

**ЗНАЧЕНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ СВЕРТЫВАЮЩЕЙ СИСТЕМЫ КРОВИ
В ПАТОГЕНЕЗЕ РАЗВИТИЯ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА КОЖИ**

© В.В. Масляков¹, Д.Ю. Гребнев², Л.М. Ким¹, О.И. Дралина¹, А.В. Поляков¹, А.А. Цымбал¹,
С.А. Низовцева¹

Саратовский медицинский университет «Реавиз», Саратов, Российская Федерация (1)
Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Российская
Федерация (2)

Цель. Изучить изменения свертывающей системы крови в патогенезе развития плоскоклеточного рака кожи.

Материалы и методы. Состояние свертывающей системы крови было изучено у 39 больных с плоскоклеточным раком кожи, возраст которых составил 55 ± 3 лет. Исследования проводились до оперативного лечения, в первые послеоперационные сутки, на пятые, седьмые, десятые послеоперационные сутки и через 18 мес. после перенесенной операции. Для сравнения изучены показатели свертывающей системы крови у 17 относительно здоровых добровольцев того же возраста и пола (группа сравнения 1) и 28 больными, оперированными фибромы кожи (группа сравнения 2).

Результаты. В результате проведенного исследования установлено, что при плоскоклеточном клеточном раке кожи до начала оперативного лечения, также отмечалась дисфункция сосудистой стенки эндотелия, что подтверждается увеличением эндотелина. Увеличение показателя эндотелина происходило в 6,1 по сравнению с данными полученными в группе относительно здоровых людей. Это также приводило к развитию мощной вазоконстрикции и усиление прокогулянтной активности крови. В этой группе больных, происходило пролонгированное увеличение прокогулянтной активности крови, одновременно с этим происходило угнетение противосвертывающей и фибринолитической активности крови, что подтверждается повышением активности АТ III и vWF и одновременным снижением комплекса tPA-PAI-1. Все это указывает на то, что эндотелий сосудов низко продуцирует АТ III и тканевой активатор плазминогена tPA, который в 90% содержится в крови в виде комплекса tPA-PAI-1 при плоскоклеточном раке кожи. Установлено, что в патогенезе развития плоскоклеточного рака кожи лежит нарушение микроциркуляции. При этом в патогенезе развития фибромы кожи, эти нарушения также происходят, однако, при фиброме кожи изменения в микроциркуляции менее выражены, микроциркуляция восстанавливается на третьи послеоперационные сутки. Выполнение оперативного лечения при плоскоклеточном раке кожи, не приводят к коррекции нарушений микроциркуляции.

Заключение. В патогенезе развития плоскоклеточного рака кожи лежит нарушение синтеза факторов противосвертывания фибринолиза и атикоагулянтов, что приводит к усилению прокогулянтной активности крови.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак кожи; свертывающая система крови; патогенез.

VALUE OF CHANGES OF THE CURTAILING SYSTEM OF BLOOD IN PATHOGENESIS OF DEVELOPMENT OF PLANOCELLULAR CANCER OF SKIN

V.V. Masljakov¹, D.Ju. Grebnev², L.M. Kim¹, O.I. Dralina¹, A.V. Poljakov¹, A.A. Cymbal¹, S.A. Nizovceva¹

Saratov Medical University «Reaviz», Saratov, Russian Federation (1)

Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation (2)

Aim. To study changes of the curtailing system of blood in pathogenesis of development of planocellular cancer of skin.

Materials and Methods. The condition of the curtailing system of blood was studied at 39 patients with planocellular cancer of skin whose age was 55 ± 3 years. Researches were conducted before expeditious treatment, in the first postoperative day, for the fifth, seventh, tenth postoperative day and in 18 months after the undergone operation. For comparison indicators of the curtailing system of blood at 17 rather healthy volunteers of the same age and a floor (group of comparison 1) and 28 patients, operated skin fibromas are studied (group of comparison 2).

Results. As a result of the conducted research it is established that at planocellular cellular skin cancer prior to expeditious treatment, dysfunction of a vascular wall an endoteliya was also noted that is confirmed by increase in an endotelin. Increase in an indicator of an endotelin happened in 6.1 in comparison with the data obtained in group of rather healthy people. It also led to development of a powerful vazokonstriktion and strengthening of prokogulyatny activity of blood. In this group of patients, there was a prolonged increase in prokogulyatny activity of blood, along with it there was an oppression of the anticurtailing and fibrinolytic activity of blood that is confirmed by increase in activity of AT III and vWF and simultaneous decrease in the tPA-PAI-1 complex. All this indicates that it endoteliya of vessels low produces AT III and fabric the activator of a plazminogen of tPA which in 90% contains in blood in the form of the tPA-PAI-1 complex at planocellular cancer of skin. It is established that in pathogenesis of development of planocellular cancer of skin microcirculation violation lies. At the same time in pathogenesis of development of fibroma of skin, these violations also happen, however, at fibroma of skin of change in microcirculation are less expressed, microcirculation is restored for the third postoperative day. Performance of expeditious treatment at planocellular cancer of skin, is not led to correction of violations of microcirculation.

Conclusion. In pathogenesis of development of planocellular cancer of skin violation of synthesis of factors of antifolding of a fibrinoliz and atikoagulyant lies that leads to strengthening of prokogulyatny activity of blood.

Keywords: *planocellular cancer of skin; the curtailing system of blood; pathogenesis.*

В России в 2015 г. было зарегистрировано 73 365 случаев немеланомных новообразований кожи. По данным сводной статистики, за последние десять лет показатели смертности в РФ от рака указанной локализации варьировались от 1,09 до 1,16 на 100 000. У больных плоскоклеточным раком кожи размером менее 2 см 5-летняя выживаемость составляет около

90%, при больших размерах и прорастании опухоли в подлежащие ткани – менее 50% [1]. Опасно для жизни больного расположение опухоли в окружности наружного слухового прохода, периорбитальной области, а также в носогубных складках и заушной области. В этих случаях плоскоклеточный рак может прорасти в мышцы, кости и возникает возможность разви-

тия кровотечения из разрушенных крупных сосудов или опасность инфекционных осложнений. При распространенных карциномах возможны рецидивы. Частота метастазирования плоскоклеточного рака кожи составляет 3–4% [2–4]. В патогенезе заболевания немаловажная роль отводится расстройствам реологических свойств крови [5]. Вместе с тем остаемся множество нерешенных вопросов.

Цель – изучить изменения свертывающей системы крови в патогенезе развития плоскоклеточного рака кожи.

Материалы и методы

Состояние свертывающей системы крови было изучено у 39 больных с плоскоклеточным раком кожи, возраст которых составил 55 ± 3 лет. Исследования проводились до оперативного лечения, в первые послеоперационные сутки, на пятые, седьмые, десятые послеоперационные сутки и через 18 мес. после перенесенной операции. Для сравнения изучены показатели свертывающей системы крови у 17 относительно здоровых добровольцев того же возраста и пола (группа сравнения 1) и 28 больными, оперированными фибромы кожи (группа сравнения 2), возраст и пол больных из группы сравнения 2 совпал с обозначенными в основной группе. Изучение показателей проводилось на те же сутки. У всех больных диагноз подтвержден морфологически до проведения оперативного лечения. Оперативное лечение выполнялось под местной анестезией, при раке проводилось широкое иссечение образования, при фиброме – иссечение образования.

Критерием включения было: наличие онкологического процесса кожи соответствующего T1-2N0M0.

Критериями исключения явились: диссеминация процесса, наличие метастаз в лимфатические узлы и внутренние органы, проведение химио- и лучевой терапии, наличие в анамнезе инфарктов миокарда и головного мозга.

Все больные не получали препараты, влияющие на показатели свертывающей и

противосвертывающей системы до начала проведения оперативного лечения.

У всех больных было получено информированное согласие на участие в исследовании согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013). Исследование одобрено комиссией по вопросам биоэтики университета.

Для исследования активности антитромбина III (АТ III), активированного частичного тромбопластического времени (АЧТВ) применялся автоматический коагулометр ACL 200, производства Instrumentation Laboratory, США, для этого использовался набор реагентов Roche (Швейцария). Кроме того, исследовались эндотелин, фактор Виллебранда (vWF), фибринолитический комплекс тканевого активатора плазменогена-ингибитор плазменогена (tPA-PAI-1) с помощью имуноферментного анализа ИФА Elx 800, BIO-TEK INSTRUMENTS, производства США, набор реагентов Bender Med Systems, производства Германия.

Полученные данные обрабатывали методом вариационной статистики медико-биологического профиля. Обработка включала расчет медиан и верхних и нижних квартилей, а также определение достоверности различий (p) с использованием критерия Манна-Уитни для независимых групп и критерия Уилкоксона для зависимых. Для этой цели применяли персональный компьютер с пакетом прикладных программ "Statistica 6.0" и Excel (Microsoft, 2003).

Результаты и обсуждение

В результате проведенного исследования установлено, что при плоскоклеточном клеточном раке кожи до начала оперативного лечения, также отмечалась дисфункция сосудистой стенки эндотелия, что подтверждается увеличением эндотелина. Увеличение показателя эндотелина происходило в 6,1 по сравнению с данными полученными в группе относительно здоровых людей. Это также приводило к

развитию мощной вазоконстрикции и усиление прокогулянтной активности крови. В этой группе больных, происходило пролонгированное увеличение прокогулянтной активности крови, одновременно с этим происходило угнетение противосвертывающей и фибринолитической активности крови, что подтверждается по-

вышением активности АТ III и vWF и одновременным снижением комплекса tPA-PAI-1. Все это указывает на то, что эндотелий сосудов низко продуцирует АТ III и тканевой активатор плазминогена tPA, который в 90% содержится в крови в виде комплекса tPA-PAI-1 при плоскоклеточном раке кожи (табл. 1).

Таблица 1

Уровень эндотелина, фактора Виллибранта, комплексов tPA-PAI-1, АТ III у больных с плоскоклеточным раком кожи и доброкачественных образований до начала операционного лечения ($M \pm m$)

Исследуемые показатели крови	Результаты в группах		
	основная (n=48)	группа 1 (n=17)	группа 2 (n=28)
Эндотелин, фмоль/мл	12,6 ± 0,1**	0,35 ± 0,3	1,3 ± 0,3*
vWF, %	125,8 ± 0,3**	97,1 ± 0,2	107,6 ± 0,1*
tPA-PAI-1, нг/мл	4,1 ± 0,2**	12,5 ± 0,2	9,5 ± 0,4*
АТ III, %	312 ± 0,3**	98,5 ± 0,2	112 ± 0,4*

Примечание: * – знак статистической достоверности ($p < 0,05$) по сравнению с данными пациентов из числа относительно здоровых людей; ** – знак статистической достоверности ($p < 0,05$) по сравнению с данными пациентов из числа относительно здоровых людей.

При фиброме кожи до начала оперативного лечения уровень эндотелина превышал в 1,2 раза по сравнению с данными относительно здоровых людей, что приводило к менее мощной вазоконстрикции и усилению прокогулянтной активности крови. При этом, так же как и больных с плоскоклеточным раком кожи, было зарегистрировано увеличение прокогулянтной активности крови, одновременно с этим угнетение противосвертывающей и фибринолитической активности крови, что подтверждалось повышением активности АТ III, однако в данном случае vWF соответствовал нормальным величинам, одновременно с этим происходило снижение комплекса tPA-PAI-1. Следует отметить, что все эти процессы были менее выражены, чем при плоскоклеточном раке. У больных с плоскоклеточным раком кожи имелись признаки тромбофилии, что подтверждается низкой активностью АТ III, а также тромбодинамическим потенциалом.

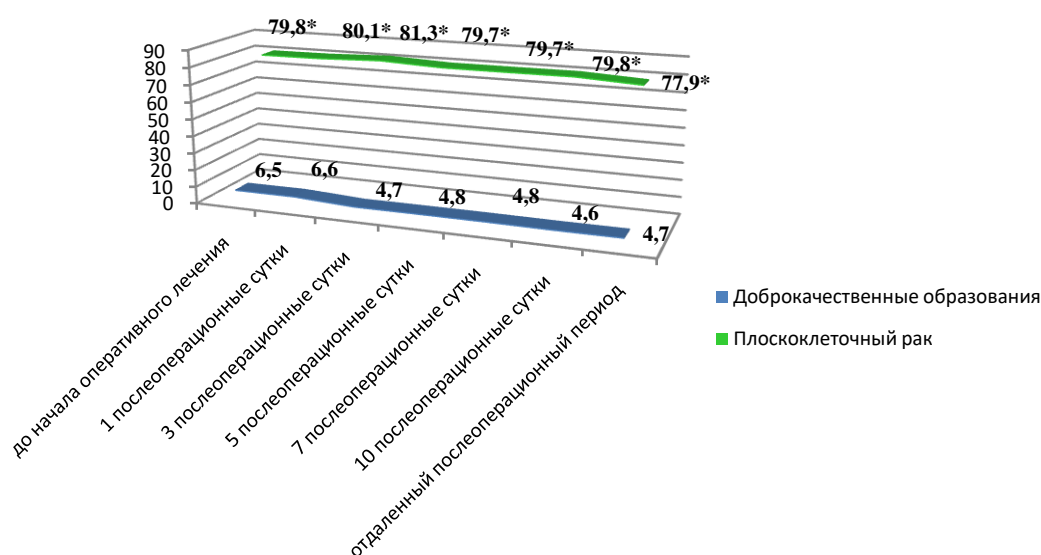
Для подтверждения этого нами проведены исследования маркеров тромбофилии – активность фактора VIIIa и резистентность фактора Va к активному протеину С у больных с плоскоклеточным раком кожи и фибромой кожи до начала оперативного лечения. Полученные результаты свидетельствуют, что активность фактора VIIIa у больных с плоскоклеточным раком кожи до начала оперативного лечения составила выше 320% по сравнению с данными относительно здоровых людей, и составила $676 \pm 0,4\%$, у относительно здоровых людей – $117 \pm 0,3\%$. Кроме того, у больных с плоскоклеточным раком кожи до начала оперативного лечения отмечалось увеличение резистентности фактора Va к активному протеину С, что подтверждается тем, что данный показатель был выше физиологически нормального и составил в группе относительно здоровых людей $0,83 \pm 0,3$, а в группе больных с плоскоклеточным раком кожи – $3,45 \pm 0,2$

($p < 0,05$). При этом в группе пациентов с фибромой кожи, изменений в исследуемых показателях до начала оперативного лечения не было выявлено, все показатели соответствовали физиологически нормальным показателям, полученным в группе сравнения относительно здоровых людей. Отсюда следует, что плоскоклеточный рак кожи до начала оперативного лечения вызывает пролонгированную активацию эндотелия, что приводит к длительной вазодилатации, при этом отмечается активация синтеза факторов свертывания, все это в конечном итоге, приводит к расстройству микроциркуляции. При фиброме кожи отмечается пролонгированная вазодилатация за счет активация эндотелия сосудистой стенки, однако, изменений в системе синтеза факторов свертывания крови не происходит, что не приводит к выраженным расстройствам микроциркуляции. Можно предположить, что любая опухоль способствует выработке специфических веществ, которые способствуют дисфункции эндотелия сосудистой стенки. В процессе динамического наблюдения за исследуемыми показателями после проведенного оперативного лечения установлено, что на первые послеоперационные сутки изменений в исследуемых показателях обеих анализируемых групп не было выявлено, все исследуемые показатели, как в группе больных с плоскоклеточным раком, так и в группе больных с фибромой кожи соответствовали данным, полученным до начала оперативного лечения. На третьи послеоперационные сутки существенных изменений в анализируемых показателях, полученных в группе с плоскоклеточным раком кожи, получено не было, все показатели были практически идентичны результатам, полученным на первые послеоперационные сутки и до начала оперативного лечения. При этом в группе с фибромой кожи было выявлено, что отмечалось уменьшение прокогулянтной активности крови, одновременно с этим было зарегистрировано активация противосвертывающей и фибринолитиче-

ской активности крови, что подтверждается снижением активности АТ III со $112 \pm 0,4\%$ до $100 \pm 0,4\%$ ($p < 0,05$), одновременно с этим происходило увеличение показателей комплекса tPA-PAI-1 с $9,5 \pm 0,4$ нг/мл до $10,3 \pm 0,4$ нг/мл ($p < 0,05$). Вместе с тем данные показатели не достигали своих нормальных физиологических величин. К пятым послеоперационным суткам изменений в исследуемых показателях обеих анализируемых групп отмечено не было, все показатели соответствовали данным, полученным на третьи послеоперационные сутки. На седьмые послеоперационные сутки в группе пациентов с фибромой кожи получены следующие результаты: нормализация показателя эндотелина, который стал соответствовать данным, полученным в группе относительно здоровых людей – $0,36 \pm 0,2$ моль/л; восстановление показателя vWF до $119 \pm 0,2\%$; снижение показателя tPA-PAI-1 $6,2 \pm 0,3$ нг/мл; снижение АТ III до $96,8 \pm 0,2\%$, т.е. можно говорить, что в группе с фибромой кожи происходило полное исчезновение дисфункции эндотелия сосудистой стенки. При этом в группе больных с плоскоклеточным раком кожи все показатели не изменялись и были практически идентичны ранее полученным результатам. На десятые послеоперационные сутки исследуемые показатели в обеих группах не изменялись и соответствовали данным, полученным на предыдущие сутки. При исследовании анализируемых показателей в отдаленном послеоперационном периоде, существенных изменений отмечено не было, полученные результаты были практически идентичными десятым послеоперационным суткам. При проведении исследования РФМК у пациентов с плоскоклеточным раком кожи выявлено, что до начала оперативного лечения он был увеличен по сравнению с данными группы сравнения из относительно здоровых людей. Так в группе сравнения этот показатель составил $4,8 \pm 0,5$ мг/100 мл, в основной группе – $79,8 \pm 0,5$ мг/100 мл ($p < 0,5$). При этом в

группе с фибромой кожи, до начала оперативного лечения происходило незначительное увеличение этого показателя, который составил $6,5 \pm 0,5$ мг/100 мл ($p < 0,5$). Необходимо отметить, что увеличение РФМК превышало в 120 раз. При исследовании РФМК в динамике после оперативного лечения выявлено следующее: в группе с фибромой кожи на первые послеоперационные сутки, динамики данного показателя отмечено не было, он был идентичен показателю, полученному до начала оперативного лечения. В дальней-

шем, на третьи послеоперационные сутки происходило нормализация данного показателя, который стал соответствовать нормальным величинам, что составило $4,9 \pm 0,5$ мг/100 мл. Эти же показатели были получены в отдаленном послеоперационном периоде. В группе больных с плоскоклеточным раком кожи изменений РФМК, как в ближайшем, так и в отдаленном послеоперационных периодах отмечено не было. Динамика изменений РФМК в основной группе и группе сравнения представлено на рисунке 1.



*Примечание: * – знак статистической достоверности ($p < 0,05$) по сравнению с данными относительно здоровых людей.*

Рис. 1. Динамика РФМК в группе с плоскоклеточным раком кожи и фибромой кожи в послеоперационном периоде

Отсюда следует, что в патогенезе развития плоскоклеточного рака кожи лежит нарушение микроциркуляции. При этом в патогенезе развития фибромы кожи, эти нарушения также происходят, однако, при фиброме кожи изменения в микроциркуляции менее выражены, микроциркуляция восстанавливается на третьи послеоперационные сутки. Выполнение оперативного лечения при плоскоклеточном раке кожи, не приводят к коррек-

ции нарушений микроциркуляции.

Заключение

В патогенезе развития плоскоклеточного рака кожи лежит нарушение синтеза факторов противосвертывания фибринолиза и атикоагулянтов, что приводит к усилению прокогулянтной активности крови.

Дополнительная информация

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов

интересов, о которых необходимо сообщить в связи с публикацией данной статьи.

Этика. В исследовании использованы данные людей в соответствии с подписанным информированным согласием.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – Масляков В.В., Гребнев Д.Ю., Цымбал А.А.

Сбор и обработка материала – Ким Л.М.

Статистическая обработка – Поляков А.В.

Написание текста – Низовцева С.А.

Редактирование – Дралина О.И.

Литература

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., ред. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). М.; 2017.
2. Ганцев Ш.Х., Юсупов А.С. Плоскоклеточный рак кожи // Практическая онкология. 2012. Т. 13, №2. С. 80-91.
3. Юсупов А.С., Захаров С.Д. Лазериндуцированный светокислородный эффект в онкологической практике // Креативная хирургия и онкология. 2011. №2. С. 24-32.
4. Chaqas F.S.C., Silva B. de S. Mohs micrographic surgery: a study of 83 cases // Anais brasileiros de dermatologia. 2012. Vol. 87, №2. P. 228-234. doi: 10.1590/S0365-05962012000200006
5. Масляков В.В., Ким Л.М. Особенности реологических свойств крови у пациентов с плоскоклеточным раком кожи // Врач-аспирант. 2016. Т. 75, №2.1. С. 115-120.

References

1. Kaprin AD, Starinskij VV, Petrova GV, editors. *Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2015 godu (zabolevaemost' i smertnost')*. Moscow; 2017. (In Russ)
2. Gancev ShKh, Yusupov AS. Ploskokletochnyj rak kozhi. *Practical oncology*. 2012;13(2):80-91. (In Russ).
3. Yusupov AS, Zaharov SD. The laser-induced light-oxygen effect in oncological practice. *Creative Surgery and Oncology*. 2011;(2):24-32. (In Russ).
4. Chaqas FSC, Silva BdeS. Mohs micrographic surgery: a study of 83 cases. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2012;87(2):228-34. doi:10.1590/S0365-05962012000200006
5. Maslyakov VV, Kim LM. Features of rheological properties of blood at patients with planocellular cancer of skin. *Postgraduate Doctor Journal*. 2016;75(2.1):115-20. (In Russ).

Информация об авторах [Authors Info]

***Масляков Владимир Владимирович** – д.м.н., проф., проректор по научной работе, Саратовский медицинский университет «Реавиз», Саратов, Российская Федерация. e-mail: maslyakov@inbox.ru
SPIN: 4232-3811, ORCID ID: 0000-0001-6652-9140.

Vladimir V. Maslyakov – MD, PhD, Professor, Vice Rector for Scientific Work, Saratov Medical University «Reaviz», Saratov, Russian Federation. e-mail: maslyakov@inbox.ru
SPIN: 4232-3811, ORCID ID: 0000-0001-6652-9140.

Гребнев Дмитрий Юрьевич – д.м.н., доцент, зав. кафедрой патологической физиологии, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Российская Федерация.
SPIN: 5761-9324, ORCID ID: 0000-0002-7057-075X.

Dmitrij Ju. Grebnev – MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Pathological Physiology, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation.
SPIN: 5761-9324, ORCID ID: 0000-0002-7057-075X.

Ким Лариса Михайловна – аспирант кафедры клинической медицинской медицины, Саратовский медицинский университет «Реавиз», Саратов, Российская Федерация.
ORCID ID: 0000-0003-4956-4838.

Larisa M. Kim – PhD-student of the Department of Clinical Medical Medicine, Saratov Medical University «Reaviz», Saratov, Russian Federation.
ORCID ID: 0000-0003-4956-4838.

Дралина Ольга Ивановна – к.м.н., доцент кафедры медико-биологических дисциплин, Саратовский медицинский университет «Реавиз», Саратов, Российская Федерация.
ORCID ID: 0000-0001-7248-4161.

Ol'ga I. Dralina – MD, PhD, Associate Professor of the Department of Medico-Biological Disciplines, Saratov Medical University «Reaviz», Saratov, Russian Federation.
ORCID ID: 0000-0001-7248-4161.

Поляков Александр Вячеславович – к.м.н., зав. кафедрой фармакологии и фармации, Саратовский медицинский университет «Реавиз», Саратов, Российская Федерация.
ORCID ID: 0000-0001-9466-9327.

Aleksandr V. Poljakov – MD, PhD, Head of the Department of Pharmacology and Pharmacy, Saratov Medical University «Reaviz», Saratov, Russian Federation.
ORCID ID: 0000-0001-9466-9327.

Цымбал Александр Александрович – д.м.н., профессор кафедры медико-биологических дисциплин, Саратовский медицинский университет «Реавиз», Саратов, Российская Федерация.

SPIN: 8328-4966, ORCID ID: 0000-0002-0699-2499.

Aleksandr A. Cymbal – MD, PhD, Professor of the Department of Medico-Biological Disciplines, Saratov Medical University «Reaviz», Saratov, Russian Federation.

SPIN: 8328-4966, ORCID ID: 0000-0002-0699-2499.

Низовцева Светлана Анатольевна – к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, Саратовский медицинский университет «Реавиз», Саратов, Российская Федерация.

ORCID ID: 0000-0003-4197-1850.

Svetlana A. Nizovceva – MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Diseases, Saratov Medical University «Reaviz», Saratov, Russian Federation.

ORCID ID: 0000-0003-4197-1850.

Цитировать: Масляков В.В., Гребнев Д.Ю., Ким Л.М., Дралина О.И., Поляков А.В., Цымбал А.А., Низовцева С.А. Значение изменений свертывающей системы крови в патогенезе развития плоскоклеточного рака кожи // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2019. Т. 7, №3. С. 358-365. doi:10.23888/HMJ201973358-365

To cite this article: Masljakov VV, Grebnev DJu, Kim LM, Dralina OI, Poljakov AV, Cymbal AA, Nizovceva SA. Value of changes of the curtailing system of blood in pathogenesis of development of planocellular cancer of skin. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2019;7(3):358-65. doi:10.23888/HMJ201973358-365

Поступила / Received: 18.01.2019
Принята в печать / Accepted: 20.09.2019