



НЕЗАРАЗНЫЕ БОЛЕЗНИ

УДК: 619:616-006-06:636.7

DOI: 10.52419/issn2072-2419.2024.1.381

ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ У СОБАК

Вильмис Д. А.* – канд. ветеринар. наук, доц. кафедры болезней мелких домашних, лабораторных и экзотических животных (ORCID 0009-0007-0921-627X)

ФГБОУ ВО Российский биотехнологический университет «РОСБИОТЕХ»

*vilmisda@mgupp.ru

Ключевые слова: паранеопластический синдром, новообразования, гематологические исследования, клинический анализ крови, собаки.

Keywords: *paraneoplastic syndrome, neoplasms, hematological studies, clinical blood test, dogs.*

Поступила: 22.12.2023

Принята к публикации: 25.03.2024

Опубликована онлайн: 02.04.2024



РЕФЕРАТ

Гематологические паранеопластические синдромы являются распространенными, но мало изученными осложнениями в ветеринарной онкологии, проявляющимися разнообразными гематологическими изменениями, связанными с системным воздействием злокачественных новообразований на организм животного. В статье представлены результаты изучения гематологических паранеопластических синдромов у 131 собаки со спонтанными злокачественными новообразованиями. При проведении исследования был использован комплексный методический подход, включающий клинические, инструментальные, морфологические и гематологические методы исследования. По результатам морфологических исследований в 33,6% случаях у собак диагностировали карциномы, из которых в 24,4% регистрировали карциному молочной железы, в остальных случаях отмечали поражение легких, печени, почек и брюшной полости, в 22,1% саркомы, в том числе гемангиосаркому селезенки в 7,6%, в 16,8% случаев лимфомы желудочно-кишечного тракта и лимфоузлов, в 16,8% мастоцитомы, в 4,6% меланомы кожи и слизистых оболочек, плоскоклеточный рак в 6,1% случаев. В результате гематологических исследований выявлено, что анемический синдром (18,4%), лимфопения (16,8%) и тромбоцитопения (15,4%) являются наиболее частыми изменениями в клиническом анализе крови у собак с онкологическими заболеваниями. Нейтрофильный лейкоцитоз, лейкопения и тромбоцитоз имели идентичную частоту встречаемости, которая составила 12,2% случаев. Моноцитоз и лимфоцитоз диагностировали реже, по 4,6% случаев. Изменения лейкограммы наблюдали в 75,4% случаях: в 66,2% установили повышение процентного соотношения нейтрофилов, со сдвигом влево в 38,5% случаев, уменьшение процентного соотношения лимфоцитов в 18,5% случаях, моноцитоз в 6,2% случаях, эозинофилов в 4,6% случаев. Частота встре-

чаемости гематологических изменений в общем клиническом анализе крови собак зависела от гистогенеза опухоли. Гематологические паранеопластические синдромы могут быть использованы как ранний маркер наличия онкологического процесса, также они могут препятствовать назначению своевременного лечения, а анемия и тромбоцитопения являются абсолютными противопоказаниями для химиотерапии и лучевой терапии.

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Паранеопластический синдром является клиническим проявлением системного воздействия злокачественных новообразований на организм животного, не связанного с локальным действием опухоли или метастазированием, проявляющегося изменением гомеостаза и клинико-лабораторных показателей [1-4].

К гематологическим проявлениям паранеопластического синдрома относятся анемии, проявляющиеся снижением гемоглобина, количества эритроцитов и гематокрита, лейкопения, тромбоцитопения, панцитопения, полицитемия, лейкоцитоз, моноклональная гаммапатия (гипергаммаглобулинемия), коагулопатии онкопациентов и диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС синдром) [1-3,5-7].

Анемия является самым распространенным гематологическим паранеопластическим синдромом и может быть обусловлена различными патогенетическими механизмами [3,7,8]. По данным литературных источников диагностируется у 43% собак и 58% кошек с лимфомой, а также при гемангиосаркоме и лейкозах [9-12]. К возможным причинам снижения уровня гемоглобина и эритроцитов при злокачественных новообразованиях относятся кровопотерю, гемолиз, уменьшение срока жизни и изменения морфологии эритроцитов (появление шистоцитов, сфероцитов эхиноцитов, телец Хуэлла-Жолли), снижение эритропоэза [7,8].

Кровопотеря при онкологических заболеваниях может быть острой и хронической. Так, разрыв селезенки при гемангиосаркоме с развитием гемоперитонеума может привести к тяжелой острой постгеморрагической анемии, чаще регенераторной, характеризующейся увеличением количества ретикулоцитов через 3-5 дней после кровотечения [3,8,11]. Хроническое

кровотечение может наблюдаться при опухолях желудочно-кишечного тракта, мочевого пузыря, носовой и ротовой полостей и других опухолях слизистых оболочек, а также при некротических поражениях и изъязвлениях опухолей, что приводит к развитию хронической постгеморрагической анемии, чаще микроцитарной гипохромной [3,7]. Также при онкологических процессах может развиваться анемия хронических заболеваний, обусловленная нарушением обмена железа в организме на фоне повышения уровня гепсидина и развития гипферремии [2,13]. Анемия хронических заболеваний развивается при хронических инфекциях, воспалительных, онкологических и аутоиммунных заболеваниях, имеет черты железодефицитной. При злокачественных новообразованиях в основном является умеренной нормохромной, нормоцитарной. Патогенетически связана с эктопической продукцией опухолевыми клетками провоспалительных цитокинов, например, интерлейкинов 1, 6, 10, фактора некроза опухоли, снижающих не только выработку эритропоэтина в условиях гипоксии, но и непосредственно влияющих на красный костный мозг, вызывая угнетение эритропоэза [7,14]. Повышенная концентрация эстрогенов, связанная с опухолями семенников и яичников у собак, также может приводить к миелосупрессии и, соответственно, снижению эритропоэза [2,3,8]. Немаловажную роль в патогенезе анемии играет и полисистемно-дистрофический синдром, характеризующийся преобладанием катаболических процессов, снижением количества энергетического и пластического материала, а также нарушением усвояемости и метаболизма железа, витаминов группы В и фолиевой кислоты [4,7,8].

Иммуноопосредованные гемолитические анемии, связанные с формированием

антиэритроцитарных аутоантител с последующим разрушением эритроцитов клетками иммунной системы, часто регистрируются при лимфомах [2,3,8]. Неиммунная гемолитическая анемия, связанная с механическим повреждением оболочки эритроцитов и последующим гемолизом, наблюдается на фоне микроангиопатии, возникающей при неоангиогенезе опухолевого очага и формировании аномальной извитой сети сосудов с измененной сосудистой стенкой, с повреждением эндотелия и отложениями фибрина, а также при окислительном повреждении эритроцитов [2,3,7,8]. Значимый эритрофагоцитоз описан у собак и кошек с лимфомами, мастоцитомами и опухолями плазматических клеток [3].

Полицитемия, как проявление гематологического паранеопластического синдрома, встречается значительно реже и может быть связана с увеличением уровня эритропоэтина при опухолевых поражениях почек, метастатическом поражении легких, эктопической выработкой эритропоэтина или эритропоэтиноподобных веществ другими новообразованиями, а также продукцией опухолевыми клетками андрогенных гормонов, усиливающих его действие [1-3,5,9]. Увеличение количества эритроцитов описано при фибросаркоме, лейомиосаркоме, лимфоме, опухолях легких, и может привести к синдрому повышенной вязкости крови, характеризующемуся скоплением клеток крови в мелких капиллярах, нарушением перфузии периферических тканей и гемостаза, повышенным риском тромбообразования [3]. Эритроцитоз может быть относительным на фоне дегидратации животного или сопутствующих заболеваний дыхательной и сердечно-сосудистой систем, что требует тщательной дифференциальной диагностики.

Нейтрофильный лейкоцитоз, чаще со сдвигом влево, нередко диагностируется у животных с карциномами, например, при карциноме легкого и аденокарциноме, связан с воспалительной реакцией и некрозом тканей, также регистрируется при лимфоме, фибросаркоме и опухолях

почек [1-3,5,11]. Моноцитоз и эозинофилия описаны при лимфомах, мастоцитомах, карциномах молочной железы, фибросаркомах ротовой полости [3,5]. Лейкопения тоже может быть следствием развития злокачественного новообразования в организме животного, отражая нарушения иммунной системы и способствуя развитию инфекционных осложнений [3,9,11,15].

Тромбоцитопения у собак с опухолями может быть обусловлена снижением продукции или разрушением тромбоцитов, повышенным потреблением, уменьшением срока жизни, а также усиленной секвестрацией при спленомегалии на фоне новообразований селезенки [1-3,15]. Описана в 36% случаев при карциномах. Также диагностируется при лимфомах, гемангиосаркомах, лейкозах и других видах опухолей, чаще являясь иммуноопосредованной [1-3,11]. Не иммунные механизмы разрушения тромбоцитов и снижения их количества связаны с микроангиопатией, изъязвлением опухолевых образований. Повышенное потребление наблюдается при острых кровопотерях, связанных с разрывом опухолевого очага, или при хроническом кровотечении, с большей степенью выраженности при наличии нарушений тромбоцитопоза [2,11].

Нарушения гемостаза у животных со злокачественными новообразованиями связаны с продукцией клетками опухоли компонентов коагуляционной и фибринолитической систем, тромбоцитопенией, изменением функций тромбоцитов, уменьшением синтеза факторов свертывания крови, гипергепаринемией [1-3,5,6,9]. У 50% собак с новообразованиями описана гиперкоагуляция, установленная тромбоэластографией [3]. Раковые заболевания являются частой причиной развития диссеминированного внутрисосудистого свертывания, описываемого в 10% случаях у собак с эпителиальными опухолями, чаще молочной железы и легких, характеризующегося системной активацией гемостаза, образованием тромбов в микроциркуляторном русле с одновременным

повышенным риском развития неконтролируемых кровотечений, обусловленных потреблением тромбоцитов и факторов свёртывания крови [2,3]. Одним из патогенетических механизмов развития диссеминированного внутрисосудистого свёртывания является продукция раковыми клетками фактора некроза опухоли, интерлейкинов 1, 6 и тканевого фактора, которые могут активировать коагуляцию.

Гематологические паранеопластические синдромы являются распространенными, но мало изученными осложнениями в ветеринарной онкологии, проявляющимися разнообразными гематологическими изменениями, связанными с системным воздействием злокачественных новообразований на организм животного.

Целью работы является изучение клинико-гематологического статуса и встречаемости гематологических паранеопластических синдромов собак со спонтанными новообразованиями различного гистогенеза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ / MATERIALS AND METHODS

Исследования проводились в период с 2021 по 2023 год на базе лаборатории «Онкологии, офтальмологии и биохимии животных» и кафедры болезней мелких домашних, лабораторных и экзотических животных ФГБОУ ВО Российского биотехнологического университета «РОСБИОТЕХ» в рамках государственного задания (регистрационный номер ЕГИСУ темы НИР: FSMF-2022-0003).

Объектом исследования явились 131 собака домашнего содержания, различной породы и возраста со спонтанными злокачественными новообразованиями, подтвержденными гистологически. Животные были разделены на группы в зависимости от гистогенеза опухоли: группа с мезенхимальными опухолями (саркомами), группа с эпителиальными опухолями (карциномы), группа с опухолями из меланинообразующей ткани (меланомы), группа собак с гемобластозами (лимфомы), группа с эпителиальными опухолями без специфической локализации (плоскоклеточный рак), отдельно

выделили группу собак с низко и средне дифференцированными мастоцитами (G3, G2 по Patnaik). В виду высокой частоты встречаемости отдельно были рассмотрены группы с карциномами молочной железы и гемангиосаркомой селезенки. Животные при отсутствии морфологического подтверждения злокачественности новообразования были исключены из исследования, в том числе с диагнозом высокодифференцированные мастоцитомы, так как системное воздействие на организм оказывают только злокачественные новообразования.

При проведении исследования был использован комплексный методический подход, включающий сбор анамнеза жизни и болезни животных, клинический осмотр по общепринятой методике, общий клинический и биохимический анализы крови, дополнительные методы визуальной диагностики, включающие рентгенографическое и ультразвуковое исследование грудной и брюшной полостей, магнитно-резонансную и компьютерную томографии. С помощью методов визуальной диагностики определяли локализацию онкологического процесса, оценивали степень инвазии в окружающие ткани, а также наличие метастазов. Верификацию онкологического процесса проводили на основании морфологических исследований. Материал для цитологического исследования получали путем тонкоигольной биопсии, для гистологического исследования путем экцизионной биопсии. Полученный от животных материал подвергался стандартному гистологическому процессингу, срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилин-эозином и подвергали патоморфологическому исследованию.

Биохимическое исследование крови осуществляли с использованием анализатора Vetscan 2, морфологические исследования крови на анализаторе Micro CC-20 Plus. При необходимости проводили микроскопию мазков крови, окрашенных по Паппенгейму, для более точной оценки морфологии клеток крови, определения количества и выявления агрегатов

тромбоцитов при тромбоцитопении.

Полученные результаты обрабатывали статистически. Анализ и математическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы Excel MS Office, определяли средние арифметические величины и среднеквадратичное отклонение. Достоверность отличий в группах определяли с помощью U-критерий Манна-Уитни в программе Statistica 10.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS

По результатам морфологических исследований в 33,6% случаях у собак диагностировали карциномы, из которых в 24,4% регистрировали карциному молочной железы, в остальных случаях отмечали поражение легких, печени, почек и брюшной полости. Распространенность лимфом, с локализацией в желудочно-кишечном тракте, лимфоузлах, на верхней челюсти, низко и средне дифференцированных мастоцитом (G3, G2 по Patnaik) была одинакова и составила 16,8%. Меланомы кожи и слизистых оболочек обнаруживали в 4,6% случаев, плоскоклеточный рак в 6,1% случаев. Саркомы составили 22,1% случаев и были представлены фибросаркомами, остеосаркомами, хондросаркомами, по одному случаю венерической саркомы и семенника, гемангиосаркомой селезенки в 7,6% случаев.

Сводные данные общего клинического анализа крови собак с новообразования различного гистогенеза и контрольной группы представлены в таблице 1. Данные представлены как среднее значение показателя по группе $\pm$ среднеквадратичное отклонение.

По результатам общего клинического анализа крови количество эритроцитов у собак исследуемой группы составило от $3,24$ до $8,57 \times 10^{12}$ кл/л, среднее значение показателя $6,38 \pm 1,09 \times 10^{12}$ кл/л (95% доверительный интервал (ДИ) $6,11 - 6,65 \times 10^{12}$ кл/л). В 18,4% случаев выявили снижение уровня эритроцитов, установленное при лимфоме кишечника и лимфоузлов, гемангиосаркоме селезенки, остеосаркоме и карциноме легких, мастоцитоме, плоскоклеточном раке мягкого

неба. Наиболее часто анемию регистрировали у собак с лимфомой в 54,5% случаев от всех лимфом, гемангиосаркоме селезенки в 40% случаев данной патологии, реже при других новообразованиях: в 11,5% при эпителиальных опухолях, в 9% при мастоцитомах и в 10% случаях при других видах мезенхимальных опухолей.

Количество гемоглобина в исследуемой выборке собак составило от 72 до 191 г/л, среднее значение показателя $142,05 \pm 28,86$ г/л (95% доверительный интервал 134,81-149,29 г/л). Снижение уровня гемоглобина было обнаружено в 15,4% случаев и отмечалось при лимфомах, мастоцитомах, гемангиосаркоме селезенки, карциноме легкого, карциноме брюшной полости. Стоит отметить, что в 12,3% случаев снижение уровня гемоглобина зафиксировали с одновременным снижением количества эритроцитов и гематокрита. При лимфомах дополнительно отмечали снижение эритроцитарных индексов: в 2 случаях среднего объема эритроцита (MCV) и в других 4 случаях показателя насыщения эритроцита гемоглобином (MCHC) (9,1% и 18,2% от всех случаев лимфом, 1,5% и 3,1% от всех опухолей соответственно). Также снижение показателя насыщения эритроцита гемоглобином (MCHC) отмечали в 2 случаях карциномы легкого с одновременным снижением количества эритроцитов, гемоглобина и гематокрита, в 2 случаях карциномы молочной железы и фибросаркоме без изменений других показателей клинического анализа, в 4 случаях саркомы одновременно со снижением количества лейкоцитов, лимфопенией и нейтрофилией (13,8% от всех случаев сарком). Уменьшение среднего объема эритроцитов (MCV) наблюдали при низкодифференцированной карциноме молочной железы (2 собаки), мастоцитоме (2 собаки) и меланоме носового зеркала (2 собаки) по 1,5% от всех случаев опухолевого процесса при отсутствии других изменений в клиническом анализе крови. Увеличение среднего объема эритроцитов (MCV) установили в 7,6% случаев: в 3,05% при карциноме молочной железы с

Таблица 1 – Показатели общего клинического анализа крови собак с онкологическими заболеваниями

Группа животных	Эритроциты, млн/мкл ($\times 10^{12}$ кл/л)	Гемоглобин, г/л	Гематокрит, %	Лейкоциты, тыс/мкл (10^9 кл/л)	Лимфоциты, тыс/мкл ($\times 10^9$ кл/л)	Моноциты, тыс/мкл ($\times 10^9$ л)	Нейтрофилы, тыс/мкл ($\times 10^9$ л)	Эозинофилы, тыс/мкл ($\times 10^9$ л)	Базофилы, тыс/мкл ($\times 10^9$ л)	Тромбоциты, тыс/мкл ($\times 10^9$ л)
	M $\pm$ δ	M $\pm$ δ	M $\pm$ δ	M $\pm$ δ	M $\pm$ δ	M $\pm$ δ	M $\pm$ δ	M $\pm$ δ	M $\pm$ δ	M $\pm$ δ
Референсный диапазон лаборатории	5,50-8,50	120,00-180,00	37,00-55,00	6,00-17,00	1,00-4,80	0,20-1,50	3,00-12,00	0-0,80	0-0,40	165-500
Собаки со злокачественными опухолями (n=131)	6,38 $\pm$ 1,09*	142,05 $\pm$ 28,86	42,07 $\pm$ 7,99	14,35 $\pm$ 15,96	3,85 $\pm$ 14,02***	0,79 $\pm$ 1,88	9,44 $\pm$ 6,25*	0,32 $\pm$ 0,62***	0,02 $\pm$ 0,03	320,69 $\pm$ 166,78*
Карциномы различной локализации (n=44)	6,85 $\pm$ 0,82	155,53 $\pm$ 17,18	45,37 $\pm$ 4,80	13,72 $\pm$ 7,99***	2,14 $\pm$ 1,44*	0,65 $\pm$ 0,85	9,77 $\pm$ 5,71	0,23 $\pm$ 0,21*	0,01 $\pm$ 0,02	374,16 $\pm$ 144,81
Карциномы молочной железы (n=32)	6,86 $\pm$ 0,48	157,73 $\pm$ 11,97**	45,49 $\pm$ 3,09*	10,73 $\pm$ 3,15***	2,24 $\pm$ 1,62**	0,45 $\pm$ 0,25	7,85 $\pm$ 3,02	0,21 $\pm$ 0,21**	0,01 $\pm$ 0,01	366,53 $\pm$ 154,87
Лимфомы различной локализации (n=22)	5,76 $\pm$ 1,36*	130,09 $\pm$ 41,03*	38,6 $\pm$ 10,40	19,84 $\pm$ 33,86***	11,33 $\pm$ 32,33***	1,66 $\pm$ 3,99	7,32 $\pm$ 3,05*	0,27 $\pm$ 0,58**	0,02 $\pm$ 0,05	324,55 $\pm$ 148,24
Мастоцитомы (G3, G2 по Patnaik) (n=22)	6,37 $\pm$ 1,22	144,45 $\pm$ 32,58	41,59 $\pm$ 9,38	12,85 $\pm$ 11,33***	2,33 $\pm$ 2,65**	0,33 $\pm$ 0,24	9,84 $\pm$ 8,71	0,35 $\pm$ 0,28	0,01 $\pm$ 0,02	249,27 $\pm$ 106,18*
Меланомы различной локализации (n=6)	6,59 $\pm$ 0,33	139,33 $\pm$ 4,93	41,6 $\pm$ 3,81	12,91 $\pm$ 6,24**	2,13 $\pm$ 1,23	0,52 $\pm$ 0,48	9,31 $\pm$ 6,71	0,05 $\pm$ 0,07	0,05 $\pm$ 0,06	393,67 $\pm$ 211,24
Саркомы различной локализации (n=29)	6,26 $\pm$ 0,89	136,33 $\pm$ 22,70	41,78 $\pm$ 7,90	11,77 $\pm$ 7,38***	1,58 $\pm$ 0,89***	0,88 $\pm$ 1,39	9,55 $\pm$ 6,30	0,24 $\pm$ 0,38*	0,02 $\pm$ 0,04	354,92 $\pm$ 217,23
Гемангиосаркома селезенки (n=10)	5,67 $\pm$ 1,09*	130,80 $\pm$ 32,02*	37,62 $\pm$ 8,37	16,87 $\pm$ 8,42***	2,41 $\pm$ 0,16*	1,97 $\pm$ 2,44	15,05 $\pm$ 8,52	0,17 $\pm$ 0,27*	0,03 $\pm$ 0,05	462,20 $\pm$ 320,24
Плоскоклеточный рак (n=8)	6,49 $\pm$ 1,26	135,50 $\pm$ 34,30	40,18 $\pm$ 10,24	15,49 $\pm$ 12,17**	2,41 $\pm$ 2,24	0,42 $\pm$ 0,37	12,91 $\pm$ 10,34	1,37 $\pm$ 2,28	0,01 $\pm$ 0,02	283,00 $\pm$ 64,42*
Контрольная группа собак (n=30)	6,91 $\pm$ 1,52	144,64 $\pm$ 16,63	43,23 $\pm$ 5,54	11,38 $\pm$ 5,47	3,01 $\pm$ 0,75	0,31 $\pm$ 0,54	10,01 $\pm$ 2,47	0,69 $\pm$ 0,11	0,02 $\pm$ 0,01	321,84 $\pm$ 98,41

Примечание таблица 1. Достоверные отличия между исследуемыми группами собак с онкологическими заболеваниями и контрольной группой по исследуемому показателю:

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

метастатическим поражением лимфоузлов, в 3,05% при лимфоме с поражением лимфоузлов и в 1,5% низкодифференцированной мастоцитоме спинки носа. Следует отметить, что макроцитоз может быть следствием нарушения преаналитического этапа, длительного хранения образцов крови и набухания эритроцитов. У одной собаки с переходноклеточной карциномой мочевого пузыря диагностировали увеличение гемоглобина и гематокрита, связанные с дегидратацией животного (0,75% случаев).

Полицитемию диагностировали у 2 собак при карциноме легкого, что составило 1,5%.

Количество лейкоцитов у обследованных собак с новообразования различного гистогенеза составило от $3,7$ до $121,38 \times 10^9$ кл/л, среднее значение $14,35 \pm 15,96 \times 10^9$ кл/л (95% ДИ $10,41-18,29 \times 10^9$ кл/л); лимфоцитов от $0,44$ до $103,32 \times 10^9$ кл/л, среднее значение $3,85 \pm 14,02 \times 10^9$ кл/л (95% ДИ $0,14-7,56 \times 10^9$ кл/л); моноцитов от 0 до $13,01 \times 10^9$ кл/л, среднее значение $0,79 \pm 1,88 \times 10^9$ кл/л (95% ДИ $0,28-1,30 \times 10^9$ кл/л); нейтрофилов от $3,04$ до $33,38 \times 10^9$ кл/л, среднее значение $9,44 \pm 6,25 \times 10^9$ кл/л (95% ДИ $7,74-11,14 \times 10^9$ кл/л); эозинофилов от 0 до 4×10^9 кл/л, среднее значение $0,32 \pm 0,62 \times 10^9$ кл/л (95% ДИ $0,15-0,49 \times 10^9$ кл/л), базофилов от 0 до $0,16 \times 10^9$ кл/л, среднее значение $0,02 \pm 0,03 \times 10^9$ кл/л (95% ДИ $0,01-0,03 \times 10^9$ кл/л).

Нейтрофильный лейкоцитоз обнаружили в 12,2% случаев на фоне: карциномы печени, почек и брюшной полости (4,6% от всех случаев новообразований, 20,7% от всех случаев карцином), мастоцитомы желудочно-кишечного тракта и множественной мастоцитомы с кожными проявлениями (3% и 18,1%), лимфомы (1,5% и 9,1%), гемангиосаркомы селезенки (1,5% и 20%), плоскоклеточного рака с локализацией на ушной раковине и мета-

стазами в легких (1,5% и 25%) и меланомы ротовой полости (1,5% и 33%). Одновременно у собак с нейтрофильным лейкоцитозом при мастоцитоме диагностировали лимфоцитоз (1,5% от всех опухолей и 9% от всех случаев мастоцитом), при гемангиосаркоме селезенки и карциноме печени - моноцитоз (1,5% и 20%, 1,5% и 4,5% соответственно), при лимфоме - и лимфоцитоз, и моноцитоз (1,5% и 9%). Нейрофилия отмечалась в 3% случаев и была установлена при карциноме молочной железы и лимфоме кишечника. В 1,5% случаев наблюдали лимфоцитоз при опухолях молочной железы. Также при лимфоме и лимфангиосаркоме наблюдали эозинофилию в 3,1% случаев от всех исследуемых пациентов, при отсутствии других изменений в клиническом анализе крови.

Снижение уровня лейкоцитов обнаружили 12,2% случаев при лимфоме (3,05% случаев от всех новообразований и 18,2% от всех случаев лимфом), саркомах (4,6% и 21,4%), мастоцитомах (3,05% и 18,2%), рецидиве рака молочной железы с наличием метастатического поражения легких (1,5% и 6,3% от всех случаев карциномы молочной железы). Одновременно с лейкопенией при саркомах отмечали лимфопению (1,5% случаев) и лимфопению с моноцитопенией (3,1%), в частности при хондросаркомах. Также снижение общего количества лейкоцитов, лимфоцитов и моноцитов установили в 9,1% лимфом при локализации онкологического процесса в лимфоузлах (1,5% случаев от всех опухолей). При лимфомах лимфопению диагностировали в 45,6% случаев, в 36,4% случаев без изменения количества других групп лейкоцитов (6,2% от всех онкопациентов). Остеосаркомы также сопровождалась лимфопенией в 2 случаях из 3 (1,5% от всех видов опухолей). Снижение количества моноцитов при отсутствии других отклонений в клиническом анализе крови зафиксировали при карциноме молочной железы, мастоцито-

ме кожи боковой брюшной стенки и карциноме легких, при которой также наблюдали полицитемию, частота встречаемости во всех случаях составила 1,5% от всех видов опухолей и 6,3%, 9,1% и 10% от случаев опухолей соответствующего гистогенеза соответственно.

Изменения лейкоцитарной формулы наблюдали в 75,4% случаях, в 66,2% об-

наружили повышение процентного соотношения нейтрофилов, со сдвигом влево в 38,5% случаев, с одновременным уменьшение процентного соотношения только моноцитов в 6,2% случаях, лимфоцитов – в 18,5% случаях, а также с одновременным увеличением эозинофилов в 4,6% случаев (таблица 2).

Таблица 2 – Изменения лейкоцитарной формулы (лейкограммы) у собак с онкологическими заболеваниями.

Группа животных	Лимфоциты, %	Моноциты, %	Палочко-ядерные нейтрофилы, %	Сегментоядерные нейтрофилы, %	Эозинофилы, %	Базофилы, %
	М±δ	М±δ	М±δ	М±δ	М±δ	М±δ
Референсный диапазон лаборатории	12,0-30,0	2,0-7,0	0,0-3,0	60,0-70,0	0,0-8,0	0,0-1,0
Собаки с онкопатологией (n=131)	18,34 ± 12,54**	4,36 ± 2,95	4,69 ± 4,30*	73,22 ± 15,15**	3,83 ± 11,39*	0,13 ± 0,27
Контрольная группа собак (n=30)	27,22 ± 4,76	3,55 ± 1,05	0,62 ± 1,38	67,05 ± 3,82	1,9 ± 1,67	0,1 ± 0,24

*Примечание. Достоверные отличия между группами собак с онкологическими заболеваниями и контрольной группой по исследуемому показателю: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$.*

Уменьшение процентного соотношения нейтрофилов регистрировали в 4,6% случаях, в 3,1% случаев при лимфоме, в одном случае с поражением лимфоузлов и одновременным повышением процентного соотношения эозинофилов, в других - с повышением процентного соотношения лимфоцитов и моноцитов. В 1,5% случаев снижение процентного содержания нейтрофилов наблюдали при карциноме молочной железы с одновременным увеличением процентного соотношения лимфоцитов. В 3,1% случаев отмечали только повышение процентного содержания моноцитов при опухолях молочной железы и плоскоклеточном раке, в 1,5% случаев отмечали повышение процентного соотношения моноцитов и эозинофилов с одновременным снижением уровня лимфоцитов.

Количество тромбоцитов у обследованных собак с онкологическими заболеваниями в клиническом анализе крови колебалось от 36 до 948×10^9 кл/л, среднее значение $320,69 \pm 166,78 \times 10^9$ кл/л (95% ДИ $279,51-361,87 \times 10^9$ кл/л). Тромбоцитопению диагностировали в 15,4% случаев, чаще всего при лимфомах (6,3% случаев от всех опухолей), а также при карциноме молочной железы (1,5% случаев), мастоцитоме кожи боковой брюшной стенки (1,5% случаев), меланоме слизистой оболочки губы (1,5% случаев), гемангиосаркоме селезенки (3,1% случаев) и карциноме легкого (1,5% случаев). В случаях лимфом и гемангиосарком селезенки у собак одновременно диагностировали снижение уровня эритроцитов, гемоглобина и гематокрита.

Тромбоцитоз обнаружили в 12,2%

случаях, при карциноме молочной железы в 6,1% случаев (25% от всех случаев опухолей молочной железы), карциноме почки – 1,5% случаев, гемангиосаркоме – 3,1% случаев и меланоме носового зеркала – 1,5% случаев.

ВЫВОДЫ / CONCLUSION

Гематологические паранеопластические изменения являются частой патологией при новообразованиях различного гистогенеза. Анемия (18,4% случаев), лимфопения (16,8% случаев) и тромбоцитопения (15,4% случаев) являются наиболее частыми изменениями в клиническом анализе крови у собак с онкологическими заболеваниями. Нейтрофильный лейкоцитоз, лейкопения и тромбоцитоз имели идентичную частоту встречаемости, которая составила 12,2% случаев. Моноцитоз и лимфоцитоз, также имеющие одинаковую частоту выявления, диагностировали реже, в 4,6% случаев. Изменения лейкограммы наблюдали в 75,4% случаях: в 66,2% установили повышение процентного соотношения нейтрофилов, со сдвигом влево в 38,5% случаев, уменьшение процентного соотношения моноцитов в 6,2% случаях, лимфоцитов в 18,5% случаях, эозинофилов в 4,6% случаев.

При лимфоме отмечали лимфопению (45,6%), тромбоцитопению (36,4%), снижение количества эритроцитов (54,5%), гемоглобина (45,5%) и низкий гематокрит (45,5%). В клиническом анализе крови при карциноме молочной железы выявили тромбоцитоз (25%), тромбоцитопению, лимфопению или лимфоцитоз по 6,3% случаев, в лейкограмме – увеличение процентного соотношения нейтрофилов (56,6%), сдвиг влево (37,5%). Мастоцитомы сопровождалась как лейкопенией, так и нейтрофильным лейкоцитозом с одинаковой частотой (18,2%), увеличением процентного соотношения нейтрофилов (81,1%), сдвигом влево (36,4%), уменьшением процентного соотношения лимфоцитов (18,2%) в лейкоцитарной формуле. При саркомах обнаружили лейкопению (21,4%), лимфопению (28,6%), моноцитопению (14,3%), в лейкограмме – повышение процентного соотношения

нейтрофилов (57,1%) со сдвигом влево (28,6%). При гемангиосаркоме селезенки отмечали снижение количества эритроцитов, уровня гемоглобина и гематокрита (40%), тромбоцитоз (40%) и тромбоцитопению (40%). При плоскоклеточном раке выявили нейтрофильный лейкоцитоз, анемический синдром и снижение уровня гематокрита в 25% случаев.

Гематологические паранеопластические синдромы не только являются распространённым осложнением злокачественных новообразований, но и имеют прогностическое значение, а также препятствуют проведению своевременного хирургического лечения и назначению адъювантной терапии. Анемия и тромбоцитопения являются абсолютными противопоказаниями для химиотерапии и лучевой терапии. Гематологические паранеопластические синдромы ухудшают эффективность проводимого лечения, снижают качество и длительность жизни собак со злокачественными новообразованиями. Выявление отклонений в клиническом анализе крови может быть использовано как ранний маркер наличия онкологического процесса в организме собак, и, повышая онконастороженность ветеринарного врача-клинициста, способствовать своевременной постановке диагноза с последующим лечением и большей вероятностью выздоровления или ремиссии.

HEMATOLOGICAL MANIFESTATIONS OF PARANEOPlastic SYNDROME IN DOGS

Vilmis D. A.* – candidate of veterinary sciences, associate professor of the department of diseases of small domestic, laboratory and exotic animals (ORCID 0009-0007-0921-627X)

Russian Biotechnological University "ROSBIOTECH"

*vilmisda@mgupp.ru

ABSTRACT

Hematological paraneoplastic syndromes are common but poorly studied complications in veterinary oncology, manifested by a variety of hematological changes associated with the system effects of malignant neoplasms on the animal's body. The article presents the results of studying hematological paraneoplastic syndromes, the research involves 131 dogs with spontaneous malignant neoplasms. We used a comprehensive methodological approach, including clinical, instrumental, morphological and hematological research methods. During the morphological study we found out that carcinomas were diagnosed in 33.6% of cases in dogs, of which breast carcinoma was registered in 24.4%, in other cases lung, liver, kidney and abdominal lesions were noted. We also discovered: sarcomas in 22.1% of cases, including hemangiosarcoma of the spleen in 7.6%; and gastrointestinal lymphoma in 16.8% of cases and lymph nodes; in 16.8% of mastocytomas, in 4.6% of melanomas of the skin and mucous membranes; squamous cell carcinoma in 6.1% of cases. As a result of hematological studies, it was revealed that anemia syndrome (18.4%), lymphopenia (16.8%) and thrombocytopenia (15.4%) are the most frequent changes in clinical blood analysis in dogs with oncological diseases. Neutrophilic leukocytosis, leukopenia and thrombocytosis had an identical incidence, which was 12.2% of cases. Monocytosis and lymphocytosis were diagnosed less frequently, in 4.6% of cases. Leukogram changes were observed in 75.4% of cases: in 66.2%, an increase in the percentage of neutrophils was found, with a shift to the left in 38.5% of cases, a decrease in the percentage of lymphocytes in 18.5% of cases, monocytes in 6.2% of cases, eosinophils in 4.6% of cases. The frequency of hematological changes in the general clinical blood analysis of dogs depended on the histogenesis of the tumor. Hematological paraneoplastic syndromes can be used as an early marker of the oncological process, and they can also prevent timely prescription of treatment. Anemia and thrombocytopenia are absolute contraindications for chemotherapy and radiation therapy.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- 1.Добсон Джейн М., Ласцеллес Б., Дункан К. Онкология собак и кошек /Добсон Джейн М., Ласцеллес Б., Дункан К.// М.: 2017. – С. 419-432.
- 2.Трофимцов Д. В., Вилковыский И. Ф. и др. Онкология мелких домашних животных / Трофимцов Д. В., Вилковыский И.Ф. и др // М.: 2018. – С. 24-38.
- 3.Withrow and MacEwen's. Small Animal Clinical Oncology. 6th Edition by David M. Vail / Withrow and MacEwen's// Julius Lip-tak and Publisher Saunders. – 2020. - P. 98-108.
- 4.Мамедов М.К. Системное действие злокачественной опухоли на организм как основа патогенез онкологических заболеваний // Биомедицина (Баку), no. 1, 2007, pp. 3-10.
- 5.Weller RE. Paraneoplastic disorders in dogs with hematopoietic tumors. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 1985 Jul;15 (4):805-16. doi: 10.1016/s0195-5616(85) 50037-6. PMID: 3898535.
- 6.Soare T, Noble PJ, Hetzel U, Fonfara S, Kipar A. Paraneoplastic syndrome in haemophagocytic histiocytic sarcoma in a dog. J Comp Pathol. 2012 Feb-Apr;146(2-3):168-74. doi: 10.1016/j.jcpa.2011.05.006. Epub 2011 Jul 7. PMID: 21741052.
- 7.Кулибаба Т.Г., Пчелин И.Ю., Слепых Л.А. Особенности анемического синдрома у онкологических пациентов // Juvenis scientia, no. 9, 2018, pp. 10-16.
- 8.Лисицкая К.В. Анемия у пациентов с опухолевыми заболеваниями: от механизмов к диагностике и лечению // Современная ветеринарная медицина. – 2017. - №2.
- 9.Almir P d S, Olívia M M B. Paraneoplastic Syndromes in Dogs. Appro Poult Dairy & Vet Sci. 3(2). APDV.000560.2018. doi:10.31031/APDV.2018.03.000560
- 10.Parachini-Winter C, Carioto LM, Garabovín C. Retrospective evaluation of anemia and erythrocyte morphological anomalies in dogs with lymphoma or inflammatory bowel disease. J Am Vet Med Assoc. 2019

- Feb 15;254(4):487-495. doi: 10.2460/javma.254.4.487. PMID: 30714871.
11. Hristov, Ts. T. Complete blood counts in dogs with haemangiosarcoma of the spleen. Bulg. J. Vet. Med, 2020. ISSN 1311-1477; DOI: 10.15547/bjvm.2020-0064
12. Miller A.G., Morley P.S., Rao S., Avery A.C., Lana S.E., Olver C.S. Anemia is associated with decreased survival time in dogs with lymphoma. J Vet Intern Med. 2009;23(1):116-122.
13. Панахова Д. З. Анемия хронических заболеваний // Вестник гематологии, vol. 13, no. 1, 2017, pp. 33-39.
14. SAMUELS AJ, BIERMAN HR. Anemia in patients with neoplastic diseases. Calif Med. 1956 Mar;84(3):180-4. PMID: 13304674; PMCID: PMC1532925.
15. Tumielewicz KL, Hudak D, Kim J, Hunley DW, Murphy LA. Review of oncological emergencies in small animal patients. Vet Med Sci. 2019 Aug;5(3):271-296. doi: 10.1002/vms3.164. Epub 2019 Mar 21. PMID: 30900396; PMCID: PMC6682806.
16. Soare T, Noble PJ, Hetzel U, Fonfara S, Kipar A. Paraneoplastic syndrome in haemophagocytic histiocytic sarcoma in a dog. J Comp Pathol. 2012 Feb-Apr;146(2-3):168-74. doi: 10.1016/j.jcpa.2011.05.006. Epub 2011 Jul 7. PMID: 21741052.
7. Kulibaba T.G., Pchelin I.Yu., Slepikh L.A. Features of the anemia syndrome in oncological patients // Juvenis scientia, No. 9, 2018, pp. 10-16.
8. Lisitskaya K.V. Anemia in patients with tumor diseases: from mechanisms to diagnosis and treatment // Modern veterinary medicine. – 2017. – №2.
9. Almir P d S, Olívia M M B. Paraneoplastic Syndromes in Dogs. Appro Poult Dairy & Vet Sci. 3(2). APDV.000560.2018. doi:10.31031/APDV.2018.03.000560
10. Parachini-Winter C, Carioto LM, Gara-Boivin C. Retrospective evaluation of anemia and erythrocyte morphological anomalies in dogs with lymphoma or inflammatory bowel disease. J Am Vet Med Assoc. 2019 Feb 15;254(4):487-495. doi: 10.2460/javma.254.4.487. PMID: 30714871.
11. Hristov, Ts. T. Complete blood counts in dogs with haemangiosarcoma of the spleen. Bulg. J. Vet. Med, 2020. ISSN 1311-1477; DOI: 10.15547/bjvm.2020-0064
12. Miller A.G., Morley P.S., Rao S., Avery A.C., Lana S.E., Olver C.S. Anemia is associated with decreased survival time in dogs with lymphoma. J Vet Intern Med. 2009;23(1):116-122.
13. Panakhova D. Z. Anemia of chronic diseases // Bulletin of Hematology, vol. 13, No. 1, 2017, pp. 33-39.
14. SAMUELS AJ, BIERMAN HR. Anemia in patients with neoplastic diseases. Calif Med. 1956 Mar;84(3):180-4. PMID: 13304674; PMCID: PMC1532925.
15. Tumielewicz KL, Hudak D, Kim J, Hunley DW, Murphy LA. Review of oncological emergencies in small animal patients. Vet Med Sci. 2019 Aug;5(3):271-296. doi: 10.1002/vms3.164. Epub 2019 Mar 21. PMID: 30900396; PMCID: PMC6682806.

REFERENCES