжку мозкову симптоматику і, навіть, призводити до смерті. Фіброматоз шиї призводить до стискання судинно-нервових пучків, порушення дихання за рахунок росту без чітких меж. Ріст без чітких меж також властивий багатьом відносно доброякісним пухлинам центральної нервової системи (с. 16, с. 17, с. 21, с. 98, с. 104, с. 123, с. 124, с. 155, с. 161, с. 167).

Екзофітний ріст — це експансивний ріст пухлини в порожнину органа (с. 16).

Експансивний ріст – пухлина росте, відтісняючи оточуючі тканини, які поступово зменшуються, заміщуючись сполучною тканиною. У такий спосіб навколо пухлини утворюється псевдокапсула. Експансивний пухлинний ріст характерний для доброякісних зрілих пухлин і часто він відбувається повільно (с. 15, с. 16, с. 22).

Екстравазація – вихід клітин у позасудинний простір (с. 14, с. 26).

Ендофітний ріст – це інфільтративний ріст пухлини вглиб стінки органа. Приклад - пухлини стінок порожнинного органу. Ендофітний ріст більш властивий злоякісним пухлинам, але чіткого зв'язку між типом росту і злоякісністю не існує. Залежно від кількості вогнищ росту розрізняють (с. 16).

Злоякісні пухлини – характеризуються швидким інфільтративним ростом; здатністю до метастазування; незрілістю клітин та клітинним атипізмом із великою кількістю мітозів. Проте, не всі злоякісні пухлини мають описані характеристики, наприклад, базальноклітинна карцинома не здатна метастазувати (місцеводеструктивний ріст), а деякі саркоми ростуть роками. Велику кількість мітозів можуть відмічати в тканинах, що відновлюються, а також за деяких фізіологічних станів. Тому великого значення набуває пошук атипичних мітозів, чисельна оцінка мітотичної активності досліджуваної тканини (кількість мітозів, вище якої процес оцінюється як злоякісний), оцінка загальної структури тканини (с. 8, с. 11, с. 15, с. 17, с. 25, с. 38, с. 87, с. 90, с. 103, с. 126, с. 127, с. 156, с. 160, с. 161).

Імплантаційне (контактне) метастазування – поширення пухлинних клітин відбувається по поверхнях серозних оболонок, які впритул прилягають до пухлини (с. 27, с. 70).

Імунологічний атипізм – проявляється появою нових антигенних характеристик (с. 11).

Інвазивно-деструктивний ріст – проростання навколишніх тканин і пошкодження та їхня загибель (с. 13, с. 19).

Інфільтрат – це компактне новоутворення без чітких меж (с. 16, с. 80, с. 148)

Інфільтративний ріст – пухлинні клітини, вростаючи в міжклітинні простори, руйнують оточуючі тканини. За інфільтративного росту важко чітко визначити межі пухлини (с. 15, с. 16, с. 91, с. 95, с. 109).

Катаплазія – зниження ступеня диференціювання клітин та тканин (с. 11, с. 31).

Кіста – новоутворення з чіткими межами, яке має порожнину (с. 16, с. 22, с. 56, с. 123, с. 154).

Клінічний період – це період, у якому виявляються клінічні прояви пухлинного росту та/або метастазів пухлини. Добре помітні як локальна так і загальна симптоматика: токсичний вплив на організм, паранеопластичний синдром, наявність болю, патологічне схуднення (кахексія), лихоманка (с. 21, с. 38).

Метаплазія – процес трансформації однієї тканини в іншу. Дані зміни зазвичай виникають у споріднених тканинах у межах одного зародкового листка, але також можлива метаплазія і у похідні іншого зародкового листка. Трансформація виникає як наслідок регенерації, тривалих запальних процесів, а також у пухлинах (с. 22, с. 23).

Метастази – це нові вогнища росту внаслідок перенесення пухлинних клітин по кровоносних і лімфатичних судинах. Відповідно, розрізняють метастази гематогенні та лімфогенні. Однак метастазуючі клітини можуть переноситись іншими рідинами організму (наприклад, цереброспінальною), а також проникати в тканини при прямому контакті (с. 13, с. 26, с. 34, с. 41, с. 62, с. 104, с. 143, с. 179, с. 180).

Метастазування – це процес, що призводить до розвитку нових пухлинних вузлів. Це відбувається завдяки розповсюдженню клітин пухлини з током крові, лімфи, серозної рідини. Вподальшому вони фіксуються в інтактних тканинах організму хворого (с. 13, с. 21, с. 27, с. 28, с. 65, с. 92, с. 107, с. 145).

Мінімальний рак – це стадія захворювання, за якої прогноз залишається найбільш сприятливим (с. 25, с. 37).

Місцево-деструктивний ріст – за якого пухлина інфільтрує і руйнує навколишні тканини, проте вона нездатна поширюватися по всьому організму (с. 13, с. 17).

Морфологічний клітинний атипізм – порушення форми та розміру клітин, зміна ядерно-цитоплазматичного відношення (с. 11).

Морфологічний тканинний атипізм – порушення гістологічної структури органа (с. 11).

Мультицентричний ріст пухлин – в органі або тканині виникає одразу кілька вогнищ росту. Можливий, наприклад, мультицентричний рак молочної залози, мультицентричний рак шкіри (с. 16)

Пухлина (тумор, бластома, неоплазма, онкос) - це патологічний процес, в основі якого лежить неконтрольоване / безмежне розростання тканин внаслідок розмноження відносно автономних клітин (с. 12, с. 18, с. 22, с. 28, с. 31, с. 34, с. 37, с. 95, с. 101, с. 110, с. 121, с. 134, с. 155, с. 158).

Уніцентричний ріст пухлин – в органі або тканині виникає одне вогнище росту. Більшість пухлин росте уніцентрично (с. 16).

Список використаної літератури

1. Baer K.E., Patnaik A.K., Gilbertson S.R., Hurvitz A.I. Cutaneous plasmacytomas in dogs: a morphologic and immunohistochemical study. *Veterinary pathology*. 1989. Vol. 26, No. 3. P. 216–221. doi: 10.1177/030098588902600305.
2. Barraclough R., Rudland P.S. Differentiation of mammary stem cells in vivo and in vitro. *Environ Health Perspect*. 1989. Vol. 80. No.1. P. 39–48.
3. Barraclough R., Rudland P.S. Differentiation of mammary stem cells in vivo and in vitro. *Environ Health Perspect*. 1989. Vol. 80, No. 1. P. 39–48. doi: 10.1289/ehp.898039.
4. Bateman K.E., Catton P.A., Pennock P.W., Kruth S.A. 0-7-21 radiation therapy for the treatment of canine oral melanoma. *Journal of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*. 1994. Vol. 8, No. 4. P. 267–272. doi: 10.1111/j.1939-1676.1994.tb03231.x.
5. Bateman K.E., Catton P.A., Pennock P.W., Kruth S.A. 0-7-21 radiation therapy for the treatment of canine oral melanoma. *Journal of veterinary internal medicine*. 1994. Vol. 8, No. 4. P. 267–272. doi: 10.1111/j.1939-1676.1994.tb03231.x.
6. Bostock D.E. Prognosis after surgical excision of canine melanomas. *Veterinary pathology*. 1979. Vol. 16, No. 1. P. 32–40. doi: 10.1177/030098587901600103.
7. Bostock D.E., Dye M.T. Prognosis after surgical excision of canine fibrous connective tissue sarcomas. *Veterinary pathology*. 1980. Vol. 17, No. 5. P. 581–588. doi: 10.1177/030098588001700507.
8. Bostock D.E., White R.A. Classification and behaviour after surgery of canine 'epulides'. *Journal of comparative pathology*. 1987. Vol. 97, No. 2. P. 197–206. doi: 10.1016/0021-9975(87)90040-5.
9. Cardozo P.L. Atlas of Clinical Cytology. J.B. Lippincott Company: 1979. P. 732.
10. Cardozo P.L. Atlas of Clinical Cytology: A Contribution to Precise Cytodiagnosis and Cytological Differential Diagnosis with 3300 Full-colour Illustrations. *Amsterdam, Elsevier*. 1976. P. 732.
11. Church E.M., Mehlhaff C.J., Patnaik A.K. Colorectal adenocarcinoma in dogs: 78 cases (1973-1984). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1987. Vol. 191, No. 6. P. 727–730.
12. Clercx C., Wallon J., Gilbert S., Snaps F., Coignoul F. Imprint and brush cytology in the diagnosis of canine intranasal tumours. *Journal of small animal practice*. 1996. Vol. 37, No. 9. P. 423–427. doi: 10.1111/j.1748-5827.1996.tb02441.x.
13. Cohen D. The canine transmissible venereal tumor: a unique result of tumor progression. *Advances in cancer research*. 1985. Vol. 43, P. 75–112. doi: 10.1016/s0065-230x(08)60943-4.
14. Della Salda L., Sarli G., Benazzi C., Marcato P.S. Giant cells in anaplastic mammary carcinoma of the dog and cat. *Journal of comparative*

- pathology*.1993. Vol. 109, No. 4. P. 345–360. doi: 10.1016/s0021-9975(08)80298-8.
15. Della Salda L., Sarli G., Benazzi C., Marcato P.S. Giant Cells in anaplastic mammary carcinoma of the dog and cat. *Journal of Comparative Pathology*. 1993. Vol. 109, No. 4. P. 345–360.
 16. Dow S.W., Elmslie R.E., Willson A.P., Roche L., Gorman C., Potter T.A. In vivo tumor transfection with superantigen plus cytokine genes induces tumor regression and prolongs survival in dogs with malignant melanoma. *The Journal of clinical investigation*. 1998. Vol. 101, No. 11. P. 2406–2414. doi: 10.1172/JCI510.
 17. Dubielzig R.R. Ocular neoplasia in small animals. *Veterinary clinics of North America. Small animal practice*.1990. Vol. 20, No. 3. P. 837–848. doi: 10.1016/s0195-5616(90)50064-9.
 18. Dubielzig R.R., Aguirre G.D., Gross S.L., Diters R.W. Choroidal melanomas in dogs. *Veterinary pathology*. 1985. Vol. 22, No. 6. P. 582–585. doi: 10.1177/030098588502200612.
 19. Erüinal-Maral N., Findik M., Aslan S. Use of exfoliative cytology for diagnosis of transmissible venereal tumour and controlling the recovery period in the bitch. *Deutsche tierärztliche Wochenschrift*. 2000. Vol. 107, No. 5. P. 175–180.
 20. Fang K.C., Raymond W.W., Lazarus S.C., Caughey G.H. Dog mastocytoma cells secrete a 92-kD gelatinase activated extracellularly by mast cell chymase. *The Journal of clinical investigation*. 1996. Vol. 97, No. 7. P. 1589–1596. doi: 10.1172/JCI118583.
 21. Fowler K.A., Dirck L., Dillehay S.K., Webb Ch.L. Diagnostic Exercise: Neoplastic Mass of the Vagina and Vulva in a Dog. *Laboratory Animal Science*. 1997. Vol. 47, No. 5. P. 534–536.
 22. Frese K. Verlaufsuntersuchungen bei Melanomen der Haut und der Mundschleimhaut des Hundes Developmental studies on melanoma of the skin and mouth mucosa of dogs. *Veterinary pathology*. 1978. Vol. 15, No. 4. P. 461–473. doi: 10.1177/030098587801500403.
 23. Gillette E.L., McChesney S.L., Dewhirst M.W., Scott R.J. Response of canine oral carcinomas to heat and radiation. *International journal of radiation oncology, biology, physics*.1987. Vol. 13, No. 12. P. 1861–1867. doi: 10.1016/0360-3016(87)90353-1.
 24. Glen J.B. Salivary cysts in the dog: identification of sub-lingual duct defects by sialography. *Veterinary record*.1966. Vol. 78, No. 14. P. 488–492. doi: 10.1136/vr.78.14.488.
 25. Glick A.D., Holscher M., Campbell G.R. Canine cutaneous histiocytoma: ultrastructural and cytochemical observations. *Veterinary pathology*. 1976. Vol. 13, No. 5. P. 374–380. doi: 10.1177/030098587601300507.
 26. Graves T.K., Swenson C.L., Scott M.A. A potentially misleading presentation and course of acute myelomonocytic leukemia in a dog. *Journal of the American Animal Hospital Association*.1997. Vol. 33, No. 1. P. 37–41. doi: 10.5326/15473317-33-1-37.

27. Greenlee P.G., Filippa D.A., Quimby F.W., Patnaik A.K., Calvano S.E., Matus R.E., Kimmel M., Hurvitz A.I., Lieberman P.H. Lymphomas in dogs. A morphologic, immunologic, and clinical study. *Cancer cytopathology*. 1990. Vol. 66, No. 3. P. 480–497. doi: 10.1002/1097-0142(19900801)66:3<480::aid-cncr2820660314>3.0.co;2-x.
28. Grier R.I., Di Guardo G., Myers R., Merkley D.E. Mast cell tumour destruction in dogs by hypotonic solution. *The Journal of small animal practice*. 1995. Vol. 36, No. 9. P. 385–388. doi: 10.1111/j.1748-5827.1995.tb02960.x.
29. Griffith J.W., Frey R.A., Sharkey F.E. Synovial sarcoma of the jaw in a dog. *Journal of comparative pathology*. 1987. Vol. 97, No. 3. P. 361–364. doi: 10.1016/0021-9975(87)90102-2.
30. Halouzka R., Nevole M. Sebaceous gland tumors in dogs. *Veterinární medicína (Praha)*. 1976. Vol. 21, No. 9. P. 565–572.
31. Harvey J.W., Terrell T.G., Hyde D.M., Jackson R.I. Well-differentiated lymphocytic leukemia in a dog: long-term survival without therapy. *Veterinary pathology*. 1981. Vol. 18, No. 1. P. 37–47. doi: 10.1177/030098588101800105.
32. Hashimoto Y., Hirano T., Yamaguchi N. Novel after-loading interstitial photodynamic therapy of canine transmissible sarcoma with photofrin II and excimer dye laser. *Japanese journal of cancer research: Gann*. 1995. Vol. 86, No. 2. P. 239–244. doi: 10.1111/j.1349-7006.1995.tb03045.x.
33. Hellmén E., Bergström R., Holmberg L., Spångberg I.B., Hansson K., Lindgren A. Prognostic factors in canine mammary tumors: a multivariate study of 202 consecutive cases. *Veterinary Pathologists*. 1993. Vol. 30, No. 1. P. 20–27. doi: 10.1177/030098589303000103.
34. Hellmén E., Bergström R., Holmberg L., Spångberg I.B., Hansson K., Lindgren A. Prognostic factors in canine mammary tumors: a multivariate study of 202 consecutive cases. *Veterinary pathology*. 1993. Vol. 30, No. 1. P. 20–27. doi: 10.1177/030098589303000103.
35. Henry C.J. Salivary mucocele associated with dirofilariasis in a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1992. Vol. 200, No. 12. P. 1965–1966.
36. Herman L.H., Slaughter L.J., Martin D.P. Malignant mastocytoma in a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1967. Vol. 151, No. 10. P. 1322–1324.
37. Hirai T., Mubarak M., Kimura T., Ochiai K., Itakura C. Apocrine gland tumor of the eyelid in a dog. *Veterinary pathology*. 1997. Vol. 34, No. 3. P. 232–234. doi: 10.1177/030098589703400310.
38. Holt P.E., Durdey P., Transanal endoscopic treatment of benign canine rectal tumours: preliminary results in six cases (1992 to 1996). *Journal of Small Animal Practice*. 1999. Vol. 40, No. 9. P. 423–427. doi: 10.1111/j.1748-5827.1999.tb03115.x.
39. Horny H.P., Kaiserling E., Sillaber C., Walchshofer S., Valent P. Bone marrow mastocytosis associated with an undifferentiated extramedullary tumor of hemopoietic origin. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 1997. Vol. 121, No. 4. P. 423–426.

40. Hottendorf G.H., Nielsen S.W. Canine mastocytoma--a review of clinical aspects. *Journal of the American Veterinary Medical Association*.1969. Vol. 154, No. 8. P. 917–924.
41. Jane M., Dobson and B. Duncan X. Manual of Canine and Feline Oncology third edition Edited be J.M. Dobson and B. Duncan X. Lascelles. *BSAVA*. Електронне видання// [PDF] [BSAVA Manual of Canine and Feline Oncology, 3rd edition by Dobson eBook | Perlego](#)
42. Kalaher K.M., Anderson W.I., Scott D.W. Neoplasms of the apocrine sweat glands in 44 dogs and 10 cats. *The Veterinary record*. 1990.Vol. 127, No. 16. P. 400–403.
43. Karayannopoulou M., Kaldrimidou E., Dessiris A. Synovial sarcoma in a dog. *Zentralblatt für Veterinärmedizin. Reihe A*. 1992. Vol. 39, No. 1. P. 76–80. doi: 10.1111/j.1439-0442.1992.tb00158.x.
44. Katzir N., Arman E., Cohen D., Givol D., Rechavi G. Common origin of transmissible venereal tumors (TVT) in dogs. *Oncogene*. 1987. Vol. 1, No. 4. P. 445–448.
45. Kilpatrick S.E., Hitchcock M.G., Kraus M.D., Calonje E., Fletcher C.D. Mixed tumors and myoepitheliomas of soft tissue: a clinicopathologic study of 19 cases with a unifying concept. *American journal of surgical pathology*.1997. Vol. 21, No. 1. P. 13–22. doi: 10.1097/00000478-199701000-00002.
46. Kilpatrick S.E., Hitchcock M.G., Kraus M.D., Calonje E., Fletcher C.D. Mixed tumors and myoepitheliomas of soft tissue: a clinicopathologic study of 19 cases with a unifying concept. *American journal of surgical pathology*. 1997. Vol. 21, No. 1. P. 13–22. doi: 10.1097/00000478-199701000-00002.
47. Kitchell B.K., Orenberg E.K., Brown D.M., Hutson C., Ray K., Woods L., Luck E. Intralesional sustained-release chemotherapy with therapeutic implants for treatment of canine sun-induced squamous cell carcinoma. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)*. Vol. 31A, No. 12. P. 2093–2098. doi: 10.1016/0959-8049(95)00446-7.
48. Laabs E.M.,Mischke R.,Dziallas P., Maiolini A.,Tipold A., Raddatz B., Puff C., Rehage J. *Journal of Veterinary Internal Medicine Vols*.1997. Vol. 11, No. 2. P. 92–94. doi: <https://doi.org/10.1186/s13028-015-0141-z>.
49. LaDue T., Price G.S., Dodge R., Page R.L., Thrall D.E. Radiation therapy for incompletely resected canine mast cell tumors. *Veterinary radiology & ultrasound : the official journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association*.1998.Vol. 39, No. 1. P. 57–62. doi: 10.1111/j.1740-8261.1998.tb00326.x.
50. Lana S.E., Dernell W.S., LaRue S.M., Lafferty M.J., Douple E.B., Brekke J.H., Withrow S.J. Slow release cisplatin combined with radiation for the treatment of canine nasal tumors. *Veterinary radiology & ultrasound: the official journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association*.1997. Vol. 38, No. 6. P. 474–478. doi: 10.1111/j.1740-8261.1997.tb00875.x.
51. Levine N., Earle M., Wilson S. Controlled localized heating and isotretinoin effects in canine squamous cell carcinoma. *Journal of the American Academy of*

- Dermatology*.1990. Vol. 23, No. 1. P. 68–72. doi: 10.1016/0190-9622(90)70188-n.
52. London C.A., Dubilzeig R.R., Vail D.M., Ogilvie G.K., Hahn K.A., Brewer W.G., Hammer A.S., O'Keefe D.A., Chun R., McEntee M.C., McCaw DL., Fox L.E., Norris A.M., Klausner J.S. Evaluation of dogs and cats with tumors of the ear canal: 145 cases (1978-1992). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1996.Vol. 208, No. 9. P. 1413–1418.
 53. Matl J. Analysis of mammary gland tumors in dogs in the South Bohemian Region. *Veterinary Medicine (Praha)*.1990.Vol. 35, No. 9. P. 561–568.
 54. Mátl J. Analysis of mammary gland tumors in dogs in the South Bohemian Region. *Veterinární medicína. (Praha)*. 1990. Vol. 35, No. 9. P. 561–568.
 55. Messick J.B., Radin M.J. Cytologic, histologic, and ultrastructural characteristics of a canine myxoid liposarcoma. *Veterinary pathology*.1989. Vol. 26, No. 6. P. 520–522. doi: 10.1177/030098588902600612.
 56. Miyamoto T., Hachimura H., Amimoto A. A case of megakaryoblastic leukemia in a dog. *Journal of veterinary medical science*. 1996. Vol. 58, No. 2. P. 177–179. doi: 10.1292/jvms.58.177 PMID: 8672593.
 57. Moisan P.G., Watson G.L. Ceruminous gland tumors in dogs and cats: a review of 124 cases. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 1996.Vol. 32, No. 5. P. 448–452. doi: 10.5326/15473317-32-5-448.
 58. Momoi Y., Nagase M., Okamoto Y., Okuda M., Sasaki N., Watari T., Goitsuka R., Tsujimoto H., Hasegawa A. Rearrangements of immunoglobulin and T-cell receptor genes in canine lymphoma/leukemia cells. *Journal of veterinary medical science*.1993. Vol. 55, No. 5. P. 775–780. doi: 10.1292/jvms.55.775.
 59. Moore A.S., Theilen G.H., Newell A.D., Madewell B.R., Rudolf A.R. Preclinical study of sequential tumor necrosis factor and interleukin 2 in the treatment of spontaneous canine neoplasms. *Cancer research*.1991. Vol. 51, No 1. P. 233–238.
 60. Mulligan R.M. Neoplastic diseases of dogs; mast cell sarcoma, lymphosarcoma, histiocytoma. *Archives of pathology*. 1949. Vol. 45, No. 5. P. 93–95.
 61. Panjehpour M., Overholt B.F., Frazier D.L., Klebanow E.R. Nd: YAG laser-induced hyperthermia treatment of spontaneously occurring veterinary head and neck tumors. *Lasers in surgery and medicine*. 1991. Vol. 11, No. 4. P. 351–355. doi: 10.1002/lsm.1900110407.
 62. Panjehpour M., Overholt B.F., Frazier D.L., Klebanow E.R. Nd:YAG laser-induced hyperthermia treatment of spontaneously occurring veterinary head and neck tumors. *Lasers in surgery and medicine*. 1991.Vol. 11, No. 4. P. 351–355. doi: 10.1002/lsm.1900110407.
 63. Patel S.R., Burgess M.A., Plager C., Papadopoulos N.E., Linke K.A., Benjamin R.S. Myxoid liposarcoma. Experience with chemotherapy. *Cancer*. 1994. Vol. 74, No. 4. P. 1265–1269. doi: 10.1002/1097-0142(19940815)74:4<1265: aid-cncr2820740414>3.0.co;2-x.

64. Peeters M.E. De behandeling van speekselcysten bij hond en kat. The treatment of salivary cysts in dogs and cats. *Tijdschrift voor diergeneeskunde*. 1991. Vol. 116, No. 4. P. 169–172.
65. Pérez J., Bautista M.J., Rollón E., de Lara F.C., Carrasco L., Martín de las Mulas J. Immunohistochemical characterization of hemangiopericytomas and other spindle cell tumors in the dog. *Veterinary pathology*. 1996. Vol. 33, No. 4. P. 391–397. doi: 10.1177/030098589603300404.
66. Peter C.P., Kluge J.P. An ultrastructural study of a canine rhabdomyosarcoma. *Cancer*. 1970. Vol. 26, No. 6. P. 1280–1288.
67. Priester W.A., McKay F.W. The occurrence of tumors in domestic animals. *National Cancer Institute monograph*. 1980. Vol. 54, No. 1. P. 210.
68. Priester W.A., McKay F.W. The occurrence of tumors in domestic animals. *National Cancer Institute monograph*. 1980. Vol. 54, P. 210.
69. Priester W.A., McKay F.W. The occurrence of tumors in domestic animals. *National Cancer Institute monograph*. 1980. Vol. 54, P. 210.
70. Priosoeryanto B., Tateyama S., Yamaguchi R., Uchida K. Transplantation of a cell line derived from a canine benign mixed mammary tumour into nude mice. *Journal of comparative pathology*. 1995. Vol. 113, No. 4. P. 383–388. doi: 10.1016/S0021-9975(05)80123-9.
71. Priosoeryanto B.P., Tateyama S., Yamaguchi R., Uchida K. Transplantation of a cell line derived from a canine benign mixed mammary tumour into nude mice. *Journal of comparative pathology*. 1995. Vol. 113, No. 4. P. 383–388. doi: 10.1016/s0021-9975(05)80123-9.
72. Quintin-Colonna F., Devauchelle P., Fradelizi D., Mourot B., Faure T., Kourilsky P., Roth C., Mehtali M. Gene therapy of spontaneous canine melanoma and feline fibrosarcoma by intratumoral administration of histoincompatible cells expressing human interleukin-2. *Gene therapy* 1996. Vol. 3, No. 12. P. 1104–1112.
73. Rakich P.M., Latimer K.S., Weiss R., Steffens W.L. Mucocutaneous plasmacytomas in dogs: 75 cases (1980-1987). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1989. Vol. 194, No. 6. P. 803–810.
74. Rang H. Perineurale Fibroblastome (Neurofibromatose) bei einem Hund Perineural fibroblastoma (neurofibromatosis) in a dog. *Berliner und Münchener tierärztliche Wochenschrift*. 1972. Vol. 85, No. 23. P. 451–453.
75. Raskin R.E., Krehbiel J.D. Histopathology of canine bone marrow in malignant lymphoproliferative disorders. *Veterinary pathology*. 1988. Vol. 25, No. 1. P. 83–88. doi: 10.1177/030098588802500112.
76. Reif J.S., Bruns C., Lower K.S. Cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses and exposure to environmental tobacco smoke in pet dogs. *American journal of epidemiology*. 1998. Vol. 147, No. 5. P. 488–492. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009475.
77. Rogers K.S., Walker M.A., Helman R.G. Squamous cell carcinoma of the canine nasal cavity and frontal sinus: eight cases. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 1996. Vol. 32, No. 2. P. 103–110. doi: 10.5326/15473317-32-2-103.

78. Rööser B., Willén H., Hugoson A., Rydholm A. Prognostic factors in synovial sarcoma. *Cancer*. 1989. Vol. 63, No. 11. P. 2182–2185. doi: 10.1002/10970142(19890601)63:11<2182::aidncr2820631120>3.0.co;2-y.
79. Rostami M., Tateyama S., Uchida K., Naitou H., Yamaguchi R., Otsuka H. Tumors in domestic animals examined during a ten-year period (1980 to 1989) at Miyazaki University. *Journal of Veterinary Medical Science*. 1994. Vol. 56, No. 2. P. 403–405. doi: 10.1292/jvms.56.403.
80. Rothwell T.L., Howlett C.R., Middleton D.J., Griffiths D.A., Duff B.C. Skin neoplasms of dogs in Sydney. *Australian veterinary journal*. 1987. Vol. 64, No. 6. P. 161–164. doi: 10.1111/j.1751-0813.1987.tb09673.x.
81. Ruslander D.A., Gebhard D.H., Tompkins M.B., Grindem C.B., Page R.L. Immunophenotypic characterization of canine lymphoproliferative disorders. *In Vivo*. 1997. Vol. 11, No. 2. P. 169–172.
82. Ryan A.M., Diters R.W. Clinical and pathologic features of canine ocular melanomas. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1984. Vol. 184, No. 1. P. 60–67.
83. Sartin E.A., Barnes S., Kwapien R.P., Wolfe L.G. Estrogen and progesterone receptor status of mammary carcinomas and correlation with clinical outcome in dogs. *American journal of veterinary research*. 1992. Vol. 53, No. 11. P. 2196–2200.
84. Sartin E.A., Barnes S., Kwapien R.P., Wolfe L.G. Estrogen and progesterone receptor status of mammary carcinomas and correlation with clinical outcome in dogs. *American journal of veterinary research*. 1992. Vol. 53, No. 11. P. 2196–2200.
85. Schiefer B., Neitzke J.P., Gray M.D. Synovioma in a dog. *The Canadian veterinary journal*. 1973. Vol. 14, No. 9. P. 225–227.
86. Schwegler K., Walter J.H., Rudolph R. Epithelial neoplasms of the skin, the cutaneous mucosa and the transitional epithelium in dogs: an immunolocalization study for papillomavirus antigen. *Zentralblatt für Veterinärmedizin. Reihe A*. 1997. Vol. 44, No. 2. P. 115–123. doi: 10.1111/j.1439-0442.1997.tb01093.x.
87. Shimada A., Shinya K., Awakura T., Narama I., Maeda H., Umemura T. Cutaneous papillomatosis associated with papillomavirus infection in a dog. *Journal of comparative pathology*. 1993. Vol. 108, No. 1. P. 103–107. doi: 10.1016/s0021-9975(08)80232-0.
88. Shinya K., Uchida K., Nomura K., Ozaki K., Narama I., Umemura T. Glomus tumor in a dog. *The Journal of veterinary medical science*. 1997. Vol. 59, No. 10. P. 949–950. doi: 10.1292/jvms.59.949.
89. Singh J., Rana J.S., Sood N., Pangawkar G.R., Gupta P.P. Clinico-pathological studies on the effect of different anti-neoplastic chemotherapy regimens on transmissible venereal tumours in dogs. *Veterinary research communications*. 1996. Vol. 20, No. 1. P. 71–81. doi: 10.1007/BF00346579.
90. Squire R.A. Diagnosis and management of leukaemia in dogs and cats. *National Cancer Institute's Monographi*. 2006. Vol. 32, P. 97–116. doi: 10.1136/inpract.28.1.22.

91. Sternlicht M.D., Barsky S.H. The myoepithelial defense: a host defense against cancer. *Medscap Hypotheses*. 1997. Vol. 48, No. 1. P. 37–46. doi: 10.1016/s0306-9877(97)90022-0.
92. Sternlicht M.D., Barsky S.H. The myoepithelial defense: a host defense against cancer. *Medical hypotheses*. 1997. Vol. 48, No. 1. P. 37–46. doi: 10.1016/s0306-9877(97)90022-0.
93. Stone E.A. Urogenital tumors. *Veterinary clinics of North America. Small animal practice*. 1985. Vol. 15, No. 3. P. 597–608. doi: 10.1016/s0195-5616(85)50060-1.
94. Strafuss A.C. Sebaceous gland adenomas in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association Assoc*. 1976. Vol. 169, No. 6. P. 640–642.
95. Strafuss A.C., Cook J.E., Smith J.E. Squamous cell carcinoma in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1976. Vol. 168, No. 5. P. 425–427.
96. Syed N.A., Nork T.M., Poulsen G.L., Riis R.C., George C., Albert D.M. Retinoblastoma in a dog. *Archives of ophthalmology*. 1997. Vol. 115, No. 6. P. 758–763. doi: 10.1001/archopht.1997.01100150760012.
97. Szadowska A., Lasota J. Fine needle aspiration cytology of myxoid liposarcoma; a study of 18 tumours. *Cytopathology: official journal of the British Society for Clinical Cytology*. 1993. Vol. 4, No. 2. P. 99–106. doi: 10.1111/j.1365-2303.1993.tb00521.x.
98. Takahashi T., Kadosawa T., Nagase M., Mochizuki M., Matsunaga S., Nishimura R., Sasaki N. Inhibitory effects of glucocorticoids on proliferation of canine mast cell tumor. *The Journal of veterinary medical science*. 1997. Vol. 59, No. 11. P. 995–1001. doi: 10.1292/jvms.59.995.
99. Tarvin G., Patnaik A., Greene R. Primary urethral tumors in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1978. Vol. 172, No. 8. P. 931–933.
100. Taylor D.O., Dorn C.R., Luis O.H. Morphologic and biologic characteristics of the canine cutaneous histiocytoma. *Cancer research*. 1969. Vol. 29, No. 1. P. 83–92.
101. Théon A.P., Barthez P.Y., Madewell B.R., Griffey S.M. Radiation therapy of ceruminous gland carcinomas in dogs and cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1994. Vol. 205, No. 4. P. 566–569.
102. Théon A.P., Madewell B.R., Moore A.S., Stephens C., Krag D.N. Localized thermo-cisplatin therapy: a pilot study in spontaneous canine and feline tumours. *International journal of hyperthermia: the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group*. 1991. Vol. 7, No. 6. P. 881–892. doi: 10.3109/02656739109056456.
103. Thomas P.S., Pennington D.W., Schreck R.E., Levine T.M., Lazarus S.C. Authentic 17 kDa tumour necrosis factor alpha is synthesized and released by canine mast cells and up-regulated by stem cell factor. *Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 1996. Vol. 26, No. 6. P. 710–718.

104. Tilmant L.L., Gorman N.T., Ackerman N., Mays M.B., Parker R. Chemotherapy of synovial cell sarcoma in a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1986. Vol. 188, No. 5. P. 530–532.
105. Tochner Z., Mitchell J.B., Hoekstra H.J., Smith P., DeLuca A.M., Barnes M., Harrington F., Manyak M., Russo D., Russo A., et al. Photodynamic therapy of the canine peritoneum: normal tissue response to intraperitoneal and intravenous photofrin followed by 630 nm light. *Lasers in surgery and medicine*. 1991. Vol. 11, No. 2. P. 158–164. doi: 10.1002/lsm.1900110210.
106. Toker C. Tumors: An Atlas of Differential Diagnosis. University Park Press: 1983. P. 484.
107. Vail D.M., Powers B.E., Getzy D.M., Morrison W.B., McEntee M.C., O'Keefe D.A., Norris A.M., Withrow S.J. Evaluation of prognostic factors for dogs with synovial sarcoma: 36 cases (1986-1991). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1994. Vol. 205, No. 9. P. 1300–1307.
108. Waldron D.R., Smith M.M. Salivary mucoceles. *Problems in veterinary medicine*. 1991. Vol. 3, No. 2. P. 270–276.
109. Yamagami T., Kobayashi T., Takahashi K., Sugiyama M. Influence of ovariectomy at the time of mastectomy on the prognosis for canine malignant mammary tumours. *Journal of small animal practice*. 1996. Vol. 37, No. 10. P. 462–464. doi: 10.1111/j.1748-5827.1996.tb01740.x.
110. Yamagami T., Kobayashi T., Takahashi K., Sugiyama M. Prognosis for canine malignant mammary tumors based on TNM and histologic classification. *Journal of veterinary medical science*. 1996. Vol. 58, No. 11. P. 1079–1083. doi: 10.1292/jvms.58.11_1079.
111. Yamagami T., Kobayashi T., Takahashi K., Sugiyama M. Influence of ovariectomy at the time of mastectomy on the prognosis for canine malignant mammary tumours. *Journal of Small Animal Practice*. 1996. Vol. 37, No. 10. P. 462–464. doi: 10.1111/j.1748-5827.1996.tb01740.x.
112. Yamagami T., Kobayashi T., Takahashi K., Sugiyama M. Prognosis for canine malignant mammary tumors based on TNM and histologic classification. *Journal of Veterinary Medical Science*. 1996. Vol. 58, No. 11. P. 1079–1083. doi: 10.1292/jvms.58.11_1079.
113. Yang T.J. Immunobiology of a spontaneously regressive tumor, the canine transmissible venereal sarcoma (review). *Anticancer research*. 1988. Vol. 8, No. 1. P. 93–95.
114. Yoshida K., Watarai Y., Sakai Y., Yanai T., Masegi T., Iwasaki T. The effect of intralesional bleomycin on canine acanthomatous epulis. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 1998. Vol. 34, No. 6. P. 457–461. doi: 10.5326/15473317-34-6-457.
115. Пухлини дрібних домашніх тварин: клініка, діагностика, лікування. За редакцією В. Ф. Чехуна, А. Й. Мазуркевича. / Величко С. В., Абраменко І. В., Чехун В. Ф., Мазуркевич А. Й. Київ: ДІА. 2001. 164 с.

НАВЧАЛЬНЕ ВИДАННЯ

Мазуркевич Анатолій Йосипович

Малюк Микола Олексійович

Куліда Марія Анатоліївна

Кладницька Лариса Володимирівна

Величко Сергій Володимирович

ВЕТЕРИНАРНА ОНКОЛОГІЯ

НАВЧАЛЬНИЙ ПОСІБНИК

Підписано до друку 04.12.23 Формат 60x84\16
Ум. друк. арк. 11,4 Наклад 100 прим. Зам. № 230661

Видавець і виготовлювач Національний університет біоресурсів
і природокористування України,
вул. Героїв Оборони, 15, м. Київ, 03041.
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 4097 від 17.06.2011