

**Филиал частного учреждения  
образовательная организация высшего образования  
«Медицинский университет «РЕАВИЗ» в городе Саратов**

УДК 616.5-006.61-092:615.831(043.3)

*На правах рукописи*

**КИМ ЛАРИСА МИХАЙЛОВНА**

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ  
ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ  
С ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ КОЖИ**

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук  
по специальности 14.01.12 – Онкология

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор  
Масляков Владимир Владимирович;

**Научный консультант:**

доктор медицинских наук, доцент  
Гребнев Дмитрий Юрьевич

Саратов – 2024

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>Перечень сокращений и условных обозначений</b> .....	4
<b>Введение</b> .....	6
<b>Общая характеристика работы</b> .....	9
<b>ГЛАВА 1. ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МЕЖДУ ОНКОЛОГИЧЕСКИМ ПРОЦЕССОМ И НАРУШЕНИЕМ ГЕМОСТАЗА (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)</b> .....	14
1.1. Современные представления о патофизиологической и клинической взаимосвязи между онкологическим процессом и развитием нарушений гемостаза.....	14
1.2. Особенности гемостаза при опухолевых процессах.....	17
1.3. Значение и роль металлопротеиназ в патогенезе канцерогенеза.....	34
1.4. Применение лазерной и фотодинамической терапии при злокачественных опухолях кожи.....	41
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ</b> .....	54
2.1. Общая характеристика групп.....	54
2.2. Методы изучения показателей металлопротеиназ.....	59
2.3. Методы исследования системы гемостаза.....	60
2.4. Исследование вязкостных свойств крови.....	63
2.5. Статистическая обработка результатов.....	65
<b>ГЛАВА 3. СОСТОЯНИЕ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ И НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМОСТАЗА ПРИ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ КОЖИ И ВОЗМОЖНОСТЬ ИХ КОРРЕКЦИИ</b> .....	66
3.1. Изменения показателей ингибитора металлопротеиназ-1, матриксных металлопротеиназ у пациентов с плоскоклеточным раком кожи и возможность их коррекции.....	66
3.2. Изменения показателей гемостаза у пациентов с плоскоклеточным раком кожи.....	71
3.3. Возможность коррекции изменений показателей маркеров	

диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови у пациентов с плоскоклеточным раком кожи.....	88
3.4. Реологические свойства крови у пациентов с плоскоклеточным раком кожи и возможность их коррекции.....	94
3.5. Результаты статстической обработки полученных показателей.....	106
3.6. Непосредственные результаты лечения плоскоклеточного рака кожи.....	111
<b>ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....</b>	<b>115</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>120</b>
<b>РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРАКТИЧЕСКОМУ ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>122</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>123</b>
<b>ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ.....</b>	<b>147</b>

## ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- HIF-1 $\alpha$  – гипоксией индуцированный фактор-1 альфа
- MMPs – металлопротеиназы
- NO – оксид азота
- TF – тканевой фактор
- TFPI – ингибиторы тканевого фактора
- TIMP-1 – тканевые активаторы и ингибиторы
- TNF – фактор некроза опухоли
- tPA – тканевой активатор плазминогена
- VEGF – сосудистый фактор роста эндотелия
- AT – антитромбин
- АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
- ВРП – время рекальцификации плазмы
- ВСК – время свертывания крови
- ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения
- ГП – гематокритный показатель
- ДВС-синдром – диссеминированное внутрисосудистое свёртывание
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- ИАЭ – индекс агрегации эритроцитов
- ИДЭ – индекс деформируемости эритроцитов
- ИФА – иммуноферментный анализ
- ММР – матриксные металлопротеиназы
- НМГ – низкомолекулярные (фракционированные) гепарины
- ПДФ – продукты деградации фибрина
- ПКРК – плоскоклеточный рак кожи
- ПТВ – протромбиновое время
- ПТИ – протромбиновый индекс
- РАI-1 – ингибитор активатора плазминогена
- РФМК – растворимый фибрин-мономерный комплекс

PIGF – плацентарный фактор роста  
ТАТ – комплекс тромбин-антитромбин  
ТВ – тромбиновое время  
ТМ – тромбомодулин  
ТЭГ – тромбоэластограмма  
ТЭЛА – тромбоз эмболия лёгочной артерии  
VEGF – сосудисто-эндотелиальный фактор роста  
ФДТ – фотодинамическая терапия  
ЭДКТ – эффективность доставки кислорода к тканям

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы исследования.** В современных литературных источниках плоскоклеточный рак кожи (ПКРК) может выражаться несколькими терминами: спиноцеллюлярный рак, спинолиома, а также плоскоклеточная этелиома. Согласно классификации, которая была разработана и предложена Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), ПКРК принято обозначать как «злокачественная инвазивная опухоль с наличием плоскоклеточной дифференцировки» (ВОЗ, Женева, 1995). В последние десять лет происходит значительное увеличение злокачественных новообразований кожных покровов во всех странах мира. При этом некоторые страны заняли ведущие места в отношении показателей этого патологического состояния. Например, согласно статистическим данным, рак кожи занимает второе место в структуре онкологической патологии, уступая заболеваниям легких среди мужской части населения и злокачественным новообразованиям молочной железы среди женского населения. ПКРК встречается в 93,4 случаях на 100 тысяч населения у мужчин и в 55,8 на 100 тысяч у женщин. Согласно результатам исследования, число больных со злокачественными новообразованиями кожных покровов увеличивается в два раза в течение каждых пятнадцати лет [Хатырев С.А. и др., 2003].

В Российской Федерации рак кожи является одной из ведущих форм злокачественных образований и находится на третьем месте. Согласно представленным данным, рак кожи среди мужского населения страны уступает онкологическому поражению легких и желудка. В структуре раковых заболеваний онкологическое поражение кожи среди мужского населения нашей страны составляет 7,5 %. При этом среди женского населения рак кожи встречается чаще в 1,6 раза по сравнению с мужским. Онкологическая патология кожных покровов по частоте встречаемости уступает только раку молочных желез и находится на втором месте в структуре онкологических заболеваний [Давыдов М.И. и др., 2008; Давыдов М.И. и др., 2010]. Среди женского населения рак данной локализации встречался в 11,8 % случаев от

числа всех раковых опухолей, которые были выявлены впервые. Необходимо отметить тот факт, что с 1993 года в РФ отмечена тенденция увеличения роста раковых опухолей кожи как среди мужского, так и среди женского населения страны. Темп годового прироста составляет 3,4 %. Наиболее часто рак кожи встречается у пожилых людей, возраст которых составляет старше семидесяти лет [Хатырев С.А. и др., 2003]. Одной из самых злокачественных эпителиальных опухолей кожных покровов, которая развивается из кератиноцитов, является плоскоклеточный рак кожи [Дзыбова Э.М. и др., 2015]. Этот вид опухоли имеет деструктивный рост, постепенно прогрессирует, инфильтрирует близлежащие ткани, метастазирует в лимфатические узлы. При этом лимфогенные метастазы, которые распространяются как в регионарные, так и в отдаленные лимфоузлы, встречаются в 85 % наблюдений, кроме лимфогенного, данный вид рака метастазирует и гематогенным путем, такой вид метастазирования встречается в 15 % наблюдений [Дзыбова Э.М. и др., 2015].

По мнению Б.И. Кузника (2010), в развитии любой патологии, в том числе и онкологической, большое значение отводится сосудисто-тромбоцитарному гемостазу. Этой же мысли придерживался и другой ведущий гемостазиолог – чл.-корр. РАМН, профессор З.С. Баркаган (2000). В настоящее время предложены различные методы лечения ПКРК, которые включают в себя хирургическое иссечение опухоли, лучевую терапию, криодеструкцию, иссечение лазером, а также метод, который получил название фотодинамической терапии (ФДТ). Использование ФДТ можно охарактеризовать как применение современного физического метода, направленного на уничтожение опухолевого процесса. К преимуществам ФДТ можно отнести ее малоинвазивность и эффективность в лечении плоскоклеточного рака кожи, которое основано на эффекте фотодинамического разрушения раковой опухоли за счет фотодинамической реакции [Капинус В.Н. и др., 2014]. ФДТ основана на введении фотосенсибилизатора и облучении лучом лазера, который имеет определенную длину. К одному из преимуществ этого метода можно отнести тот факт, что процесс лечения занимает небольшое

время, как правило, не больше двух часов, а время в стационаре не превышает семи–десяти дней. Наиболее перспективным методом лечения является комбинация ФДТ с другими методами лечения, такими как лучевая или химиотерапия [Каплан М.А. и др., 2013]. Применение фотодинамической терапии при злокачественных образованиях кожи широко обсуждается в литературе [Капинус В.Н. и др., 2014]. Вместе с тем остается множество нерешенных вопросов, связанных с механизмом воздействия фотодинамической терапии на злокачественную опухоль. Известно, что злокачественные опухоли кожи приводят к изменениям в показателях микроциркуляции и матриксных металлопротеиназ [Клишо Е.В. и др., 2003]. В связи с этим, по нашему мнению, важное значение в лечении плоскоклеточного рака кожи следует отдавать коррекции этих показателей.

**Степень научной разработанности изучаемой проблемы.** Проблеме лечения плоскоклеточного рака кожи в литературе отводится большое внимание, при этом акценты в лечении данной патологии расставляются на хирургическом лечении. Вместе с тем в современной литературе отводится значение применения фотодинамической терапии при лечении ряда злокачественных образований, в том числе и данной патологии. Доказано значение изменений металлопротеиназ в развитии онкологической патологии, вместе с тем, значение данных показателей в развитии ПКРК описано не достаточно. Остаются не решенными вопросы влияния фотодинамической терапии на состояние микроциркуляции, показатели гемостаза и металлопротеиназы в лечении ПКРК. Все это послужило основой для проведения данного исследования.

**Связь исследования с программами (проектами), научной тематикой**

Работа выполнена на кафедре хирургических болезней в рамках комплексной научной программы кафедры «Хирургия» Частного учреждения образовательная организация высшего образования «Медицинский университет «Реавиз» в соответствии с тематическим планом кафедральных (инициативных) НИР на 2019–2023 гг.



## **Общая характеристика работы**

**Цель исследования.** Установить закономерности изменений параметров систем матричных металлопротеиназ и гемостаза и их взаимосвязей у пациентов плоскоклеточным раком кожи под влиянием фотодинамической терапии для патогенетического обоснования ее эффективности.

### **Задачи исследования:**

1. Установить изменения уровней ингибитора металлопротеиназ-1, металлопротеиназ-2, -7 и -9 в сыворотке крови у пациентов в ранней стадии плоскоклеточного рака кожи и в динамике лечения.

2. Выявить изменения в показателях гемостаза, определить характер нарушений факторов свертывания крови и изменения в агрегационной активности тромбоцитов у пациентов при плоскоклеточном раке кожи в динамике лечения.

3. Обосновать патогенетически обусловленные механизмы комбинированной терапии, основанной на введении фотосенсибилизатора и облучения лучом лазера, пациентов с плоскоклеточным раком кожи.

4. Провести оценку эффективности применения комбинированной терапии в комплексном лечении пациентов на ранних стадиях плоскоклеточного рака кожи.

**Объект исследования.** Пациенты с плоскоклеточным раком кожи, получившие в качестве патогенетической терапии комбинированную терапию, основанную на введении фотосенсибилизатора и облучения лучом лазера.

**Предмет исследования.** Изучение показателей матричных металлопротеиназ и гемостаза и их взаимосвязей у пациентов плоскоклеточным раком кожи под влиянием фотодинамической терапии с целью улучшения результатов лечения данной патологии.

### **Научная новизна исследования.**

На основании проведенных исследований установлено, что у пациентов плоскоклеточным раком кожи происходит снижение активности ингибитора металлопротеиназ-1, сопровождающееся увеличением всех показателей металлопротеиназ-2, -7 и -9. Выявлено, что оперативное лечение не приводит к

коррекции данных показателей как в ближайшем, так и в отдаленном послеоперационных периодах. Приоритетными являются данные, что у пациентов с плоскоклеточным раком кожи происходят следующие изменения: снижение уровня ингибитора металлопротеиназ-1, что приводит к увеличению содержания матриксных металлопротеиназ-2, -7 и -9 в сыворотке крови пациентов, в результате чего происходит повреждение эндотелия сосудистой стенки, подтверждающееся увеличением эндотелина-1, приводящего к развитию вазоконстрикции и усилению прокоагулянтной активности крови, а также к изменениям показателей гемостаза. Применение комбинированной терапии приводит к нормализации уровней ингибитора металлопротеина-1 и матриксных металлопротеиназ-2,-7 и -9 в сыворотке крови и предотвращению повреждения сосудистой стенки. Использование комплексной терапии, включающей ФДТ, лазерное облучение, а затем выполнение иссечения опухоли при ПКРК позволяет снизить количество осложнений. Доказано, что использование комплексной терапии, включающей введение фотосенсибилизатора, лазерное облучение, а затем выполнение иссечения опухоли при ПКРК позволяет снизить количество осложнений, тем самым повышает эффективность лечения пациентов плоскоклеточным раком кожи.

#### **Теоретическая и научно-практическая значимость исследования.**

Полученные в результате исследования данные могут быть использованы в практической сфере для улучшения результатов лечения пациентов с плоскоклеточным раком кожи с применением комбинированной терапии. Это следует из того, что пациентам с ПКРК в начальной стадии заболевания рекомендуем проводить исследования показателей гемостаза, включающие исследование вязкости крови, индексов агрегации и деформируемости эритроцитов, D-димера, активности АТ III и vWF и комплекса tPA-PAI-1. Рекомендуем лечение пациентов с ПКРК в начальной стадии заболевания проводить в несколько этапов. На первом этапе выполнять ФДТ до начала операции, в качестве фотосенсибилизатора применять препарат Фотолон в дозе 1,0–2,0 мг/кг внутривенно капельно. Одновременно с введением препарата

необходимо проводить облучение крови лазером, который имеет длину волны 647–675 нм с мощностью 120–300 мВт/см<sup>2</sup>. Получаемая доза при лазерном облучении должна быть не меньше 100 Дж/см<sup>2</sup>. После окончания инфузионной терапии проводить второй этап лечения: через 3–4 часа проводить сеанс локального облучения опухоли в количестве 3 сеансов. Третий этап должен включать выполнение оперативного лечения. Рекомендуемый срок выполнения операции – через 5 дней после окончания выполнения ФДТ. Выполнение оперативного лечения при ПКРК не приводит к восстановлению металлопротеиназ, а, следовательно, не устраняется причина, вызвавшая изменения в системе гемостаза, что необходимо учитывать при лечении таких пациентов.

#### **Положения, выносимые на защиту**

1. Плоскоклеточный рак кожи в начальной стадии заболевания приводит к изменениям матриксных металлопротеиназ, при этом механизм данных изменений можно охарактеризовать следующим образом: происходит снижение ингибитора металлопротеиназ-1, что приводит к увеличению матриксных металлопротеиназ-2, -7 и -9 в сыворотке крови.

2. С целью коррекции выявленных изменений обосновано применение фотодинамической терапии с одновременным внутривенным облучением крови, лазерное облучение опухоли, а затем выполнение оперативного лечения.

3. Механизм влияния плоскоклеточного рака кожи на матриксные металлопротеиназы и систему гемостаза можно охарактеризовать следующим образом: происходит снижение ингибитора металлопротеиназ-1, что приводит к увеличению матриксных металлопротеиназ-2, -7 и -9 в крови, в результате происходит повреждение эндотелия сосудистой стенки, что подтверждается увеличением эндотелина, это, в свою очередь, приводит к развитию вазоконстрикции и усилению прокоагулянтной активности крови, а также к изменениям показателей гемостаза.

4. Применение комбинированной терапии перед проведением оперативного лечения у больных с плоскоклеточным раком кожи в начальный

период заболевания с применением фотодинамической терапии, лазерного облучения и иссечения опухоли позволяет снизить количество осложнений в ближайшем периоде, которые связаны с гнойно-септическими и тромбоэмболическими осложнениями, и в отдаленном, которые связаны с прогрессом основного заболевания.

### **Степень достоверности результатов**

Подтверждается достоверностью данных, достаточным объемом материалов исследования, статистической обработкой результатов исследований и публикациями. Выводы и рекомендации основаны на научном анализе результатов терапии пациентов с плоскоклеточным раком кожи.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Соответствует паспорту ВАК при Президенте Республики Таджикистан по специальности 14.01.12 – Онкология: подпункту 6. Лечение опухолей в эксперименте и клинике: разработка и усовершенствование способов хирургического вмешательства, изучение эффективности применения новых лекарственных противоопухолевых препаратов, разработка схем и вариантов лекарственной противоопухолевой терапии, методов комбинированного лечения с использованием лучевой терапии, общей и локальной гипертермии, гипергликемии, гипоксирадитерапии, электронакцепторных соединений, антиоксидантных комплексов, фотодинамической терапии, магнитотерапии, иммунотерапии и других модифицирующих факторов.

### **Личный вклад соискателя ученой степени в исследования**

Автор сформировал группы исследования, спланировал и выполнил лабораторные исследования, которые основаны на использовании методик, которые стандартизированы и широко применяются. Полученные в ходе исследования результаты подвергались статистической обработке. Автором самостоятельно и с научным руководителем подготовлены материалы для публикаций по завершению исследований, самостоятельно были изложены полученные материалы в виде рукописного варианта диссертации и автореферата.

### **Апробация и реализация результатов диссертации**

Результаты работы доложены и обсуждены на IV межвузовской конференции молодых ученых с международным участием (г. Самара, 2015 г.), межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых и специалистов «Гигиена, экология и риски здоровью в современных условиях» (г. Саратов, 2017 г.), совместной конференции кафедры патологической физиологии Уральского государственного медицинского университета, кафедр клинической медицины и медико-биологических дисциплин Частного образовательного учреждения высшего образования «Медицинский университет «РЕАВИЗ».

### **Публикации по теме диссертации**

По материалам диссертации опубликовано 20 печатных работ, полностью отражающих основные положения работы, выносимые на защиту, в том числе из них 15 статей в рецензируемых журналах, и 2 работы, входящие в Международную базу цитирования Scopus.

### **Структура и объем диссертации**

Работа изложена на 151 страницах компьютерного набора (шрифт Times New Roman, 14, интервал-1,5). В структуру диссертации входят следующие разделы: введение, общая характеристика работы, обзор литературы, глава с изложением материала и методов исследования, глав собственных результатов исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, рекомендаций по практическому использованию результатов исследования и списка используемой литературы. Полученные материалы изложены на 149 страницах компьютерного текста. В работе содержится 27 таблиц и 10 рисунков. Список литературы включает 236 источников литературы, из них отечественных – 72, зарубежных – 164.

# **ГЛАВА 1. ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МЕЖДУ ОНКОЛОГИЧЕСКИМ ПРОЦЕССОМ И НАРУШЕНИЕМ ГЕМОСТАЗА (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)**

## **1.1. Современные представления о патофизиологической и клинической взаимосвязи между онкологическим процессом и развитием нарушений гемостаза**

Согласно современным представлениям об онкологическом процессе, нельзя отвергнуть взаимосвязь между раковой опухолью и нарушением гемостаза. Данные изменения можно охарактеризовать как очень сложный патофизиологический механизм, приводящий к развитию различных геморрагических осложнений, которые могут проявляться как кровотечениями, так и развитием тромбозов. Однако одной из наиболее актуальных проблем, которая беспокоит онкологов, является профилактика тромбозов у пациентов со злокачественными опухолями. Ряд данных, полученных в эксперименте, доказывают, что изменения, возникающие в результате влияния опухолевого роста на гемостаз, приводят к усилению роста опухолевой массы и скорейшему распространению метастазов [72, 234]. Это подтверждается тем, что в результате клинического использования антикоагулянта, особенно низкомолекулярного (фракционированного) гепарина, в комплексном лечении онкологической патологии на ранней стадии заболевания улучшается результат терапии [206, 233]. Согласно литературным данным, ведущее значение в патофизиологическом механизме нарушений коагуляции при раке отводится усилению процесса окисления свободных радикалов, что приводит к повреждению мембраны клетки сосудов. Это, в свою очередь, приводит к обнажению субэндотелиальной выстилки, экспрессии адгезивной молекулы. Все это в конечном итоге сопровождается усилением процесса образования протромбиназы, которая активизируется как по внешнему, так и по внутреннему пути [8, 10, 14]. Это подчеркивает тот факт, что развитие злокачественной опухоли, ее метастазирование приводит к определенной

динамике в отношении процессов прокоагуляции, антикоагуляции и фибринолитической системы, что может прогностически неблагоприятным фоном. Одним из показателей, который может характеризовать степень распространенности опухолевого процесса, служит фазность смены коагуляционного потенциала крови. Так, в начальной стадии развития раковой клетки происходит активация процесса образования протромбиназы, которая протекает как по внешнему, так и по внутреннему механизму. Это сопровождается повышением количества фибриногена, одновременно с этим ускоряется обратная связь с фибринолизом. Одним из важных процессов, которые способствуют развитию опухолевого процесса, является образование и формирование новой сосудистой сети. Данный процесс имеет достаточно сложную механику, в процессе которой требуется логическое включение многих клеточных рецептов, которые располагаются на клеточной поверхности и их химических соединений. Однако, полученные в результате ранее проведенного исследования данные, позволили получить знания о механизме этого процесса [115, 117]. Для нормального функционирования любой ткани она должна обеспечиваться кислородом и продуктами питания. В том случае, если речь идет о злокачественной клетке, биохимические процессы в которой проходят более интенсивно, такое поступление должно быть значительно больше. Опираясь на современные данные, можно сказать, что в том случае, если диаметр сосуда, который кровоснабжает опухоль, не превышает 2 мм, это приводит к гипоксии и гибели раковой опухоли [234, 235]. По своей сути, концепцию ангиогенеза опухолевого процесса можно свести к следующему тезису – в том случае, если трансформирующая клетка не будет продуцировать факторы, которые приводят к более совершенному созданию сети сосудов внутри самой опухоли, то данная опухоль прекратит свой рост [89]. Отсюда можно сделать заключение, что наиболее весомые опухолевые процессы могут возникнуть тогда, когда на течение данного процесса оказывает влияние не только процедура самопроизвольного деления клетки, сопровождающаяся потерей способа данной клетки к гибели, ее способностью к инвазии,

метастазированию, но и способность раковой клетки к секреции факторов гуморальной стимуляции процессов образования новых сосудов. Все это приводит к усиленной доставке питательных веществ и кислорода к растущей опухоли [5, 10, 29].

Одним из важных факторов в этом процессе является активация плазминогена как урокиназного, так и тканевого типа, которые переводят неактивное вещество плазминоген в активную – плазмин. Данное вещество представляет собой сериновую протеазу с большой специфичностью к субстратам, но способствует разрушению таких биологически активных веществ, как фибронектины, ламинины и протеогликан [29]. Помимо этого, плазмин способствует активации некоторых матриксных металлопротеиназ (ММП) [10]. Предполагают, что такой белок, как плазмин, относится к одному из основных протеолитических ферментов, который мобилизует основные факторы, способствующие росту клеток соединительной ткани и выбросу их из мест синтеза [197]. В соответствии с накопленными данными, полученными в настоящее время, можно утверждать, что опухолевая клетка сама может регулировать индукцию ангиогенеза [115, 117]. Это подтверждается тем, что развитие капилляров в злокачественной опухолевой массе не связано с тем фактором, была ли она имплантирована в ткань с большим или малым количеством сосудов [95].

Начало опухолевого прогресса связано с прорастанием капиллярных сосудов в узел, который является первичным. Этого не происходит до того момента, покуда клетка, которая выстилает внутренний слой сосуда, не получает соответствующий сигнал к росту. Начало роста сосудов совпадает по времени с изменениями, которые происходят в генном аппарате опухолевой клетки, что приводит к усилению генной экспрессии за счет вовлечения в процесс синтеза тех белков, которые являются сигнальными для ангиогенеза [227, 232]. В том случае, если в опухоли развивается гипоксия, происходит активация образования тех факторов, которые индуцируются нехваткой



кислорода. К такому фактору относят индуцированный фактор-1 альфа (HIF-1 $\alpha$ ) [10, 36]. Этому фактору отводят особое значение для кровоснабжения раковой ткани. Так, при его соединении с определенным генным участком клетки образуется белок, который получил термин сосудисто-эндотелиального роста опухоли или VEGF [80, 141]. Данное вещество относится к основным белкам, которые посылают сигналы эндотелиальным клеткам для их роста [42, 68, 80]. Данный механизм можно описать следующим образом: белковое вещество, которое секретируется раковой клеткой, соединяется с собственными рецепторами, которые расположены на поверхностях эндотелиальных сосудистых клетках. В результате этого процесса клетки эндотелия получают сигналы для пролиферации. Данный процесс приводит к началу деления клеток и вращанию в опухолевую массу, что приводит к формированию в этой ткани сети капилляров. Развитие капиллярной сети приводит к усилению кровоснабжения опухолевой массы и снятию ограничений для ее дальнейшего развития. При вступлении раковой опухоли в фазу, которая получила название сосудистого развития, происходит образование новых сосудов во время роста опухоли. Исходя из этого можно сказать, что стимуляция экспрессии VEGF происходит за счет низкой насыщенности ткани кислородом, что приводит к снижению pH. Активация VEGF подталкивает к усилению различных этапов образования сосудистого русла. К одним из таких факторов можно отнести металлопротеиназу и молекулу адгезии клетки. В связи с этим VEGF можно рассматривать как один из основных медиаторов, стимулирующий опухолевый ангиогенез, что, в конечном итоге, приводит к увеличению капилляров и усилению доставки кислорода и питательных веществ, которые необходимы для дальнейшего увеличения массы опухоли и распространению метастаз.

## **1.2. Особенности гемостаза при опухолевых процессах**

Архитектоника сосудов, которые кровоснабжают опухоль, имеет отличия от обычного кровеносного сосуда. Такие сосуды имеют расширения, повышенную проницаемость, нерегулярность формы, имеют способность

регрессировать [166]. Данные сосуды не дифференцированы, и у них отсутствует морфологическая дифференцировка на венозные сосуды, капиллярные сосуды и артерии, которые имеются в физиологически нормальных сосудах. При этом патологическим сосудам присущи некоторые свойства нормальных сосудов. Сосуды, которые формируются в опухолевой массе, имеют высокую проницаемость, этим объясняется наличие геморрагий, которые нередко развиваются в них. Одновременно с этим, сосуды опухолевой ткани зачастую не содержат клетки, которые поддерживают контакты с клетками эндотелия [181, 189, 213]. В этих сосудах отмечается замедление кровяного потока, он носит нерегулярный характер, замедляется. Все это, в конечном итоге, приводит к нарушению функции капиллярной сети. Раковая опухоль характеризуется разнообразием по отношению к концентрации сети сосудов. Это проявляется тем, что одни участки характеризуются повышенной плотностью сосудов, а другие – пониженной [107]. Возможно, это связано с тем, что в опухолевой ткани происходит разбалансировка основных факторов, которые участвуют в ангиогенезе [232].

Формирование физиологических капилляров происходит с участием разных цитокинов, которых активизируют соответствующие ингибиторы, это требует кооперации соответствующих клеток, каждая из которых должна образовываться в соответствующее время [219]. Образование сосудистого русла – сложный процесс, и его формирование не может проходить без участия плацентарного фактора роста других цитокинов и их ингибиторов [40, 65, 107, 120, 219]. Самое непосредственное участие в этом процессе отводится фактору роста сосудистого эндотелия (VEGF).

Согласно исследованиям, проведенным в течение последних двадцати лет, механизм формирования сосудов опухоли и стромы соединительной ткани под влиянием VEGF происходит по следующему механизму [29, 118, 216].

1. В злокачественной клетке происходит стимуляция ангиогенеза под воздействием VEGF, что позволяет ей получать достаточное количество

питательных веществ и кислорода, которые ей нужны для деления и образования метастаз.

2. Данное вещество оказывает существенную поддержку в формировании сети сосудов, что препятствует процессу гибели эндотелиальных клеток.

Установлено, что в состав гена, который кодирует VEGF, входит восемь экзотов, которые разделены с помощью семи интронов [80]. Ряд исследователей считают, что в процессе сплайсинга гена, образующего VEGF, который носит альтернативный характер, получаются четыре различные формы этого вещества, которые различаются строением молекулы в пространстве [7, 42, 190, 216]. Это имеет важное значение, т.к. различные изоформы VEGF обладают различной способностью образовывать связи с гепарином [65, 170]. Такая связь определяет дальнейший путь белковой молекулы, свяжется ли она с другой клеткой или останется в матриксе клетки. Большое количество VEGF связывается с поверхностью клетки, однако другие изомеры, например VEGF<sub>206</sub>, имеют высокую способность образовывать связи с молекулой гепарина, в результате чего они в большом количестве содержатся во внеклеточном матриксе. Это необходимо для того, чтобы в случае надобности изоформа, которая была связана с гепарином, отщеплялась от него и образовывала биологически активную форму VEGF. Считается, что наибольший митогенный эффект содержится в изоформе типа VEGF<sub>A</sub>.

Онкологический процесс, который сочетается с такими факторами, как гипоксия, воспалительная реакция, контакт кровяных элементов с атипичными клетками, поступление в кровяное русло прокоагулянтов, приводит к дисбалансировке системы свертывания крови. Данный факт подтвержден с помощью исследований в лаборатории гемостаза [217, 227]. Развивающаяся раковая опухоль приводит к тому, что в системе гемостаза происходит сдвиг в сторону гиперкоагуляции, что объясняется развившейся депрессивной функцией системы противосвертывания [7, 16, 184, 187, 228]. Кроме этого, злокачественная опухоль запускает механизм не только свертывающей, но, фибринолитической активности. Так, онкологические пациенты имеют

признаки персистирующей тромбонемии, которая обусловлена повышенным образованием атипичной клетки и макрофагом таких продуктов, как тканевой тромбопластин и специфический раковый прокоагулянт – цистеиновая протеаза. Эти биологически активные вещества напрямую активизируют как X фактор свертывания крови, так и протромбин. Атипичные клетки имеют рецепторы, которые активизирует V фактор свертывания крови. Образуется повышенное количество фибрина, который является перекрестно-сшитым, снижается система фибринолиза, активируются тромбоциты, развиваются другие нарушения [2, 123, 188, 191, 229, 232]. Процесс, который постоянно происходит при росте опухолевой массы, характеризуется генерацией тромбина и формированием фибрина. Это приводит к риску развития тромбоемболий [50, 155, 209]. По мнению, высказанному А.И. Кириенко (2012), развитию гиперкоагуляции способствуют эндотелиальная дисфункция, уменьшение продукции естественных антикоагулянтов, высвобождение большого количества прокоагулянтов, а также выброс цитокинов. Одновременно с этим опухолевые клетки выделяют вещества, которые повреждают венозную стенку [4, 115, 131].

Опухолевая ткань выбрасывает в кровяное русло большое количество провоспалительных цитокинов, в основном туморонекротических, что ведет к повреждению эндотелиальных клеток, которые выбрасывают фактор Виллебранда и ингибиторы плазминогена PAI-1. Помимо этого, в крови происходит увеличение концентрации факторов VII и VIII свертывания крови, происходит нарушение регуляции тромбомодулина стенки сосудов. Из-за нарушения регуляции эндотелия происходит снижение синтеза антитромбина и протеина С в печени [103, 200, 206]. Процессы инвазии, диссеминации и метастазирования имеют тесную взаимосвязь с гемостатическими нарушениями, происходит нарушение взаимодействия с эндотелиальными клетками, лейкоцитом и тромбоцитом [162, 170, 186, 204]. В случае образования солидной опухоли тканевой фактор вырабатывается ее сосудистой выстилкой, и увеличение тканевого фактора может служить в качестве

индикатора при прогрессировании заболевания [151, 154, 183, 214, 216]. Рак приводит к развитию такой симптоматической формы тромбофилии, как развитие резистентности фактора Va к протеину C, нехватке антитромбинов, протеина класса C и S, которые принадлежат к группе физиологически активных антикоагулянтов. Развивается дефицит активаторов плазминогена и его активной формы, а также антифосфолипидный синдром. Это приводит к тому, что у таких больных имеется склонность к развитию не только тромбозов, но и гиперкоагуляции, ДВС-синдрома, микроангиопатической гемолитической анемии, тромботической пурпуры [201, 218, 219, 220].

Несмотря на большое количество проводимых исследований, посвященных этому вопросу, всех механизмов, которые объясняют взаимосвязь онкологической патологии и тромбообразования, раскрыть не удалось. Согласно современным представлениям, процесс тромбообразования при онкологическом процессе расценивают в качестве побочного явления, который связан со сложной и эффективной обратной связью, направленной на увеличение опухолевой массы [41, 175, 187, 207]. С точки зрения теории, гемостаз и опухоль имеют определенное взаимодействие, в результате которого может образоваться порочный круг, в котором опухолевые клетки вырабатывают прокоагулянты путем выделения тканевого фактора, раковых прокоагулянтов, тромбина [124, 188, 191, 234]. Имеется большое количество сообщений о нарушениях коагуляции, которые проявляются в одних случаях сокращением активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), тогда как в других снижается концентрация протеина C или АТ. В некоторых случаях усиление функции тромбоцитов совпадает по времени с усилением процесса воспаления. Имеются доказательства того, что коагуляционный процесс, который был индуцирован злокачественным процессом, может быть связан с активностью опухоли [2, 64, 197, 201, 209]. Нередко злокачественные опухоли приводят к повышению цитокинов, которые относятся к провоспалительным, таких как ИЛ-1, ФНО, ИЛ- $\gamma$ , способных приводить к повреждению эндотелия [49, 141, 149]. Считается, что проявление

прокоагулянтных свойств атипичных клеток обусловлено секрецией тканевого тромбопластина. В этом случае он является кофактором в реакции с фактором свертывания крови VIIa и активизирует X фактор. Из этого можно сделать заключение, что раковая опухоль приводит к активации системы гемостаза больше по внешнему пути [58, 74, 196, 232]. Ряд зарубежных исследователей считают, что имеется корреляция между выработкой количества тканевого фактора, прокоагулянтной активностью и стадией опухолевого процесса [176]. Атипичная клетка может высвобождать протеазы, которые активизируют факторы, способствующие тромбообразованию [58, 165, 203]. Возможно, что повышая тромбогенность стенки сосуда усилением гемостаза, раковая клетка защищается от распознавания и уничтожения.

Экспериментально было доказано, что раковая клетка имеет повышенную тромбопластическую активность [153, 217]. При этом имеются сообщения о том, что онкологический процесс приводит к значительному повышению количества фактора VIII [153]. Повышенное содержание продуктов распада фибрина и фибриногена доказано в условиях экспериментально выращенной опухоли [217]. Установлен тот факт, что усиление активности антиплазмина приводит к угнетению фибринолиза [45]. К сегодняшнему дню определены основные направления, которые позволяют активизировать прокоагулянтный гемостаз у больных со злокачественными образованиями. К ним относятся: получение прокоагулянта с отсутствием устойчивого воздействия к медикаментозной гипокоагуляции; получение тканевого фактора путем экспрессии; выработка способности атипичной клетки создавать гиперстабилизацию фибрина, влияя тем самым на фибринолитическую активность крови [74, 121, 214, 220]. Как правило, хроническое заболевание приводит к постоянному повышению коагуляционной активности внутри сосудов без клинического проявления до того момента, когда начинается воздействие одного из провоцирующих факторов, к которым можно отнести хирургическое вмешательство [17, 20, 194]. Хирургическое вмешательство закономерно приводит к повреждению капилляров, травме мягкой ткани,

нарушению микроциркуляторного русла, потере крови. В ответ на воздействие этих факторов возникает большое поступление в кровь такого тканевого фактора свертывания крови, как тромбопластит. При этом моментом, который регулирует скорость процесса коагуляции, является усиление экспрессии поверхностями клеток эндотелия тканевого фактора [125, 169].

Раковые клетки экспрессируют большое количество разных белков фибринолитического ряда, таких как плазминогены, урокиназы, анексины II. Опухолевая ткань деградирует внеклеточные матричные белки, что сопровождается повышенным образованием плазменных активаторов различных типов, усилением активности ингибиторов активации плазминогена. Все это может ассоциироваться с плохим клиническим прогнозом, т.к. показывает быстрый рост клетки и ее метастазирование [40, 70, 87]. Вырабатываемый в эндотелии сосудистой стенки тканевой активатор плазминогена выступает как ключевой фермент в процессе образования тромба внутри сосуда из-за того, что он способен откладывать фибрин, в то время как урокиназному типу принадлежит важная роль в таких процессах, как злокачественная трансформация, прогрессирование роста злокачественной клетки, а также формирование метастаз. Увеличение фибринолитической активности привлекает особое внимание, что объясняется тем, что стимуляция опухолевого роста возможна через активаторов плазминогена. Этот механизм связан с тем, что фактор роста способствует переходу коллагеназы из проколлагеназы. В результате этот процесс приводит к усиленному выходу атипичных клеток из первичной опухоли, которые поступают в кровеносную систему. При этом коагулопатия приводит к тому, что эмболы из опухоли задерживаются в микроциркуляторном русле [101, 189, 190, 208, 210]. Одно из главных значений в механизме развития гиперкоагуляции при злокачественной опухоли отводится уменьшению антикоагуляционной активности факторов, которые находятся в крови, фоном этого служит увеличение количества фибриногена, одновременно с этим снижается активность АТ и угнетается неферментный фибринолиз. В течение определенного времени это состояние

компенсируется путем напряжения фибринолитической системы. Именно срыв этой компенсации приводит к развитию тромбов при раковой опухоли.

Именно поэтому были предложены новые показатели в коагулограмме, подсказывающие о развитии повышенного тромбообразования. К таким параметрам относят уменьшение активности фибринолиза, который связан с ферментами, активацию неферментного фибринолиза, повышение активности антиплазминов, снижение активаторов пламиногена [124, 138, 140]. Ряд исследователей считают, что в качестве маркеров, которые показывают степень риска развития тромбов, могут использоваться увеличение агрегационной активности тромбоцитов, при этом как спонтанной, так и индуцированной, увеличение показателей, которые характеризуют вязкость крови и плазмы, и ряд других показателей [171, 187]. Отмечено, что ряд маркеров, которые характеризуют показатели коагуляционной активации, могут определяться на высоких уровнях в течение длительного времени после выполнения операции [185]. Доказано, что проявления коагулопатии могут быть как изолированными и проявляться в виде нарушений как плазменного, так и тромбоцитарного звена системы гемостаза, так и в сочетании с другими нарушениями [115, 169].

Большинством ученых было обращено внимание на низкие показатели активности АТ. Был установлен такой факт, что уровень АТ у тех больных, течение послеоперационного периода которых осложнилось тромбоэмболическими осложнениями, существенно не отличался от уровня пациентов без такого осложнения. Анализ течения послеоперационного периода показал, что после выполнения операции по поводу злокачественного новообразования в первые сутки происходило снижение активности АТ [121]. Вместе с тем, было отмечено, что в тех случаях, если течение послеоперационного периода не осложнялось развитием тромбозов, то данное уменьшение показателя АТ не было критическим и не уменьшалось ниже границы физиологической нормы, а в группе с осложненным течением это снижение было критическим, начиная с первых послеоперационных суток [41]. Одной из самостоятельных причин возникновения тромбозов может быть



нехватка протеина С и АТ. Помимо этого, недостаток АТ приводит к тому, что действие гепаринов, направленных на предотвращение тромбоэмболии, не только блокируется, но может привести к образованию тромба [37, 215, 232].

Дефицит АТ и протеина С указывает на то, что существует первичная и вторичная гиперкоагуляция, которая индуцируется на фоне оперативного лечения. Дефицит естественных антикоагулянтов приводит к увеличению случаев тромбоэмболий легочной артерии до 30 % [23, 109]. В некоторых случаях нехватка определенных компонентов системы противосвертывания развивается под влиянием разнообразных факторов, как внутренних, так и внешних [57]. Возникновение дефицита антикоагулянтов, которые относятся к группе естественных, развивается в случае нарушения синтеза в печени, в случае истощения на фоне повышения потребления, а также в результате разрушения из-за воздействия протеаз [114, 177]. Проккоагулянты, которые выделяются в результате распада опухолевой массы, приводят к резкому повышению общей фибринолитической активности крови, а это, в свою очередь, способствует развитию патологических кровотечений [170, 204]. На этом фоне отмечается повышение активности XIII фактора, который является фибриностабилизирующим, и снижение уровня гепарина и АТ [165, 187, 191].

Развитие геморрагического диатеза, который возникает вследствие метастатического поражения клеток костного мозга, наиболее часто имеет связь с усилением активности разрушения фибрина и фибринопенией. Результаты установления диагностических ценностей таких показателей, как продукты деградации фибрина, а также РФМК для распознавания тромбоэмболических осложнений, показали, что отмечается корреляционная зависимость между увеличением показателя РФМК и развитием тромбоза [14, 19]. Проведенные исследования позволяют установить, что у большинства пациентов с раковой опухолью в крови были обнаружены продукты деградации фибрина. Такие результаты были получены от 61 до 72 % обследованных. Повышенное количество лабораторных признаков, указывающих на активацию системы гемостаза, служит сигналом того, что эта система находится в

преботическом состоянии [21, 148, 190, 206]. При этом самым достоверным независимым предиктором развития тромбоэмболических осложнений явился тот факт, что спустя месяц после проведенной терапии антикоагулянтами имелись признаки повышения уровня D-димера [59].

Сам факт повышения этого показателя не может служить самым достоверным индикатором развития тромбоэмболии, т.к. его повышение обусловлено множеством других сопутствующих факторов [36]. Так, было доказано, что 90 % пациентов с онкологической патологией имели повышение уровня D-димера в крови, превышающее от 1,5 до 2,5 раз, при этом у них не были выявлены тромбозы [5, 64, 148, 206]. Одновременно с этим, некоторые исследователи показали, что такие показатели, как РФМК и D-димер, выражают наличие тробонемии в качестве прогноза образования тромбов. Однако мониторинг гемостазиологических показателей следует проводить в течение всего периода времени, когда проводится лечения. При этом должен осуществляться контроль проведения тромболитической терапии. С этой целью следует определять такие показатели, как активность уровня факторов, показывающих внутренний путь свертывания, уровень АТ, протеина С, которые относятся к естественным антикоагулянтам, а также уровень D-димера, который показывает профибринолитические свойства [22].

Одним из основных маркеров, служащих для подтверждения ДВС-синдрома, является фибрин-мономер. Ряд работ показал, что данное вещество способствует уменьшению продукции клетками эндотелия оксида азота, а также увеличивает продукцию дезоксирибонуклеиновой кислоты в клетке гладкомышечной мускулатуры, способствует повышению адгезии тромбоцита к клетке опухоли и способствует распространению метастаз [149, 227, 232]. Доказано, что высокие концентрации фибрин-мономеров приводят к усилению агрегационной активности тромбоцитов. При этом основным показателем, который определяет степень тромбинов, является РФМК-тест. Определена корреляция на основании проведенных исследований между РФМК-тестом и D-димером, которая находилась в пределах от 0,62 до 0,98 [14, 25, 133]. Ряд

ученых в своих исследованиях установили, что онкологическая патология может приводить к повышению различных факторов свертывания крови. Некоторые исследователи указали, что раковая клетка приводит к увеличению количества V, VIII, IX и X факторов свертывания крови [58, 195]. Имеются сведения о повышении уровня маркеров коагуляции и активированных форм VIII и XII факторов свертывания крови. Также имеются данные о повышении содержания фибриногена и V, VII, VIII факторов свертывания крови [15, 29, 40]. При этом другие авторы указывают на то, что имеется возможность получения ложноположительной реакции на гипокоагуляцию. Это подтверждается тем, что в некоторых случаях происходит повышение показателя фибриногена, удлинение времени свертывания крови, тромбинового и протромбинового времени, а также фактора VII, при этом отмечается увеличение тромбогенного потенциала. В то же время регистрируется повышенная потребность в факторах свертывания крови и тромбоцитов в кровяном сгустке. Все это, в том случае, если эти процессы сочетаются с активной фибринолитической системой, приводит к кровотечениям [15, 25, 195]. Следует отметить тот факт, что онкологическая патология сопровождается не столько геморрагическим синдромом, сколько тромбозами, которые приводят к гибели пациентов. Другой причиной, которая часто приводит к летальному исходу, является блокада микроциркуляторного русла в тех органах, которые являются жизненно важными. Наряду с этим, согласно данным, представленным рядом ученых, применение гепарина существенно увеличивает риск развития геморрагий. В результате проведенных исследований не была получена корреляционная зависимость между степенью нарушения коагуляции и появлением кровотечения. Полученные результаты парциального тромбопластинового времени не имели существенных различий при кровотечении или его отсутствии [39, 188, 189]. На основании проведенного анализа можно утверждать, что остается высоким риск получения ложноположительных результатов гипокоагуляции и геморрагического

синдрома, которые возникают при различных тромбозах. Все это требует разработки и использования наиболее точных методик, направленных на выявление патологических изменений в системе гемостаза. На сегодняшний день большинство ведущих экспертов, занимающихся данной проблемой, сошлись в едином мнении, что необходимо исключить из показателей, которые характеризуют гиперкоагуляционный синдром, такие параметры, как АЧТВ, общее время свертывания крови и некоторые другие. Это объясняется тем, что большинство из них показывают не гиперкоагуляцию, а гипокоагуляцию или остаются в пределах нормы [53, 214]. На сегодняшний день установлено, что тромбоз, который характеризуется увеличением показателя тромбоцитов выше  $350 \times 10^9 / \text{л}$ , лейкоцитоз, с увеличением количества лейкоцитов больше  $11 \times 10^9 / \text{л}$ , в совокупности с увеличением показателя D-димера, тканевого фактора, увеличение количество растворимого Р-селектина свыше 53,1 нг/мл, увеличение фрагментов протромбина свыше 358 ммоль/л, могут рассматриваться как предикторы тромбозов, которые ассоциированы раком [84, 145, 194, 196].

Было установлено, при онкологических заболеваниях происходит повышение уровня фактора Виллебранда. Повышение агрегационной активности тромбоцитов происходит за счет поступления в кровь мультимеров, что может служить также в качестве маркера. Одновременно с этим предиктором кровотечения, обусловленного нарушением функции тромбоцитов, может служить уменьшение активности фактора Виллебранда [67, 102, 160]. В том случаи, если имеется уже явный или латентный ДВС-синдром, выявляются фрагментирующиеся эритроциты, происходит нарастание потребности тромбоцитов и фибриногена, увеличивается продукция деградации фибрина и фибриногена. Фазные изменения общих параметров показателей коагулограммы служат фоном, на котором происходит снижение антикоагулянтных показателей. Следует отметить тот факт, что диагностика хронического ДВС-синдрома осуществляется намного реже, чем он встречается [207, 229]. Так, ряд послеоперационных венозных тромбоэмболических

осложнений можно связать с проявлением ДВС-синдрома. Для профилактики развития этого осложнения необходимо своевременное выполнение ряда лабораторных исследований, которые направлены на выявление коагулопатии, а также выполнение трансфузии, которая должна быть адекватной. Выполнение этих мероприятий должно быть направлено на раннее и эффективное лечение [9, 68]. Развитию хронического ДВС-синдрома у онкологических больных способствуют такие факторы, как снижение АТ, протеинов С и S, уменьшение фибринолитической активности крови, увеличение XIII фактора крови. При этом изменения этих факторов происходят на фоне снижения антитромбогенного свойства сосудов. Одновременно с увеличением потребления происходит усиление факторов коагуляции крови. Это особенно выражается на фоне хронического течения ДВС-синдрома [55, 126, 139].

Ряд исследователей считают, что уменьшение антикоагулянтов, образующихся в физиологически нормальных условиях, которые сопровождают онкологические заболевания и приводят к развитию ДВС-синдрома, являются результатом не столько потребления, сколько результатом недостаточного синтеза этих веществ [167, 227, 217]. Установлено, что особенностью ДВС-синдрома, который развивается на фоне раковой опухоли, является тот факт, что количество АТ в крови остается в норме или повышается. Данный феномен может быть объяснен тем, что на основе изучения иммунологических тестов было установлено, что АТ образует функционально инертные комплексы с рядом других плазменных сериновых протеаз [157]. На основании исследований было установлено, что функция XIIIа-зависимого фибринолиза нарушается даже в том случае, если уровень плазминогена находится в пределах нормальных показателей. Это является следствием того, что происходит более раннее истощение таких веществ, как прекалликреин и высокомолекулярный кининоген, которые являются промежуточными компонентами и опосредуют нормальное функционирование XIIIа-зависимого фибринолиза [39]. На основании проведенных тестов было установлено, растворимые фибрин-мономерные комплексы в крови могут,

выявляется в первую, а чаще всего, во вторую фазу ДВС-синдрома, при этом в третью фазу, когда происходит резкое уменьшение количества фибриногена, данный тест дает отрицательный результат [24, 39].

При этом если первая фаза ДВС-синдрома характеризуется явными признаками выраженной резистентности к гепарину, то при развитии третьей фазы происходит развитие специфического феномена, который характеризуется увеличенной чувствительностью к гепаринам. Отсюда можно смело утверждать, что в случае развития ДВС-синдрома, таким пациентам показаны введение антикоагулянтов и тщательный подбор доз таких лекарственных веществ, невзирая на то, что имеются признаки выраженной гипокоагуляции, которые проявляются наличием признаков активированных факторов свертывания крови [190, 195]. Развивающийся ДВС-синдром при раковой опухоли характеризуется гипертомбоцитозом и гиперфибриногенемией. Однако, уменьшение количества плазминогена, фактора свертывания крови, АТ, тромбоцитов является следствием поражения ткани печени, а не следствием развития ДВС-синдрома [88, 119, 193]. Онкологический процесс может приводить к развитию хронического течения ДВС-синдрома, в случае которого отмечается развитие тромбоцитоза, при этом количество АТ и факторов коагуляции может быть в норме или даже повышаться [107, 108]. Стойкое микротромбообразование может развиваться на фоне снижения показателя активатора тканевого плазминогена или повышения ингибитора этого вещества, который относится к одному из важнейших факторов, участвующих в процессе коагуляции и фибринолиза, которые протекают локально [82, 122].

Одной из частых причин возникновения кровотечения при отсутствии инвазивных вмешательств является тромбоцитопения. Другая – развитие дисфункции тромбоцитов. Такие кровотечения возникают на фоне изменений показателей гемостаза. Одними из показателей, которые уменьшаются под воздействием факторов опухоли, являются VIII фактор свертывания крови и фактор Виллебранда. Лабораторно это фиксируется с помощью АЧТВ теста,

который удлиняется. Причинами кровотечений, которые развиваются после выполнения оперативного лечения, могут служить уменьшение гематокритного показателя меньше чем на 28 %, изменения, которые происходят вследствие изменений системы естественных антикоагулянтов, активация процесса свертывания крови. Кроме этого, фактором, который может определять высокую кровоточивость ткани, является гипофибриногемия ниже 1 г/л. Отягощающим фактором при этом является гемодилюция [32, 195]. Одним из факторов, подтверждающих нехватку III фактора свертывания крови, приводящую к формированию неполноценного сгустка фибрина, который становится более рыхлым и легче поддается протеолизу, является значительное увеличение концентрации D-димера. Это, в свою очередь, приводит к увеличению кровопотери после оперативного вмешательства [74, 117]. Установлена корреляционная связь между динамическим снижением активности XIII фактора свертывания крови и уровня тромбонемии [42, 82]. Злокачественные новообразования зачастую приводят к повышению в кровяной плазме концентрации V, VII, VI, II факторов свертывания крови, а также фибриногена [121]. Основные роли при геморрагиях отводятся II, V и VIII факторам свертывания крови [117].

К морфологическим признакам, которые связывают тромбоэмболические осложнения с онкологической патологией, относятся тромбы из опухолевой ткани [26–28, 54], прилипание тромбоцитов к опухолевой массе [9], наличие фибриновых нитей и других клеток, образующихся в результате воспалительной реакции при раковой опухоли [27, 30, 32, 50], комбинация фибриновых нитей и клеток эндотелия, которые связаны с опухолью [27, 32]. Клетка злокачественной опухоли может экспрессировать клетки тканевого фактора, секретировать цитокиновые раковые прокоагулянты, секретировать некоторые косвенные прокоагулянтные цитокины: ИЛ-1, 8, ФНО, VEGF [33]. Данные обстоятельства способствуют активизации тромбоцитов, которые склеиваются с эндотелиальными клетками сосудов. Опухолевые клетки способствуют уменьшению секреции эндотелием сосудов активаторов

плазминогена, а также экспрессии тромбомодулина. Одновременно с этим происходит увеличение синтеза ингибиторов активаторов плазминогена [33]. Происходит локальное количественное увеличение активных моноцитов и макрофагов, которые концентрируются в месте расположения опухоли.

Исходя из анализа представленных данных, можно утверждать, что в механизме развития тромбозов при онкологии задействованы все составляющие триады Вирхова [10, 18]:

1) наличие стаза, который развивается в результате длительного постельного режима, обструкция оттока из вен, что обусловлено пережатием сосудов;

2) повреждение сосудистой стенки, которое развивается вследствие прорастания опухоли или применения лекарственных препаратов, относящихся к химиотерапевтическим;

3) гиперкоагуляция, механизм которой сложен и не изучен до конца.

Лабораторные признаки, которые могут подсказать гиперкоагуляцию при онкологической патологии [33]:

– увеличиваются показатели фибринопептида А и протромбинов F1,2 уровней;

– увеличиваются показатели, которые характеризуют тромбин-антитромбиновый комплекс, фибрин-мономеры и D-димер;

– повышается уровень плазменного тканевого фактора, фактора VIIa, ингибиторы тканевого фактора;

– снижаются активность и уровень АТ III, белки С и S.

Уменьшение антикоагулянтной активности развивается вследствие следующих причин: уменьшение синтеза из-за поражения опухолевым процессом печеночных клеток; потеря белковых молекул, что может быть связано с энтеропатией или нефротическим синдромом; осложнения, которые развиваются на фоне введения химиопрепаратов [4, 6, 35]. В случаях развития онкологических заболеваний у таких пациентов нарушения гемостаза носят субклинические проявления и выявляются только при лабораторных



исследованиях. Такие нарушения выявлялись в 50 % наблюдений у больных с онкологией и возрастали до 90 % у пациентов с отдаленными метастазами [38, 39].

Зачастую нарушения гемостаза проявляются тромбоцитозом, гиперфибриногенемией, повышением продуктов в результате разрушения фибринов [5]. К одному из частых нарушений, которые происходят у больных с онкологической патологией, можно отнести изменения тромбоцитов. Данные изменения могут быть следствием адгезивной активности тромбоцитов, изменения агрегационной активности, ослабления ретракции тромбоцита в сгустке фибрина [12]. Такое состояние, как тромбоцитопатия, развивается вследствие диспротеинемии. Это объясняется тем, что поверхность тромбоцитов покрывается парапротеинами, которые вырабатывает опухоль, что приводит к снижению функции тромбоцита [33]. Онкологическая патология, помимо качественных нарушений, приводит и к количественным, так, в 60 % наблюдений онкологический процесс сопровождался умеренным тромбоцитозом, когда количество тромбоцитов в периферической крови составляло  $400-800 \times 10^9/\text{л}$  [40, 41]. Одной из причин, которая вызывает кровотечение у онкологических больных, является тромбоцитопения [42].

Тромбоцитопения, которая развивается в результате онкологического процесса, может объясняться следующими механизмами:

- происходит замена клеток костного мозга злокачественными клетками, происходит снижение продукции тромбоцитов, этому же способствует развитие сепсиса, нехватка витаминов группы В, медиаторов, которые ингибируют образование тромбоцитов;

- в случае развития ДВС-синдрома происходит усиленная гибель тромбоцитов;

- развившаяся спленомегалия способствует секвестрации в ней тромбоцитов [43, 44].

Механизм нарушения гемостаза у пациентов с онкологическими заболеваниями имеет сложный характер. Он характеризуется риском как

возникновения кровотечений, так и развития тромбозов. Вместе с тем, одна из самых актуальных проблем, которая беспокоит современных онкологов, лежит в области профилактики тромбоэмболических осложнений.

Таким образом, представленный анализ теоретической и практической базы рассматриваемой проблемы показывает, что в патогенезе опухоли имеют важное значение изменения в гемостазе.

### **1.3. Значение и роль металлопротеиназ в патогенезе канцерогенеза**

Фундаментальным свойством злокачественной опухоли, которое отличает ее от доброкачественной, является возможность раковой клетки к инвазивному росту и метастазированию в различные органы. В процессе, который затрагивает клеточную структуру, приводящем в конечном итоге к инвазии и метастазированию, клетка тесным образом касается внеклеточного матрикса (ВКМ). Следствием данного процесса является запуск главного молекулярного механизма, составляющего базу распространения раковой клетки, относят деструкцию базальных мембран, а также ВКМ с помощью протеаз, которые ассоциированы с раковой клеткой. Такие белки не только принимают участие в распространении опухолевой массы, но и способствуют образованию новой капиллярной сети. Как в условиях патологии, вызванной развитием опухоли, так и в нормальных физиологических процессах, таких как развитие, регенерация тканей, происходит разрушение ВКМ [40]. Однако, если в процессе, обусловленном нормальной физиологией, деструкция ВКМ не приводит к патологическим нарушениям, то при развитии раковой клетки отмечается повреждение путей, по которым происходят регуляции процессов, способствующих деструктивным изменениям ВКМ. Данные процедуры, без всякого сомнения, вызывают усиление образования патологических белковых продуктов, выполняющих регуляторные функции. Это, в свою очередь, оказывает помощь в прохождении всех этапов по распространению метастаз [21]. При этом на всех этапах процесса развития опухолевой клетки в этот процесс вовлекаются матриксные металлопротеиназы (ММП). ММП

представляют собой большую группу, в состав которой входит более двадцати клеток, секретирующих или связанных с клетками, которые содержат Zn-зависимые эндопептидазы и обладают способностью деградировать, по сути все компоненты, содержащиеся в ВКМ.

Такое обозначение MMP было дано из-за способности данных белковых субстратов участвовать в специфическом гидролизе основных белков, которые входят в состав внеклеточной структуры клетки. Эти белковые вещества имеют в своем составе активный атом цинка, поэтому они были отнесены к группе содержащих в своем составе цинк. Эту группу составляют примерно двадцать экземпляров MMP. Подавляющее количество представителей металлопротеиназ являются продуктами секреции клеток и находятся в форме неактивного фермента. В связи с этим в физиологически нормальном состоянии данный белок находится в незначительном количестве. Однако, в том случае, если данный белок активизируется, то это приводит к протеолитической деструкции расположенных рядом клеток [5, 27, 63]. Активизация многих представителей MMP происходит за счет плазминов и активаторов плазминогенов, относящихся к урокиназному типу [5, 27]. Имеются данные, что некоторые представители этого семейства способны к взаимной активизации. В условиях физиологической нормы в организме имеются белковые молекулы, функция которых направлена на осуществление биологического механизма по ограничению процесса белкового гидролиза, который происходит с помощью активных MMP. Данные белки имеют небольшие размеры и обладают способностью к формированию определенных комплексов с представителями MMP [5].

Одним из основных свойств раковой клетки является ее способность к инвазии и распространению метастаз. Для осуществления этих процессов необходимо одно из главных условий – это разрушение базальной мембраны клетки. Для достижения этой цели некоторые злокачественные опухоли способны местно увеличивать уровень MMP, а также уровень ферментов, способных разрушать белковый матрикс. Установление тех ферментов,

которые способны разрушать коллагены, входящие в состав базальной мембраны клетки, дало возможность идентифицировать подтип металлопротеиназы второго типа (ММР-2), который получил название коллагеноза IV типа [36, 55]. Изучение способности раковой клетки к инвазивному росту проводилось в условиях эксперимента. Для этого была создана специальная камера, которая разделялась на две половины с помощью мембраны, которую покрывали белками из внеклеточного матрикса. Верхняя половина камеры была засеяна атипичными и типичными клетками, с тем условием, что если они способны вызывать деградацию белков матрицы, они могли попадать в камеру, которая располагалась внизу. В качестве атипичных клеток были выбраны фибросаркомные клетки, относящиеся к линии НТ 1080. Злокачественность этих клеток была усилена путем добавления к ним активизированной формы ММР-2 и снижением количества тканевого ингибитора металлопротеиназы (ТИМР). Соблюдение этого условия должно было подчеркнуть важное значение ММР-2 в процессе инвазивного роста раковой клетки [3]. Эксперимент, проводимый *in vitro*, подкрепляли экспериментом в условиях *in vivo*. Это объяснялось тем, что в опухолевых клетках, представленных линией УСТ-2, определялось более выраженное проявление гена, вырабатывающего ММР-2, а в клеточной линии УСТ-1 были атравматичные клетки [60]. При этом потенциал к метастазированию у клеток линии МУУ3L увеличивался за счет трансформации генома ММР-2. При этом клеткам, которые обладали высокими свойствами к метастазированию и относились к линии LMC19, был внедрен ген, способствующий выработке ТИМР-2, что должно было снизить способность к метастазированию данных клеток [25]. В результате проведенного эксперимента было доказано, что клетки, имеющие в своем составе увеличенное количество ММР-2, обладают повышенной способностью как к инвазивному росту, так и к метастазированию, в отличие от клеток, которые имели в своем составе повышенный уровень ТИМР-2 [11, 15]. Исходя из полученных данных, можно

утверждать, что обеспечение инвазивного роста опухолевой клетки обусловлено повышенной продукцией MMP-2 [11, 15, 26].

Другой представитель семейства металлопротеиназ – MMP-9 или желатиназа В. Данный белок способствует растворению стромальных элементов клетки, что проделывает туннель новым сосудам. Оценка этого фермента в процессе образования новых сосудов была доказана экспериментально на мышах. Экспериментальным животным с применением генной технологии удалялся ген, который отвечал за выработку этого фермента. Уменьшение количества MMP-9 приводило к существенному снижению процесса образования сосудов, которое удалось ликвидировать с помощью добавления MMP-9 [6]. Немаловажная роль отводится этому ферменту в процессе ангиогенеза при раковой патологии. Согласно данным, представленным различными исследователями, у пациентов, страдающих различными опухолями, было выявлено значительное повышение количества данного фермента как в крови, так и в тканях [6, 15, 23]. Исходя из этого, можно сделать заключение, что фермент MMP-9 участвует в опухолевом росте и обеспечивает ангиогенез раковой клетки [61].

Ферменты, относящиеся к семейству металлопротеиназ, разделяются на подсемейства. Это разделение обусловлено несколькими факторами: 1) структурно-функциональные особенности; 2) субстратная специфичность. Эти подгруппы включают в себя основные коллагенозы с широким спектром действия – MMP-1, MMP-8 и MMP-13. Ферменты, расщепляющие коллаген IV типа – MMP-2, MMP-9. Подгруппа стромелизинов – MMP-3, MMP-10. Металлопротеиназы матрилизинной подгруппы – MMP-7, MMP-26, а также ферменты, отнесенные к мембранному типу [47, 48].

Регулировка активности металлопротеиназ осуществляется с помощью эндогенного тканевого ингибитора (TIMP). Данный ингибитор соединяется с участками, которые содержат Zn, за счет этого образуются крепкие связи как с активными MMP, так и с теми проферментами, которые их секретируют, тем самым регулируя активность данных ферментов [44]. TIMP создает своего рода

семейство, в состав которого входят четыре белковых фермента, которые сходны по своему строению. При этом TIMP-1, TIMP-2 а также TIMP-4 изначально находятся в растворимой форме, а TIMP-3 находится в состоянии, связанном с белком. Данным ферментом индуцируются изменения в морфологическом строении клеток. Этот фермент ускоряет деление определенных видов клетки. Так, он принимает участие в созревании герминогенных клеток у представителей как мужского, так и женского пола. Структура данного вещества относится к высокоспецифическому, является активной по отношению к участкам MMP. Данный фермент является ингибитором всего спектра MMP.

Значение металлопротеиназ в процессе роста и распространении метастаз было впервые описано рядом иностранных ученых, которые обнаружили и описали разрушение коллагена IV типа и его значение в процессах инвазивного роста и распространении метастаз. При этом они установили, что этот процесс обуславливается в основном активностью протеолитических ферментов, которые расположены в MMP-2 или MMP-9 [39]. Изначально было высказано предположение, что выработка MMP осуществляется самими опухолевыми клетками, тогда как клетки стромы ускоряют образование MMP опухолью. Однако дальнейшие исследования показали, что клетки стромы могут самостоятельно вырабатывать этот фермент, причем они вырабатывают его в большем количестве, чем сама опухоль [25, 36]. Принято считать, что в ответ на опухолевый процесс многие клетки, в том числе те, которые относятся к соединительно-тканым и воспалительным, выделяют MMP. Вместе с тем, имеются исключения [18]. В условиях эксперимента был доказан тот факт, что прогрессия, метастазирование и ангиогенез повышают экспрессию MMP как клетками самой опухоли, так и клетками стромы [19, 42]. В настоящее время разные представители этих ферментов рассматривают как биологические маркеры, показывающие прогноз и лекарственную чувствительность. Это объясняется тем, что увеличение опухолевой массы закономерно приводит к увеличению показателей MMP и TIMP [7, 15–17, 29, 30, 32, 50, 51]. Кроме того,

применение ингибитора ММР как природного, так и синтетического производства может быть использовано в качестве лечения злокачественных опухолей [43, 53]. Согласно полученным клиническим исследованиям, было отмечено, что увеличение показателя ММР в кровеносном русле больного с онкологией может коррелироваться с прогрессированием онкологического процесса и распространенностью метастаз, что позволяет применять этот показатель в качестве предиктора при неблагоприятном течении заболевания [10, 22, 35, 43]. Еще одной важной системой, которая регулирует процессы инвазивного роста и образование метастаз, служит каскадная реакция, направленная на активацию плазминогена [11]. В данной цепной реакции, которая приводит к нарушению клетки, основная роль отводится активатору плазмоурокиназы (uPA). Помимо него значительное место отводится рецептору uPA, который расположен в клетке. Именно с ним связывается плазмоурокиназа, что приводит к активации плазминогена. Процесс создания плазмина регулируется механизмом, который представляет собой обратную связь, а в основе этого процесса лежит циклическая амплификация. Кроме вышеуказанного uPA в этом процессе принимает участие тканевый активатор (tPA). Вместе с тем действие этого вещества в процессе опухолеобразования может быть обратным, и он направлен на уничтожение атипичной клетки, тем самым происходит защита окружающей ткани. Активация как uPA, так и tPA зависит от активности двух белковых ингибиторов, которые входят в семейство серпина – PAI-1 и PAI-2. Данные вещества подавляют активность uPA и tPA. Считается, что вышеописанные белки в процессе опухолевого роста играют разную роль. Так, белок PAI-1 способен защитить атипичную клетку от процесса самоуничтожения, при этом белок PAI-2 вызывает процесс торможения, протекающий в клетке.

Основная функция матриксных металлопротеиназ, относящихся к группе белков, содержащих Zn, направлена на белковый обмен внутри клетки. Металлопротеиназы участвуют во многих нормально протекающих процессах, например, морфогенезе, процессе резорбции ремоделирования ткани,

миграции, адгезии, процессах клеточной дифференцировки и пролиферации. Помимо физиологических процессов, ММР участвуют в процессах, возникающих при различных патологиях, особенно при онкологическом процессе [13]. Данные ферменты образуются многими клетками, к ним относятся фибробласты, эпителиальные клетки, фагоциты, лимфоциты, а также онкогенно-трансформированные клетки [20].

На сегодняшний день имеется описание больше двадцати ферментных веществ, которые входят в это семейство. Принято разделять эти ферменты на основные пять групп. В основе этой классификации лежат первичная структура фермента, субстратная специфичность и клеточная локализация. На основании этих признаков все ферменты подразделяют на подсемейства коллагеноз, желатиноз, стромелизин, матрилизин, а также мембраносвязанных металлопротеиназ. Вместе с тем, имеется ряд ферментов из этой группы, которые были обнаружены в последнее время и являются не до конца изученными. Вследствие этого они не были включены в известные подсемейства и были выделены в подсемейство, которое получило название «другие ферменты» [3, 23]. В составе всех известных ММР имеется активный центр, в который входит ион цинка. Кроме того, для устойчивого состояния молекулы она нуждается в ионах  $Ca^{2+}$ . В молекуле практически всех металлопротеиназ имеется определенное количество разных доменов с определенными функциями, которые заключаются в секреции, специфичности и катализе. Синтезированные металлопротеиназы имеют вид профермента, как правило, сначала они не являются активными и находятся в латентной форме. Для активации требуется участие множеств протеаз, которые расположены за пределами клеток, а также на поверхности клетки [3].

Исходя из представленных данных можно сделать заключение, что изучение взаимодействий, взаимосвязей и конечных продуктов, которые образуются при воздействии ММР и TIMP, возможно рассматривать в качестве прогностических факторов. Все это может послужить для получения и более



качественного использования различных ММР, которые будут более специфичными для каждой конкретной опухоли.

#### **1.4. Применение лазерной и фотодинамической терапии при злокачественных опухолях кожи**

Одно из новых направлений лечения злокачественных заболеваний кожи обусловлено широким внедрением лазерного излучения. К настоящему времени выделяют несколько направлений, которые связаны с воздействием лазерного излучения на злокачественную ткань. К первому можно отнести применение высокой энергетики, которая образуется при лазерном излучении, и тем самым вызывает деструкцию опухоли. Второе направление связано с фотохимическим воздействием данного излучения на злокачественную опухоль [28, 30, 167]. По данным, представленным в литературе, для лечения злокачественных опухолей кожи в настоящее время используются различные лазеры, главным отличием которых является активное вещество. Согласно этой классификации принято различать лазеры, которые работают на твердом топливе, газе и жидкостях, а также на полупроводниках [168, 171]. Другая классификация подразделяет все лазеры в соответствии с длиной излучаемой волной. В соответствии с этой классификацией выделяют лазеры, которые находятся в невидимом спектре (ультрафиолетовый и инфракрасный спектр), работающие в видимом свете. Помимо этого, лазерные установки могут работать в различных режимах генерации, например, в импульсном или непрерывном [225]. В целом, излучение, создаваемое лазером, относится к электромагнитному. Необходимо отметить, что такое излучение можно считать уникальным, так как аналогов данного излучения в природе не существует. Источником лазерного излучения являются генераторы, принцип работы которых основан на квантовом излучении, которые образуют и усиливают электромагнитные волны. Отличительной чертой данного излучения является то, что оно имеет монохроматичность, когерентность, поляризованность и изотопность [154, 172]. Как было доказано экспериментально и клинически,

эффект от воздействия лазерного излучения напрямую зависит от ряда параметров: длина, с которой излучается волна; плотность, с которой излучается лучевой поток; доза облучения, которая воздействует на тканевую структуру [217, 219]. Полученная доза напрямую зависит от концентрации, затрачиваемой на единицу плотности образующегося светового пятна, она выражается в Дж/см<sup>2</sup>. Непосредственно данный показатель представляет основное положение, которое используется в медицинской практике, где используется лазерное излучение [125, 133]. Плотность энергетического потока в пределах 4–100 Дж/см<sup>2</sup> создает предпосылки для бидепрессии, которая возникает вследствие частичного разрушения клеток. Повышение температурной реакции в зоне, на которую воздействует лазерное излучение, составляет 40–50 °С, это, в свою очередь, приводит к дополнительной терморегуляции клетки. Дальнейшее увеличение дозы приводит к биодеструкции и обугливанию тканей, которая возникает при 400 Дж/см<sup>2</sup> [218]. Именно с этим явлением связано применение данного вида излучения для удаления злокачественных опухолей кожи. В настоящее время в онкологической практике стали широко применяться деструкция опухолевой ткани или фотокоагуляция в сочетании с интерстициальной лазерной гипертермией опухоли (Laser induced thermotherapy) [231]. Основу фотокоагуляции с помощью интерстициальной гипертермии составляет использование лазера с высокой мощностью, которая подается в контактном режиме. Опухолевые клетки активно поглощают свет, что приводит к гипертермии, а в дальнейшем – к разрушению клеток [162]. Помимо этого, развившаяся гипертермия, вызванная лазерным излучением, способствует повреждению сосудов, питающих опухоль, вызывая гипоксию ткани. Это, в свою очередь, способствует синхронизации митотического цикла и улучшает чувствительность злокачественной опухоли к воздействию рентгеновских лучей и цитостатиков [158]. Другим, активно развивающимся направлением в лечении злокачественных образований кожи, является применение низкоинтенсивного лазерного излучения в сочетании с фотодинамической

терапией (ФДТ). Механизм воздействия ФДТ в сочетании с низкоинтенсивным лазерным излучением связан со способностью атипичных клеток аккумулировать некоторые вещества, которые получили название «фотосенсибилизаторы». После введения данных веществ опухолевую ткань облучают лазерным излучением, диапазон которого находится в пределах от 400 до 700 нм, именно в этом диапазоне происходит поглощение. В результате данного процесса возникает фотохимическая реакция [36, 58]. Как результат – освобождается молекулярный фотосенсибилизатор, который запускает процесс переноса молекул, сопровождающийся выделением энергии. Помимо этого, происходит выделение молекулярного кислорода и некоторого количества веществ, относящихся к биологически активным. Полученные в результате процесса вещества могут вступать во взаимодействие с жизненно важными структурами клеток. Это приводит к запуску воспалительной реакции, процессов апоптоза и некроза атипичных клеток. Все это способствует разрушению эндотелиальной выстилки сосудов, что, в свою очередь, индуцирует нарушение микроциркуляции, приводит к тромбообразованию и, в конечном итоге, деструкции ткани [202, 225]. За счет возникновения воспаления происходит стимуляция пролиферации макрофагальных и лимфоидных клеток, что вызывает увеличение их функциональной активности и способствует активизации местного противоопухолевого иммунитета [180].

Применение фотодинамической терапии можно смело отнести к существенно новой стратегии, направленной на лечение раковой опухоли. Данная терапия основана на осуществлении дефекта опухолевой клетки за счет фотохимической реакции [17, 81, 133, 153]. Основу данного метода терапии составляет развитие бинарного или двухкомпонентного метода. Результативность данного эффекта объясняется развитием определенных реакций, происходящих в атипичной клетке за счет фотохимической и фотобиологической реакции, что приводит к необратимым повреждениям этих клеток. ФДТ предусматривает использование двух составных частей. Первая часть компонента ФДТ состоит из туморотропного фотосенсибилизатора, а

вторая представлена световым воздействием. Механизм воздействия данной терапии на опухолевую клетку можно представить следующим образом: локальное облучение опухолевой массы световой волной, длина которой заранее определена и соответствует максимальному поглощению фотосенсибилизатора, приводит к развитию фотохимической реакции в клетке. Данный процесс приводит к фотохимической реакции, в результате которой образуются высокоактивные биологические окислители, представителями которых является синглетный кислород, а также ряда других свободнорадикальных веществ. Данные вещества оказывают общетоксическое действие на опухолевую массу, вызывая ее гибель.

Опыт последних лет показал, что методика ФДТ в сочетании с различными фотосенсибилизаторами может быть с успехом использована при лечении различных злокачественных опухолей, поражающих кожу, язык, слизистую ротовой полости, гортань, легкие, мочевой пузырь, органы желудочно-кишечного тракта [21, 114]. Можно смело утверждать, что применение ФДТ имеет ряд преимуществ по сравнению с традиционными методами терапии рака. К таким преимуществам можно отнести малую инвазивность данного метода, при этом он высоко избирателен в отношении опухоли. Препараты, которые вводятся при этой терапии, имеют низкую токсичность, что обуславливает отсутствие рисков развития осложнений как со стороны местной ткани, так и со стороны общесистемных поражений. Другим неоспоримым преимуществом данного метода лечения является тот факт, что есть возможность использовать его в качестве монотерапии или сочетать с различными методами лечения раковой опухоли, такими как хирургические, лучевые и химиотерапевтические, это подтверждается данными, представленными в литературе. По данным этих же источников применение ФДТ в комплексном лечении рака улучшает результаты как радикальной, так и паллиативной терапии больных, страдающих раком различной локализации. В этих случаях используемое лекарственное вещество представляет из себя препарат, который способствует активному фотосенсибилизированию

различных реактивных видов биологически активных веществ, образующихся из  $O_2$ . В результате они вступают в реакцию с мембраной клетки и за счет ее повреждения приводят к уничтожению раковой клетки.

Проведенный анализ литературы позволяет утверждать, что идея применения фотосенсибилизаторов для лечения раковой опухоли прошла в своем развитии долгий и трудный путь. Основы, которые составили формирование концепции этого вида лечения, уходят своими корнями в начало XX века, а именно в 1900 год, когда студент медицинского факультета Оскар Рааба, который в лабораторных условиях изучал фармакологическое действие некоторых красителей в низкой концентрации, установил, что для фармацевтического воздействия этих веществ требуется кислород [139, 196].

Появление первых сообщений, связанных с фотодинамической терапией рака, было связано с открытием эффекта, который получил название «фотодинамическое влияние» [108, 196]. Данная реакция связана с прямым взаимодействием сенсибилизатора, который возбуждается под воздействием света, с основой, на которую направлено это воздействие. В результате данной реакции образуются переходные радикалы, которые в дальнейшем взаимодействуют с  $O_2$ . В результате поглощения светового кванта молекулярный фотосенсибилизатор приходит в возбужденное состояние. В дальнейшем реакция может пойти по двум путям. В первом случае фотосенсибилизатор совершает возврат в исходную форму и излучает световой квант, что получило название флуоресценции. Во втором случае фотосенсибилизатор в триплетной форме взаимодействует с биологически активными молекулами. В этом случае фотосенсибилизатор принимает у этих молекул водородные электроны или атомы, что приводит к созданию свободных радикалов, которые вызывают процесс окисления. Данная реакция по своей сути является фотоиницированной аутооксидацией [120]. В этом случае триплетный фотосенсибилизатор отдает свою энергию, которая переносится на  $O_2$ , находящийся в молекулярном состоянии. В результате этой реакции образуется синглетная форма  $O_2$ . Такие формы взаимодействия с

кислородом к настоящему времени изучены довольно хорошо [189]. Синглетная форма  $O_2$  в биологической системе существует короткое время, не превышающее 0,04 микросекунды. Данным фактором объясняется тот факт, что атом кислорода имеет малый радиус своего воздействия, который не превышает 0,02 мкм. Несмотря на это, данное вещество быстро вступает в реакцию с различными компонентами, являющимися составной частью клеточной мембраны [190, 233]. Именно этим фактором объясняется тот факт, что именно биологическая мембрана клетки является основной мишенью, и ее повреждение под воздействием фотодинамической терапии приводит к смерти клетки [196]. Накопленный в результате проведенного анализа достоинств и слабых сторон фотосенсибилизирующих веществ, отнесенных к первому поколению лекарств, опыт позволил определить постулат, на основании которого были определены основные качества, которые необходимы в создании так называемого оптимального фотосенсибилизатора. Такой препарат должен обладать следующими свойствами:

1. Иметь низкую или нулевую токсичность.
2. Обладать высокой селективной способностью к накоплению в опухолевой ткани и иметь способность к быстрому выведению из органов и тканей при окончании курса лечения.
3. Препарат должен представлять из себя простое вещество и иметь постоянный состав.
4. Желательным условием является высокий уровень триплетного квантового выхода и хорошо выраженный перенос энергии для создания синглетного  $O_2$ .
5. Используемое вещество должно обладать максимальной абсорпцией в той области света, которая отнесена к красному спектру. Это обусловлено тем, что именно в этой области ткани имеют наибольшую «прозрачность» [91, 194, 225,].

Не вызывает сомнения факт, что использование такого вещества, как фотосенсибилизатор, в клинической практике требует определения

терапевтической схемы и разработки протокола лечения, который должен быть оптимальным. Для достижения этой цели необходимо иметь знания, включающие в себя информацию не только о тканевых и клеточных местах воздействия данного препарата, но и о механизмах воздействия, которые могут повлиять на основное звено, и вызывать фотодеструкцию злокачественной клетки. Исходя из современных представлений, подключение одного из механизмов, связанных с реализацией гибели раковой клетки, обусловленной применением этого метода лечения, связано с рядом факторов, которые обусловлены, в первую очередь, способностью к накоплению этого вещества в тканевой массе, а также действенностью самого лекарства [81, 133, 157]. В реализации противоопухолевого препарата играет большую роль его способность накапливаться в определенной тканевой структуре, а также фармакокинетические особенности [196, 233]. Немаловажное значение имеет тропность фотосенсибилизатора к опухолевой ткани, что обуславливает более длительную задержку этого вещества именно в поражённой ткани и наиболее быстрое выведение из здоровой ткани. Такая способность к избирательному накоплению в тканях злокачественной опухоли сенсбилизатора до конца не изучена. По некоторым предположениям это может быть обусловлено некоторыми физиологическими особенностями раковой опухоли [193]. Доказан тот факт, что опухолевый ангиогенез приводит к неполноценному формированию некоторых аберрантных сосудов, которые являются неполноценными как в своей структуре, так и в функциональности. Все это приводит к уникальным физиологическим особенностям течения ракового процесса в коже. Так, в результате патофизиологического воздействия раковой клетки, происходит снижение уровня концентрации  $O_2$ , что приводит к уменьшению внеклеточного рН, уменьшению показателя глюкозы, повышению уровня лактата. Сама строма злокачественной опухоли носит характер аномалии, что приводит к образованию обширных интерстициальных пространств, отсутствию плотных стенок сосудов и большому синтезу коллагеновых волокон [196, 218]. Кроме того, раковая клетка вырабатывает

липиды, которые имеют повышенное сходство с липофильными препаратами [135]. Все эти факторы могут создавать хорошие условия для задержки в них фотосенсибилизатора. Помимо этого, благоприятным фактором для накопления данного вещества в патологически измененных клетках является тот факт, что в них содержится большое количество липопротеинов, имеющих низкую плотность, а именно с ними и взаимодействует фотосенсибилизатор [109, 228, 233]. По имеющимся данным, определенные подтипы злокачественных опухолей могут экспрессировать значительную массу рецепторов мембран, связывающих данный вид липопротеинов. В результате комплексы, состоящие из липопротеинов и фотосенсибилизаторов, встраиваются в цитоплазматическую мембрану клетки, затем с помощью эндоцитоза проникают в цитоплазму клетки, а в дальнейшем локализуются в мембране митохондрии, лизосомы, аппарата Гольджи и в ядре [72, 194, 217]. Возможно, что именно такой механизм лежит в основе индукции повреждения опухолевой клетки с помощью ФДТ. В качестве примера можно привести тот факт, что те сенсibilизаторы, которые транспортируют тяжелые белки альбуминового ряда, приводят к повреждению стенки сосудов, а сенсibilизаторы, транспортируемые белками с меньшей молекулярной массой, приводят к формированию некроза и апоптоза [192]. Одной из причин, не позволявших в течение длительного времени установить точный механизм уничтожения клетки в результате воздействия ФТД, было наличие многих мишеней, которые находятся как в самой клетке, так и в субклеточном пространстве. Разработка и внедрение методов с использованием современных разработок в области биохимии и молекулярной технологии позволили определить те клеточные линии, которые более чувствительны к воздействию ФДТ, и описать механизмы, которые происходят в ткани после воздействия фотосенсибилизатора [197].

Один из таких механизмов связан с тем, что при воздействии данного вещества гибель клетки происходит в результате действия лизосом и митохондрий [114, 115]. В результате воздействия ФДТ в клетке запускается



целая совокупность различных процессов, которые носят сложный характер [167, 233]. Помимо вовлечения лизосом и митохондрий, мишенями становятся и другие составляющие клетки. При этом каждый клеточный элемент разрушается с помощью определенного сенсibilизатора. Например, лизосомы лизируются под воздействием лизилхлорина, мембраны – под воздействием монокатионного порфирина, а митохондрия – под воздействием порфиринового мономера [111, 196]. Можно предположить, что накапливающийся в митохондриях сенсibilизатор приводит к индукции апоптоза, а препарат, который накапливается в мембране, способствует развитию некроза под воздействием световых волн [219]. Скопление лекарственного вещества в жидком содержимом клетки – цитозеле – приводит к повреждению белков, из которых состоят микротрубочки – тубулина [194], это приводит к тому, что клетки накапливаются в митотической фазе и гибнут [234].

Принято считать, что механизм, который способствует избирательному разрушению опухоли под воздействием ФДТ, связан с четырьмя основными факторами:

- 1) смертью непосредственно клеток опухоли;
- 2) разрушением микроциркуляции опухолевой ткани;
- 3) развитием воспаления;
- 4) наличием иммунного ответа.

Безусловно, что полноценное уничтожение самой опухоли, а также длительное сдерживание ее роста возможны только при сочетании вышеперечисленных факторов [116]. Не вызывает сомнения тот факт, что одним из показателей, который является объективным противоопухолевым свойством ФДТ *in vivo*, служит выживаемость раковой клетки *in vitro*, что подтверждается анализированием колоний клеток. Так, в результате выполненных исследований, проведенных на лабораторных животных, которым в качестве ФДТ вводились различные фотосенсibilизаторы, было

установлено, что данный метод приводит к снижению общего количества раковых клеток, однако не уничтожает их полностью [94, 117, 121].

Применения ФДТ является одним из перспективных методов в дерматологии. Это объясняется тем, что кожа является наиболее доступной в плане применения лазера, что создало условие для включения данного метода в стандарт лечения. Согласно данным литературы, имеются публикации, которые посвящены применению этого вида терапии для терапевтического лечения опухолей, которые исходят из кожи [75, 128]. Хорошие результаты такого лечения злокачественных опухолей кожного покрова подтверждены публикациями [125, 218]. Согласно результатам, представленным этими исследователями, применение ФДТ привело к положительному результату в 100 % наблюдений. Конечно, полученные результаты не привели к полной деструкции раковой опухоли у 100 % пациентов. Так, согласно представленным данным, у подавляющего большинства пролеченных – 66,3 %, было зарегистрировано полное разрушение злокачественной опухоли, а у 33,7 % произошло частичное разрушение опухоли. При этом применение данного метода лечения имело ряд преимуществ: лечение хорошо переносилось, для проведения такой терапии не требовалась госпитализация пациентов в стационар, они лечились в амбулаторных условиях. К бесспорным преимуществам ФДТ следует отнести такой факт, что этот вид лечения эффективно действует при развитии рецидива в результате других видов лечения, а также не приводит к развитию косметического дефекта.

Для лечения онкологической патологии кожных покровов в настоящее время используются препараты, являющиеся производными аминокислотами, а также фотосенсибилизаторы хлоринового ряда [69, 133, 157]. Обоснованием для применения фотодинамической терапии в лечении определенной формы злокачественного поражения кожи является совокупность ряда факторов, таких как большая доля излеченных, снижение летальных исходов. Немаловажным фактором для обоснования данного лечения является уменьшение денежных затрат при

проведении терапии. Можно предположить, что использование фотодинамики займет достойное место в тех сложных случаях, когда использование традиционных методов лечения не дает положительных результатов или приводит к значительным летальным исходам. К таким локализациям с самого начала была отнесена кожа. Приоритет данного вида лечения объясняется тем, что доставка света при этой локализации достаточно простая. Вместе с тем, необходимо отметить тот факт, что в начале использования ФДТ применение данного вида лечения имело серьезные ограничения. Это было связано с тем, что первые препараты, применяемые в качестве фотосенсибилизаторов, были производными гематопорфирина (HpD), и их применение приводило к высокому риску развития тяжелой формы чувствительности кожи.

Одним из перспективных направлений в онкологической практике, где ФДТ может проявиться с сильной стороны, является применение этого метода для лечения злокачественных опухолей кожных покровов. Механизмы действия фотодинамической терапии можно охарактеризовать как прямые, связанные с воздействием на уровне клетки, так и не прямые, которые могут быть связаны с воздействием на сосудистую сеть и стимуляцией иммунитета [117, 228, 232]. Изучение этих механизмов приведет к более эффективному применению данного метода в клинической практике, а также обоснованию для использования ФДТ с другими методами лечения. Кроме того, исследования в области фотодинамической терапии способствуют в решении таких проблем, которые связаны с управлением жизненным циклом и смертью клеток. Это связано с тем, что полученные в результате исследования этой проблемы знания относятся к фундаментальным. Считаем необходимым отметить такой факт, что в настоящее время нет достаточных и систематизированных знаний по изучению препаратов, относящихся ко второму поколению фотосенсибилизаторов, не закончены клинические исследования в полном объеме, что является серьезным препятствием в клиническом применении фотодинамической терапии и сужает знания о механизме клеточной гибели под воздействием этих препаратов. Этот факт приводит к созданию определенных

трудностей, которые затрудняют разработку оптимальных схем, направленных на лечебный эффект с применением любых фотосенсибилизаторов, которые доступны. Здесь следует выделить еще один немаловажный факт, который связан с финансированием данного проекта. Дело в том, что для того, чтобы можно было рассматривать ФДТ в качестве одного из ведущего метода лечения рака кожи, который является наиболее безопасным и эффективным, необходимо качественное финансирование всех направлений, связанных с ФДТ. Одним из перспективных методов данной терапии является возможность уничтожать различные пигментные образования кожи, а также те опухоли, которые располагаются в глубине ткани. При этом данный метод позволяет минимизировать курсы повторного лечения [49]. Это подтверждается тем фактом, что такой вид лечения был проведен большому количеству пациентов, которые уже насчитывают несколько тысяч. Существенным недостатком данных исследований можно считать тот факт, что для лечения злокачественных образований применялись разные препараты, что затрудняет проведение интерпретации полученных результатов. Однако, не смотря на это, с уверенностью можно утверждать, что использование ФДТ, имеет определенные преимущества, среди которых можно выделить отсутствие применения наркоза, низкий болевой синдром после проведения процедуры, что исключает использование наркотических анальгетиков, применение данной методики не приводит к возникновению кровотечения. Среди недостатков ФДТ можно выделить: обязательность в инсоляции. Можно выделить, что фотодинамическая терапия при лечении рака кожи имеет перспективы применения, вместе с тем, имеется множество нерешенных вопросов. Совокупность этих факторов приводит к затруднениям в разработке оптимальных схем, направленных на лечение с применением фотодинамической терапии.

Таким образом, представленный литературный обзор показывает, что злокачественное новообразование приводит к различным изменениям в системе гемостаза. При этом немаловажная роль в данном процессе отводится

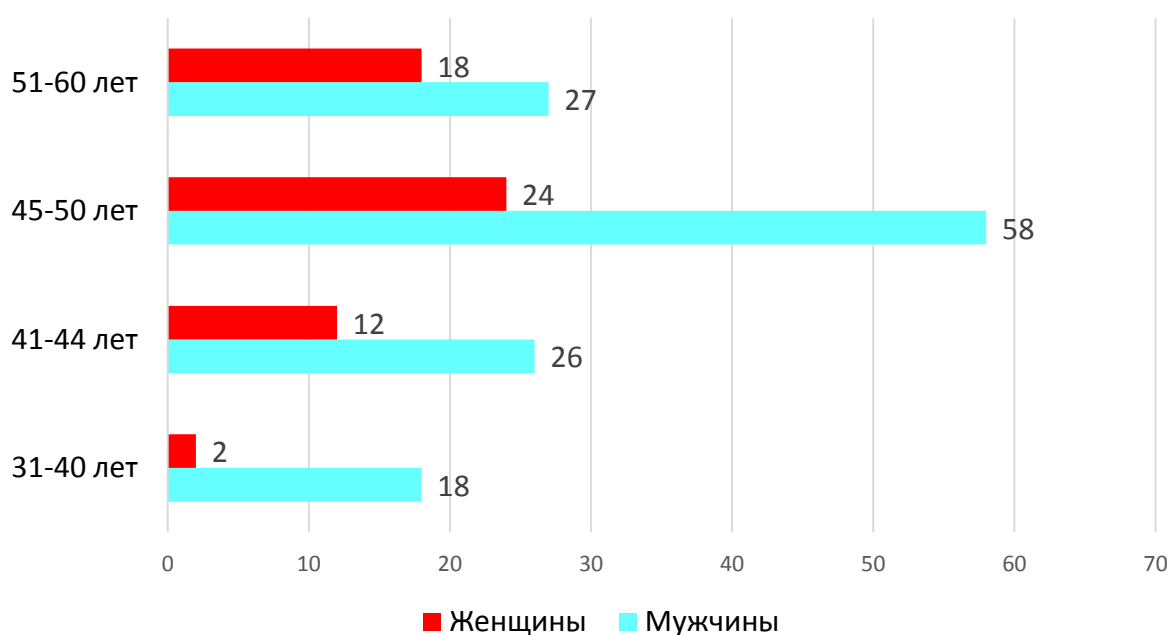
металлопротеиназам. Много нерешенных вопросов связано с применением ФДТ и лазеротерапии в лечении злокачественных опухолей. Считаем, что перспективным направлением в лечении плоскоклеточного рака кожи является комбинированная терапия.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 2.1. Общая характеристика групп

В работе выполнен анализ течения заболевания у 185 пациентов с ПКРК, находившихся на амбулаторном и стационарном лечении в лечебных учреждениях г. Энгельса и г. Саратова в период с 2015 по 2021 годы. Из общего количества пациентов представителей мужского пола было 129 (69,7 %) человек, а представителей женского пола – 56 (31,2 %). С учетом того факта, что в исследуемую группу вошли пациенты женского пола, имеющие фертильный возраст, то исследования в данной группе проводились с учетом менструального цикла, в середине цикла.

Разброс пациентов по половому признаку и возрасту показан на рисунке 2.1.



**Рисунок 2.1. – Возраст пациентов (в абсолютных цифрах)**

Как видно из данных, представленных на рисунке 1, чуть меньше половины от всех пациентов – 85 (45,9 %) составили мужчины, возраст которых был 50 и более лет, женщин того же возраста было 42 (22,7 %). Все пациенты, которые дали согласие на участие в исследовании, были разделены на три

группы. Первая группа (группа 1) – это пациенты в количестве 74 (40 %) человек, лечение которых осуществлялось комбинированным методом, который состоял из следующих этапов: ФДТ, лазерное облучение и широкое иссечение опухоли с применением внутривенного наркоза. Вторая группа (группа 2) была сформирована из 111 (60 %) человек, у которых лечение заключалось в виде иссечения ПКРК под внутривенным наркозом. Для контроля и сопоставления полученных лабораторных показателей была создана третья группа, которая состояла из относительно здоровых добровольцев без установленной онкологической патологии (группа 3). В данную группу вошли 17 человек, которые дали добровольное согласие на проведение исследования. Программа исследования представлена на рисунке 2.2.

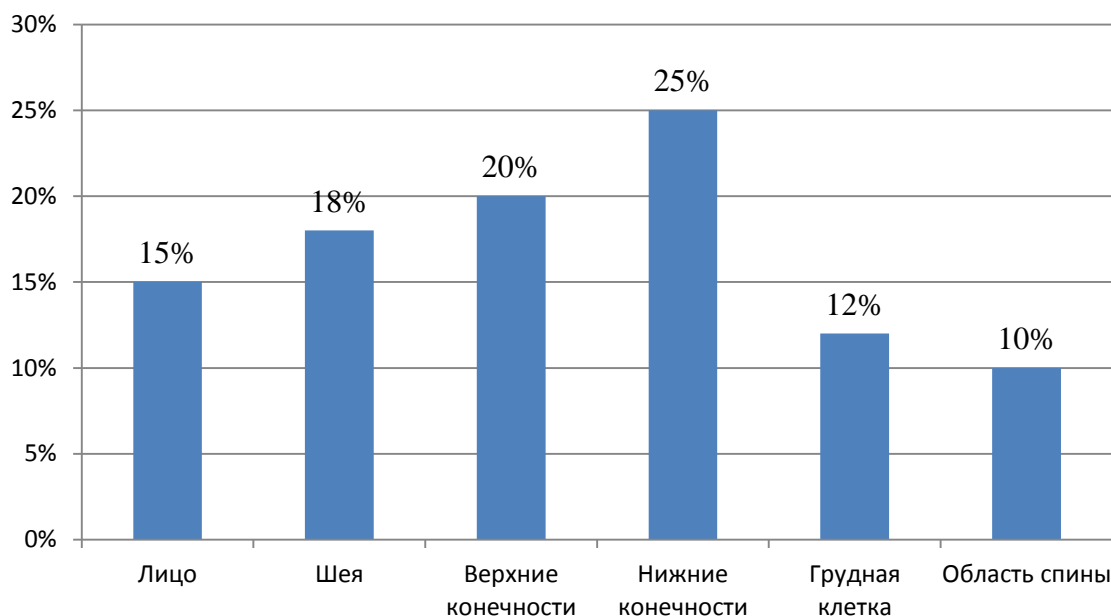


**Рисунок 2.2. – Программа исследования**

Распределение ПКРК в зависимости от части тела представлено на рисунке 2.3.

На основании проведенного анализа локализации данной патологии по анатомическим областям было установлено: в 25 % случаев опухоль

локализовалась в области нижних конечностей; в области лица злокачественное новообразование имело локализацию в 15 % наблюдений; в области различных отделов верхних конечностей развитие опухолевого образования было отмечено в 20 % наблюдений; в 18 % случаев локализация была в области шеи; в 12 % – в различных отделах груди и еще в 10% наблюдений занимала различные анатомические области спины (рисунок 2.3).



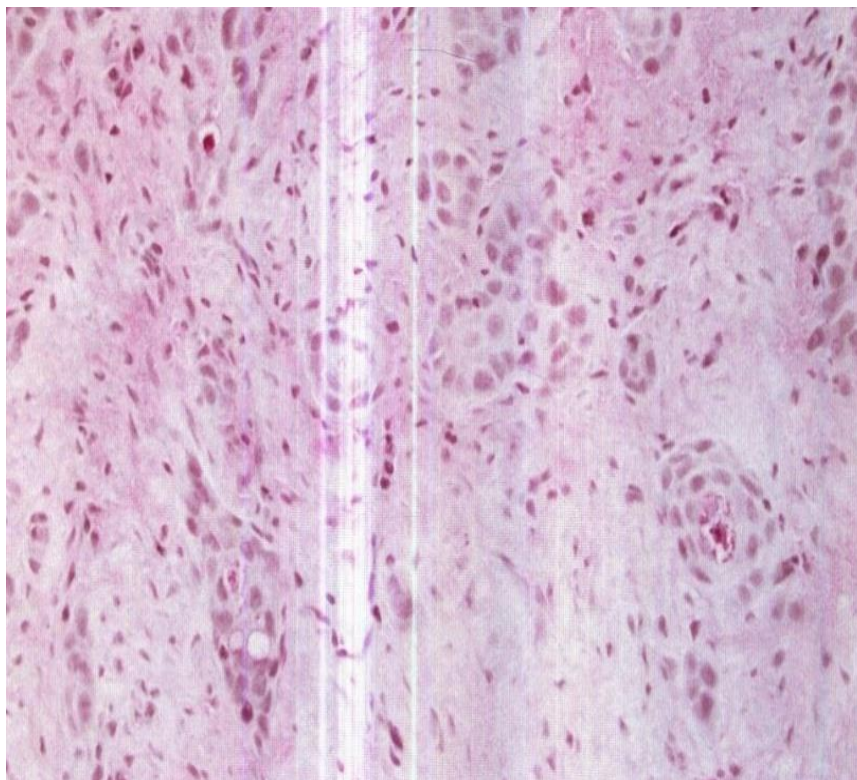
**Рисунок 2.3. – Распределение ПКРК в зависимости от части тела**

Диагноз ПКРК ставился на основе сбора анамнестических данных, жалоб, которые предъявляли пациенты, морфологических исследований опухолей. Для морфологического исследования проводилась биопсия опухолевой ткани, после получения результата устанавливался окончательный диагноз. В исследование включались пациенты с начальной стадией ПКРК, имеющие стадию T1-2N0M0, которые направлялись на лечение сразу после установления диагноза. Не включались пациенты с диссеминацией онкологического процесса, пациенты с установленными метастазами, как лимфогенными, так и гематогенными, а также те пациенты, которым была проведена лучевая и/или химиотерапия. Исключались пациенты, сопутствующая патология которых могла косвенно повлиять на исследуемые показатели, а также пациенты, имеющие



индивидуальную непереносимость препаратов или отказавшиеся дать согласие в исследовании. Пациенты, вошедшие в первую группу, имели стадию заболевания T1N0M0 в 25 (13,5 %) наблюдениях, а стадию T2N0M0 – в 49 (26,5 %) случаях. Во второй группе соответственно в 26 (14 %) и 85 (45,9 %) случаях.

На основании проведенных морфологических заключений было установлено, что при ПКРК в 16 % случаев была отмечена веретеноклеточная форма, в остальных 84 % была диагностирована акантолитическая форма (рисунок 2.4).



**Рисунок 2.4. – Акантолитическая форма ПКРК окр. г/э, ув. 100**

Проведенный анализ анамнестических данных позволил установить, что у пациентов основной группы в 26 % было отмечено воздействие профессиональных вредностей, генетическая предрасположенность обнаружена у 14 % обследованных, курение табака – 27 %, в 33 % наблюдений причину развития ПКРК установить не удалось. У пациентов группы сравнения профессиональные вредности были выявлены в 12 % наблюдений, курение – в

48 % наблюдений, возраст – в 28 % наблюдений, еще в 12 % установить причину развития данной патологии не удалось. У пациентов с ПКРК сопутствующая патология была выявлена у 98 (52,7 %) человек, из них у пациентов, которым не была выполнена ФДТ, она была выявлена у 43 (23,4 %) человек, в группе пациентов, которым были выполнены ФДТ и оперативное лечение – у 55 (29,7 %) человек. Количество пациентов и характер сопутствующей патологии представлены в таблице 2.1.

**Таблица 2.1. – Распределение пациентов с сопутствующей патологией**

Название сопутствующей патологии	Количество пациентов в группах	
	ПКРК без ФДТ (n = 111)	ПКРК с ФДТ (n = 74)
Ишемическая болезнь сердца (ИБС)	3 (1,6 %)	2 (1,1 %)
Артериальная гипертензия	2 (1,1 %)	2 (1,2 %)
Ожирение различной степени	23 (12,4 %)	18 (9,7 %)
Эрозивный гастрит	8 (4,3 %)	14 (7,6 %)
Хронический холецистит	7 (7,8 %)	12 (6,5 %)
Эрозивный гастрит	–	7 (7,8 %)
Всего	43 (23,2 %)	55 (29,7 %)

Лечение ПКРК в начальной стадии заболевания с применением ФДТ проводилось в несколько этапов. На первом этапе выполняли ФДТ до начала операции, в качестве фотосенсибилизатора применяли препарат Фотолон в дозе 1,0–2,0 мг/кг, внутривенно капельно. В соответствии с инструкцией препарата, после того, как была рассчитана необходимая дозировка, препарат добавляли в физиологический раствор, объем которого составлял 200 мл. Полученный раствор вводился при помощи капельной внутривенной инфузии, время введения занимало около 30 мин. Одновременно с проведением инфузионной терапии проводилось лазерное облучение крови. Для этой цели применялся излучатель криптонового лазера. В характеристику данного излучателя входили

следующие параметры: длина волны от 647 нм до 675 нм, мощность от 120 мВт/см<sup>2</sup> до 300 мВт/см<sup>2</sup>. Суммарная доза, которую получал пациент в результате применения лазерного облучения, составляла не менее 100 Дж/см<sup>2</sup>. После окончания инфузионной терапии проводили второй этап лечения: через 3–4 часа проводили сеанс локального облучения опухоли, для этого использовали лазерный аппарат «Латус» ( $\lambda$ –662 нм),  $E = 100$ –200–300–600 Дж/см<sup>2</sup>, в количестве 3 сеансов. Сеансы проводились ежедневно. Третий этап включал выполнение оперативного лечения. Операция пациентам этой группы была выполнена через 5 дней после окончания выполнения ФДТ. Такие сроки были обусловлены тем, что за данное время происходило накопление фотосенсибилизатора в ткани опухоли.

В связи с тем, что «золотым стандартом» лечения любой злокачественной опухоли является ее удаление, в нашем исследовании изучение лабораторных показателей было привязано к началу хирургического лечения.

Все исследования проводились после разъяснения цели и задач исследования и получения разрешения пациентов на участие в исследовании, что подтверждалось письменным согласием. План исследования был заслушан на локальном этическом комитете «Медицинского университета «Реавиз», где получил разрешение и одобрение.

## **2.2. Методы изучения показателей металлопротеиназ**

В процессе исследования осуществлялось определение уровня ингибитора металлопротеиназы-1 (TIMP-1), матричных металлопротеиназ-2, -7, -9 (MMPs-2, -7, -9) в кровяной сыворотке. Выбор этих показателей основывался на том, что им отводится большая роль в развитии и прогрессировании злокачественной опухоли. Уровень TIMP-1 определялся иммуноферментным методом с применением реактивов R&D Diagnostics Inc. (США). Данный метод определяет количественное содержание данного вещества в биологическом субстрате, в данном случае плазме крови, при помощи соединения этого вещества с антителами. Количественное определение MMPs-2; 7; 9 в кровяной

сыворотке проводилось с использованием сывороток «Human/Mouse/Rat (total)» фирмы Quantikine®, «R&D Systems», которые являются стандартными и предназначены для выполнения прямого иммуноферментного анализа. Согласно инструкции, для измерений использовался автоматический универсальный ридер ELX800 фирмы «Bio-Tek Instruments, Inc.» производства США, предназначенный для микропланшетов. Выбор данных показателей был определен тем, что по данным литературы доказано, что металлопротеиназы играют центральную роль в процессах опухолевой трансформации и метастазирования. Забор биологического материала (крови) производится однократно у пациентов без установленного диагноза.

### **2.3. Методы исследования системы гемостаза**

Система гемостаза изучалась с помощью лабораторных методов. Было проведено изучение показателей, характеризующих следующие звенья гемостаза: сосудисто-тромбоцитарное, коагуляционное, образование тромбиназы, проходящей как по внутреннему, так и по внешнему пути. О конечном этапе судили по образованию фибрина. Оценку коагуляционной способности крови проводили по исследованию величины времени свертывания нестабилизированной крови, силиконового времени свертывания крови, времени рекальцификации плазмы, тромбинового времени.

Время свертывания цельной крови (ВСК) установили с применением методики, предложенной Ли-Уайтом. С этой целью биологический материал (кровь) в сжатые временные промежутки собирался в три пробирки из силикона. Каждая пробирка содержала по одному миллилитру крови. После этого осуществлялся нагрев крови до 37 °С, пробирка наклонялась, в том случае, если при наклоне кровь переставала переливаться, считалось, что кровяной сгусток был сформирован.

Определение времени рекальцификации плазмы (ВРП). Определение данного теста основано на учете того временного промежутка, который потребуется для образования сгустка фибрина из плазмы крови, после того, как в

него были добавлены соли калия. Данный тест проводился следующим образом: пробирку, которая содержала раствор хлорида кальция или каолонин, помещали в водную баню, температура которой составляла 37 °С. После этого добавлялось 0,1 мл плазмы человека. Результат определялся с использованием секундомера, учитывалось время, которое ушло на то, чтобы образовался сгусток фибрина. Для исключения ошибки и получения более точных результатов этот тест повторяли 2–3 раза. Тест имеет преимущество по сравнению с определением времени свертывания крови, взятой из вены, что является наиболее точным, если есть изменения коагуляционной системы. Это объясняется тем, что при определении этого показателя в кровяной плазме отсутствуют форменные кровяные элементы. С помощью этого теста можно более точно выявить те звенья в системе гемостаза, которые являются проблемными.

Определение тромбинового времени (ТВ). Данный метод позволяет оценить то время, которое нужно для того, чтобы образовался тромбиновый сгусток в кровяной плазме, после того, как в плазму добавили тромбиновый раствор. Диагностическая ценность данного теста определяется тем, что он помогает определить скорость превращения фибриногена в фибрин, когда на него оказывает воздействие тромбин. Методика определения этого показателя заключалась в следующем: после внесения 0,1 мл контрольной плазмы в кювету коагулометра ее подогревали до 37 °С, подогрев длился в течение одной минуты. После этого туда же добавлялся 0,1 мл раствора тромбина, а затем регистрировалось время, затраченное на свертывание.

Оценку первой фазы свертывания крови осуществляли с помощью определения активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ).

Оценка величины протромбинового времени (ПТВ) и протромбинового индекса (ПТИ) использовалась для оценки второй фазы.

Оценка третьей фазы проводилась по определению количества фибриногена крови.

Фибриноген изучался с использованием метода, предложенного Клауссом, на полуавтоматическом программируемом двухканальном коагулометре, используемом для анализа показателей гемостаза АПГ2-02-П ЭМКО. В оснащение данного прибора входил двухстрочный матричный дисплей с подсветкой.

Определение активности антикоагуляции проводилось по результатам, полученным при определении активности АТ III.

Для установления самого мощного сосудосуживающего агента проводилось определение уровня эндотелина-1.

В качестве определения фактора, обеспечивающего адгезию тромбоцита к коллагену стенки сосуда, тем самым участвуя в сосудисто-тромбоцитарном гемостазе, был выбран фактор Виллебранда (vWF).

Фибринолитический комплекс тканевого активатора плазминогена – ингибитор плазминогена (tPA-PAI-1), который является фибринолитическим ферментом.

Маркеры тромбофилии определялись с помощью активности фактора VIIIa и резистентности фактора Va к активному протеину С.

Маркеры диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдрома) выявлялись путем установления количества D-димера и растворимого фибрин-мономерного комплекса (PMФК). Уровень D-димера определялся с помощью метода латекс-агглютинации, который проводился на аппаратах фирмы HUMAN, произведенных в Германии, и фирмы Roche (Швейцария).

Активность АТ III и АЧТВ определялась на автоматическом коагулометре ACL 200, фирмы Instrumentation Laboratory, производства США, с использованием наборов реагентов фирмы Roche, произведенных в Швейцарии.

Определение уровня эндотелина, vWF, tPA-PAI-1 осуществлялось на основе иммуноферментного анализа с помощью ИФАЕ1х 800, фирмы BIO-

TEKINSTRUMENTS, произведенной в США, и набора реагентов фирмы Bender Med Systems, произведенных в Германии.

Диагностические наборы фирмы «РЕНАМ», произведенные в Москве, были использованы для исследования патоплазмы с активностью фактора VIII и резистентного к активированному протеину С фактора V.

Кроме вышеописанных методик была использована тромбоэластометрия (ТЭМ).

#### **2.4. Исследование вязкостных свойств крови**

Вязкостные свойства крови изучались с использованием ротационного вискозиметра АКР-2. Были выбраны следующие скорости сдвига:  $200 \text{ с}^{-1}$ ,  $100 \text{ с}^{-1}$ ,  $150 \text{ с}^{-1}$ ,  $50 \text{ с}^{-1}$  и  $20 \text{ с}^{-1}$ , данные показатели отражают изменения вязкостных свойств крови как в крупных сосудах, так и в сосудах микроциркуляторного русла. Забор крови осуществлялся в условиях асептики из периферической вены в пробирку, куда собирали биологический материал, предварительно добавляли 3,8%-й раствор цитрата натрия в качестве антикоагулянта. Соотношение крови и антикоагулянта составляло 9 к 1. Время, затраченное на транспортировку крови и выполнение лабораторного исследования, составляло не больше 2,5 часов. Для того, чтобы избежать эффект сладжирования эритроцитов, измерение показателей вязкости крови осуществляли с высоких скоростей сдвига, равных  $200 \text{ с}^{-1}$  и  $150 \text{ с}^{-1}$ , а уже затем на низких –  $50 \text{ с}^{-1}$  и  $20 \text{ с}^{-1}$ . Как известно, кровь представляет собой неньютоновскую жидкость. Проведение измерений непосредственно в таком порядке от высоких скоростей к низким объясняется тем фактом, что в результате удавалось получить более точную и достоверную информацию о вязкостных свойствах крови в различных по калибрам сосудах. На более высоких скоростях – в крупных, относящихся к магистральным, а на низких – в мелких, относящихся к микроциркуляторному руслу.

Исследование вязкости крови проводилось в III этапа.

I этап данного исследования заключался в том, что биологический материал, который был взят для проведения исследования в объеме равном 0,85 мл, помещался в пластмассовую ячейку для проведения разогрева до 37 °С в течение пяти минут. Затем, после разогрева, в данную ячейку помещался металлический цилиндр, который входил в состав набора для проведения данного исследования. Здесь необходимо отметить тот факт, что согласно инструкции по использованию данного прибора, камера, в которой производилось изменение, не должна была содержать пузырьков воздуха, тем самым обеспечивая свободное, плавательное движение цилиндра от зазора к стенке ячейки.

II этап исследования заключался в расчете индекса деформации эритроцитов (ИДЭ) и индекса агрегации эритроцитов (ИАЭ). Расчет данных показателей производился на основании данных, полученных в результате первого этапа исследования. ИДЭ – показатель, который отражает способность красных кровяных телец создавать монетные столбики в виде линейного агрегата. Тогда, как ИАЭ отражает способность красных кровяных телец проникать через сосуды по диаметру равные самому эритроциту. Данные показатели рассчитывались с применением специальной, ранее разработанной формулы [43]. Для этого производилось деление полученного показателя при скорости 20 с<sup>-1</sup> на показатель, который получался при 100 с<sup>-1</sup> (ИАЭ). Для получения ИДЭ осуществлялось деление показателя при 100 с<sup>-1</sup> на показатель при 200 с<sup>-1</sup>.

III этап включал получение гематокритного показателя (ГП) и показателя эффективности доставки кислорода к тканям (ЭДКТ). Для определения данных параметров в кровь добавляли прямой антикоагулянт – гепарин для ее стабилизации, затем центрифугировали. После завершения центрифугирования определялся ГП. На основании этого параметра путем математического действия – деления на показатель вязкости крови при 200 с<sup>-1</sup> вычислялся показатель ЭДКТ. Данная методика была ранее разработана и нашла широкое применение [58].



У пациентов с ПКРК забор крови осуществлялся до начала оперативного лечения, на 1, 3, 5, 7 и 10-е сутки после выполненной операции. Кроме того, лабораторные исследования проводились в отдаленном послеоперационном периоде, который составил не менее 18 месяцев после выполненного оперативного лечения. Забор крови осуществлялся из периферической вены с соблюдением условий асептики.

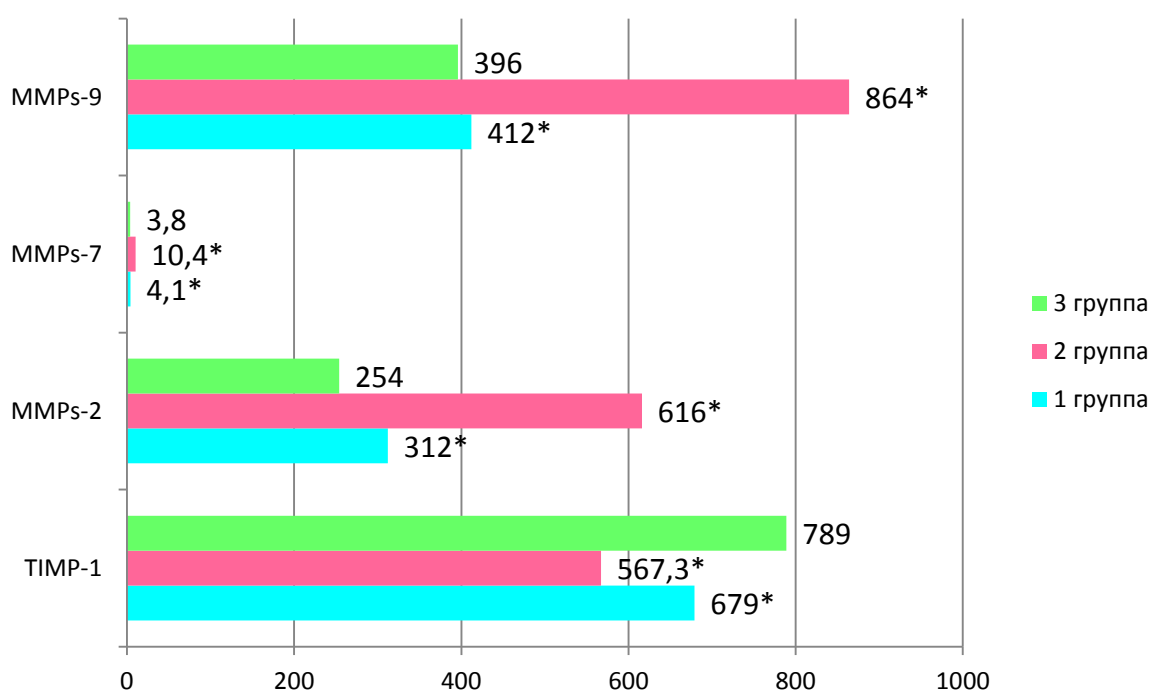
## **2.5. Статистическая обработка результатов**

Результаты, полученные в ходе исследования, подвергались математической обработке на персональном компьютере, имеющем пакет прикладных программ Statistica версии 6.0, а также Excel. Проверяли гипотезы о виде распределений (критерий Шапиро – Уилкса). Большинство наших данных не соответствуют закону нормального распределения, поэтому для сравнения значений использовался U-критерий Манна – Уитни, на основании которого рассчитывался Z-критерий и показатель достоверности  $p$ . Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Кроме того, рассчитывался коэффициент корреляции рангов Спирмена (R) и показатель его достоверности  $p$ .

### ГЛАВА 3. СОСТОЯНИЕ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ И НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМОСТАЗА ПРИ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ КОЖИ И ВОЗМОЖНОСТЬ ИХ КОРРЕКЦИИ

#### 3.1. Изменения показателей ингибитора металлопротеиназ-1, матричных металлопротеиназ у пациентов с плоскоклеточным раком кожи и возможность их коррекции

Доказано, что в развитии онкологического процесса, в том числе и при поражениях кожи, происходят изменения TIMP-1 и MMPs [65, 66, 80]. С целью уточнения характера изменения этих показателей были изучены параметры у всех 185 пациентов, принявших участие в исследовании до начала проведения лечения. Полученные в результате обследования данные представлены на рисунке 3.1.



**Рисунок 3.1. – Показатели ингибитора металлопротеиназ-1, матричных металлопротеиназ крови у пациентов с плоскоклеточным раком кожи до начала оперативного лечения (нг/мл).**

*Примечание:* \* – статистически достоверные величины при  $p < 0,05$

Из представленных на рисунке 3.1 данных можно сделать заключение, что применение комбинированной терапии перед выполнением оперативного лечения по поводу ПКРК приводит к статистически достоверному снижению количества TIMP-1, что закономерно приводит к увеличению количества MMPs-2, MMPs-7 и MMPs-9. Одновременно с этим в группе пациентов 2 отмечается значительное статистически достоверное снижение показателя TIMP-1 и, как следствие, увеличение всех показателей MMPs в сравнении как с результатами, полученными у пациентов группы 3, так и с результатами, полученными в группе пациентов группы 1. Из этого можно сделать заключение, что ПКРК приводит к изменениям в показателях TIMP-1 и MMPs-2, MMPs-7 и MMPs-9.

В соответствии с данными, которые представлены в таблице 2, к первым суткам после выполненного оперативного лечения у пациентов с ПКРК группы 1 происходило уменьшение TIMP-1 в крови, что приводило к увеличению MMPs. Данные изменения были статистически достоверными по сравнению как с данными, полученными в группе 3, так и данными в группе 2. При этом в группе пациентов, оперированных по поводу ПКРК, которые составили группу 2, динамики в исследуемых показателях выявлено не было, все показатели соответствовали данным, полученным до начала оперативного лечения.

К третьим суткам после выполненной операции лабораторные исследования показали, что у пациентов с ПКРК, которые вошли в группу 2, статистически достоверных изменений в полученных результатах не было, все показатели соответствовали данным, полученным на предыдущие сутки. Одновременно с этим у пациентов с ПКРК, которые составили группу 1, выявлено дальнейшее повышение количества TIMP-1. Увеличение этого показателя было статистически достоверным и достигло уровня, полученного у пациентов группы 3, что закономерно приводило к снижению MMPs-2, MMPs-7 и MMPs-9 (таблица 3.1).

**Таблица 3.1. – Показатели TIMP-1 и MMPs в сыворотке крови у пациентов с ПКРК в первые сутки после выполненной операции**

Исследуемые показатели крови, нг/мл	Результаты в группах		
	Группа 1 (n = 74)	Группа 2 (n = 111)	Группа 3 (n = 17)
TIMP-1	680 (657;684) p <sub>2</sub> = 0,038434 p <sub>3</sub> = 0,045457	436,4 (426,1;442,1) p <sub>1</sub> = 0,031868 p <sub>3</sub> = 0,025232	789 (771;793)
MMPs-2	315 (312;317) p <sub>2</sub> = 0,031868 p <sub>3</sub> = 0,045232	741 (738;743) p <sub>1</sub> = 0,011868 p <sub>3</sub> = 0,045232	254 (252;257)
MMPs-7	4,3 (4,1;4,5) p <sub>2</sub> = 0,041868 p <sub>3</sub> = 0,044523	12,3 (11,9;12,5) p <sub>1</sub> = 0,017868 p <sub>3</sub> = 0,045232	3,8 (3,6;4,0)
MMPs-9	414 (412;416) p <sub>2</sub> = 0,012868 p <sub>3</sub> = 0,056232	952 (950;952) p <sub>1</sub> = 0,035868 p <sub>3</sub> = 0,046432	396 (394;398)

*Примечание:* здесь и далее: данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха. Достоверности p<sub>1</sub>, p<sub>2</sub> приведены в соответствии с межгрупповыми сравнениями

**Таблица 3.2. – Показатели TIMP-1 и MMPs в сыворотке крови у пациентов с ПКРК на третьи сутки после выполненной операции**

Исследуемые показатели крови, нг/мл	Результаты в группах		
	Группа 1 (n = 74)	Группа 2 (n = 111)	Группа 3 (n = 17)
TIMP-1	787 (776;789) p <sub>2</sub> = 0,038434 p <sub>3</sub> = 0,655457	442,4 (440,1;443,6) p <sub>1</sub> = 0,016868 p <sub>3</sub> = 0,021233	789 (771;793)
MMPs-2	299 (296;301) p <sub>2</sub> = 0,023434 p <sub>3</sub> = 0,021457	741 (738;742) p <sub>1</sub> = 0,041468 p <sub>3</sub> = 0,012433	254 (252;257)
MMPs-7	4,2 (3,9;4,5) p <sub>2</sub> = 0,014534 p <sub>3</sub> = 0,022457	12,3 (11,2;13,4) p <sub>1</sub> = 0,037968 p <sub>3</sub> = 0,026233	3,8 (3,6;4,0)
MMPs-9	401 (398;403) p <sub>2</sub> = 0,038434 p <sub>3</sub> = 0,038457	952 (950;953) p <sub>1</sub> = 0,013468 p <sub>3</sub> = 0,057233	396 (394;398)

К пятым суткам после выполненного оперативного лечения у пациентов с ПКРК, которые вошли в группу 2, статистически достоверных изменений в лабораторных показателях не отмечалось. Одновременно с этим у пациентов с ПКРК, которые составили группу 1, был отмечен тот факт, что показатели MMPs-2, MMPs-7 и MMPs-9 статистически достоверно снижались и не отличались от данных, полученных в группе пациентов, составивших группу 3 (таблица 3.3).

**Таблица 3.3. – Показатели TIMP-1 и MMPs в сыворотке крови у пациентов с ПКРК на пятые сутки после выполненной операции**

Исследуемые показатели крови, нг/мл	Результаты в группах		
	Группа 1 (n = 74)	Группа 2 (n = 111)	Группа 3 (n = 17)
TIMP-1	783 (782;7840) $p_2 = 0,023434$ $p_3 = 0,017457$	441,3 (440,2;442,3) $p_1 = 0,021851$ $p_3 = 0,017237$	789 (771;793)
MMPs-2	249 (247;251) $p_2 = 0,041432$ $p_3 = 0,634451$	741 (739;742) $p_1 = 0,041862$ $p_3 = 0,023238$	254 (252;257)
MMPs-7	3,6 (3,4;3,8) $p_2 = 0,021432$ $p_3 = 0,634451$	12,3 (11,2;13,5) $p_1 = 0,021864$ $p_3 = 0,011236$	3,8 (3,6;4,0)
MMPs-9	391 (389;393) $p_2 = 0,023133$ $p_3 = 0,765455$	952 (950;954) $p_1 = 0,016821$ $p_3 = 0,028236$	396 (394;398)

Существенных изменений в исследуемых показателях в двух анализируемых группах на седьмые послеоперационные сутки отмечено не было. Полученные показатели статистически достоверно не отличались от тех результатов, которые были получены при исследованиях, проведенных к пятым суткам после выполненной операции.

Результаты лабораторных исследований показывают, что к десятым суткам после выполнения оперативного лечения у пациентов, которые составили группу 1, статистически достоверных перемен не получено. В группе пациентов с ПКРК, вошедших в группу 2, отмечалось увеличение показателя TIMP-1, как следствие уменьшение MMPs-2, MMPs-7, MMPs-9. Однако они оставались статистически достоверно повышенными по сравнению с данными, полученными как у пациентов группы 1, так и у пациентов, составивших группу 3. Полученные данные стали соответствовать результатам, установленным до начала оперативного лечения (таблица 3.4).

**Таблица 3.4. – Показатели TIMP-1 и MMPs в сыворотке крови у пациентов с ПКРК на десятые сутки после выполненной операции**

Исследуемые показатели крови, нг/мл	Результаты в группах		
	Группа 1 (n = 74)	Группа 2 (n = 111)	Группа 3 (n = 17)
TIMP-1	785 (784;787) p <sub>2</sub> = 0,038312 p <sub>3</sub> = 0,634451	345,1 (344,7;446,3) p <sub>1</sub> = 0,048432 p <sub>3</sub> = 0,012411	789 (771;793)
MMPs-2	248 (247;250) p <sub>2</sub> = 0,041432 p <sub>3</sub> = 0,715421	612 (610;614) p <sub>1</sub> = 0,034451 p <sub>3</sub> = 0,032617	254 (252;257)
MMPs-7	3,4 (3,1;3,6) p <sub>2</sub> = 0,021432 p <sub>3</sub> = 0,715212	10,2 (9,7;11,1) p <sub>1</sub> = 0,021435 p <sub>3</sub> = 0,022462	3,8 (3,6;4,0)
MMPs-9	395 (393;397) p <sub>2</sub> = 0,031338 p <sub>3</sub> = 0,755145	862 (860;864) p <sub>1</sub> = 0,043135 p <sub>3</sub> = 0,0224141	396 (394;398)

В отдаленном послеоперационном периоде изменений в анализируемых показателях у пациентов двух групп отмечено не было. Таким образом, в результате исследования установлено, что применение комбинированной

терапии при ПКРК способствовало снижению показателя TIMP-1 и увеличению MMPs-2, MMPs-7 и MMPs-9. Вместе с тем, удаление опухоли без проведения комбинированной терапии не восстанавливает исследуемые показатели, которые оставались статистически достоверно повышенными как в ближайшем, так и в отдаленном послеоперационном периодах. Однако применение комбинированного лечения, включающего ФДТ и оперативное лечение, позволило уже до начала оперативного лечения статистически достоверно увеличить количество TIMP-1, что закономерно приводило к снижению количества MMPs-2, MMPs-7 и MMPs-9. При исследовании этого показателя в динамике было установлено полное восстановление TIMP-1, что, в свою очередь, способствовало увеличению количества MMPs-2, MMPs-7 и MMPs-9. При сопоставлении полученных результатов до начала лечения и после него было установлено, что применение комбинированной терапии приводит к статистически достоверному увеличению показателя TIMP-1, который стал соответствовать нормальным физиологическим параметрам, что, в свою очередь, привело к статистически достоверному увеличению показателей MMPs-2, 7 и 9.

### **3.2. Изменения показателей гемостаза у пациентов с плоскоклеточным раком кожи**

Результаты исследования прокоагулянтных механизмов системы гемостаза, полученные в группах 1 и 2 пациентов с ПКРК до начала оперативного лечения, представлены в таблице 3.5.

Из данных, представленных в таблице 3.5, видно, что у пациентов с ПКРК, составивших группу 2, до начала хирургического лечения отмечается активация коагуляционного звена системы гемостаза, что подтверждается статистически достоверным укорочением времени рекальцификации плазмы и тромбинового времени. Данные изменения были обусловлены усилением образования кровяной и тканевой протомбиназ, это подтверждается тем, что в данной группе пациентов с ПКРК выявлены сокращения активированного

частичного тромбопластинового времени и протромбинового времени. При этом у пациентов с ПКРК, составивших группу 1, изменений в показателях коагуляционного звена системы гемостаза до начала оперативного лечения выявлено не было. Все исследуемые показатели статистически достоверно не отличались от результатов, полученных в группе 3.

**Таблица 3.5. – Показатели коагуляционного звена системы гемостаза у пациентов с ПКРК до начала оперативного лечения**

Исследуемые показатели крови	Результаты в группах		
	Группа 1 (n = 74)	Группа 2 (n = 111)	Группа 3 (n = 17)
ВСК, мин	7,8 (7,6;8,1) $p_2 = 0,738562$ $p_3 = 0,663851$	7,8 (7,5;8,2) $p_1 = 0,749438$ $p_3 = 0,682416$	7,4 (7,3;7,6)
ВРП, с	123 (120;125) $p_2 = 0,588516$ $p_3 = 0,663526$	98,2 (97,5;99,2) $p_1 = 0,041425$ $p_3 = 0,015417$	121 (119;123)
Силиконовое время свертывания крови, с	117 (115;119) $p_2 = 0,645538$ $p_3 = 0,673224$	98 (96;100) $p_1 = 0,012418$ $p_3 = 0,025612$	118 (116;120)
ТВ, с	11,2 (10,2;11,8) $p_2 = 0,745521$ $p_3 = 0,683212$	8,6 (7,6;9,1) $p_1 = 0,035411$ $p_3 = 0,044601$	10,1 (8,9;11,4)
АЧТВ, с	28,1 (27,6;29,3) $p_2 = 0,795559$ $p_3 = 0,663247$	14,1 (13,2;15,3) $p_1 = 0,025817$ $p_3 = 0,034666$	29,1 (27,8;30,2)
ПТВ	17,7 (16,7;18,9) $p_2 = 0,725131$ $p_3 = 0,621222$	32,1 (30,1;33,6) $p_1 = 0,015513$ $p_3 = 0,014612$	17,2 (16,3;18,4)
ПТИ	100,1 (99,8;100,6) $p_2 = 0,729136$ $p_3 = 0,681824$	121,2 (118,1;123,2) $p_1 = 0,018516$ $p_3 = 0,034614$	98,1 (96,5;99,4)



**Таблица 3.6. – Показатели коагуляционного звена системы гемостаза у пациентов с ПКРК в первые послеоперационные сутки**

Исследуемые показатели крови	Результаты в группах		
	Группа 1 (n = 74)	Группа 2 (n = 111)	Группа 3 (n = 17)
ВСК, мин	7,5 (6,7;8,5) p <sub>2</sub> = 0,688514 p <sub>3</sub> = 0,723153	7,4 (7,1;7,6) p <sub>1</sub> = 0,678435 p <sub>3</sub> = 0,812412	7,4 (7,3;7,6)
ВРП, с	110 (109;112) p <sub>2</sub> = 0,021211 p <sub>3</sub> = 0,021126	95,1 (94,5;96,7) p <sub>1</sub> = 0,012432 p <sub>3</sub> = 0,032618	121 (119;123)
Силиконовое время свертывания крови, с	114 (112;116) p <sub>2</sub> = 0,038527 p <sub>3</sub> = 0,023147	93 (91;95) p <sub>1</sub> = 0,022431 p <sub>3</sub> = 0,012413	118 (116;120)
ТВ, с	9,1 (8,7;9,4) p <sub>2</sub> = 0,018211 p <sub>3</sub> = 0,026151	6,4 (5,7;6,8) p <sub>1</sub> = 0,021432 p <sub>3</sub> = 0,011413	10,1 (8,9;11,4)
АЧТВ, с	21,4 (19,9;22,6) p <sub>2</sub> = 0,018511 p <sub>3</sub> = 0,026151	12,3 (10,4;13,7) p <sub>1</sub> = 0,013431 p <sub>3</sub> = 0,011413	29,1 (27,8;30,2)
ПТВ	19,4 (18,6;21,2) p <sub>2</sub> = 0,012521 p <sub>3</sub> = 0,013254	36,4 (34,4;38,3) p <sub>1</sub> = 0,028313 p <sub>3</sub> = 0,012417	17,2 (16,3;18,4)
ПТИ	108,5 (106,1;110,2) p <sub>2</sub> = 0,017564 p <sub>3</sub> = 0,023554	125,2 (121,3;126,5) p <sub>1</sub> = 0,018426 p <sub>3</sub> = 0,012421	98,1 (96,5;99,4)

На третьи послеоперационные сутки у пациентов группы 2 существенных изменений выявлено не было, все анализируемые показатели практически не изменялись с данными, полученными в первые послеоперационные сутки. В группе пациентов 1 отмечалось восстановление исследуемых показателей, которые стали соответствовать данным, полученным до начала оперативного лечения (таблица 3.7).

**Таблица 3.7. – Показатели коагуляционного звена системы гемостаза у пациентов с ПКРК на третьи послеоперационные сутки**

Исследуемые показатели крови	Результаты в группах		
	Группа 1 (n = 74)	Группа 2 (n = 111)	Группа 3 (n = 17)
ВСК, мин	7,4 (6,9;7,7) p <sub>2</sub> = 0,589564 p <sub>3</sub> = 0,754253	7,6 (7,1;7,9) p <sub>1</sub> = 0,662412 p <sub>3</sub> = 0,587514	7,4 (7,3;7,6)
ВРП, с	120 (118;123) p <sub>2</sub> = 0,039212 p <sub>3</sub> = 0,714413	94,5 (93,2;95,6) p <sub>1</sub> = 0,012402 p <sub>3</sub> = 0,027412	121 (119;123)
Силиконовое время свертывания крови, с	117 (115;119) p <sub>2</sub> = 0,013544 p <sub>3</sub> = 0,724559	92 (90;93) p <sub>1</sub> = 0,032806 p <sub>3</sub> = 0,013613	118 (116;120)
ТВ, с	9,1 (8,7;9,6) p <sub>2</sub> = 0,022514 p <sub>3</sub> = 0,654157	6,1 (5,8;6,4) p <sub>1</sub> = 0,022414 p <sub>3</sub> = 0,026411	10,1 (8,9;11,4)
АЧТВ, с	29,4 (28,6;30,3) p <sub>2</sub> = 0,179261 p <sub>3</sub> = 0,764354	11,7 (9,5;12,7) p <sub>1</sub> = 0,412416 p <sub>3</sub> = 0,246218	29,1 (27,8;30,2)
ПТВ	17,8 (16,3;18,4) p <sub>2</sub> = 0,029134 p <sub>3</sub> = 0,655223	35,7 (33,8;37,3) p <sub>1</sub> = 0,038462 p <sub>3</sub> = 0,037317	17,2 (16,3;18,4)
ПТИ	97,5 (96,4;98,7) p <sub>2</sub> = 0,028124 p <sub>3</sub> = 0,578283	127,1 (125,3;129,1) p <sub>1</sub> = 0,012806 p <sub>3</sub> = 0,027815	98,1 (96,5;99,4)

На пятые послеоперационные сутки в группе 1 существенных изменений в исследуемых показателях отмечено не было, все исследуемые показатели были практически идентичны результатам, полученным на третьи послеоперационные сутки. В группе пациентов 2 было зарегистрировано значительное, статистически достоверное, укорочение времени рекальцификации плазмы и тромбинового времени, сокращение

активированного частичного тромбопластинового времени и протромбинового времени по сравнению с данными, полученными в группе 1 и группе 3 (таблица 3.8).

**Таблица 3.8. – Показатели коагуляционного звена системы гемостаза у пациентов с ПКРК на пятые послеоперационные сутки**

Исследуемые показатели крови	Результаты в группах		
	Группа 1 (n = 74)	Группа 2 (n = 111)	Группа 3 (n = 17)
ВСК, мин	7,4 (7,3;7,7) p <sub>2</sub> = 0,661348 p <sub>3</sub> = 0,654153	7,8 (7,2;8,2) p <sub>1</sub> = 0,742201 p <sub>3</sub> = 0,678812	7,4 (7,3;7,6)
ВРП, с	121 (119;124) p <sub>2</sub> = 0,037318 p <sub>3</sub> = 0,669143	87,4 (85,2;88,7) p <sub>1</sub> = 0,012471 p <sub>3</sub> = 0,033114	121 (119;123)
Силиконовое время свертывания крови, с	118 (116;120) p <sub>2</sub> = 0,022318 p <sub>3</sub> = 0,624357	84 (83;85) p <sub>1</sub> = 0,041243 p <sub>3</sub> = 0,021813	118 (116;120)
ТВ, с	9,7 (8,6;10,1) p <sub>2</sub> = 0,021246 p <sub>3</sub> = 0,684358	4,4 (3,8;4,8) p <sub>1</sub> = 0,042108 p <sub>3</sub> = 0,035811	10,1 (8,9;11,4)
АЧТВ, с	29,8 (28,1;30,1) p <sub>2</sub> = 0,011346 p <sub>3</sub> = 0,824051	8,5 (7,3;9,1) p <sub>1</sub> = 0,032104 p <sub>3</sub> = 0,022113	29,1 (27,8;30,2)
ПТВ	17,8 (16,4;19,2) p <sub>2</sub> = 0,021247 p <sub>3</sub> = 0,584759	45,5 (43,1;46,7) p <sub>1</sub> = 0,012921 p <sub>3</sub> = 0,028917	17,2 (16,3;18,4)
ПТИ	97,6 (95,5;98,6) p <sub>2</sub> = 0,011241 p <sub>3</sub> = 0,624131	130,3 (128;131) p <sub>1</sub> = 0,019221 p <sub>3</sub> = 0,026712	98,1 (96,5;99,4)

Результаты, полученные на седьмые послеоперационные сутки у пациентов обеих групп, представлены в таблице 3.9. Из данных, представленных в таблице 3.9, видно, что у пациентов группы 1 существенных изменений выявлено не было. В то же время в группе пациентов 2,

происходило некоторое восстановление исследуемых показателей, которые стали соответствовать данным, полученным на третьи послеоперационные сутки.

**Таблица 3.9. – Показатели коагуляционного звена системы гемостаза у пациентов с ПКРК на седьмые послеоперационные сутки**

Исследуемые показатели крови	Результаты в группах		
	Группа 1 (n = 74)	Группа 2 (n = 111)	Группа 3 (n = 17)
ВСК, мин	7,4 (6,8;7,6) p <sub>2</sub> = 0,6113328 p <sub>3</sub> = 0,664363	7,6 (7,1;8,2) p <sub>1</sub> = 0,685208 p <sub>3</sub> = 0,579811	7,4 (7,3;7,6)
ВРП, с	121 (119;123) p <sub>2</sub> = 0,631641 p <sub>3</sub> = 0,654153	94,5 (90,1;97,2) p <sub>1</sub> = 0,012328 p <sub>3</sub> = 0,015817	121 (119;123)
Силиконовое время свертывания крови, с	118 ± 0,7 p <sub>2</sub> = 0,011243 p <sub>3</sub> = 0,644162	92 (89,1;94,1) p <sub>1</sub> = 0,041221 p <sub>3</sub> = 0,018211	118 (116;120)
ТВ, с	9,7 ± 0,3 p <sub>2</sub> = 0,041541 p <sub>3</sub> = 0,644217	6,1 (5,4;6,7) p <sub>1</sub> = 0,032526 p <sub>3</sub> = 0,035814	10,1 (8,9;11,4)
АЧТВ, с	29,8 ± 0,6 p <sub>2</sub> = 0,045142 p <sub>3</sub> = 0,664751	11,7 (9,8;12,3) p <sub>1</sub> = 0,026221 p <sub>3</sub> = 0,025211	29,1 (27,8;30,2)
ПТВ	17,8 ± 0,7 p <sub>2</sub> = 0,011541 p <sub>3</sub> = 0,664857	35,7 (33,1;37,2) p <sub>1</sub> = 0,012241 p <sub>3</sub> = 0,038116	17,2 (16,3;18,4)
ПТИ	97,6 ± 0,5 p <sub>2</sub> = 0,035368 p <sub>3</sub> = 0,655121	127,1 (124;128) p <sub>1</sub> = 0,042143 p <sub>3</sub> = 0,021846	98,1 (96,5;99,4)

На десятые послеоперационные сутки в группе 1 изменений не было выявлено, в группе 2 все исследуемые показатели стали соответствовать данным, полученным до начала оперативного лечения. При этом они не стали

соответствовать физиологически нормальным показателям, которые представлены в группе 3 (таблица 3.10).

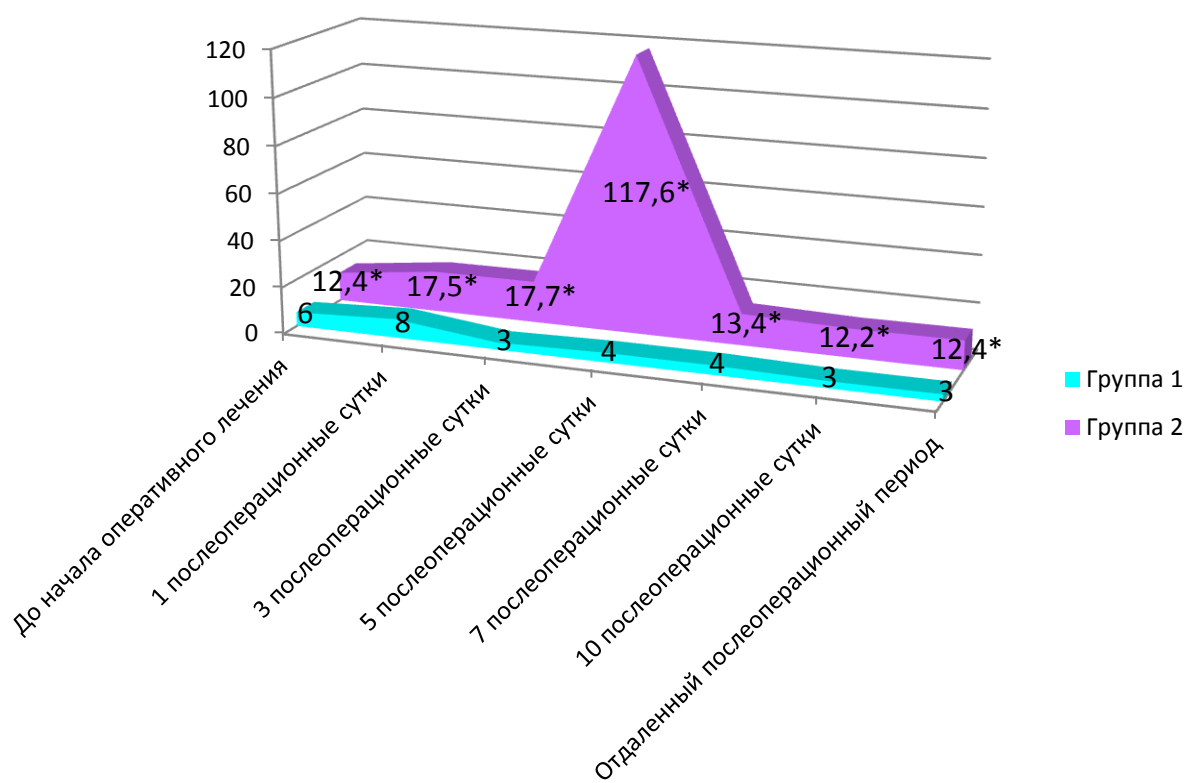
При исследовании данных показателей в отдаленном послеоперационном периоде существенной динамики в показателях обеих групп получено не было, все исследуемые показатели соответствовали данным, полученным на десятые послеоперационные сутки.

**Таблица 3.10. – Показатели коагуляционного звена системы гемостаза у пациентов с ПКРК на десятые послеоперационные сутки**

Исследуемые показатели крови	Результаты в группах		
	Группа 1 (n = 74)	Группа 2 (n = 111)	Группа 3 (n = 17)
ВСК, мин	7,4 (6,9;7,7) p <sub>2</sub> = 0,716254 p <sub>3</sub> = 0,624131	7,8 (7,1;8,3) p <sub>1</sub> = 0,612237 p <sub>3</sub> = 0,687732	7,4 (7,3;7,6)
ВРП, с	121 (119;123) p <sub>2</sub> = 0,021443 p <sub>3</sub> = 0,654481	98,2 (91,1;101) p <sub>1</sub> = 0,014171 p <sub>3</sub> = 0,012512	121 (119;123)
Силиконовое время свертывания крови, с	118 (113;123) p <sub>2</sub> = 0,035261 p <sub>3</sub> = 0,651141	98 (95;101) p <sub>1</sub> = 0,027282 p <sub>3</sub> = 0,018762	118 (116;120)
ТВ, с	9,7 (9,0;10,6) p <sub>2</sub> = 0,027268 p <sub>3</sub> = 0,614332	8,6 (7,8;9,6) p <sub>1</sub> = 0,021128 p <sub>3</sub> = 0,031612	10,1 (8,9;11,4)
АЧТВ, с	29,8 (28,2;30,3) p <sub>2</sub> = 0,032231 p <sub>3</sub> = 0,654737	14,1 (13,8;14,7) p <sub>1</sub> = 0,027281 p <sub>3</sub> = 0,033112	29,1 (27,8;30,2)
ПТВ	17,8 (16,7;18,5) p <sub>2</sub> = 0,021538 p <sub>3</sub> = 0,651171	32,1 (31,6;33,4) p <sub>1</sub> = 0,021361 p <sub>3</sub> = 0,032782	17,2 (16,3;18,4)
ПТИ	97,6 (96,2;98,3) p <sub>2</sub> = 0,012645 p <sub>3</sub> = 0,646191	121,2 (118;123) p <sub>1</sub> = 0,012761 p <sub>3</sub> = 0,034513	98,1 (96,5;99,4)

На основании полученных данных можно сделать заключение, что применение комбинированной терапии при ПКРК приводит к восстановлению показателей коагуляционного звена системы гемостаза.

Динамика фибриногена у пациентов с ПКРК в группах 1 и 2 представлена на рисунке 3.2. На основании анализа уровня фибриногена можно утверждать, что ПКРК как с применением комбинированной терапии, так и без нее, приводит к нарушению конечной фазы свертывания крови, что проявляется гиперкоагуляцией, при этом она более выражена в группе 2. Выполнение оперативного лечения с применением комбинированной терапии приводит к ее коррекции, выполнение оперативного иссечения ПКРК без комбинированной терапии не приводит к коррекции данного показателя как в ближайшем, так и в отдаленном послеоперационных периодах.



**Рисунок 3.2.** – Динамика изменения фибриногена у пациентов с ПКРК (г/л)

*Примечание:* \* – знак статистической достоверности ( $p < 0,05$ )

При исследовании показателей тромбоцитов периферической крови установлено, что у пациентов группы 2 до начала оперативного лечения были получены следующие результаты: количество тромбоцитов в периферической крови было выше в 4,5 раза по сравнению с данными, полученными в группе 3. Так, у обследованных, которые составили группу 3, количество тромбоцитов в периферической крови составило  $(340 \pm 1,2) \times 10^9/\text{л}$ , а в группе пациентов 2 –  $(501 \pm 1,3) \times 10^9/\text{л}$  ( $p < 0,05$ ). Одновременно с этим отмечалась повышенная агрегационная активность тромбоцитов, индуцированных АДФ ( $5 \times 10^{-6}$  М). В группе 3 этот показатель составил  $81,5 \pm 0,6$  %, а в группе пациентов 2 –  $126,2 \pm 0,3$  % ( $p < 0,05$ ).

Проведенный анализ показателей тромбоэластограммы (ТЭГ) цитратной плазмы крови представлен в таблице 3.11.

**Таблица 3.11. – Показатели ТЭГ цитратной плазмы крови у пациентов с ПКРК до начала операционного лечения**

Исследуемые показатели крови	Результаты в группах		
	Группа 1 (n = 74)	Группа 2 (n = 111)	Группа 3 (n = 17)
Индекс коагуляции	1,03 (0,9;1,4) $p_2 = 0,031445$ $p_3 = 0,032241$	8,5 (7,6;8,9) $p_1 = 0,035761$ $p_3 = 0,012581$	1,05 (0,8;1,7)
Тромбодинамический потенциал	8,6 (7,2;8,9) $p_2 = 0,021315$ $p_3 = 0,672141$	134,1 (130;138) $p_1 = 0,008351$ $p_3 = 0,032891$	8,4 (7,6;8,8)
Максимальная амплитуда	56,5 (55,2;57,2) $p_2 = 0,024785$ $p_3 = 0,637896$	93,6 (92,3;94,7) $p_1 = 0,036368$ $p_3 = 0,027712$	57,3 (56,2;58,3)
Эластичность сгустка, мм	142 (151;153) $p_2 = 0,036285$ $p_3 = 0,676293$	310 (308;312) $p_1 = 0,014361$ $p_3 = 0,014732$	148,5 (145;151)

Полученные результаты в группе 2 также свидетельствовали о гиперкоагуляционной активности, что подтверждалось резким увеличением индекса коагуляции, тромбодинамического потенциала, максимальной

амплитуды и эластичности сгустка, все показатели были статистически достоверными ( $p < 0,05$ ) по сравнению с данными группы 3. У пациентов группы 2 увеличение данных показателей было наиболее выражено и превышало 23 раза по сравнению с данными группы 1 и 3. При этом у пациентов группы 1 в отличие от данных, полученных у пациентов группы 2, количество тромбоцитов в периферической крови не превышало физиологически нормальных величин и составило  $(342 \pm 1,2) \times 10^9/\text{л}$  ( $p > 0,05$ ). Кроме того, исследование ТЭГ цитратной плазмы крови показало отсутствие гиперкоагуляционной активности, т.к. все исследуемые показатели тромбоэластограммы находились в пределах физиологически нормальных величин, полученных в группе 3.

При проведении ТЭГ цитратной плазмы крови у пациентов группы 2 выявлены следующие изменения в тесте, который отражает внешний путь гемостаза – ЕХТЕМ. С помощью этого показателя характеризуется процесс свертывания крови, активизированный тканевым фактором. Полученные данные до начала оперативного лечения представлены в таблице 3.12.

**Таблица 3.12. – Показатели ТЭГ цитратной плазмы крови у пациентов с ПКРК до начала операционного лечения**

Исследуемые показатели крови	Результаты в группах		
	Группа 1 (n = 74)	Группа 2 (n = 111)	Группа 3 (n = 17)
Угол $\alpha$	76° (75;77) $p_2 = 0,164315$ $p_3 = 0,672473$	128° (126;129) $p_1 = 0,027752$ $p_3 = 0,036586$	75° (74;76)
A10, mm	53,1 (51;55) $p_2 = 0,032675$ $p_3 = 0,672151$	108 (106;110) $p_1 = 0,018328$ $p_3 = 0,032688$	47,4 (45,9;48,8)
A20, mm	67 (65;68) $p_2 = 0,036485$ $p_3 = 0,673251$	103 (101;106) $p_1 = 0,034869$ $p_3 = 0,042736$	62 (60;64)
MCF, mm	57,2 (55,1;58,4) $p_2 = 0,022445$ $p_3 = 0,672643$	104 (101;106) $p_1 = 0,032121$ $p_3 = 0,031545$	54,6 (53,2;55,1)



Как видно из представленных данных, все показатели ТЭГ цитратной плазмы крови у пациентов с ПКРК группы 2 были значительно повышены по сравнению как с группой 1, так и с данными группы 3. Это свидетельствует о том, что при ПКРК происходит сдвиг в сторону гиперкоагуляции.

При исследовании данного показателя в динамике было установлено, что в первые послеоперационные сутки происходило увеличение всех исследуемых показателей в обеих группах (таблица 3.13).

**Таблица 3.13. – Показатели ТЭГ цитратной плазмы крови у пациентов с ПКРК в первые послеоперационные сутки**

Исследуемые показатели крови	Результаты в группах		
	Группа 1 (n = 74)	Группа 2 (n = 111)	Группа 3 (n = 17)
Угол $\alpha$	97° (95;99) $p_2 = 0,013465$ $p_3 = 0,041221$	210° (208;212) $p_1 = 0,021722$ $p_3 = 0,042631$	75° (74;76)
A10, mm	83 (81;85) $p_2 = 0,035415$ $p_3 = 0,043211$	176 (174;179) $p_1 = 0,314421$ $p_3 = 0,043741$	47,4 (45,9;48,8)
A20, mm	82 (80;84) $p_2 = 0,023515$ $p_3 = 0,012425$	141 (139;143) $p_1 = 0,025862$ $p_3 = 0,025776$	62 (60;64)
MCF, mm	207 (204;209) $p_2 = 0,025425$ $p_3 = 0,041381$	207 (199;209) $p_1 = 0,031569$ $p_3 = 0,041432$	54,6 (53,2;55,1)

На третьи послеоперационные сутки в обеих группах существенных статистически достоверных изменений выявлено не было, все показатели были практически идентичны результатам, полученным в первые послеоперационные сутки (таблица 3.14).

**Таблица 3.14. – Показатели ТЭГ цитратной плазмы крови у пациентов с ПКРК на третьи послеоперационные сутки**

Исследуемые показатели крови	Результаты в группах		
	Группа 1 (n = 74)	Группа 2 (n = 111)	Группа 3 (n = 17)
Угол $\alpha$	98° (95;100)  p <sub>2</sub> = 0,013465  p <sub>3</sub> = 0,041221	211° (208;215)  p <sub>1</sub> = 0,021722  p <sub>3</sub> = 0,032631	75° (74;76)
A10, mm	83 (81;85)  p <sub>2</sub> = 0,045415  p <sub>3</sub> = 0,043211	176 (175;180)  p <sub>1</sub> = 0,014421  p <sub>3</sub> = 0,043741	47,4 (45,9;48,8)
A20, mm	85 (80;88)  p <sub>2</sub> = 0,023515  p <sub>3</sub> = 0,012425	143 (139;147)  p <sub>1</sub> = 0,025862  p <sub>3</sub> = 0,025776	62 (60;64)
MCF, mm	207 (204;209)  p <sub>2</sub> = 0,015425  p <sub>3</sub> = 0,041381	209 (199;212)  p <sub>1</sub> = 0,011569  p <sub>3</sub> = 0,041432	54,6 (53,2;55,1)

На пятые послеоперационные сутки в группе пациентов 2 статистически достоверных изменений не было выявлено, в группе пациентов 1 отмечалось статистически достоверное снижение всех исследуемых показателей, которые стали соответствовать данным, полученным до начала оперативного лечения (Таблица 3.15).

На седьмые и десятые послеоперационные сутки существенных статистически достоверных изменений в исследуемых показателях обеих групп получено не было (Таблица 3.16).

**Таблица 3.15. – Показатели ТЭГ цитратной плазмы крови у пациентов с ПКРК на пятые послеоперационные сутки**

Исследуемые показатели крови	Результаты в группах		
	Группа 1 (n = 74)	Группа 2 (n = 111)	Группа 3 (n = 17)
Угол $\alpha$	77° (75;79) p <sub>2</sub> = 0,031211 p <sub>3</sub> = 0,663213	211° (209;213) p <sub>1</sub> = 0,038549 p <sub>3</sub> = 0,021531	75° (74;76)
A10, mm	54,6 ± 0,1 (52;56,1) p <sub>2</sub> = 0,043416 p <sub>3</sub> = 0,644228	176 (174;177) p <sub>1</sub> = 0,031569 p <sub>3</sub> = 0,031231	47,4 (45,9;48,8)
A20, mm	66 (64;68) p <sub>2</sub> = 0,025119 p <sub>3</sub> = 0,599211	143 (141;145) p <sub>1</sub> = 0,021765 p <sub>3</sub> = 0,028453	62 (60;64)
MCF, mm	56,8 ± 0,4 (64,2;58,1) p <sub>2</sub> = 0,017419 p <sub>3</sub> = 0,683291	209 (199;211) p <sub>1</sub> = 0,021163 p <sub>3</sub> = 0,021132	54,6 (53,2;55,1)

**Таблица 3.16. – Показатели ТЭГ цитратной плазмы крови у пациентов с ПКРК на десятые послеоперационные сутки**

Исследуемые показатели крови	Результаты в группах		
	Группа 1 (n = 74)	Группа 2 (n = 111)	Группа 3 (n = 17)
Угол $\alpha$	76° (74;77) p <sub>2</sub> = 0,017419 p <sub>3</sub> = 0,623131	213° (210;215) p <sub>1</sub> = 0,031713 p <sub>3</sub> = 0,031532	75° (74;76)
A10, mm	55,1 (53,2;56,5) p <sub>2</sub> = 0,032412 p <sub>3</sub> = 0,631297	174 (172;176) p <sub>1</sub> = 0,036423 p <sub>3</sub> = 0,031432	47,4 (45,9;48,8)
A20, mm	64 (62;66) p <sub>2</sub> = 0,013412 p <sub>3</sub> = 0,743221	138 (136;139) p <sub>1</sub> = 0,017161 p <sub>3</sub> = 0,025136	62 (60;64)
MCF, mm	55,1 ± 0,4 (53,3;56,3) p <sub>2</sub> = 0,031414 p <sub>3</sub> = 0,593111	207 (205;209) p <sub>1</sub> = 0,011129 p <sub>3</sub> = 0,041337	54,6 (53,2;55,1)

В отдаленном послеоперационном периоде в группе пациентов 1 все показатели соответствовали физиологически нормальным величинам. В группе пациентов 2 исследуемые показатели соответствовали данным, полученным до начала оперативного лечения (таблица 3.17).

**Таблица 3.17. – Показатели ТЭГ цитратной плазмы крови у пациентов с ПКРК в отдаленном послеоперационном периоде**

Исследуемые показатели крови	Результаты в группах		
	Группа 1 (n = 74)	Группа 2 (n = 111)	Группа 3 (n = 17)
Угол $\alpha$	76° (74;77) p <sub>2</sub> = 0,027419 p <sub>3</sub> = 0,623131	128° (119;130) p <sub>1</sub> = 0,041611 p <sub>3</sub> = 0,021738	75° (74;76)
A10, mm	53,1 (51,2;54,5) p <sub>2</sub> = 0,032412 p <sub>3</sub> = 0,631297	108 (107;110) p <sub>1</sub> = 0,021613 p <sub>3</sub> = 0,041532	47,4 (45,9;48,8)
A20, mm	67 (65;68) p <sub>2</sub> = 0,013412 p <sub>3</sub> = 0,743221	103 (100;105) p <sub>1</sub> = 0,021416 p <sub>3</sub> = 0,031933	62 (60;64)
MCF, mm	57,2 (55,1;58,3) p <sub>2</sub> = 0,031414 p <sub>3</sub> = 0,593111	104 (100;106) p <sub>1</sub> = 0,041612 p <sub>3</sub> = 0,018536	54,6 (53,2;55,1)

Результаты исследования уровня эндотелина, фактора Виллебранда, комплексов tPA-PAI-1, АТ III у пациентов 1 и 2 группы до начала операционного лечения представлены в таблице 3.18.

Как видно из данных, представленных в таблице 3.18, у пациентов 1 группы до начала оперативного лечения уровень эндотелина был выше в 1,2 раза по сравнению с данными группы 3. Исходя из этого можно сделать предположение, что это приводит к менее мощной вазоконстрикции и усилению прокоагулянтной активности крови. При этом также у пациентов 2 группы было зарегистрировано увеличение прокоагулянтной активности крови,

одновременно с этим угнетение противосвертывающей и фибринолитической активности крови, что подтверждалось повышением активности АТ III, одновременно с этим происходило снижение комплекса tPA-PAI-1.

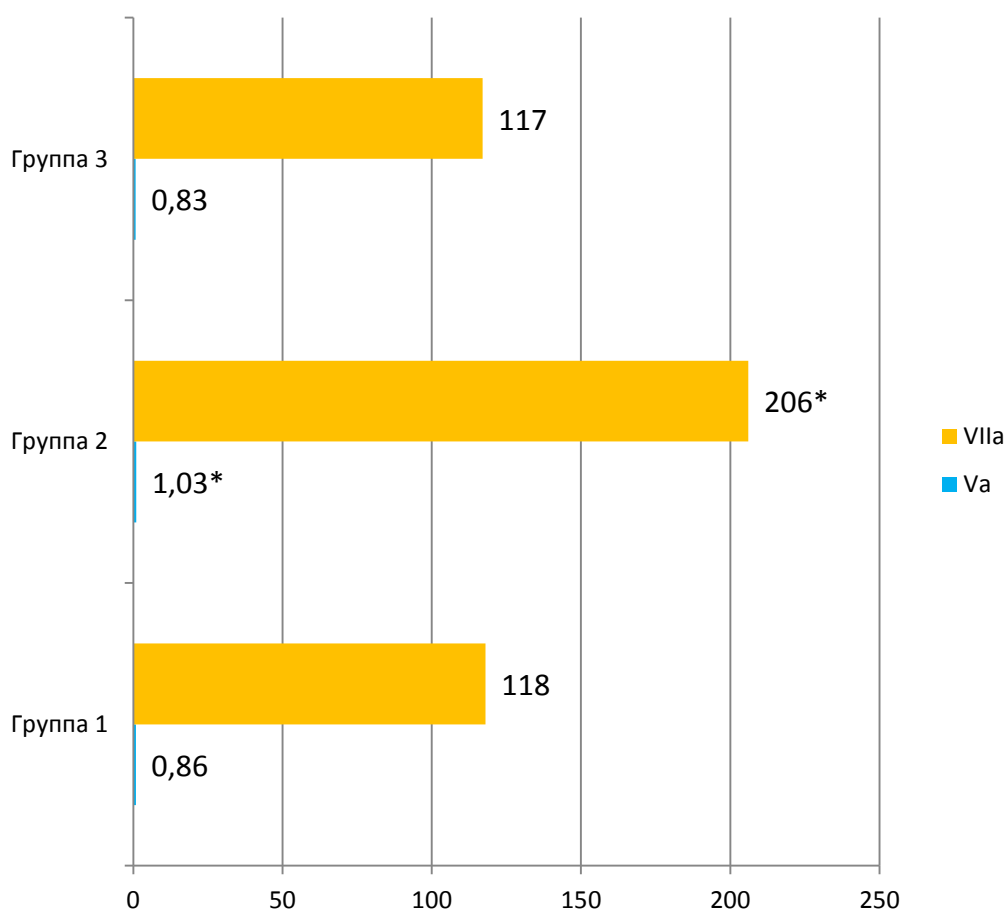
**Таблица 3.18. – Уровень эндотелина, фактора Виллебранда, комплексов tPA-PAI-1, АТ III у пациентов с ПКРК до начала операционного лечения**

Исследуемые показатели крови	Результаты в группах		
	Группа 1 (n = 74)	Группа 2 (n = 111)	Группа 3 (n = 17)
Эндотелин, фмоль/мл	1,3 (0,9;1,8) p <sub>2</sub> = 0,028494 p <sub>3</sub> = 0,013132	12,6 (11,4;13,5) p <sub>1</sub> = 0,034212 p <sub>3</sub> = 0,048531	0,35 (0,31;0,37)
vWF, %	107,6 (105,3;108,3) p <sub>2</sub> = 0,029914 p <sub>3</sub> = 0,014161	125,8 (123,6;126,8) p <sub>1</sub> = 0,041532 p <sub>3</sub> = 0,045576	97,1 (96,3;98,1)
tPA-PAI-1, нг/мл	9,5 (8,3;10,3) p <sub>2</sub> = 0,036434 p <sub>3</sub> = 0,023615	4,1 (3,8;5,2) p <sub>1</sub> = 0,046617 p <sub>3</sub> = 0,018734	12,5 (11,3;13,4)
АТ III, %	112 (110;113) p <sub>2</sub> = 0,035484 p <sub>3</sub> = 0,023171	312 (310;314) p <sub>1</sub> = 0,041211 p <sub>3</sub> = 0,037512	98,5 ± 0,2 (96,7;99,8)

Нами были проведены исследования маркеров тромбофилии – активность фактора VIIIa и резистентность фактора Va к активному протеину С у пациентов с ПКРК с комбинированной терапией и без комбинированной терапии до начала операционного лечения, полученные результаты представлены на рисунке 3.3.

Из данных, представленных на рисунке 3.3, видно, что активность фактора VIIIa у пациентов с ПКРК, вошедших во 2 группу, до начала операционного лечения составила 206 % по сравнению с данными относительно группы 3, у которых данный показатель был на уровне 117 ± 0,3 %. Кроме того,

у пациентов этой группы 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 3  $0,83 \pm 0,3$  у.е., а в группе пациентов 2 –  $1,03 \pm 0,2$  у.е. ( $p < 0,05$ ). В конце лечения, на десятые послеоперационные сутки, данные показатели в группе 1 и 2 не претерпевали изменений и соответствовали данным, полученным до начала оперативного лечения.



**Рисунок 3.3. – Активность фактора VIIIa и резистентность фактора Va к активному протеину С у пациентов с ПКРК до начала оперативного лечения**

*Примечание:* \* – знак, показывающий статистическую достоверность ( $p < 0,05$ )

При этом в группе пациентов 1 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 ПКРК без применения комбинированной терапии до начала оперативного лечения вызывает пролонгированную активацию эндотелия, что приводит к длительной вазодилатации, при этом отмечается активация синтеза факторов свёртывания, все это, в конечном итоге, приводит к расстройству микроциркуляции.

При применении комбинированной терапии происходит пролонгированная вазодилатация за счет активации эндотелия сосудистой стенки, однако, изменений в системе синтеза факторов свёртывания крови не происходит, что не приводит к выраженным расстройствам микроциркуляции.

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 пациентов с ПКРК без применения комбинированной терапии, так и в группе пациентов с ПКРК с применением комбинированной терапии, соответствовали данным, полученным до начала оперативного лечения.

На третьи послеоперационные сутки существенных изменений в анализируемых показателях, полученных в группе с ПКРК без применения комбинированной терапии, отмечено не было, все показатели были практически идентичны результатам, полученным на первые послеоперационные сутки и до начала оперативного лечения. При этом в группе пациентов с ПКРК и применением комбинированной терапии было выявлено, что отмечалось уменьшение прокоагулянтной активности крови, одновременно с этим была зарегистрирована активация противосвертывающей и фибринолитической 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 достигли 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 ПКРК с применением комбинированной терапии получены следующие результаты: нормализация показателя эндотелина, который стал соответствовать данным, полученным в группе 3 –  $0,36 \pm 0,2$  фмоль/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 данной группе происходило полное исчезновение дисфункции эндотелия сосудистой стенки. При этом в группе пациентов с ПКРК без применения комбинированной терапии 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.

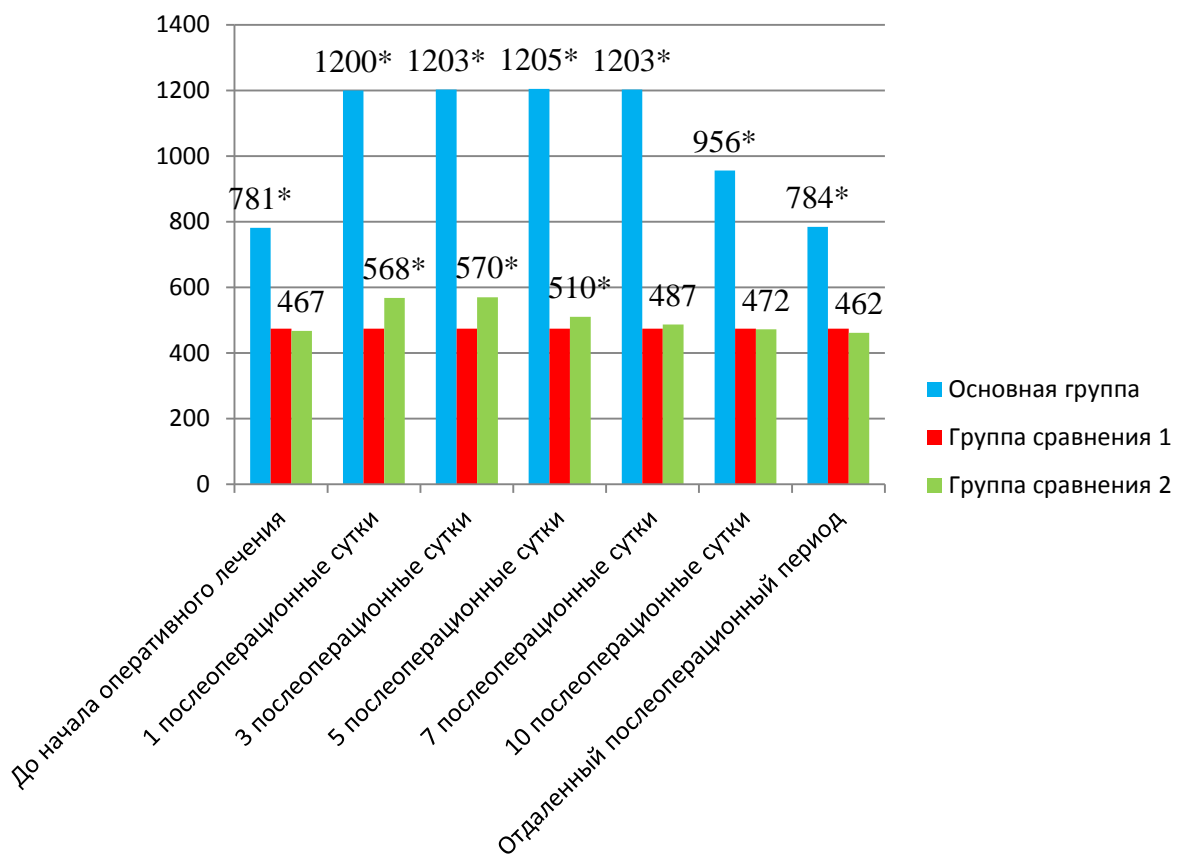
При исследовании анализируемых показателей в отдаленном послеоперационном периоде существенных изменений отмечено не было, полученные результаты были практически идентичными десятым послеоперационным суткам.

### **3.3. Возможность коррекции изменений показателей маркеров диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови у пациентов с плоскоклеточным раком кожи**

Изучение показателей маркеров диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови включало в себя исследования D-димера в крови и РФМК. Исследования данных показателей проводились до оперативного лечения, в первые послеоперационные сутки, на пятые, седьмые, десятые послеоперационные сутки и через 18 месяцев после перенесенной операции.

Полученные результаты исследования D-димера представлены на рисунке 3.4.





**Рисунок 3.4. – Динамика изменения уровня D-димера у пациентов групп с ПКРК в послеоперационном периоде и группы сравнения**

Из представленных на рисунке 8 данных видно, что у пациентов с ПКРК без применения комбинированной терапии до начала оперативного лечения отмечалось значительное (более чем в 2 раза) статистически достоверное увеличение уровня D-димера в крови. Так, у пациентов группы 3 уровень данного показателя составил  $474 \pm 0,1$  нг/мл, уровень D-димера у пациентов с ПКРК с применением комбинированной терапии –  $467 \pm 0,3$  нг/мл ( $p > 0,05$ ), а в группе пациентов с ПКРК без комбинированной терапии –  $781 \pm 0,4$  нг/мл ( $p < 0,05$ ).

В первые послеоперационные сутки у пациентов обеих групп отмечается значительное статистически достоверное увеличение данного показателя по сравнению с данными, полученными в группе пациентов 3. В группе пациентов с ПКРК без применения комбинированной терапии данный показатель составил  $568 \pm 0,3$  нг/мл ( $p < 0,05$ ), а в группе с ПКРК с применением комбинированной

терапии –  $1200 \pm 0,1$  нг/мл ( $p < 0,05$ ). Можно предположить, что данное увеличение не носит специфического характера и связано с ответной реакцией на послеоперационную травму, что подтверждается увеличением уровня D-димера в обеих группах.

На третьи послеоперационные сутки существенных изменений в анализируемых показателях не было, отмечались незначительные колебания D-димера.

На пятые послеоперационные сутки в группе пациентов с ПКРК без применения комбинированной терапии существенных изменений выявлено не было, в группе пациентов с ПКРК с применением комбинированной терапии зарегистрировано снижение уровня D-димера до  $510 \pm 0,1$  нг/мл.

На седьмые послеоперационные сутки в группе пациентов с ПКРК с применением комбинированной терапии зарегистрировано восстановление показателя D-димера, т.к. данный показатель стал соответствовать уровню, полученному в группе 3 и до начала оперативного лечения, –  $487 \pm 0,3$  нг/мл. В то же время у пациентов с ПКРК без применения комбинированной терапии данный показатель существенно не изменялся и оставался высоким –  $1203 \pm 0,3$  нг/мл ( $p < 0,05$ ).

На десятые послеоперационные сутки в группе пациентов с ПКРК без применения комбинированной терапии отмечалось некоторое уменьшение уровня D-димера до  $956 \pm 0,3$  нг/мл ( $p < 0,05$ ). Существенных изменений в группе с ПКРК с применением комбинированной терапии на эти сутки отмечено не было.

В отдаленном послеоперационном периоде в группе пациентов с ПКРК без применения комбинированной терапии уровень D-димера снижался, но оставался повышенным как по сравнению с данными группы 3, так и по сравнению с данными пациентов с ПКРК с применением комбинированной терапии, и был равен уровню, полученному до начала оперативного лечения. Уровень D-димера в группе пациентов с ПКРК с применением

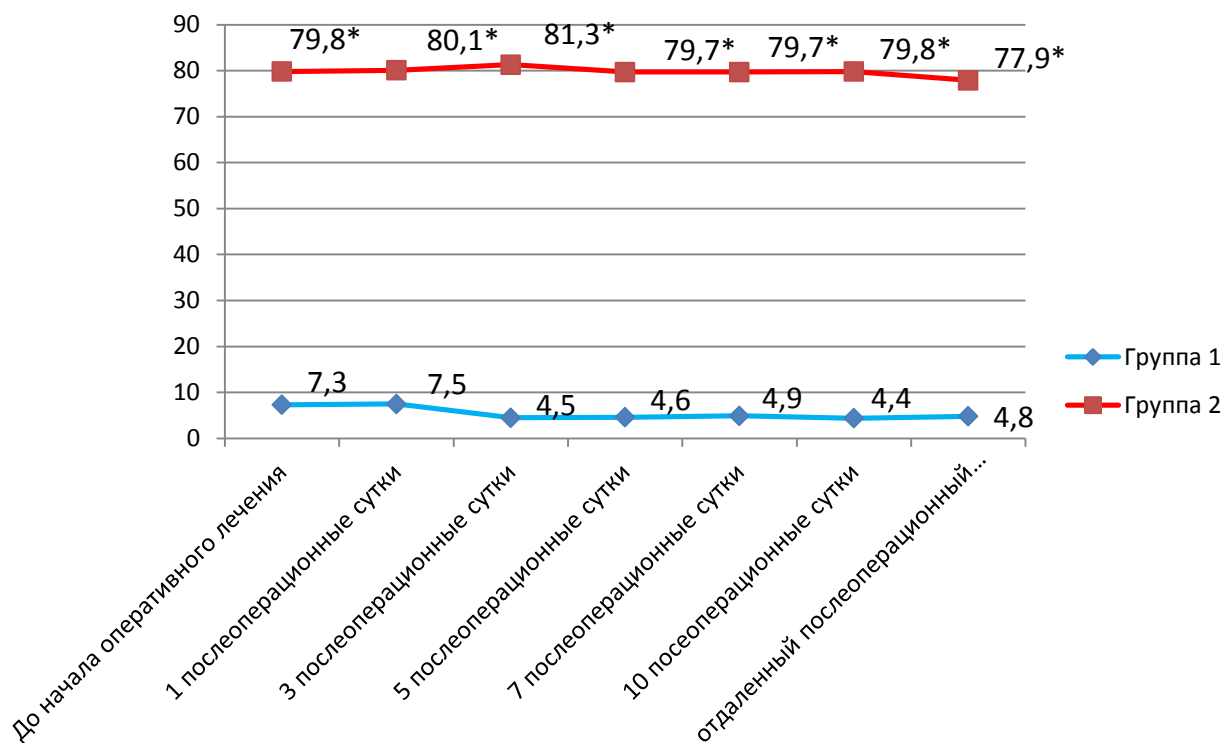
комбинированной терапии соответствовал нормальным значениям, полученным в группе 3.

В процессе исследования РФМК у пациентов с ПКРК без применения комбинированной терапии было установлено, что до начала оперативного лечения он был увеличен по сравнению с данными группы 3. Так, в группе 3 этот показатель составил  $4,8 \pm 0,5$  мг/100 мл, в группе 2 –  $79,8 \pm 0,5$  мг/100 мл ( $p < 0,5$ ). При этом в группе с ПКРК с применением комбинированной терапии до начала оперативного лечения происходило незначительное увеличение этого показателя, который составил  $7,3 \pm 0,5$  мг/100 мл ( $p < 0,5$ ).

При исследовании РФМК в динамике после оперативного лечения выявлено следующее: в группе с ПКРК с применением комбинированной терапии на первые послеоперационные сутки статистически достоверной динамики данного показателя отмечено не было, он был идентичен показателю, полученному до начала оперативного лечения. В дальнейшем, на третьи послеоперационные сутки, происходило статистически достоверное снижение данного показателя, который стал соответствовать физиологически нормальным величинам и составил  $4,5 \pm 0,4$  мг/100 мл. Следует отметить, что статистически достоверных изменений данного показателя на 5-е, 7-е, 10-е сутки и в отдаленном послеоперационном периоде отмечено не было, полученные показатели соответствовали физиологически нормальным величинам.

В группе пациентов с ПКРК без применения комбинированной терапии изменений РФМК как в ближайшем, так и в отдаленном послеоперационных периодах отмечено не было. Динамика изменений РФМК в исследуемых группах представлена на рисунке 3.5.

Таким образом, на основании полученных исследований можно предположить, что у пациентов с ПКРК без применения комбинированной терапии имеются признаки хронического, латентно протекающего ДВС-синдрома. Кроме того, в результате проведенного исследования установлено, что при ПКРК без применения комбинированной терапии до начала оперативного лечения отмечалось увеличение показателя эндотелина.



**Рисунок 3.5. – Динамика РФМК у пациентов групп с ПКРК в послеоперационном периоде**

При этом в этой группе увеличение показателя эндотелина происходило в 6,1 раз по сравнению с данными, полученными в группе 3. Это также приводило к развитию вазоконстрикции и усилению прокоагулянтной активности крови. В этой группе пациентов происходило пролонгированное увеличение прокоагулянтной 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 пламиногена tPA, который в 90 % содержится в крови в виде комплекса tPA-PAI-1 при ПКРК. У пациентов с ПКРК без применения комбинированной терапии имеются признаки тромбофилии, что подтверждается низкой активностью АТ III и высоким уровнем D-димера, а также тромбодинамическим потенциалом. Для подтверждения этого нами проведены исследования маркеров тромбофилии – активность фактора VIIa и

резистентность фактора Va к активному протеину С у пациентов с ПКРК до начала оперативного лечения.

Отсюда следует, что ПКРК без применения комбинированной терапии до начала оперативного лечения вызывает пролонгированную активацию эндотелия, что приводит к длительной вазодилатации, при этом отмечается активация синтеза факторов свёртывания. Все это, в конечном итоге, приводит к расстройству микроциркуляции. При ПКРК с применением комбинированной терапии отмечается пролонгированная вазодилатация за счет активации эндотелия сосудистой стенки, однако изменений в системе синтеза факторов свертывания крови не происходит, что не приводит к выраженным расстройствам микроциркуляции. При исследовании РФМК в динамике после оперативного лечения выявлено следующее: в группе с ПКРК с применением комбинированной терапии на первые послеоперационные сутки динамики данного показателя отмечено не было, он был идентичен показателю, полученному до начала оперативного лечения. В дальнейшем, на третьи послеоперационные сутки, происходила нормализация данного показателя, который стал соответствовать нормальным величинам, что составило  $4,9 \pm 0,5$  мг/100 мл. Эти же показатели были получены в отдалённом послеоперационном периоде. При проведении исследования РФМК у пациентов с ПКРК без применения комбинированной терапии 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 ПКРК с применением комбинированной терапии до начала оперативного лечения происходило незначительное увеличение этого показателя, который составил  $6,5 \pm 0,5$  мг/100 мл ( $p < 0,5$ ).

В группе пациентов с ПКРК без применения комбинированной терапии изменений РФМК как в ближайшем, так и в отдалённом послеоперационных периодах отмечено не было. Из этого можно сделать заключение, что применение комбинированной терапии, которая включает в себя

лазеротерапию в двух режимах и ФДТ, приводит к статистически достоверному снижению показателя ингибитора металлопротеиназ-1, что способствует увеличению всех показателей металлопротеиназ-2, -7 и -9. Данные изменения вызывают дисфункцию эндотелия сосудистой стенки за счет разрушения коллагена. Это подтверждается увеличением показателя эндотелина, который способствует развитию вазоконструкции и усилению прокоагулянтной активности крови.

### **3.4. Реологические свойства крови у пациентов с плоскоклеточным раком кожи и возможность их коррекции**

Результаты, полученные при исследовании показателей, характеризующих вязкостные свойства крови при различных скоростях сдвига, которые были получены в группах 1 и 2 до начала выполнения операции, отражены в таблице 3.19.

**Таблица 3.19. – Реологические свойства крови у пациентов с ПКРК до начала оперативного лечения**

Показатели вязкости крови (мПа с) при:	Результаты в группах		
	Группа 1 (n = 74)	Группа 2 (n = 111)	Группа 3 (n = 17)
200 с <sup>-1</sup>	4,36 (4,15;4,48) p <sub>2</sub> = 0,012133 p <sub>3</sub> = 0,675616	8,27 (7,97;8,46) p <sub>1</sub> = 0,022612 p <sub>3</sub> = 0,013511	3,96 (3,85;4,025)
150 с <sup>-1</sup>	4,88 (4,75;4,98) p <sub>2</sub> = 0,036461 p <sub>3</sub> = 0,673485	8,43 (8,23;8,68) p <sub>1</sub> = 0,031617 p <sub>3</sub> = 0,021516	4,28 (3,96;4,31)
100 с <sup>-1</sup>	5,08 (4,95;5, 25) p <sub>2</sub> = 0,043432 p <sub>3</sub> = 0,674617	9,01 (8,78;9,34) p <sub>1</sub> = 0,011817 p <sub>3</sub> = 0,034513	4,91 (4,51;5,06)

Продолжение таблицы 3.19

50 с <sup>-1</sup>	5,11 (4,85;5,25) p <sub>2</sub> = 0,031432 p <sub>3</sub> = 0,672611	9,25 (9,13;9,38) p <sub>1</sub> = 0,031716 p <sub>3</sub> = 0,037617	4,98 (4,78;5,08)
20 с <sup>-1</sup>	5,38 ± 0,12 (5,15;5,45) p <sub>2</sub> = 0,031424 p <sub>3</sub> = 0,577685	10,53 (10,41;10,65) p <sub>1</sub> = 0,021415 p <sub>3</sub> = 0,031548	5,05 (4,96;5,09)
ИАЭ, усл. ед.	1,31 (1,29;1,35) p <sub>2</sub> = 0,042484 p <sub>3</sub> = 0,677675	1,45 (1,34;1,54) p <sub>1</sub> = 0,041814 p <sub>3</sub> = 0,034582	1,30 (1,27;1,42)
ИДЭ, усл. ед.	1,08 (1,06;1,12) p <sub>2</sub> = 0,027424 p <sub>3</sub> = 0,683911	1,1 (1,07;1,13) p <sub>1</sub> = 0,031718 p <sub>3</sub> = 0,212516	1,08 (1,07;1,09)
ГТ, %	41,66 (39,85;42, 25) p <sub>2</sub> = 0,021464 p <sub>3</sub> = 0,678617	54,3 (51,6;56,6) p <sub>1</sub> = 0,017818 p <sub>3</sub> = 0,015519	41,51 (41,43;42,53)
СЭДКТ, усл. ед.	11,6 (11,3;11,9) p <sub>2</sub> = 0,036533 p <sub>3</sub> = 0,775655	27,1 (26,6;28,8) p <sub>1</sub> = 0,021715 p <sub>3</sub> = 0,031572	10,08 (9;11)

Из представленных данных видно, что у пациентов группы 2 отмечается значительное повышение показателей, характеризующих реологические свойства крови, по сравнению с результатами, которые были собраны в группе 3, где отмечается увеличение показателей вязкости крови при всех скоростях сдвига, а также ГП и ЭДКТ более чем в 2,5 раза. Увеличение данных показателей выявлено и при сравнении показателей группы 2 с аналогичными показателями группы 1. При исследовании показателей, отражающих вязкостные свойства крови, ИАЭ, ИДЭ, ГП и ЭДКТ было установлено, что первые послеоперационные сутки сопровождались значительным увеличением исследуемых показателей. При этом данная тенденция была выявлена у

пациентов как группы 1, так и группы 2. Полученные результаты отражены в таблице 3.20.

**Таблица 3.20. – Реологические свойства крови у пациентов с ПКРК в первые послеоперационные сутки**

Показатели вязкости крови (мПа · с) при:	Результаты в группах		
	Группа 1 (n = 74)	Группа 2 (n = 111)	Группа 3 (n = 17)
200 с <sup>-1</sup>	8,31 (7,28;8,48) p <sub>2</sub> = 0,012538 p <sub>3</sub> = 0,025114	12,17 (11,9;12,26) p <sub>1</sub> = 0,032612 p <sub>3</sub> = 0,023111	3,96 (3,85;4,025)
150 с <sup>-1</sup>	8,98 (8,15;9,18) p <sub>2</sub> = 0,012736 p <sub>3</sub> = 0,015412	12,43 (11,97;12,66) p <sub>1</sub> = 0,022117 p <sub>3</sub> = 0,023718	4,28 (3,96;4,31)
100 с <sup>-1</sup>	9,04 (9,15;9,48) p <sub>2</sub> = 0,027139 p <sub>3</sub> = 0,015411	14,01 (13,97;14,16) p <sub>1</sub> = 0,032218 p <sub>3</sub> = 0,023213	4,91 (4,51;5,06)
50 с <sup>-1</sup>	10,13 (10,05;10,48) p <sub>2</sub> = 0,018158 p <sub>3</sub> = 0,015411	17,15 (16,97;17,46) p <sub>1</sub> = 0,012114 p <sub>3</sub> = 0,033213	4,98 (4,78;5,08)
20 с <sup>-1</sup>	10,68 (10,15;10,88) p <sub>2</sub> = 0,032735 p <sub>3</sub> = 0,025213	17,83 (17,17;17,93) p <sub>1</sub> = 0,012518 p <sub>3</sub> = 0,031571	5,05 (4,96;5,09)
ИАЭ, усл. ед.	1,36 (1,25;1,48) p <sub>2</sub> = 0,018179 p <sub>3</sub> = 0,025211	1,47 (0,97;1,86) p <sub>1</sub> = 0,012318 p <sub>3</sub> = 0,023116	1,30 (1,27;1,42)
ИДЭ, усл. ед.	1,12 (0,95;1,28) p <sub>2</sub> = 0,016138 p <sub>3</sub> = 0,015413	1,13 (1,17;1,46) p <sub>1</sub> = 0,032311 p <sub>3</sub> = 0,033618	1,08 (1,07;1,09)



**Продолжение таблицы 3.20**

ГТ, %	43,67 (42,15;44,48) $p_2 = 0,214337$ $p_3 = 0,315414$	57,8 (56,9;59,4) $p_1 = 0,232114$ $p_3 = 0,233112$	41,51 (41,43;42,53)
СЭДКТ, усл. ед.	13,3 (12,1;13,8) $p_2 = 0,012638$ $p_3 = 0,015411$	26,2 (25,9;28,4) $p_1 = 0,012115$ $p_3 = 0,013312$	10,08 (9;11)

Можно предположить, что данные изменения были связаны с воздействием наркоза и травмы, полученной в результате самой операции, и их не следует рассматривать как специфическую реакцию. Это подтверждается тем фактом, что при проведении математической обработки результатов группы 1 и группы 2, полученных в данные сутки, статистически достоверных различий получено не было ( $p > 0,05$ ). При исследовании анализируемых показателей в динамике было установлено, что существенных изменений к третьим и пятым суткам после выполненной операции в группе 1 и группе 2 выявлено не было, так как полученные результаты не претерпевали значительных изменений по сравнению с вышеописанными показателями. Результаты этих исследований показаны в таблицах 3.21 и 3.22.

**Таблица 3.21. – Реологические свойства крови у пациентов с ПКРК на третьи послеоперационные сутки**

Показатели вязкости крови (мПа · с) при:	Результаты в группах		
	Группа 1 (n = 74)	Группа 2 (n = 111)	Группа 3 (n = 17)
200 с <sup>-1</sup>	8,31 (7,91;8,58) $p_2 = 0,032132$ $p_3 = 0,032415$	12,18 (11,89;13,14) $p_1 = 0,024131$ $p_3 = 0,033516$	3,96 (3,85;4,025)
150 с <sup>-1</sup>	8,98 (7,91;9,18) $p_2 = 0,032136$ $p_3 = 0,011415$	12,42 (11,39;13,43) $p_1 = 0,036171$ $p_3 = 0,033716$	4,28 (3,96;4,31)

Продолжение таблицы 3.21

100 с <sup>-1</sup>	9,05 (8,91;9,08) p <sub>2</sub> = 0,032791 p <sub>3</sub> = 0,035517	14,04 (13,09;14,34) p <sub>1</sub> = 0,018912 p <sub>3</sub> = 0,023671	4,91 (4,51;5,06)
50 с <sup>-1</sup>	10,13 (9,11;11,8) p <sub>2</sub> = 0,038671 p <sub>3</sub> = 0,016481	17,15 (16,99;18,04) p <sub>1</sub> = 0,022819 p <sub>3</sub> = 0,016353	4,98 (4,78;5,08)
20 с <sup>-1</sup>	10,67 (9,18;11,58) p <sub>2</sub> = 0,017675 p <sub>3</sub> = 0,017481	17,83 (16,91;18,24) p <sub>1</sub> = 0,032918 p <sub>3</sub> = 0,043515	5,05 (4,96;5,09)
ИАЭ, усл. ед.	1,36 (1,21;1,41) p <sub>2</sub> = 0,039671 p <sub>3</sub> = 0,035612	1,47 (1,29;1,52) p <sub>1</sub> = 0,015184 p <sub>3</sub> = 0,023115	1,30 (1,27;1,42)
ИДЭ, усл. ед.	1,12 (1,01;1,18) p <sub>2</sub> = 0,034675 p <sub>3</sub> = 0,021471	1,13 (1,09;1,18) p <sub>1</sub> = 0,039158 p <sub>3</sub> = 0,013281	1,08 (1,07;1,09)
ГТ, %	43,67 (42,81;43,84) p <sub>2</sub> = 0,015678 p <sub>3</sub> = 0,016517	57,8 (56,9;58,4) p <sub>1</sub> = 0,042916 p <sub>3</sub> = 0,033719	41,51 (41,43;42,53)
СЭДКТ, усл. ед.	13,3 (12,1;13,8) p <sub>2</sub> = 0,034134 p <sub>3</sub> = 0,035413	26,2 (25,9;28,4) p <sub>1</sub> = 0,032171 p <sub>3</sub> = 0,014717	10,08 (9;11)

Таблица 3.22. – Реологические свойства крови у пациентов с ПКРК на пятые послеоперационные сутки

Показатели вязкости крови (мПа · с) при:	Результаты в группах		
	Группа 1 (n = 74)	Группа 2 (n = 111)	Группа 3 (n = 17)
200 с <sup>-1</sup>	8,33 (7,98;8,58) p <sub>2</sub> = 0,021274 p <sub>3</sub> = 0,041441	12,14 (11,99;12,84) p <sub>1</sub> = 0,012114 p <sub>3</sub> = 0,033513	3,96 (3,85;4,025)

Продолжение таблицы 3.22

150 с <sup>-1</sup>	8,97 (8,31;9,28) p <sub>2</sub> = 0,044735 p <sub>3</sub> = 0,035863	12,44 (11,79;13,14) p <sub>1</sub> = 0,012324 p <sub>3</sub> = 0,023265	4,28 (3,96;4,31)
100 с <sup>-1</sup>	9,04 (8,41;9,38) p <sub>2</sub> = 0,038159 p <sub>3</sub> = 0,035427	14,05 (13,09;14,64) p <sub>1</sub> = 0,032512 p <sub>3</sub> = 0,043464	4,91 (4,51;5,06)
50 с <sup>-1</sup>	10,12 (9,13;11,08) p <sub>2</sub> = 0,017138 p <sub>3</sub> = 0,025373	17,17 (16,89;18,14) p <sub>1</sub> = 0,022513 p <sub>3</sub> = 0,023427	4,98 (4,78;5,08)
20 с <sup>-1</sup>	10,64 (9,81;11,28) p <sub>2</sub> = 0,015178 p <sub>3</sub> = 0,022423	17,81 (16,89;18,54) p <sub>1</sub> = 0,022714 p <sub>3</sub> = 0,043413	5,05 (4,96;5,09)
ИАЭ, усл. ед.	1,36 (1,21;1,38) p <sub>2</sub> = 0,014157 p <sub>3</sub> = 0,025619	1,47 (0,69;1,84) p <sub>1</sub> = 0,012413 p <sub>3</sub> = 0,013421	1,30 (1,27;1,42)
ИДЭ, усл. ед.	1,12 (0,21;1,32) p <sub>2</sub> = 0,023157 p <sub>3</sub> = 0,035518	1,13 (0,69;1,84) p <sub>1</sub> = 0,012457 p <sub>3</sub> = 0,032714	1,08 (1,07;1,09)
ГТ, %	43,67 (42,91;43,88) p <sub>2</sub> = 0,024731 p <sub>3</sub> = 0,012433	57,80 (56,9;58,3) p <sub>1</sub> = 0,032924 p <sub>3</sub> = 0,023113	41,51 (41,43;42,53)
СЭДКТ, усл. ед.	13,3 (12,9;13,8) p <sub>2</sub> = 0,044833 p <sub>3</sub> = 0,025615	26,2 (21,9;27,4) p <sub>1</sub> = 0,012495 p <sub>3</sub> = 0,023412	10,08 (9;11)

Исследования, проведенные к седьмым суткам после выполнения оперативного лечения, показали, что в группе 2 анализируемые показатели не изменялись, в то же время в группе 1 были выявлены некоторые изменения этих данных. Так, в группе 1 зарегистрировано частичное восстановление вязкостных свойств крови на высоких скоростях сдвига – 200 и 150 с<sup>-1</sup>, они

уменьшились и стали соответствовать данным, полученным в группе 1. Однако остальные исследуемые показатели не претерпевали изменений. Результаты представлены в таблице 3.23.

**Таблица 3.23. – Реологические свойства крови у пациентов с ПКРК на седьмые послеоперационные сутки**

Показатели вязкости крови (мПа · с) при:	Результаты в группах		
	Группа 1 (n = 74)	Группа 2 (n = 111)	Группа 3 (n = 17)
200 с <sup>-1</sup>	3,81 ± 0,21 (3,09;3,95) p <sub>2</sub> = 0,074335 p <sub>3</sub> = 0,845513	12,14 (11,99;12,84) p <sub>1</sub> = 0,022134 p <sub>3</sub> = 0,123417	3,96 (3,85;4,025)
150 с <sup>-1</sup>	4,48 (3,89;4,98) p <sub>2</sub> = 0,184735 p <sub>3</sub> = 0,873625	12,32 (11,99;12,84) p <sub>1</sub> = 0,012174 p <sub>3</sub> = 0,013583	4,28 (3,96;4,31)
100 с <sup>-1</sup>	9,04 (8,09;9,68) p <sub>2</sub> = 0,036131 p <sub>3</sub> = 0,045425	14,11 (13,99;14,84) p <sub>1</sub> = 0,022944 p <sub>3</sub> = 0,033943	4,91 (4,51;5,06)
50 с <sup>-1</sup>	10,13 (9,79;10,78) p <sub>2</sub> = 0,014641 p <sub>3</sub> = 0,041325	17,16 (16,99;17,84) p <sub>1</sub> = 0,039134 p <sub>3</sub> = 0,043883	4,98 (4,78;5,08)
20 с <sup>-1</sup>	10,68 (10,09;11,08) p <sub>2</sub> = 0,004031 p <sub>3</sub> = 0,030605	17,34 (16,99;17,84) p <sub>1</sub> = 0,010104 p <sub>3</sub> = 0,003011	5,05 (4,96;5,09)
ИАЭ, усл. ед.	1,36 (1,29;1,88) p <sub>2</sub> = 0,024133 p <sub>3</sub> = 0,035115	1,47 (1,19;1,84) p <sub>1</sub> = 0,002104 p <sub>3</sub> = 0,030503	1,30 (1,27;1,42)
ИДЭ, усл. ед.	1,12 (0,89;1,38) p <sub>2</sub> = 0,024131 p <sub>3</sub> = 0,045227	1,13 (0,99;1,84) p <sub>1</sub> = 0,022824 p <sub>3</sub> = 0,033817	1,08 (1,07;1,09)

**Продолжение таблицы 3.23**

ГТ, %	43,67 (42,79;43,78) p <sub>2</sub> = 0,024134 p <sub>3</sub> = 0,025235	57,80 (56,99;58,04) p <sub>1</sub> = 0,032154 p <sub>3</sub> = 0,033543	41,51 (41,43;42,53)
СЭДКТ, усл. ед.	13,3 (12,9;13,8) p <sub>2</sub> = 0,024636 p <sub>3</sub> = 0,025211	26,2 (21,9; 28,4) p <sub>1</sub> = 0,022945 p <sub>3</sub> = 0,023585	10,08 (9;11)

Более существенные изменения были выявлены при исследовании на десятые сутки после выполнения операции. Так, на данные сутки в группе 1 зарегистрировано полное восстановление всех исследуемых показателей, которые стали соответствовать физиологически нормальным показателям, полученным в группе 3. Одновременно с этим в группе 2 происходило частичное восстановление показателей вязкости крови, что проявлялось снижением результатов на высоких скоростях сдвига – 200 и 150 с<sup>-1</sup>. Данные результаты отображены в таблице 3.24.

**Таблица 3.24. – Реологические свойства крови у пациентов с ПКРК на десятые послеоперационные сутки**

Показатели вязкости крови (мПа · с) при:	Результаты в группах		
	Группа 1 (n = 74)	Группа 2 (n = 111)	Группа 3 (n = 17)
200 с <sup>-1</sup>	3,81 ± 0,21 (2,89;4,18) p <sub>2</sub> = 0,004437 p <sub>3</sub> = 0,660214	8,25 (7,79; 8,74) p <sub>1</sub> = 0,002605 p <sub>3</sub> = 0,023085	3,96 (3,85;4,025)
150 с <sup>-1</sup>	4,48 (3,69;5,38) p <sub>2</sub> = 0,024636 p <sub>3</sub> = 0,035211	8,47 ± 0,02* (21,9; 28,4) p <sub>1</sub> = 0,012945 p <sub>3</sub> = 0,023585	4,28 (3,96;4,31)

Продолжение таблицы 3.24

100 с <sup>-1</sup>	4,84 (3,91;5,82) p <sub>2</sub> = 0,004031 p <sub>3</sub> = 0,770213	14,11 (13,59;15,4) p <sub>1</sub> = 0,002143 p <sub>3</sub> = 0,033015	4,91 (4,51;5,06)
50 с <sup>-1</sup>	5,01 (4,59;5,98) p <sub>2</sub> = 0,024012 p <sub>3</sub> = 0,660213	17,16 (16,79;18,24) p <sub>1</sub> = 0,002041 p <sub>3</sub> = 0,033305	4,98 (4,78;5,08)
20 с <sup>-1</sup>	5,81 (4,91;6,18) p <sub>2</sub> = 0,020606 p <sub>3</sub> = 0,705013	17,34 (16,91;18,04) p <sub>1</sub> = 0,002105 p <sub>3</sub> = 0,033681	5,05 (4,96;5,09)
ИАЭ, усл. ед.	1,31 (1,29;1,38) p <sub>2</sub> = 0,004834 p <sub>3</sub> = 0,760015	1,47 (1,39;1,94) p <sub>1</sub> = 0,002041 p <sub>3</sub> = 0,003081	1,30 (1,27;1,42)
ИДЭ, усл. ед.	1,08 (0,9;1,12) p <sub>2</sub> = 0,004031 p <sub>3</sub> = 0,605101	1,13 (1,19;1,21) p <sub>1</sub> = 0,002042 p <sub>3</sub> = 0,030515	1,08 (1,07;1,09)
ГТ, %	41,53 (40,43;42,18) p <sub>2</sub> = 0,024031 p <sub>3</sub> = 0,760201	57,8 (56,9;58,4) p <sub>1</sub> = 0,002105 p <sub>3</sub> = 0,133015	41,51 (41,43;42,53)
СЭДКТ, усл. ед.	10,1 (9,9;11,8) p <sub>2</sub> = 0,004531 p <sub>3</sub> = 0,660201	26,2 (25,9;27,4) p <sub>1</sub> = 0,002041 p <sub>3</sub> = 0,003115	10,08 (9;11)

При изучении показателей вязкости крови в отдаленном послеоперационном периоде установлено, что в группе пациентов с ПКРК с применением комбинированной терапии результаты соответствовали данным, полученным в группе относительно здоровых людей. В группе пациентов с ПКРК без применения комбинированной терапии существенных изменений в показателях вязкости крови, ИАЭ, ИДЭ, гематокрита и степени доставки кислорода к тканям выявлено не было; все показатели практически полностью соответствовали данным, полученным до начала оперативного лечения (Таблица 3.25).

**Таблица 3.25. – Вязкостные свойства крови у пациентов с ПКРК в отдаленном послеоперационном периоде**

Показатели вязкости крови при:	Результаты в группах		
	Группа 1 (n = 74)	Группа 2 (n = 111)	Группа 3 (n = 17)
200 с <sup>-1</sup>	3,63 (2,69;4,38) p <sub>2</sub> = 0,034031 p <sub>3</sub> = 0,675015	8,25 (7,79; 8,74) p <sub>1</sub> = 0,007402 p <sub>3</sub> = 0,032048	3,96 (3,85;4,025)
150 с <sup>-1</sup>	4,78 (3,69;5,38) p <sub>2</sub> = 0,040206 p <sub>3</sub> = 0,761201	8,47 (7,79;8,74) p <sub>1</sub> = 0,012302 p <sub>3</sub> = 0,031045	4,28 (3,96;4,31)
100 с <sup>-1</sup>	5,04 (3,69;5,38) p <sub>2</sub> = 0,050612 p <sub>3</sub> = 0,665081	9,06 (8,79; 8,74) p <sub>1</sub> = 0,002103 p <sub>3</sub> = 0,023012	4,91 (4,51;5,06)
50 с <sup>-1</sup>	5,09 (4,69;5,38) p <sub>2</sub> = 0,040612 p <sub>3</sub> = 0,764231	9,26 (8,79;9,74) p <sub>1</sub> = 0,031675 p <sub>3</sub> = 0,013165	4,98 (4,78;5,08)
20 с <sup>-1</sup>	5,28 (4,69;6,38) p <sub>2</sub> = 0,004032 p <sub>3</sub> = 0,763201	10,61 (9,79;10,74) p <sub>1</sub> = 0,007655 p <sub>3</sub> = 0,043325	5,05 (4,96;5,09)
ИАЭ, усл. ед.	1,31 (0,69;2,38) p <sub>2</sub> = 0,004132 p <sub>3</sub> = 0,765914	1,45 (1,09;1,74) p <sub>1</sub> = 0,032401 p <sub>3</sub> = 0,033205	1,30 (1,27;1,42)
ИДЭ, усл. ед.	1,08 (1,69;2,38) p <sub>2</sub> = 0,034031 p <sub>3</sub> = 0,662212	1,10 (0,79;1,74) p <sub>1</sub> = 0,004103 p <sub>3</sub> = 0,033025	1,08 (1,07;1,09)
ГТ, %	41,62 (40,69;5,38) p <sub>2</sub> = 0,024121 p <sub>3</sub> = 0,660261	54,33 (56,79; 55,74) p <sub>1</sub> = 0,012302 p <sub>3</sub> = 0,033021	41,51 (41,43;42,53)
СЭДКТ, усл. ед.	10,3 (9;10,54) p <sub>2</sub> = 0,640316 p <sub>3</sub> = 0,015012	27,5 (26,79; 28,04) p <sub>1</sub> = 0,001201 p <sub>3</sub> = 0,042035	10,08 (9;11)

Данное исследование позволяет сделать вывод о том, что оперативное вмешательство при ПКРК не способствует восстановлению вязкостных характеристик крови как в непосредственном, так и в долгосрочном послеоперационном периоде. Следовательно, результаты проведенных исследований утверждают, что ПКРК на начальных стадиях вызывает изменения в реологических свойствах крови, приводя к повышению этих показателей при любых скоростях сдвига. Кроме того, регистрируется увеличение индекса агрегации эритроцитов (ИАЭ), индекса деформации эритроцитов (ИДЭ), уровня гематокрита и степени эффективности доставки кислорода к тканям. С учетом вышеизложенного, следует отметить, что указанные изменения, являясь специфическими для пациентов с ПКРК, у которых применялась комбинированная терапия, обретают важное значение в данном исследовании. Следует отметить, что оперативное вмешательство, несомненно, проведенное в данном контексте, оказывает значительное влияние на исследуемые показатели. Начиная с первых дней после хирургического вмешательства, наблюдается значительное увеличение реологических показателей крови в обеих рассматриваемых группах пациентов при различных скоростях сдвига. С нашей точки зрения, выявленные изменения нельзя считать специфическими, так как повышение происходило в обеих группах. При дальнейшем исследовании установлено, что в группе пациентов 1 частичное восстановление указанных показателей происходило на седьмые послеоперационные сутки, а полное – на десятые. Следует отметить, что в группе пациентов 2 на десятые сутки после операции наблюдалось восстановление показателей на высоких скоростях сдвига до уровня, соответствующего данным, полученным до начала хирургического вмешательства. В то же время, остальные рассматриваемые параметры оставались стабильными и не претерпевали существенных изменений.

В отдаленном послеоперационном периоде исследуемые показатели в группе пациентов 2 не претерпевали изменений и соответствовали данным, полученным до начала оперативного лечения. Однако в группе пациентов 1



исследуемые показатели соответствовали физиологически нормальным. Отсюда следует, что выполнение оперативного лечения при ПКРК в начальной стадии заболевания без применения комбинированной терапии не приводит к коррекции вязкостных свойств крови. В результате исследования установлено, что ПКРК в начальной стадии заболевания приводит к изменениям в показателях TIMP-1, MMPs-2, MMPs-7 и MMPs-9.

Как показывает проведенное исследование, выполнение только хирургического иссечения опухоли, не предусматривающей применения комбинированной терапии при ПКРК, не приводило к желаемым результатам и не способствовало восстановлению всех исследуемых показателей. Эти показатели, полученные в группе 2, как в ближайшем, так и в отдаленном периоде после перенесённой операции были повышенными и восстанавливались полностью по сравнению с данными, полученными в группе 3, что подтверждается результатами математической обработки. В то же время все исследуемые показатели, полученные в группе 1, после завершения лечения стали соответствовать физиологически нормальным параметрам.

Полученные в результате проведенного исследования данные позволяют предположить, что механизм влияния ПКРК в начальной стадии заболевания, возможно, состоит из следующих элементов: ПКРК выделяет вещества, блокирующие TIMP-1, снижение которого, закономерно приводит к повышению количества MMPs-2, MMPs-7 и MMPs-9 в крови. Как было представлено в литературе, MMPs-2 и MMPs-9 гидролизует коллагеновые волокна, относящиеся к IV типу. Данные волокна составляют основу базальной пластины дермоэпидермального соединения, и разрушение этих волокон приводит к углублению поражения клеток эпителия и прорастанию сосудов. Помимо этого, увеличение количества MMPs-9 способствует высвобождению основного ангиогенного фактора, который относится к поликлональному индуктору ангиогенеза – VEGF. Параллельно с этим, в результате разрушения коллагеновой основы сосудистой стенки, происходит увеличение эндотелина, что можно рассматривать как проявление дисфункции эндотелия стенки сосуда.

Данное вещество относится к группе вазоконстрикторов, вызывающих спазм сосудистой стенки, усиливая тем самым прокоагулянтную активность крови. Выявленные изменения приводили к длительному увеличению прокоагулянтной активности крови, одновременно с этим происходило угнетение противосвертывающей и фибринолитической активности крови. Кроме этого, в группе с ПКРК в начальной стадии заболевания отмечались следующие изменения в системе гемостаза: увеличение реологических свойств крови, увеличение агрегационной активности тромбоцитов. Исследования зарубежных ученых убедительно показали, что опухолевый процесс, прежде всего, нарушает равновесие онкогенов и проонкогенов, что приводит к следующим изменениям: гипоксии, включению ангиогенеза (созданию опухолевого сосудистого русла), гидролизу базальной мембраны и экстраклеточного матрикса (благодаря способности металлопротеиназ разлагать практически все их компоненты: коллагены всех типов, эластин, протеогликаны, ламинин и т.д.), прогрессии опухолевого роста и метастазированию [153]. Можно предположить, что нарушение гемостаза – второстепенное следствие выше представленных процессов.

### **3.5. Результаты статстической обработки полученных показателей**

В результате проведенного исследования было установлено, что показатели TIMP-1 в первой группе до начала выполнения оперативного лечения составил 679 нг/мл, а к 10 суткам – 785 нг/мл. Тогда, как во второй группе данный показатель был соответственно 567,3 нг/мл и 345,1 нг/мл. Был проведен статистический анализ результатов исследования путем непараметрического статистического анализа с целью установления достоверности различий в изучаемых группах с использованием критериев Манна – Уитни и Колмогорова – Смирнова. Были получены следующие результаты: критерий Манна – Уитни:  $U = 251,500$ ;  $Z = 2,927316$  ( $p = 0,003419$ ); критерий Колмогорова – Смирнова:  $\text{Max Neg Differnc} = 0,00$ ;  $\text{Max Pos Differnc} = 0,433333$  ( $p < 0,01$ ). MMPs-2 до начала оперативного лечения в первой группе –

312 нг/мл, в конце – 248 нг/мл. Во второй группе соответственно – 616 нг/мл и 612 нг/мл. Критерий Манна – Уитни:  $U = 117,0000$ ;  $Z = 4,915821$  ( $p = 0,000001$ ); критерий Колмогорова – Смирнова:  $\text{Max Neg Differnc} = 0,00$ ;  $\text{Max Pos Differnc} = 0,60000$  ( $p < 0,001$ ). MMPs-7 первая группа соответственно 4,1 нг/мл и 3,4 нг/мл, вторая – 10,4 нг/мл и 10,2 нг/мл. Критерий Манна – Уитни:  $U = 125,0000$ ;  $Z = 4,797546$  ( $p = 0,000002$ ); критерий Колмогорова – Смирнова:  $\text{Max Neg Differnc} = 0,00$ ;  $\text{Max Pos Differnc} = 0,60000$  ( $p < 0,001$ ). MMPs-9 в первой группе 412 нг/мл и 392 нг/мл, во второй группе – 864 нг/мл и 862 нг/мл. Критерий Манна – Уитни:  $U = 251,5000$ ;  $Z = 2,927316$  ( $p = 0,000001$ ); критерий Колмогорова – Смирнова:  $\text{Max Neg Differnc} = 0,00$ ;  $\text{Max Pos Differnc} = 0,60000$  ( $p < 0,001$ ). Определяется сильная обратная связь ( $r = -0,87$ ) между показателем TIMP-1 и MMPs-2, MMPs-7 и MMPs-9 в крови. При проведении статистической обработки показателей коагуляционного звена системы гемостаза у пациентов с ПКРК в двух группах перед началом оперативного лечения и после него установлено, что статистически значимыми оказались следующие показатели: ВРП в первой группе – 123 с до начала хирургического вмешательства и 121 с после окончания; во второй группе – 98,2 с и 98,2 с соответственно. Критерий Манна – Уитни:  $U = 0,00$ ;  $Z = 6,645599$  ( $p = 0,000000$ ); критерий Колмогорова – Смирнова:  $\text{Max Neg Differnc} = 0,00$ ;  $\text{Max Pos Differnc} = 1,000000$  ( $p < 0,01$ ). Силиконовое время свертывания крови в первой группе 117 с и 118 с, во второй группе – 98 с и 98 с. Критерий Манна – Уитни:  $U = 0,00$ ;  $Z = 6,645599$  ( $p = 0,000000$ ); критерий Колмогорова – Смирнова:  $\text{Max Neg Differnc} = 0,00$ ;  $\text{Max Pos Differnc} = 1,000000$  ( $p < 0,01$ ). ТВ в первой группе 11,2 с и 9,7 с, во второй – 8,6 с и 8,6 с. Критерий Манна – Уитни:  $U = 0,00$ ;  $Z = 6,645599$  ( $p = 0,000000$ ); критерий Колмогорова – Смирнова:  $\text{Max Neg Differnc} = 0,00$ ;  $\text{Max Pos Differnc} = 1,000000$  ( $p < 0,01$ ). АЧТВ в первой группе – 28,1 с и 29,8 с; во второй – 14,1 с и 14,1 с. Критерий Манна – Уитни:  $U = 0,00$ ;  $Z = 6,645599$  ( $p = 0,000000$ ); критерий Колмогорова – Смирнова:  $\text{Max Neg Differnc} = 0,00$ ;  $\text{Max Pos Differnc} = 1,000000$  ( $p < 0,01$ ). ПТВ в первой группе 17,7 и 17,8, во второй группе – 32,1 и 32,1. Критерий Манна – Уитни:  $U = 0,00$ ;  $Z = 6,645599$  ( $p = 0,000000$ ); критерий

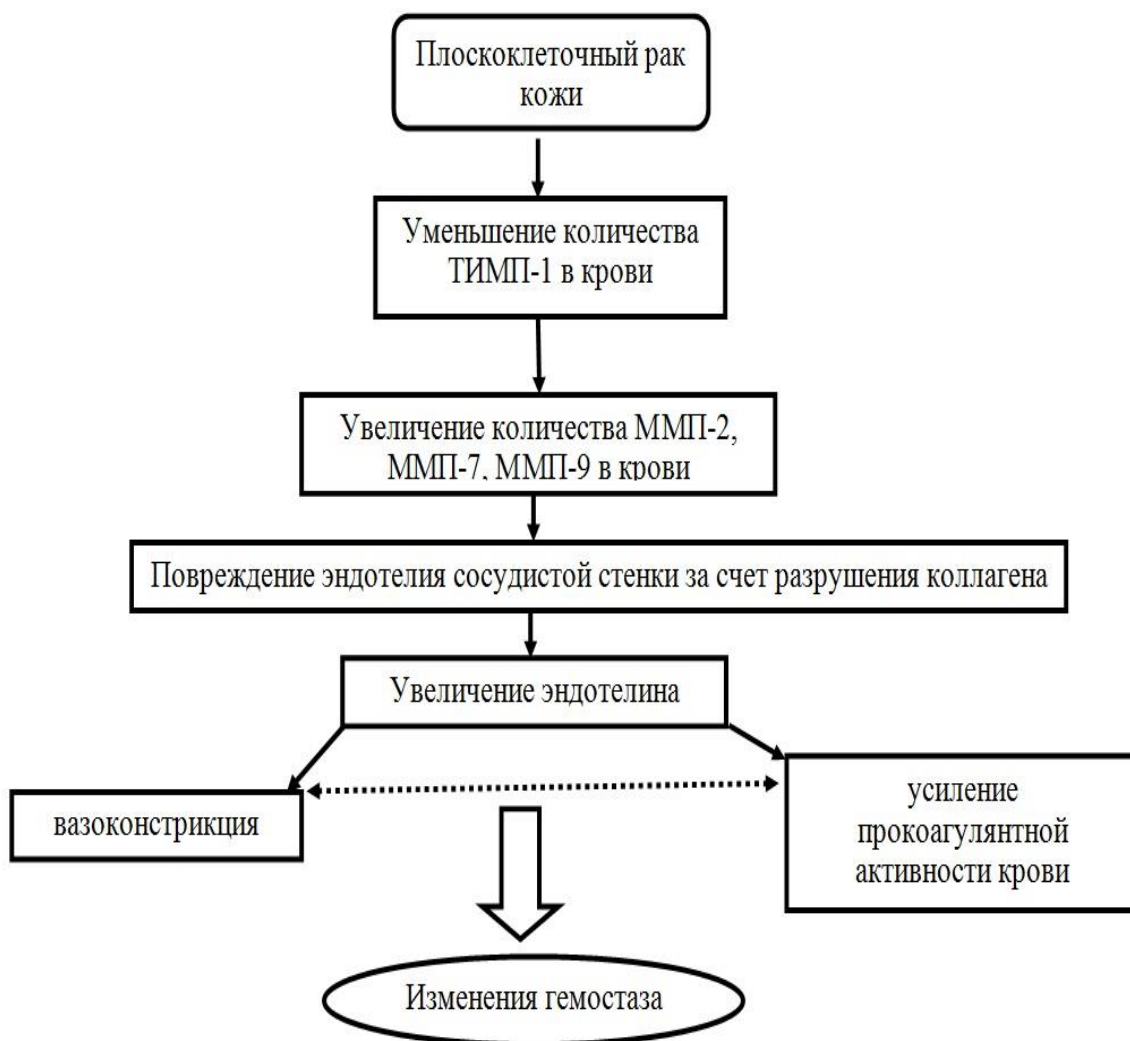
Колмогорова – Смирнова: Max Neg Differnc = 0,00; Max Pos Differnc = 1,000000 ( $p < 0,01$ ). ПТИ в первой группе – 100,1 и 97,6, во второй – 121,2 и 121,2. Критерий Манна – Уитни:  $U = 0,00$ ;  $Z = 6,645599$  ( $p = 0,000000$ ); критерий Колмогорова – Смирнова: Max Neg Differnc = 0,00; Max Pos Differnc = 1,000000 ( $p < 0,01$ ). Отмечается сильная прямая корреляционная связь между изменениями показателей коагуляционного звена системы гемостаза и TIMP-1 ( $r = 0,88$ ). Показатель фибриногена в первой группе – 6 г/л и 3 г/л, во второй группе – 12,4 г/л и 12,4 г/л. Критерий Манна – Уитни  $U = 0,00$ ;  $Z = 6,645599$  ( $p = 0,000000$ ); критерий Колмогорова – Смирнова Max Neg Differnc = 0,00; Max Pos Differnc = 1,000000 ( $p < 0,001$ ). Определяется прямая корреляционная зависимость средней силы ( $r = 0,57$ ) между показателем фибриногена и TIMP-1. При проведении математической обработки показателей ТЭГ было установлено, что до начала выполнения лечения данные показатели в группе 1 составили: угол  $\alpha$  97°; A10 – 83 mm; A20 – 82 mm; MCF – 207 mm; после окончания: угол  $\alpha$  76°; A10 – 53,1 mm; A20 – 67 mm; MCF – 57,2 mm. В группе 2 соответственно: до начала лечения: угол  $\alpha$  210°; A10 – 176 mm; A20 – 141 mm; MCF – 207 mm, а после лечения:  $\alpha$  128°; A10 – 108 mm; A20 – 103 mm; MCF – 104 mm. При применении критерия Манна – Уитни:  $U = 0,00$ ;  $Z = 6,643519$  ( $p = 0,000000$ ); критерий Колмогорова – Смирнова: Max Neg Differnc = 0,00; Max Pos Differnc = 1,000000 ( $p < 0,01$ ). Получена сильная прямая корреляционная связь между показателем TIMP-1 и ТЭГ ( $r = 0,82$ ). Активность фактора Va до начала оперативного лечения у пациентов группы 1 составила 0,83 у.е., в конце оперативного лечения – 0,82 у.е., активность VIIa соответственно 118 и 117 у.е. У пациентов группы 2 Va до начала оперативного лечения 1,03 у.е., в конце оперативного лечения – 1,82 у.е., активность VIIa соответственно 206 и 207 у.е. При применении критерия Манна – Уитни:  $U = 0,00$ ;  $Z = 6,643519$  ( $p = 0,000000$ ); критерий Колмогорова – Смирнова: Max Neg Differnc = 0,00; Max Pos Differnc = 1,000000 ( $p < 0,01$ ). Получена сильная прямая корреляционная связь между данными показателями и TIMP-1 ( $r = 0,82$ ). Показатель D-димера у пациентов 1 группы до начала оперативного лечения составил 467 нг/мл, после лечения –

467 нг/мл, во второй группе соответственно 781 нг/мл и 781 нг/мл. Критерий Манна – Уитни:  $U = 251,5000$ ;  $Z = 2,927316$  ( $p = 0,000001$ ); критерий Колмогорова – Смирнова:  $\text{Max Neg Differnc} = 0,00$ ;  $\text{Max Pos Differnc} = 0,60000$  ( $p < 0,001$ ). Определяется сильная прямая связь ( $r = 0,87$ ) между показателем TIMP-1 и D-димером. Показатель РФМК в группе пациентов 1 до начала лечения составил 7,3 мг/100 мл, а после лечения – 4,8 мг/100 мл. В группе 2 соответственно 79,8 мг/100 мл и 77,9 мг/100 мл. Критерий Манна – Уитни:  $U = 0,00$ ;  $Z = 6,645599$  ( $p = 0,000000$ ); критерий Колмогорова – Смирнова:  $\text{Max Neg Differnc} = 0,00$ ;  $\text{Max Pos Differnc} = 1,000000$  ( $p < 0,01$ ). Получена прямая корреляционная связь средней силы ( $r = 0,61$ ) между РФМК и TIMP-1. Результаты исследования уровня эндотелина, фактора Виллебранда, комплексов tPA-PAI-1, АТ III у пациентов группы 1 до начала и после окончания лечения показали, что до начала лечения эндотелин составил 1,3 фмоль/мл; vWF – 107,6 %; tPA-PAI-1 – 9,5 нг/мл; АТ III – 112 %. После лечения эндотелин составил 0,36 фмоль/мл; vWF – 119 %; tPA-PAI-1 – 6,2 нг/мл; АТ III – 96,8 %. У пациентов группы 2 до начала лечения эндотелин – 12,6 фмоль/мл; vWF – 125,8 %; tPA-PAI-1 – 4,1 нг/мл; АТ III – 312 %. После лечения: эндотелин – 12,6 фмоль/мл; vWF – 125,8 %; tPA-PAI-1 – 4,1 нг/мл; АТ III – 312 %. При применении критериев Манна – Уитни:  $U = 0,00$ ;  $Z = 6,645599$  ( $p = 0,000000$ ); Колмогорова – Смирнова:  $\text{Max Neg Differnc} = 0,00$ ;  $\text{Max Pos Differnc} = 1,000000$  ( $p < 0,001$ ). Определяется прямая корреляционная зависимость средней силы ( $r = 0,57$ ) между данными показателями и TIMP-1. Результаты исследований вязкостных свойств крови, полученные до начала оперативного лечения, у пациентов группы 1 составили: вязкость крови при  $200 \text{ с}^{-1}$  – 4,36 мПа · с; при  $150 \text{ с}^{-1}$  – 4,88 мПа · с; при  $100 \text{ с}^{-1}$  – 5,08 мПа · с; при  $50 \text{ с}^{-1}$  – 5,11 мПа · с; при  $20 \text{ с}^{-1}$  – 5,38 мПа · с; ИАЭ – 1,31 у.е.; ИДЭ – 1,08 у. е.; ГТ – 41,66 %; СЭДКТ – 11,6 у.е. После лечения: вязкость крови при  $200 \text{ с}^{-1}$  – 3,63 мПа · с; при  $150 \text{ с}^{-1}$  – 4,78 мПа · с; при  $100 \text{ с}^{-1}$  – 5,04 мПа · с; при  $50 \text{ с}^{-1}$  – 5,09 мПа · с; при  $20 \text{ с}^{-1}$  – 5,28 мПа · с; ИАЭ – 1,31 у.е.; ИДЭ – 1,08 у. е.; ГТ – 41,62 %; СЭДКТ – 10,3 у.е. У пациентов группы 2 до начала лечения: вязкость крови при  $200 \text{ с}^{-1}$  – 8,27 мПа · с;

при  $150 \text{ c}^{-1}$  – 8,43 мПа · с; при  $100 \text{ c}^{-1}$  – 9,01 мПа · с; при  $50 \text{ c}^{-1}$  – 9,25 мПа · с; при  $20 \text{ c}^{-1}$  – 10,53 мПа · с; ИАЭ – 1,45 у.е.; ИДЭ – 1,1 у. е.; ГТ – 54,3 %; СЭДКТ – 27,1 у.е. После лечения: вязкость крови при  $200 \text{ c}^{-1}$  – 8,25 мПа · с; при  $150 \text{ c}^{-1}$  – 8,47 мПа · с; при  $100 \text{ c}^{-1}$  – 9,06 мПа · с; при  $50 \text{ c}^{-1}$  – 9,26 мПа · с; при  $20 \text{ c}^{-1}$  – 10,61 мПа · с; ИАЭ – 1,45 у.е.; ИДЭ – 1,1 у. е.; ГТ – 54,33 %; СЭДКТ – 27,5 у.е. При применении критерия Манна – Уитни:  $U = 0,00$ ;  $Z = 6,643519$  ( $p = 0,000000$ ); критерий Колмогорова – Смирнова:  $\text{Max Neg Diffenc} = 0,00$ ;  $\text{Max Pos Diffenc} = 1,000000$  ( $p < 0,01$ ). Получена сильная прямая корреляционная связь между показателем TIMP-1 и данными показателями ( $r = 0,82$ ).

Проведенные исследования показывают, что применение комбинированной терапии у пациентов с ПКРК в начальной стадии заболевания способствует нормализации уровня TIMP-1, что ведет к нормализации количества MMPs-2, MMPs-7 и MMPs-9 в крови, это, в свою очередь, предотвращает повреждения эндотелия сосудистой стенки и предупреждает изменения в показателях гемостаза как в ближайшем, так и в отдаленном периодах после лечения. Необходимо отметить такой факт, что удаление ПКРК без применения комбинированной терапии не приводило к коррекции уровня металлопротеиназ и не устраняло причину изменений в показателях гемостаза. Это подтверждается тем, что как до начала выполнения оперативного лечения, так и после него отмечалось увеличение данного показателя.

Схематичное изображение патофизиологических механизмов влияния металлопротеиназ на систему гемостаза при ПКРК в начальной стадии заболевания, согласно литературным данным и собственным исследованиям, представлено на рисунке 3.6. Из этого можно сделать предположение, что хирургическое лечение без применения ФДТ и лазеротерапии не приводит к устранению причин, приводящих к развитию опухоли, что требует дальнейшего лечения. Однако данный вопрос требует дальнейшего исследования.



**Рисунок 3.6. – Схематичное изображение патофизиологических механизмов влияния металлопротеиназ на систему гемостаза при плоскоклеточном раке кожи**

### **3.6. Непосредственные результаты лечения плоскоклеточного рака кожи**

Неоспоримым остается тот факт, что показателем эффективности лечения являются непосредственные и отдаленные результаты лечения. В связи с этим нами проведено исследование непосредственных и отдаленных результатов лечения пациентов с ПКРК, которым было выполнено только оперативное лечение, и пациентов, которым проводилась комбинированная терапия. При проведении анализа течения ближайшего послеоперационного периода пациентов с ПКРК для удобства исследования мы выделили несколько групп. Первую группу осложнений

составили осложнения, которые развились у пациентов с ПКРК в предоперационном периоде в ответ на введение ФДТ. Как указывалось выше, введение ФДТ и лазеротерапия пациентам с ПКРК перед операцией было проведено в 74 случаях. Из общего количества данных пациентов большинство больных данное лечение перенесли удовлетворительно, вместе с тем, у 16 (21,6 %) пациентов в данной группе были зафиксированы различные осложнения. В подавляющем большинстве наблюдений они были проявлением аллергических реакций и не потребовали отмены или прекращения процедуры. Так, в 10 (13,5 %) наблюдениях пациенты во время проведения процедуры отмечали чувство жара, в 3 (4,0 %) – кожный зуд, еще в 3 (4,0 %) – гиперемия лица. Следующую группу осложнений составили осложнения, которые развились в ближайшем послеоперационном периоде у пациентов, оперированных по поводу ПКРК с введением ФДТ и без введения ФДТ. Эту группу осложнений условно можно разделить на местные (возникшие в области послеоперационной раны) и общие. Всего осложнений в обеих группах в ближайшем послеоперационном периоде было зарегистрировано у 54 (29,2 %) из 185 оперированных пациентов. Характеристика послеоперационных осложнений, в зависимости от группы, представлена в таблице 3.26.

**Таблица 3.26. – Характеристика послеоперационных осложнений у пациентов с ПКРК**

Название осложнений	Количество осложнений в группах			
	Группа 1 (n = 74)		Группа 2 (n = 111)	
	абс.	%	абс.	%
Нагноение послеоперационной раны	5	2,7	10	5,4*
Некроз местных тканей	3	1,6	8	4,3*
Кровотечение	7	3,8	7	3,8
Инфаркт миокарда	1	0,5	8	4,3*
Инфаркт головного мозга	–	–	3	3,8*
ТЭЛА	–	–	2	1,0
Всего	16	8,6	38	20,5*



Как видно из данных, представленных в таблице 3.26, у пациентов с ПКРК, составивших группу 2, было зарегистрировано статистически достоверное большее количество осложнений – 20,5 %, тогда как в группе 1 – 8,6 % ( $p < 0,05$ ). При этом большее количество осложнений было связано с развитием местных осложнений. Так, в группе пациентов 2 было отмечено нагноение послеоперационной раны в 5,4 %, а в группе пациентов 1 это осложнение развилось только в 2,7 % ( $p < 0,05$ ); некроз в области послеоперационного рубца в группе пациентов 2 развился в 4,3 %, тогда как в группе пациентов 1 – в 1,6 % ( $p < 0,05$ ). Кроме того, в группе пациентов 2 были зарегистрированы такие осложнения, как инфаркт миокарда – в 4,3 %; инфаркт головного мозга – в 3,8 % и ТЭЛА – в 1 % наблюдений, при этом в группе пациентов 1 инфаркт миокарда отмечен в 0,5 % ( $p < 0,05$ ). В ближайшем послеоперационном периоде умерло 5 (2,7 %) пациентов, причинами смерти стали ТЭЛА в двух наблюдениях и инфаркт миокарда в трех наблюдениях, при этом во всех наблюдениях умершие пациенты были из группы 2. Исходя из этого можно сделать заключение, что применение комбинированной терапии в предоперационном периоде у пациентов с ПКРК позволяет снизить осложнения в ближайшем послеоперационном периоде с 20,5 до 8,6 %. Одними из важнейших критериев оценки эффективности лечения онкологического процесса являются выживаемость, отсутствие рецидива и прогресса заболевания. Нами было проведено изучение этих показателей у пациентов с ПКРК, которым было выполнено только оперативное лечение и ФДТ перед оперативным лечением. Учитывая тот факт, что пациентам в наших наблюдениях был диагностирован ПКРК в начальной стадии, то летальных случаев от основного заболевания не было зарегистрировано, были отмечены летальные исходы у 12 (6,5 %) человек от другой патологии, в основном от осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Считаем необходимым отметить тот факт, что все умершие пациенты были из группы 2, которым было выполнено только оперативное лечение. При проведении анализа других показателей было установлено, что метастазирование было выявлено у 19 (10,3 %) пациентов с ПКРК в сроки от 3 до 7 лет. Во всех наблюдениях отмечались лимфогенные

метастазы в региональные лимфоузлы, что потребовало проведения химиотерапии. При этом лимфогенные метастазы преимущественно были отмечены в группе пациентов с ПКРК, которым было выполнено только оперативное лечение (группа пациентов 2) – 16 (8,6 %), тогда как в группе пациентов с ПКРК, которым была выполнена комбинированная терапия (группа пациентов 1), метастазы были отмечены только у 3 (1,6 %) пациентов ( $p < 0,05$ ). Из этого можно сделать заключение, что применение ФДТ в комплексном лечении ПКРК в начальной стадии заболевания позволяет статистически достоверно снизить количество метастазирования в отдаленном периоде после основного лечения. Рецидив заболевания был отмечен у 15 (8,1 %) пациентов с ПКРК. При этом данное осложнение возникло у 4 (2,2 %) пациентов группы 1, в группе пациентов 2 данное осложнение развилось у 11 (9,5 %) пациентов ( $p < 0,05$ ). Таким образом, проведение комбинированной терапии по показаниям и с соблюдением разработанной методики явилось высокоэффективными при лечении пациентов с начальной стадией ПКРК и может быть рекомендовано для широкого применения.

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В результате проведенного исследования было установлено, что ПКРК в начальной стадии заболевания приводит к нарушениям реологических свойств крови, повышение которых отмечается при всех скоростях сдвига. Кроме того, отмечается повышение ИАЭ, ИДЭ, гематокрита и степени эффективности доставки кислорода к тканям. При этом в группе пациентов с ПКРК, которым перед началом оперативного лечения был проведен курс ФДТ и лазеротерапия, исследуемые показатели не отличались от данных, полученных в группе пациентов 3. В отдаленном послеоперационном периоде в группе пациентов с ПКРК без применения комбинированной терапии исследуемые показатели не претерпевали изменений и соответствовали данным, полученным до начала оперативного лечения. Отсюда следует, что выполнение оперативного лечения при ПКРК не приводит к коррекции вязкостных свойств крови. В то же время, в группе пациентов, которым проводилась комбинированная терапия, исследуемые показатели не отличались от данных, полученных в группе 3. Кроме того, в результате проведенного исследования установлено, что при ПКРК в начальной стадии заболевания до начала оперативного лечения отмечалось увеличение показателя эндотелина по сравнению с данными, полученными в группе 3. Это также приводило к развитию вазоконстрикции и усилению прокоагулянтной активности крови. В этой группе пациентов с ПКРК происходило пролонгированное увеличение прокоагулянтной 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 ПКРК. У пациентов с ПКРК имеются признаки тромбофилии, что подтверждается низкой активностью АТ III и высоким уровнем D-димера, а также тромбодинамическим потенциалом. Для

подтверждения этого нами проведены исследования маркеров тромбофилии – активность фактора VIIIa и резистентность фактора Va к активному протеину C у пациентов с ПКРК. Отсюда следует, что ПКРК в начальной стадии заболевания до начала оперативного лечения вызывает пролонгированную активацию эндотелия, что приводит к длительной вазодилатации, при этом отмечается активация синтеза факторов свертывания. В группе пациентов с ПКРК с применением комбинированной терапии отмечается пролонгированная вазодилатация за счет активации эндотелия сосудистой стенки, однако изменений в системе синтеза факторов свертывания крови не происходило, что не приводило к выраженным расстройствам микроциркуляции. При исследовании РФМК в динамике после оперативного лечения выявлено следующее: в группе пациентов с ПКРК с применением комбинированной терапии на первые послеоперационные сутки динамики данного показателя отмечено не было, он был идентичен показателю, полученному до начала оперативного лечения. В дальнейшем, на третьи послеоперационные сутки происходила нормализация данного показателя, который стал соответствовать нормальным величинам. Эти же показатели были получены в отдаленном послеоперационном периоде. При проведении исследования РФМК у пациентов с ПКРК без применения комбинированной терапии выявлено, что до начала оперативного лечения он был увеличен по сравнению с данными группы 3. При этом в группе пациентов с ПКРК с применением комбинированной терапии до начала оперативного лечения происходило незначительное увеличение этого показателя. В группе пациентов с ПКРК без применения комбинированной терапии изменений РФМК как в ближайшем, так и в отдаленном послеоперационных периодах отмечено не было. Исследование другого, немаловажного показателя, который способствует развитию и распространению злокачественной опухоли – TIMP-1 и количества MMPs-2, MMPs-7 и MMPs-9 в сыворотки крови, показали следующие результаты. ПКРК приводит к снижению количества TIMP-1, что закономерно увеличивает содержание MMPs-2, MMPs-7 и MMPs-9. К первым суткам после

выполненного оперативного лечения у пациентов с ПКРК группы 1 происходило уменьшение TIMP-1 в крови, что приводило к увеличению MMPs. При этом у пациентов, оперированных по поводу ПКРК, которые составили группу 2, динамики в исследуемых показателях выявлено не было, все показатели соответствовали данным, полученным до начала оперативного лечения. К третьим суткам после выполненной операции лабораторные исследования показали, что у пациентов с ПКРК, которые вошли в группу 2, статистически достоверных изменений в полученных результатах не было получено, все показатели соответствовали данным, полученным на предыдущие сутки. Одновременно с этим у пациентов с ПКРК, которые составили группу 1, выявлено дальнейшее повышение количества TIMP-1. Увеличение этого показателя было статистически достоверным и достигло уровня, полученного у пациентов группы 3, что закономерно приводило к снижению MMPs-2, MMPs-7 и MMPs-9. К пятым суткам после выполненного оперативного лечения у пациентов с ПКРК, которые вошли в группу 2, статистически достоверных изменений в лабораторных показателях не отмечалось. Одновременно с этим у пациентов с ПКРК, которые составили группу 1, был отмечен тот факт, что показатели MMPs-2, MMPs-7 и MMPs-9 статистически достоверно снижались и не отличались от данных, полученных в группе пациентов, составивших группу 3. Результаты лабораторных исследований показывают, что к десятым суткам после выполнения оперативного лечения у пациентов, которые составили группу 1, статистически достоверных перемен не получено, в группе пациентов с ПКРК, вошедших в группу 2, отмечалось увеличение показателя TIMP-1, как следствие уменьшение MMPs-2, MMPs-7, MMPs-9. Однако они оставались статистически достоверно повышенными по сравнению с данными, полученными как у пациентов, составивших группу 1, так и пациентами, составивших группу 3. Полученные данные стали соответствовать результатам, установленным до начала оперативного лечения. В отдаленном послеоперационном периоде изменений в анализируемых показателях у пациентов двух групп отмечено не

было. Таким образом, в результате исследования установлено, что применение комбинированной терапии при ПКРК способствовало снижению показателя TIMP-1 и увеличению MMPs-2, MMPs-7 и MMPs-9. Вместе с тем, удаление опухоли без проведения комбинированной терапии не восстанавливает исследуемые показатели, которые оставались статистически достоверно повышенными как в ближайшем, так и в отдаленном послеоперационном периодах. Однако применение комбинированного лечения, включающего ФДТ и оперативное лечение, позволило уже до начала оперативного лечения статистически достоверно увеличить количество TIMP-1, что закономерно приводило к снижению количества MMPs-2, MMPs-7 и MMPs-9. При исследовании этого показателя в динамике было установлено полное восстановление TIMP-1, что, в свою очередь, способствует увеличению количества MMPs-2, MMPs-7 и MMPs-9 и восстановлению показателей системы гемостаза. Изменения в системе гемостаза у пациентов с ПКРК можно представить следующим образом: раковая опухоль вырабатывает вещества, способствующие снижению количества TIMP-1, что ведет к увеличению количества MMPs-2, MMPs-7 и MMPs-9 в крови. Известно, что тканевые коллагеназы – MMPs-2 гидролизуют коллаген IV типа – основу базальной пластинки в дермоэпидермальном соединении, способствуя интраэпителиальной и глубокой инвазии. MMPs-2 и MMPs-9 разрушают коллаген IV типа, что способствует глубокому поражению эпителиальных клеток от мембран и сосудистой инвазии. MMPs-2 и MMPs-9 высвобождают также ряд ангиогенных факторов, в том числе MMPs-9, VEGF, который считается основным поликлональным индуктором ангиогенеза. Разрушение коллагена сосудов приводит к нарушению сосудистой стенки, что приводит к дисфункции сосудистой стенки эндотелия, что подтверждается увеличением эндотелина, это, в свою очередь, приводит к развитию мощной вазоконстрикции и усилению прокоагулянтной активности крови. В этой группе пациентов с ПКРК происходило пролонгированное увеличение прокоагулянтной активности крови, одновременно с этим происходило

угнетение противосвертывающей и фибринолитической активности крови. Кроме этого, в группе с ПКРК отмечались следующие изменения в системе гемостаза: увеличение реологических свойств крови, увеличение агрегационной активности тромбоцитов. Необходимо отметить, что выполнение оперативного лечения ПКРК не приводит к коррекции выявленных изменений. При этом в группе пациентов с ПКРК, которым перед началом оперативного лечения была выполнена ФДТ и лазеротерапия, отмечается статистически достоверное увеличение количества TIMP-1, что закономерно приводило к снижению количества MMPs-2, MMPs-7 и MMPs-9 по сравнению с данными, полученными в группе сравнения из относительно здоровых людей. Нормализация данных показателей приводила к предупреждению разрушения коллагена и дисфункции эндотелия сосудистой выстилки. Это, в свою очередь, не приводило к выбросу в кровоток эндотелина, что предотвращало пролонгированную вазодилатацию. В конечном итоге, это способствовало отсутствию запуска механизмов, приводящих к изменениям показателей гемостаза. В заключении хотелось бы отметить, что применение именно комбинированной терапии для лечения ПКРК способствует улучшению результатов лечения.

## ВЫВОДЫ

1. В группе пациентов с плоскоклеточным раком кожи в ранней стадии заболевания отмечается статистически достоверное снижение показателя ингибитора металлопротеиназ-1, что приводит к увеличению всех показателей металлопротеиназ-2, -7 и -9. Данные изменения вызывают дисфункцию эндотелия сосудистой стенки, за счет разрушения коллагена. Это подтверждается увеличением показателя эндотелина, который способствует развитию вазоконструкции и усилению прокоагулянтной активности крови. [1-А, 2-А, 3-А, 4-А, 5-А, 6-А, 7-А, 8-А, 9-А, 20-А]

2. Плоскоклеточный рак кожи приводит к увеличению реологических свойств крови при всех скоростях сдвига, увеличению индексов агрегации и деформируемости эритроцитов, увеличению уровня D-димера, повышению активности АТ III и vWF и одновременному снижению комплекса tPA-PAI-1, увеличению активности фактора VIIIa и резистентности фактора Va. Кроме того, нарушается синтез факторов антикоагулянтов, что приводит к усилению прокоагулянтной активности крови, кроме того развиваются тромбоцитоз и гиперкоагуляционная активность тромбоцитов. [3-А, 4-А, 11-А, 12-А, 13-А, 14-А, 15-А, 17-А, 18-А, 19-А, 20-А]

3. Применение комбинированной терапии восстанавливает показатель ингибитора металлопротеиназ-1, это приводит к восстановлению матриксных металлопротеиназ-2, -7 и -9 в крови и предотвращению повреждения сосудистой стенки. [1-А, 2-А, 3-А, 4-А, 5-А, 6-А, 7-А, 8-А, 9-А, 11-А, 13-А, 14-А, 15-А, 16-А, 18-А, 19-А]

4. Применение комбинированной у больных с плоскоклеточным раком кожи позволяет снизить с 20,5 до 8,6 % в ближайшем послеоперационном периоде, которые связаны с гнойно-септическими и тромбоэмболическими осложнениями и с 14,6 до 3,8 % в отдаленном, которые связаны с прогрессом основного заболевания. [1-А, 2-А, 3-А, 10-А]



## РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРАКТИЧЕСКОМУ ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Пациентам с ПКРК в начальной стадии заболевания рекомендуем проводить исследования показателей гемостаза, включающие исследование вязкости крови, индексов агрегации и деформируемости эритроцитов, D-димера, активности АТ III и vWF и комплекса tPA-PAI-1.

2. Рекомендуем лечение пациентов с ПКРК в начальной стадии заболевания проводить в несколько этапов. На первом этапе выполнять ФДТ до начала операции, в качестве фотосенсибилизатора применять препарат Фотолон в дозе 1,0–2,0 мг/кг внутривенно капельно. Одновременно с введением препарата необходимо проводить облучение крови лазером, который имеет длину волны 647–675 нм с мощностью 120–300 мВт/см<sup>2</sup>. Получаемая доза при лазерном облучении должна быть не меньше 100 Дж/см<sup>2</sup>. После окончания инфузионной терапии проводить второй этап лечения: через 3–4 часа проводить сеанс локального облучения опухоли в количестве 3 сеансов. Третий этап должен включать выполнение оперативного лечения. Рекомендуемый срок выполнения операции – через 5 дней после окончания выполнения ФДТ.

3. Выполнение оперативного лечения при ПКРК не приводит к восстановлению металлопротеиназ, а, следовательно, не устраняется причина, вызвавшая изменения в системе гемостаза, что необходимо учитывать при лечении таких пациентов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анализ применения фотодинамической терапии вирус-ассоциированной цервикальной интраэпителиальной неоплазии *in situ* в условиях многопрофильного стационара [Текст] / Л.В. Иванова, А.А. Шмидт, М.Т. Алиева [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии. - 2019. - №3 (67). - С. 6264.

2. Анпилогова, Е.М. Эффективность фотодинамической терапии доброкачественной лимфоплазии кожи [Текст] / Е.М. Анпилогова // Тезисы XIV Научно-практической конференции дерматовенерологов и косметологов Санкт-Петербургские чтения. - 2020. - С. 137-138.

3. Артемьева, К.А. Экспрессия иммуноглобулинов в эпителиальных опухолях человека и их потенциальная роль в канцерогенезе [Текст] / И.М. Богданова, М.Н. Болтовская, О.В. Калюжин // Бюллетень сибирской медицины. - 2021. - Т.20, №1. - С.119-128.

4. Баркаган, З.С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза [Текст] / З.С. Баркаган, А.П. Момот. – М.: Ньюдиамед, 2001. – 286 с.

5. Баркаган, З.С. Очерки антитромботической фармакопрофилактики и терапии [Текст] / З.С. Баркаган. – М.: Ньюдиамед, 2000. – 148 с.

6. Богомоллов, Д.Н. Первый опыт применения фотодинамической терапии в лечении рака пищевода в Астраханском областном клиническом онкологическом диспансере. Клиническое наблюдение / Д.Н. Богомоллов, Э.Р. Гасанова, Е.Ф. Странадко [Текст] // Лазерная медицина. - 2022. - Т. 26, №3-4. - С. 16-20.

7. Видеоэндоскопическая система для фотодинамической тераностики центрального рака легкого [Текст] / Г.В. Папаян, А.Л. Акопов, С.Е. Гончаров [и др.] // Оптический журнал. - 2019. - Т. 86, №7. - С. 27-34.

8. Влияние низкоинтенсивного светодиодного излучения с длиной волны 470 нм на параметры микроциркуляции / В.В. Асташов, В.А. Дуванский, В.И. Козлов [и др.] [Текст] // Медицинская физика. - 2023. - №2. - С. 27-28.

9. Возможности оценки эффективности фотосенсибилизаторов на основе определения пороговых доз, вызывающих гемолиз эритроцитов [Текст] / Ю.В. Алексеев, О.В. Миславский, В.А. Дуванский [и др.] // Лазерная медицина. - 2021. - Т. 25, №2. - С. 41-47.

10. Возможности фотодинамической терапии в лечении предрака и рака вульвы, рецидива рака вульвы [Текст] / В.С. Левченко, И.А. Камаев, С.А. Ананьин [и др.] // Приволжский онкологический вестник. - 2019. - Т.10, №3. - С. 67-70.

11. Возможные преимущества флуоресцентной эндоскопии в диагностике немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря [Текст] / М.Н. Тилляшайхов, А.А. Адилходжаев, М.С. Гильдиева [и др.] // Клиническая и экспериментальная онкология. - 2020. - №3. - С. 50-56.

12. Волгин, В.Н. Сравнительная характеристика фотосенсибилизаторов второго поколения фотодитазина и фоскана при ФДТ рака кожи / В.Н. Волгин, Е.Ф. Странадко [Текст] // Лазерная медицина. - 2021. - Т. 25, №3. - С. 30.

13. Дозозависимое изменение вязкостных свойств опухолевых клеток при фотодинамическом воздействии [Текст] / С.С. Сороко, А.В. Юдинцев, А.Б. Костюк [и др.] // Актуальные вопросы биологической физики и химии. - 2019. - Т. 4, №3. - С. 340-345.

14. Дроздова, Н.В. Сочетанное применение фотодинамической и светокислородной терапии при вульгарных угрях (клиническое наблюдение) / Н.В. Дроздова, Ю.В. Алексеев, В.А. Дуванский [Текст] // Лазерная медицина. - 2022. - Т. 26, №2. - С. 21-25.

15. Дуванский, В.А. Опыт применения фотосенсибилизаторов производных фталоцианина алюминия и хлорина Е6 для антибактериальной фотодинамической терапии / В.А. Дуванский, М.М. Гутоп [Текст] // Медицинская физика. - 2023. - №2. - С. 46-47.

16. Дуванский, В.А. Опыт применения фотосенсибилизаторов производных фталоцианина алюминия и хлорина Е6 для антибактериальной

фотодинамической терапии [Текст] / В.А. Дуванский, В.И. Елисеенко // Лазерная медицина. - 2021. - Т. 25, №S3. - С. 32.

17. Дьякова, О.В. Роль металлопротеиназ в онкологии [Текст] / О.В. Дьякова // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины. Сборник статей. 80-я международная научно-практическая конференция молодых ученых и студентов. Волгоград, 2023. - С. 332-333.

18. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. - ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России. – 2020. – 239 с.

19. Иванов, А.И. Опыт применения фотодинамической терапии у пациента с первично-множественным синхронным билатеральным центральным плоскоклеточным раком легкого [Текст] / А.И. Иванов, С.В. Зинченко, А.П. Максимов // Приволжский онкологический вестник. - 2019. - Т. 10, №4. - С. 52-55.

20. Иванова, Л.В. Опыт применения фотодинамической терапии в лечении ВПЧ-ассоциированной цервикальной интраэпителиальной неоплазии (сa in situ) [Текст] / Л.В. Иванова, М.Т. Алиева, М.А. Джигкаев // Известия Российской Военно-медицинской академии. - 2021. - Т. 40, №1-2. - С. 75-81.

21. Изучение морфофункциональных реакций раневой поверхности в полости рта в ответ на воздействие низкодозной фотодинамической терапии в эксперименте [Текст] / Е.А. Дурново, Н.Ю. Орлинская, М.А. Шахова [и др.] // Biomedical Photonics. - 2020. - Т. 9, №S4. - С. 20.

22. Использование димеглюмин хлорина Е6 в качестве фотосенсибилизатора при фотодинамической терапии неонкологических заболеваниях / Д.Ю. Семенов, В.К. Шубин, Е.Ф. Странацко [и др.] [Текст] // Вестник медицинского института "РЕАВИЗ": реабилитация, врач и здоровье. - 2023. - Т. 13, №4. - С. 57-62.

23. Использование свободного лучевого лоскута для замещения сложных послеоперационных дефектов при комбинированном и комплексном

лечении больных местно-распространённым плоскоклеточным раком полости рта [Текст] / Х. Чень, А.М. Мудунов, Р.И. Азизян [и др.]. // Опухоли головы и шеи. - 2020. - Т. 10, №1. - С. 55-64.

24. Исследование крово-лимфоциркуляции при фотобиомодуляции видимым оптическим излучением с длиной волны 470 нм [Текст] / В.В. Асташов, В.А. Дуванский, О.А. Зайко [и др.] // Бородинские чтения. Материалы III Международной научно-практической конференции, посвященной 90-летию академика РАН Юрия Ивановича Бородина. Новосибирск, 2022. - С. 40-44.

25. Исследование противоопухолевой и противовирусной эффективности фотодинамической терапии в группах с легкой и тяжелой дисплазией шейки матки [Текст] / Афанасьев М.С., Гришачева Т.Г., Душкин А.Д. [и др.] // IX Международный конгресс «Фотодинамическая терапия и фотодиагностика». - 2020. - С. 61-62.

26. Кирсанова, О.В. Обзор эффективности применения фотодинамической терапии для лечения взрослых пациентов с онкологическими заболеваниями кожи [Текст] / О.В. Кирсанова // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2019. – Т. 12. – № 1. – С. 42–47.

27. Клинические аспекты применения иттербиевых комплексов порфиринов для визуализации новообразований в дерматологии [Текст] / Ю.В. Алексеев, М.В. Рябов, В.А. Дуванский [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. - 2022. - Т. 21, №3. - С. 326-332.

28. Ключевые компоненты сигнальной системы VEGF и матриксные металлопротеиназы в диагностике и прогнозе общей выживаемости больных почечно-клеточным раком [Текст] / Н.Е. Кушлинский, Е.С. Герштейн, А.В. Колпаков [и др.] // Альманах клинической медицины. - 2020. – Т. 48, № 2. - С. 78-83.

29. Комбинированная иммунотаргетная терапия ниволумабом и цетуксимабом: новые возможности в лечении плоскоклеточного рака головы и

шеи [Текст] / А.М. Мудунов, А.В. Игнатова, А.С. Морозова [и др.] // Опухоли головы и шеи. - 2020. - Т. 10, №3. - С. 111-17.

30. Комбинированное применение двухволнового флуоресцентного мониторинга и бесконтактной термометрии при фотодинамической терапии базальноклеточного рака кожи [Текст] / А.М. Миронычева, М.Ю. Кириллин, А.В. Хиллов [и др.] // Современные технологии в медицине. –2020. – Т. 12. – № 3. – С. 47–54.

31. Коршунова, О.В. Фотодинамическая терапия в онкологии: настоящее и будущее [Текст] / О.В. Коршунова, Н.Г. Плехова // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2020. - №4. – С. 15–9.

32. Матриксные металлопротеиназы и белки теплового шока на внеклеточных везикулах у больных колоректальным раком: связь с метаболическим статусом [Текст] / Н.В. Юнусова, Д.А. Сваровский, Е.Э. Дандарова [и др.] // Успехи молекулярной онкологии. - 2022. - Т. 9, №3. - С. 38-48.

33. Мерабишвили, В.М Среднесрочный вариантный прогноз смертности населения России от злокачественных новообразований [Текст] / В.М. Мерабишвили // Сибирский онкологический журнал. - 2019. - Т. 18, №4. - С. 5-12.

34. Место фотодинамики в комплексном лечении мышечно-неинвазивного уротелиального рака [Текст] / С.В. Сальникова, Л.П. Иванченко, А.И. Лопырев [и др.] // Кремлевская медицина. Клинический вестник. - 2020. - №1. - С. 16-21.

35. Мудунов А.М. Эффективность современных методов лечения местно-распространённого рака кожи наружного уха: обзор литературы [Текст] / А.М. Мудунов, Е.Г. Хазарова, Ю.В. Алымов // Опухоли головы и шеи. - 2020. - Т. 10, №4. - С. 86-90.

36. Мудунов, А.М. / Отдалённые результаты лечения больных местно-распространённым раком кожи наружного уха [Текст] / А.М. Мудунов, Е.Г.

Хазарова, М.В. Болотин // Опухоли головы и шеи. - 2021. - Т.11, №1. - С. 12 - 23.

37. Обзор современных методов лечения плоскоклеточного рака кожи [Текст] / А.М. Беляев, Г.Г. Прохоров, З.А. Раджабова [и др.] // Вопросы онкологии. - 2019. - Т. 65, №1. - С. 7-15.

38. Олисова, О.Ю. Новые возможности в лечении доброкачественной лимфопазии кожи [Текст] / О.Ю. Олисова, Е.М. Анпилогова // Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2020. - Т. 23, №1. - С. 17-22.

39. Опыт применения фотодинамической терапии в лечении рака пищевода [Текст] / А.Н. Туманина, А.А. Полежаев, В.А. Апанасевич [и др.] // Biomedical Photonics. – 2019. – Т. 8, №2. – С. 19-24.

40. Опыт применения фотодинамической терапии злокачественных новообразований кожи у лиц молодого возраста [Текст] / Е.В. Ярославцева-Исаева, М.А. Каплан, В.Н. Капинус [и др.] // Лазерная медицина. – 2020. – Т. 24. – № 2-3. – С. 15–21.

41. Опыт применения фотодинамической терапии предраковых заболеваний шейки матки и рака шейки матки с лазерным возбуждением флуоресценции с эффектом фотобликинга [Текст] / И.В. Решетов, А.В. Гилядова, А.А. Ищенко и др. [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2022. - Т. 21 (4). - С. 4052.

42. Паллиативная фотодинамическая терапия при местнораспространенном синхронном плоскоклеточном раке пищевода и верхнедолевого бронха [Текст] / С.В. Зинченко, А.И. Иванов, А.И. Билялов [и др.] // Журнал Паллиативная медицина и реабилитация. - 2020. - №1. - С.12-15.

43. Перспективы применения лазерного излучения в инфракрасном диапазоне спектра поглощения эндогенного кислорода для лечения онкологических заболеваний [Текст] / Ю.В. Алексеев, Е.В. Давыдов, А.В. Иванов [и др.] // Лазерная медицина. - 2019. - Т. 23, №S3. - С. 34-35.

44. Перспективы применения светокислородного эффекта в лечении вирусных заболеваний кожи у детей / Н.В. Дроздова, Ю.В. Алексеев, В.А. Дуванский [и др.] // Медицинская физика. - 2022. - №1 (93). - С. 25.

45. Послеоперационные осложнения реконструктивно-восстановительных операций у больных опухолями головы и шеи [Текст] / Д.Е. Кульбакин, Е.Л. Чойнзонов, М.Р. Мухамедов [и др.] // Сибирский онкологический журнал. - 2021. - Т. 20, № 1. - С. 53-61.

46. Применение внутрипросветной эндоскопической хирургии при нерезектабельной опухоли трахеи и бронха [Текст] / Л.В. Телегина, С.С. Пирогов, Т.И.А. Тазабаев [и др.] // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. -2020. - Т. 9, №5. - С. 40-44.

47. Применение фотодинамической терапии при злокачественных новообразованиях внепечёночных желчных протоков и большого дуоденального сосочка у неоперабельных пациентов / Е.Ф. Странадко, Р.Н. Комаров, С.В. Морозов [и др.] [Текст] // Вестник медицинского института "РЕАВИЗ": реабилитация, врач и здоровье. - 2023. - Т. 13, №2. - С. 88-98.

48. Роль пародонтопатогенов в канцерогенезе плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта [Текст] / А.Э. Казимов, А.М. Мудунов, З.В. Григорьевская, [и др.] Опухоли головы и шеи. - 2020. - Т. 10, №4. - С. 74 - 85.

49. Совершенствование диагностики и лечения доброкачественной лимфоплазии кожи [Текст] / О.Ю. Олисова, Е.М. Анпилогова, Х.С. Косумова [и др.] // Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2021. - Т. 24, №5. - С. 429-442.

50. Сочетание операционной эндоскопии и фотодинамической терапии (ФТД) в онкологии [Текст] / В.А. Куртуков, А.В. Шарак, А.Е. Цеймах [и др.] // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2018. – № 7. – С. 34.

51. Странадко Е.Ф. Фотодинамическая терапия. Современное состояние проблемы [Текст] / Е.Ф. Странадко Е.Ф. // Лазерная медицина. - 2021. - Т. 25, №3. - С. 36.



52. Странадко, Е.Ф. Фотодинамическая терапия рака и неопухолевых заболеваний: 25 лет в России / Е.Ф. Странадко, Т.И. Малова, Г.В. Пономарев [Текст] // Российский биотерапевтический журнал. - 2018. - Т. 17, №5. - С. 70-71.
53. Странадко, Е.Ф. Фотодинамическая терапия рака кожи глаза и периорбитальной локализации / Е.Ф. Странадко, М.В. Рябов, И.С. Тули [Текст] // Медицинская физика. - 2022. - №1 (93). - С. 70.
54. Странадко, Е.Ф. Фотодинамическая терапия рака кожи критических анатомических локализаций / Е.Ф. Странадко, М.В. Рябов, В.А. Дуванский [Текст] // Вестник последипломного медицинского образования. - 2019. - №1. - С. 118-121.
55. Странадко, Е.Ф. Фотодинамическая терапия рака кожи критических анатомических локализаций в гериатрической практике / Е.Ф. Странадко, М.В. Рябов [Текст] // Лазерная медицина. - 2021. - Т. 25, №3. - С. 36-37.
56. Странадко, Е.Ф. Фотодинамическая терапия рака кожи критических анатомических локализаций / Е.Ф. Странадко, М.В. Рябов [Текст] // Лазерная медицина. - 2019. - Т. 23, №3. - С. 42-43.
57. Странадко, Е.Ф. Фотодинамическая терапия. Современное состояние проблемы / Е.Ф. Странадко [Текст] // Лазерная медицина. - 2021. - Т. 25, №3. - С. 36.
58. Тимурзиева, А.Б. Разработка методов ранней неинвазивной диагностики для повышения качества оказания медицинской помощи пациентам с новообразованиями различной локализации [Текст] / А.Б. Тимурзиева, В.И. Кукушкин, В.А. Дуванский // Медицинская физика. - 2023. - №2. - С. 98-99.
59. Титов, К.С. Нехирургические методы лечения базально-клеточного рака кожи [Текст] / К.С. Титов, А.В. Красноруцкий, М.В. Нагаева // Клиническая дерматология и венерология. – 2019. – Т. 18. – № 1. – С. 13–17.
60. Тодоров, И. Клинические лабораторные исследования в педиатрии [Текст] / И. Тодоров. – София, 1961. – 35 с.

61. Туманина, А.Н. Опыт применения фотодинамической терапии в лечении рака пищевода [Текст] / А.Н. Туманина, А.А. Полежаев, Апанасевич В.А // Biomedical Photonics. - 2019. - Т. 8, №2. - С. 19-24.
62. Флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия: перспективность применения в гинекологической и онкогинекологической практике [Текст] / Н.В. Зароченцева, Е.В. Филоненко, И.И. Баранов [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2021. - Т. 21, №3. - С. 37-45.
63. Фотодинамическая терапия в коррекции дисфагии у больных раком пищевода [Текст] / С.В. Козлов, О.И. Каганов, А.А. Морятов [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2019. – Т. 12, №2. – С. 102-106.
64. Фотодинамическая терапия в лечении интраэпителиальных неоплазий шейки матки, вульвы и влагалища [Текст] / Е.В. Филоненко, О.И. Трушина, Е.Г. Новикова [и др.] // Biomedical Photonics. - 2020. - Т. 9, № 4. - С. 31-39.
65. Фотодинамическая терапия в лечении рака мочевого пузыря, трудности в прошлом и современные инновации (Обзор литературы) [Текст] / М.Н. Тилляшайхов, А.А. Адилхождаев, М.С. Гильдиева [и др.] // Клиническая и экспериментальная онкология. - 2020. - №2(12). - С. 58-61.
66. Фотодинамическая терапия заболеваний шейки матки и вульвы с системным введением фотосенсибилизатора [Текст] / Л.В. Михалева, М.В. Рябов, Е.Ф. Странадко [и др.] // Лазерная медицина. - 2021. - Т. 25, №3. - С. 34-35.
67. Фотодинамическая терапия как вариант лечения рака кожи, развившегося на рубцах [Текст] / В.Н. Капинус, М.А. Каплан, Е.В. Ярославцева-Исаева [и др.] // Лазерная медицина. – 2020. – Т. 24. – № 4. – С. 54–61.
68. Фотодинамическая терапия при R1 нерадикальных резекциях по поводу рака легкого [Текст] / А.Л. Акопов, А.А. Русанов, Н.В. Казаков [и др.] // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. - 2019. - Т. 178, №1. - С. 21-24.

69. Церковский, Д.А. Лазерные технологии в лечении цервикальной интраэпителиальной неоплазии (обзор литературы) [Текст] / Д.А. Церковский, В.В. Дунаевская // Biomedical Photonics. - 2020. - Т. 9, №3. - С. 30-39.

70. Шаманова, А.Ю. Морфологические особенности распределения компонентов экстрацеллюлярного матрикса – матриксной металлопротеиназы-9 и коллагена IV типа в метастазирующей меланоме хориоидеи [Текст] / А.Ю. Шаманова, Е.Л. Казачков, И.Е. Панова // Клиническая и экспериментальная морфология. - 2022. - Т. 11, №4. - С. 25-37.

71. Шин, Е.Ф. Влияние фотодинамической терапии с фотосенсибилизатором, комплексированным с амфифильными полимерами, на репаративные процессы экспериментальных огнестрельных ран [Текст] / Е.Ф. Шин, В.И. Елисеенко, В.А. Дуванский // Лазерная медицина. - 2019. - Т. 23, №3. - С. 50-54.

72. Шин, Е.Ф. Опыт применения фотосенсибилизатора производного хлорина Е6, комплексированного с амфифильными полимерами и гидроксиапатитом для антибактериальной фотодинамической терапии [Текст] / Е.Ф. Шин, В.А. Дуванский, М.М. Гутоп // Медицинская физика. - 2023. - №2. - С. 103.

73. A critical analysis of the prognostic performance of the 8th edition American Joint Committee on cancer staging for metastatic cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck [Text] / A. Sood, J. Wykes, D. Roshan [et al.] // Head Neck. - 2019. – Vol. 41. – P. 1591-1596.

74. A systematic review of patient-reported outcome instruments of nonmelanoma skin cancer in the dermatologic population [Text] / E.H. Lee, A.F. Klassen, K.S. Nehal [et al.] // J. Am Acad Dermatol. – 2013. – Vol. 69. – № 2. – P. 59–67.

75. Accurate early prediction of tumour response to PDT using optical coherence angiography [Text] / M.A. Sirotkina, A.A. Moiseev, L.A. Matveev [et al.] // Sci Rep. - 2019. - V. 9. - №1. - P. 6492.

76. Anigo, E.C. Role of Bcl-2 Family Proteins in Photodynamic Therapy Mediated Cell Survival and Regulation [Text] / E.C. Anigo, B.P.A. George, H. Abrahamse // *Molecules*. - 2020. - Vol. 25. - №22. - P. 5308.
77. Antioxidant role on the protection of melanocytes against visible light-induced photodamage [Text] / J.V. Freitas, H.C. Junqueira, W.K. Martins [et al.] // *Free Radical Biology and Medicine*. - 2019. - V.131. - №1. - P. 399-407.
78. Antioxidant role on the protection of melanocytes against visible light-induced photodamage [Text] / J.V. Freitas, H.C. Junqueira, W.K. Martins [et al.] // *Free Radical Biology and Medicine*. - 2019. - Vol. 131. - №1. - P. 399-407.
79. Application of Mohs microsurgery in nasal basal cell carcinoma [Text] / W.Y. Ma, W. Liu, X.Z. Li [et al.] // *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. - 2018. - Vol. 53 (6). - P. 440-443.
80. Arbabab, A.I. On the quantum physics of a single photon [Text] / A.I. Arbabab // *Optik*. - 2019. - V. 185. - P. 104-113.
81. Arbabab, A.I. On the quantum physics of a single photon [Text] / A.I. Arbabab // *Optik*. - 2019. - Vol. 185. - P. 104-113.
82. Arnaout R. et al. An ensemble of neural networks provides expert-level prenatal detection of complex congenital heart disease [Text] / Arnaout R., Curran L., Zhao Y. [et al.] // *Nature medicine*. – 2021. – Vol. 27, №5. – P. 882-891.
83. Artificial Intelligence in Multiphoton Tomography: Atopic Dermatitis Diagnosis [Text] / P. Guimaraes, A. Barista, M. Zieger [et al.] // *Sci Rep*. - 2020. - Vol. 10. - №1. - P. 7968.
84. Assessing microvessels and angiogenesis in human breast cancer, using VE-cadherin [Text] / T.A. Martin, G. Watkins, J. Lane [et al.] // *Histopathology*. – 2015. – Vol. 46. – P. 422–430.
85. Autofluorescence spectroscopy of cutaneous neoplasia under ultraviolet, visible and near infrared excitation [Text] / E. Borisova, D. Ivanov, B. Kolev [et al.] // *Tissue Optics and Photonics*. - 2020. - Vol. 11363. - P. 113630Z.

86. Basal cell carcinoma on the eyelids: own experience [Text] / J. Salomon, A. Bieniek, E. Baran [et al.] // *Dermatol Surg.* – 2014. – Vol. 30. – № 2. – P. 257–263.
87. Beare, J. Early partial division of a Hughes tarsal conjunctival flap with secondary intention healing of the anterior [Text] / J. Beare, R. Das-Bhaumik, R. Rajendram // *Orbit.* – 2013. – Vol. 32. – № 1. – P. 54–56.
88. Blood Flow Measurements Enable Optimization of Light Delivery for Personalized Photodynamic Therapy [Text] / Y.H. Ong, J. Miller, M. Yuan [et al.] // *Cancers (Basel).* - 2020. - Vol. 12. - №6. - P. 1584.
89. Bochenek, K. Methods for bladder cancer diagnosis - The role of autofluorescence and photodynamic diagnosis [Text] / Bochenek K., D. Aebischer, A. Midzybrodzka [et al.] // *Photodiagnosis Photodyn Ther.* - 2019. - P. 141-148.
90. Cell death photodynamic therapy: From oxidative stress to antitumor immunity, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)* [Text] / C. Donohoe, M.O. Senge, L.G. Arnaut [et al.] // *Reviews on Cancer.* - 2019. - Vol. 1872. - №2. - P. 188308.
91. Chandler, D.B. Lower eyelid reconstruction [Text] / D.B. Chandler // *Otolaryngol Clin North Am.* – 2015. – Vol. 38. – P. 1033–1042.
92. Clinical development and potential of photothermal and photodynamic therapies for cancer [Text] / X. Li, J.F. Lovell, J. Yoon [et al.] // *Nat Rev Clin Oncol.* - 2020. - Vol. 17. - №11. - P. 657-674.
93. ClinicalTrials.gov: Study of REGN2810 in patients with advanced cutaneous squamous cell carcinoma [Электронный ресурс] [Text]. —2020. - URL:<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02760498?term=PD1+squamous&rank=3> (дата обращения: 09.10.2020).
94. Collin, J.R.O. Basal cell carcinoma in the eyelid region [Text] / J.R.O. Collin // *Br. J. Ophthalmol.* – 2016. – Vol. 60. – P. 806–810.
95. Combination of an Autophagy Inducer and an Autophagy Inhibitor: A Smarter Strategy Emerging in Cancer Therapy [Text] / T. Liu, J. Zhang, K. Li [et al.] // *Front Pharmacol.* - 2020. - Vol. 8. - №11. - P. 408.

96. Comparative analysis of single- and dual-wavelength photodynamic therapy regimes with chlorin-based photosensitizers: animal study [Text] / D. Kurakina, A. Khilov, M. Shakhova [et al.] // *J Biomed Opt.* - 2019. - Vol. 25. - №6. - P. 1-17.
97. Comparison of tumor staging systems for cutaneous squamous cell carcinoma in patients with chronic lymphocytic leukemia [Text] / J.J. Inda, B.F. Kabat, M.C. Larson [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* — 2019. — Vol. 80. — P. 639-645.
98. Deras, P. Early coagulopathy at hospital admission predicts initial or delayed fibrinogen deficit in severe trauma patients [Text] / P. Deras, M. Villiet, J. Manzanera // *Trauma Acute Care Surg.* – 2014. – Vol. 77. – №3. – P. 433–440.
99. Di Francesco, L.M. Upper eyelid reconstruction [Text] / L.M. Di Francesco // *Plast Reconstr Surg.* – 2014. – Vol. 114. – P. 98–107.
100. Diffuse reflectance spectroscopy as a potential method for nonmelanoma skin cancer margin assessment [Text] / Y. Zhang, A.J. Moy, X. Feng [et al.] // *Translational Biophotonics.* - 2020. - Vol. 2(3). - P. e202000001.
101. Dominic van Uden, J.P. Pathologic complete response and overall survival in breast cancer subtypes in stage III inflammatory breast cancer [Text] / J.P. Dominic van Uden, M.C. van Maaren, P. Bult [et al.] // *Breast Cancer Research and Treatment.* - 2019. - №176. - P. 217226.
102. Dual-mode line-field confocal optical coherence tomography for ultrahigh-resolution vertical and horizontal section imaging of human skin in vivo [Text] / J. Ogien, O. Levecq, H. Azimani [et al.] // *Biomed. Opt. Express.* - 2020. - Vol. 11(3). - P. 1327-1335.
103. Effect of propylene glycol on the skin penetration of drugs [Text] / V. Carrer, C. Alonso, M. Pont [et al.] // *Arch. Dermatol.* - 2020. - Res. 312(5). - P. 337-352.
104. Effect of sequencing of preoperative systemic therapy on patients with locally advanced breast cancer [Text] / Y. Xu, X. Hu, L. Zhou [et al.] // *Breast Journal.* - 2020. - №10 (26). - P. 1987-1994.

105. Eleraky, N.E. Nanomedicine Fight against Antibacterial Resistance: An Overview of the Recent Pharmaceutical Innovations [Text] / N.E. Eleraky, A. Allan, S.B. Hassan, M.M. Omar // *Pharmaceutics*. - 2020. - V. 12 (2). - P. E142
106. Epidemiology of basal and cutaneous squamous cell carcinoma in the U.K. 2013-15: a cohort study [Text] / Z.C. Venables, T. Nijsten, K.F. Wong [et al.] // *Br J Dermatol*. - 2019. – Vol.181 - P. 474-482.
107. European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 1. Epidemiology, diagnostics and prevention [Text] / A.J. Stratigos, C. Garbe, C. Dessinioti [et al.] // *Eur J Cancer*. – 2020. – Vol.128. – P. 60-82.
108. European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 2. Treatment [Text] / A.J. Stratigos, C. Garbe, C. Dessinioti [et al.] // *Eur J Cancer*. – 2020. – Vol. 128. – P. 83-102
109. Evaluation of ocular surface and tear film function following modified Hughes tarsoconjunctival flap procedure [Text] / A. Klein-Theyer, J. Horwath-Winter, F.R. Dieter [et al.] // *Acta Ophthalmol*. – 2014. – Vol. 92. – № 3. – P. 286–290.
110. Evaluation of apoptosis markers in conjunctival and eyelid benign and malignant tumors [Text] / J. Reszec, M. Sulkowska, L. Kanczuga-Koda [et al.] // *Ann N.Y. Acad. Sci*. – 2013. – Vol. 1010. – P. 748–751.
111. Eyelid benign and malignant tumors: issues in classification, excision and reconstruction [Text] / A.G. Actis, G. Actis, U. De Sanctis [et al.] // *Minerva Chir*. – 2013. – Vol. 68. – № 6. –Suppl 1. – P. 11–25.
112. Eyelid masses: a 10-year survey from a tertiary eye hospital in Tehran [Text] / A. Bagheri, M. Tavakoli, A. Kanaani [et al.] // *Middle East Afr J Ophthalmol*. – 2013. – Vol. 20. – № 3. – P. 187–192.
113. Excision of periocular basal cell carcinoma guided by enface frozen section [Text] / M. Tullett, S. Sagili, A. Barrett [et al.] // *Br. J. Oral Maxillofac Surg*. – 2013. – Vol. 51. – № 6. – P. 520–524.

114. Francis, I.C. MBA ten-year hospital survey of eyelid cancer [Text] / I.C. Franc.is // Aust. J. Ophthalmol. – 2014. – Vol. 12. – P. 121–127.
115. Furdov, A. Carcinoma of the eyelid arising from a Meibomian gland [Text] / A. Furdov // Cesk. Slov. Oftalmol. – 2013. – Vol. 59. – № 2. – P. 119–126.
116. Garbutcheon-Singh, K.B. The role of radiotherapy in the management of non-melanoma skin cancer [Text] / K.B. Garbutcheon-Singh, M.J. Veness // Australas J Dermatol. — 2019. — Vol. 60 (4) — P. 265-272.
117. Gaulin, C. Quaity of life in non-melanoma skin cancer [Text] / C. Gaulin // Australas J. Dermatol. – 2015. – Vol. 56. – № 1. – P. 70–76.
118. Gill, H.S. Eyelid margin basal cell carcinoma managed with fullthicknessen-face frozen section histopathology [Text] / H.G. Gill // Ophthal Plast Reconstr Surg. – 2014. – Vol. 30. – № 1. – P. 15–19.
119. Habashneh, R.A. Clinical and Biological Effects of Adjunctive Photodynamic Therapy in Refractory Periodontitis [Text] / R.A. Habashneh, M.A. Mashal, Y. Khader, R. Qudah // J Lasers Med Sci. - 2019. - V. 10. - №2. - P. 139-145.
120. Hughesapos; operation and combined procedures [Article in German] [Text] / M. Emesz, E. Krall, C. Nischler [et al.] // Ophthalmologe. – 2014. – Vol. 111. – № 5. – P. 448–453.
121. Hydrogen bound water profiles in the skin influenced by optical clearing molecular agents-Quantitative analysis using confocal Raman microscopy [Text] / A.Y. Sdobnov, M.E. Darvin, J. Schleusener [et al.] // J. Biophotonics. - 2019. - Vol. 12(5). - P. e201800283.
122. Hyperspectral imaging of human skin aided by artificial neural networks [Text] / E. Zharebtsov, V. Dremin, A. Popov [et al.] // Biomed. Opt. Express. - 2019. - Vol. 10(7). - P. 3545-3559.
123. Imaging of singlet oxygen feedback delayed fluorescence and lysosome permeabilization in tumor in vivo during photodynamic therapy with aluminum phthalocyanine [Text] / M. Scholz, J.R. Gunn, G.P. Luke [et al.] // J Biomed Opt. - 2020. - Vol. 25. - №6 - P. 1-14.



124. Impact of Preoperative is Postoperative Radiotherapy on Overall Survival of Locally Advanced Breast Cancer Patients [Text] / Y. Deng, H. Li, Y. Zheng [et al.] // Front Oncology. - 2021. - №23. - P. 185-192.
125. In vivo assessment of vascular-targeted photodynamic therapy effects on tumor microvasculature using ultrahigh-resolution functional optical coherence tomography [Text] / D. Chen, W. Yuan, H.C. Park [et al.] // Biomed Opt Express. - 2020. - Vol. 11. - №8. - P. 4316-4325.
126. In Vivo Quantitative Vasculature Segmentation and Assessment for Photodynamic Therapy Process Monitoring Using Photoacoustic Microscopy [Text] / T.T. Mai, S.W. Yoo, S. Park [et al.] // Sensors (Basel). - 2021. -Vol. 21. - №5. - P. 1776.
127. Intraoperative Photodiagnosis for Malignant Glioma Using Photosensitizer Talaporfin Sodium [Text] / J. Akimoto, S. Fukami, M. Ichikawa [et al.] // Front Surg. - 2019. - Vol. 6. - P. 12.
128. Kessel, D. Photodynamic Therapy: A Brief History [Text] / D. Kessel // Journal of Clinical Medicine. - 2019. - № 8. - P. 1581.
129. Kessel, D. Photodynamic Therapy: A Brief History David [Text] / D. Kessel // Journal of Clinical Medicine. - 2019. - №8. - P. 1581.
130. Kim, D.P. Basal Cell Carcinoma Review [Text] / D.P. Kim, K.J. Kus, E. Ruiz // Hematol. Oncol. Clin. North. Am. - 2019. - Vol. 33 (1). - P. 13-24.
131. Kim, M.M. Light Sources and Dosimetry Techniques for Photodynamic Therapy [Text] / M.M. Kim, A. Darafsheh // Photochem Photobiol. - 2020. - Vol. 96. №2. - P. 280-294.
132. Kinetics of Rat Skin Optical Clearing at Topical Application of 40%Glucose: Ex Vivo and In Vivo Studies [Text] / D.K. Tuchina, P.A. Timoshina, V.V. Tuchin [et al.] // IEEE J. Sel. Top. Quant. - 2019. - Vol. 25(1). P. 1-8.
133. König, K. Review: Clinical in vivo multiphoton FLIM tomography [Text] / K. König. // Methods Appl Fluoresc. - 2020. - Vol. 8. - №3. - P. 034002.

134. Lasudry, J. Prise en charge des tumeurs palpébrales: considérations générales [Text] / J. Lasudry // *Jou.al français d'ophtalmologie*. – 2016. – Vol. 34. – № 10. – P. 741–754.
135. Leigh, I. Advanced cutaneous squamous cell carcinoma – a pressing case for treatment [Text] / I.M. Leigh // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. — 2019. — Vol. 33(8). — P. 3-5.
136. Lewis, J.M. Protein kinase C regulates alpha v beta 5 cytoskeletal association and focal adhesion kinase [Text] / J.M. Lewis // *J. Cell Biol.* – 2016. – Vol. 134 (5). – P. 1323–1332.
137. Lim, V.S. Declining incidence of eyelid cancers in Singapore over 13 years: population-based data from 1996 to 2008 [Text] / V.S. Lim // *Br. J. Ophthalmol.* – 2016. – Vol. 96. – № 12. – P. 1462–1465.
138. Lin, M.T. Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis by resveratrol through interruption of Src-dependent vascular endothelial cadherin tyrosine phosphorylation [Text] / M.T. Lin // *Mol Pharmacol.* – 2017. – Vol. 64. – P. 1029–1036.
139. Lindgren, G. Basal cell carcinoma of the eyelids and solar ultraviolet radiation exposure [Text] / G. Lindgren // *Br. J. Ophthalmol.* – 2016. – Vol. 82. – P. 1412–1415.
140. Liu, F.T. Galectins as promoters of tumor progression [Text] / F.T. Liu // *Nat Rev Cancer* – 2015. – Vol. 5. – P. 29–41.
141. Lober, C.W. Basal cell, squamous cell, and sebaceous gland carcinomas of the periorbital region [Text] / C.W. Lober // *J. Am. Acad Dermatol.* – 2016. – Vol. 25. – P. 685–690.
142. Locally Advanced Breast Cancer (LABC): Real-World Outcome of Patients from Cancer Institute, Chennai [Text] / M. Dhanushkodi, V. Sridevi, V. Shanta et al. // *Journal of Global Oncology*. - 2021. - №7. - P. 767-781.
143. Locally Advanced Breast Cancer (LABC): Real-World Outcome of Patients from Cancer Institute, Chennai [Text] / M. Dhanushkodi, V. Sridevi, V. Shanta et al. // *JCO Global Oncology*. - 2021. - №7. - P. 767-781.

144. Locally Advanced Breast Cancer (LABC): Real-World Outcome of Patients from Cancer Institute, Chennai [Text] / M. Dhanushkodi, V. Sridevi, V. Shanta [et al.] // JCO Global Oncology. - 2021. - №7. - P. 767-781.
145. Locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and adjuvant radiotherapy: a retrospective cohort analysis [Text] / J. Klein, W. Tran, E. Watkins [et al.] // BMC Cancer. - 2019. - №1 (19). - P. 30.
146. Locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and adjuvant radiotherapy: a retrospective cohort analysis [Text] / J. Klein, W. Tran, E. Watkins [et al.] // BMC Cancer. - 2019. - №1 (19). - P. 306-312.
147. Loh, K. Reactive oxygen species enhance insulin sensitivity [Text] / K. Loh, H. Deng, A. S. Fukushima // Cell Metab. –2016.– Vol. 10 (4).– P. 260–272.
148. Long Term Effectiveness of Photodynamic Therapy for CIN Treatment [Text] / N.M. Inada, H.H. Buzza, M.F.M. Leite [et al.] // Pharmaceuticals (Basel). - 2019 - V.12. - №3. [Internet]
149. Long Term Effectiveness of Photodynamic Therapy for CIN Treatment [Text] / N.M. Inada, H.H. Buzzá, M.F.M. Leite [et al.] // Pharmaceuticals (Basel). - 2019. - Vol. 12. - №3. - P.107.
150. Low serum miR-223 expression predicts poor outcome in patients with acute myeloid leukemia [Text] / G. Yu, Z. Yin, H. He [et al.] // J. Clin. Lab. Anal. - 2020. - Vol. 34, №3. - P. e23096.
151. Luistro, L. Preclinical profile of a potent  $\gamma$ -secretase inhibitor targeting Notch signaling with in vivo efficacy and pharmacodynamics properties [Text] / L. Luistro, W. He, M. Smith // Cancer Res. – 2016. – Vol. 68 (19) – P. 7672–7680.
152. Ma, T.Y. Mechanism of extracellular calcium regulation of intestinal epithelial tight junction permeability: Role of cytoskeleton involvement [Text] / T.Y. Ma // Microsc Res Tech. – 2017. – Vol. 51. – P. 1656–1689.
153. Maghfour, J. Intralesional 5-Fluorouracil for Treatment of Non-Melanoma Skin Cancer: A Systematic Review [Text] / J. Maghfour, D. Kuraitis, A. Murina // Drugs Dermatol. – 2021. – Vol. 20(2). – P. 192-198.

154. Maisonpierre, P.C. Angiopoietin-2, a natural antagonist for Tie-2 that disrupts in vivo angiogenesis [Text] / P.C. Maisonpierre // Science. – 2017. – Vol. 277. – P. 55–60.
155. Malignant eyelid tumors in an Indian population [Text] / R. Sihota, K. Tandon, S.M. Betharia [et al.] // Arch Ophthalmol. – 2016. – Vol. 114. – P. 108–109.
156. Malignant eyelid tumors in Taiwan [Text] / J. K. Wang, S.L. Liao, J.R. Jou [et al.] // Eye (Lond). – 2013. – Vol. 17. – № 2. – P. 216–220.
157. Malignant tumour of the eyelid-clinical survey during a 22-year period [Text] / M. Abe, Y. Ohnishi, Y. Hara [et al.] // Jpn. J. Ophthalmol. – 2013. – Vol. 27. – P. 175–184.
158. Malinda, K.M. The laminins [Text] / K.M. Malinda // Int. J. Biochem. Cell Biol. – 2016. – Vol. 28. – P. 957–959.
159. Management of periorbicular basal cell and squamous cell carcinoma a series of 485 cases [Text] / A.Y. Nemet, Y. Deckel, P.A. Martin [et al.] // Am. J. Ophthalmol. – 2016. – Vol. 142. – P. 293–297.
160. Mannor, G.E. Eyelid and periorbital skin basal cell carcinoma: oculoplastic management and surgery [Text] / G.E. Mannor // Int. Ophthalmol Clin. – 2017. – Vol. 49. – P. 1–16.
161. Marchac, D.A. horizontal V–Y advancement lower eyelid flap [Text] / D. Marchac // Plast Reconstr Surg. – 2016. – Vol. 124. – P. 1133–1141.
162. Margo, C.E. Basal cell carcinoma of the eyelid and periocular skin [Text] / C.E. Margo // Su.rv Ophthalmol. – 2013. – Vol. 38. – P. 169–192.
163. Marmur, E.S.A review of laser and photodynamic therapy for the treatment of nonmelanomaskin cancer [Text] / E.S. Marmur // Dermatol Surg. – 2016. – Vol. 30. – № 2. – Pt. 2. – P. 264–271.
164. Mass Spectrometric Analysis of the Photobleaching of Protoporphyrin IX Used in Photodynamic Diagnosis and Therapy of Cancer [Text] / S.J. Ogbonna, H. Hazama, K. Awazu // Photochem Photobiol. - 2021. - Vol. 9.
165. Matuschek, C. Long-term cosmetic outcome after preoperative radio/chemotherapy in locally advanced breast cancer patients [Text] / C. Matuschek,

C. Nestle-Kraemling, J. Haussmann [et al.] // *Strahlenther Oncology*. - 2019. - №7 (195). - P. 615-628.

166. Maulik, N. Redox signaling of angiogenesis [Text] / N. Maulik // *Antioxid Redox Signal*. – 2015. – Vol. 4. – P. 805–815.

167. Mazdziarz, A. Successful Pregnancy and Delivery Following Selective Use of Photodynamic Therapy in Treatment of the Cervix and Vulva Diseases [Text] / A. Mazdziarz // *Photodiagnosis Photodyn Ther*. - 2019. - P. 65-68.

168. Medical treatment of advanced cutaneous squamous-cell carcinoma [Text] / F.F. Gellrich, S. Hüning, S. Beissert [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. — 2019. — Vol. 33(8). — P. 38-43.

169. Methods for bladder cancer diagnosis - The role of autofluorescence and photodynamic diagnosis [Text] / K. Bochenek, D. Aebisher, A. Midzybrodzka [et al.] // *Photodiagnosis Photodyn Ther*. - 2019. - P. 141-148.

170. Mierzwa, M.L. Radiotherapy for skin cancers of the face, head, and neck [Text] / M.L. Mierzwa // *Facial Plast Surg Clin North Am*. — 2019. — Vol. 27. — P. 131-138.

171. Migden, M.R. Cemiplimab in locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma: results from an open-label, phase 2, single-arm trial [Text] / M.R. Migden, N.I. Khushalani, A.L.S. Chang // *Lancet Oncol*. — 2020. — Vol. 21(2). — P. 1-12.

172. MiR-223-3p targets FOXO3a to inhibit radiosensitivity in prostate cancer by activating glycolysis [Text] / K. Zhou, Y. Wei, X. Li [et al.] // *Life Sci*. - 2021. -Vol. 282. - P. 119798

173. Moesen, I.A. Technique for the reconstruction of lower eyelid marginal defects [Text] / I.A. Moesen // *Br. J. Ophthalmol*. – 2017. – Vol. 91. – P. 1695–1697.

174. Molecular modeling of post-diffusion phase of optical clearing of biological tissues [Text] / K.V. Berezin, K.N. Dvoretzkiy, M.L. Chernavina [et al.] // in *Handbook of Tissue Optical Clearing: New Prospects in Optical Imaging*, V.V. Tuchin, D. Zhu, and E.A. Genina, Eds., 682, Routledge & CRC Press, Boca Raton. 2022.

175. Monitoring of the Process of Immersion Optical Clearing of Collagen Bundles Using Optical Coherence Tomography [Text] / M.E. Shvachkina, D.D. Yakovlev, E.N. Lazareva [et al.] // Opt. Spectrosc. - 2019. - Vol. 127(2). - P. 359-367.
176. Moskalik, K. Powerful neodymium laser radiation for the treatment of facial carcinoma: 5 year follow-up data [Text] / K. Moskalik // Eur. J. Dermatol. - 2017. - Vol. 20. - № 6. - P. 738-742.
177. Mucinous eccrine adenocarcinoma of the periocular region [Text] / V.D. Durairaj, E.M. Hink, M.Y. Kahook [et al.] // Ophthal. Plast. Reconstr. Surg. - 2016. - Vol. 22. - № 1. - P. 30-35.
178. Murchison, A.P. Non-surgical treatments of primary, non-melanoma eyelid malignancies: a review [Text] / A.P. Murchison // Clin Experiment Ophthalmol. - 2015. - Vol. 39. - № 1. - P. 65-83.
179. Nagarajan, P. Keratinocyte carcinomas: current concepts and future research priorities [Text] / P. Nagarajan, M.M. Asgari, A.C. Green // Clin Cancer Res. — 2019. — Vol. 25. — P. 2379-2391.
180. Nationwide incidence of metastatic cutaneous squamous cell carcinoma in England [Text] / Z.C. Venables, P. Autier, T. Nijsten [et al.] // JAMA Dermatol. - 2019. - Vol.155 - P.298-306.
181. Near-infrared autofluorescence spectroscopy of pigmented benign and malignant skin lesions [Text] / E.G. Borisova, I.A. Bratchenko, Y.A. Khristoforova [et al.] // Opt. Eng. - 2020. - Vol. 59(6). - P. 061616.
182. Notchsignalling promotes primary melanoma progression by activating Mitogen-activated protein kinase / phosphatidylinositol 3-kinase-Akt pathway and upregulate N-cadherin expression [Text] / Z. Liu, M. Xiao, K. Balint [et al.] // Cancer Res. - 2016. - Vol. 66. - P. 4182-4190.
183. O<sub>2</sub> determined from the measured PDT dose and 3O<sub>2</sub> predicts long-term response to Photofrin-mediated PDT [Text] / R. Penjweini, M.M. Kim, Y.H. Ong [et al.] // Phys Med Biol. - 2020. - Vol. 65. - N. 3. - P. 03LT01.

184. Oculoplastic surgery for lower eyelid reconstruction after periocular cutaneous carcinoma [Text] / H. Kakizaki, S.N. Madge, G. Mannor [et al.] // *Int. Ophthalmol Clin.* – 2017. – Vol. 49. – P. 143–155.

185. Optical spectroscopy as an effective tool for skin cancer features analysis: applicability investigation", in *Saratov Fall Meeting 2019: Optical and Nano-Technologies for Biology and Medicine* [Text] / S.M. Zaytsev, W. Blondel, M. Amouroux [et al.] // 2020 - 11457, 1145706.

186. Optimized skin optical clearing for optical coherence tomography monitoring of encapsulated drug delivery through the hair follicles [Text] / S.M. Zaytsev, Yu.I. Svenskaya, E.V. Lengert [et al.] // *J. Biophotonics.* - 2020. - Vol. 13(4). - P. e201960020.

187. Oxygen saturation imaging as a useful tool for visualizing the mode of action of photodynamic therapy for esophageal cancer [Text] / M. Suyama, Y. Yoda, Y. Yamamoto [et al.] // *VideoGIE.* - 2020. - Vol. 5. - №10. - P. 496499.

188. Pathology and genetics of skin tumours [Text] / P.E. LeBoit, G. Burg, D. Weedon [et al.] // *World Health Organization.* – Lyon: IARC Press, 2016. – 357 p.

189. Performance of the American Joint Committee on cancer staging manual, 8th edition vs the brigham and women's hospital tumor classification system for cutaneous squamous cell carcinoma [Text] / E.S. Ruiz, P.S. Karia, R. Besaw [et al.] // *JAMA Dermatol.* – 2019. – Vol. 155. – P. 819-825.

190. Periocular squamous cell carcinoma [Text] / V. Limawararut, I. Leibovich, T. Sullivan [et al.] // *Clin. Experiment. Ophthalmol.* – 2017. – Vol. 35. – № 2. – P. 174–182.

191. Photodynamic therapy for prostate cancer - A narrative review [Text] / M. Osuchowski, D. Bartusik-Aebisher, F. Osuchowski [et al.] // *Photodiagnosis Photodyn Ther.* - 2021. - Vol. 33. - P. 102158.

192. Photodynamic therapy in cancer treatment - an update review [Text] / A.F. dos Santos, D.R.Q. de Almeida, L.F. Terra [et al.] // *Journal of Cancer Metastasis and Treatment.* - 2019. - V. 5 - P. 1-20.

193. Photodynamic therapy in cancer treatment - an update review [Text] / A.F. dos Santos, D.R.Q. de Almeida, L.F. Terra [et al.] // J. Cancer Metastasis Treat. - 2019. - №5. - P. 25.
194. Photodynamic therapy of deep tissue abscess cavities: Retrospective image based feasibility study using Monte Carlo simulation [Text] / T.M. Baran, H.W. Choi, M.J. Flakus [et al.] // Medical Physics. - 2019. - V.46. - №7. - P. 3259-3267.
195. Photodynamic therapy of deep tissue abscess cavities: Retrospective image based feasibility study using Monte Carlo simulation [Text] / T.M. Baran, H.W. Choi, M.J. Flakus [et al.] // Medical Physics. - 2019. - Vol. 46. - №7. - P. 3259-3267.
196. Photodynamic therapy, priming and optical imaging: Potential coconspirators in treatment design and optimization - a Thomas Dougherty Award for Excellence in PDT paper [Text] / P. De Silva, M.A. Saad, H.C. Thomsen [et al.] // Porphyrins Phthalocyanines. - 2020. - №24. - P. 1321-1360.
197. Platform for quantitative multiscale imaging of tissue composition [Text] / M.A. Pinkert, Z.J. Simmons, R.C. Niemeier [et al.] // Biomed Opt Express. - 2020. - Vol. 11. - №4. - P. 1927-1946.
198. Present and future perspectives of photodynamic therapy for cutaneous squamous cell carcinoma [Text] / U. Keyal, A.K. Bhatta, G. Zhang [et al.] // J Am Acad Dermatol. - 2019. - Vol. 80. - №3. - P. 765-773.
199. Proposal for a Skin Layer-Wise Decomposition Model of Spatially-Resolved Diffuse Reflectance Spectra Based on Maximum Depth Photon Distributions: A Numerical Study [Text] / V. Colas, W. Blondel, G. Khairallah [et al.] // Photonics. - 2012. - Vol. 8(10). - P. 444.
200. Quantitative Visualization of Hypoxia and Proliferation Gradients Within Histological Tissue Sections [Text] / M. Zaidi, F. Fu, D. Cojocari [et al.] // Frontiers in Bioengineering and Biotechnology. - 2019. - №7. - P. 397-402.



201. Quality of life in health care of non-melanoma skin cancer – results of a pilot study [Text] / J. Steinbauer, M. Koller, E. Kohl [et al.] // J. Dtsch Dermatol Ges. – 2016. – Vol. 9. – № 2. – P. 129–135.
202. Quality-of-life outcomes of treatments for cutaneous basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma [Text] / M M. Chren, A.P. Sahay, D.S. Bertenthal [et al.] // J. Invest Dermatol. – 2016. – Vol. 127.–№ 6. – P. 1351–1357.
203. Rapid Ultrasound Optical Clearing of Human Light and Dark Skin [Text] / E.A. Genina, Y.I. Surkov, I.A. Serebryakova [et al.] // IEEE T. Med. Imaging. - 2020. - Vol. 39(10). - P. 3198-3206.
204. Reactive Oxygen Species Explicit Dosimetry for Photofrin-mediated Pleural Photodynamic Therapy [Text] / Y.H. Ong, A. Dimofte, M.M. Kim [et al.] // Photochem Photobiol. - 2020. - Vol. 96. - №2. - P. 340-348.
205. Red and blue light in antitumor photodynamic therapy with chlorin-based photosensitizers: a comparative animal study assisted by optical imaging modalities [Text] / M. Kirillin, D. Kurakina, A. Khilov [et al.] // Biomed Opt Express. - 2021. - Vol. 12. - №2. - P. 872-892.
206. Reduced-intensity conditioning regimens, prior chronic lymphocytic leukemia, and graft-versus-host disease are associated with higher rates of skin cancer after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [Text] / P.A. Wu, R.S. Stern, V. Huang [et al.] // J Invest Dermatol. - 2019. - Vol.139. - P. 591-599.
207. Role of Ultrasound and Photoacoustic Imaging in Photodynamic Therapy for Cancer [Text] / S.C. Hester, M. Kuriakose, C.D. Nguyen [et al.] // Photochem Photobiol. - 2020. - Vol. 96. - №2. - P. 260-279.
208. Shelton, M.E. Review and Update on Evidence-Based Surgical Treatment Recommendations for Nonmelanoma Skin Cancer [Text] / M.E. Shelton, A.S. Adamson // Dermatol Clin. - 2019. - V. 37. - №4. - P. 425-433.
209. Shelton, M.E. Review and Update on Evidence-Based Surgical Treatment Recommendations for Nonmelanoma Skin Cancer [Text] / M.E. Shelton, A.S. Adamson // Dermatol Clin. - 2019. - Vol. 37. - №4. - P. 425-433.

210. Singlet oxygen phosphorescence imaging by superconducting single-photon detector and time-correlated single-photon counting [Text] / P. Morozov, M. Lukina, M. Shirmanova [et al.] // Opt Lett. - 2021. - Vol. 46. - №6. - P. 1217-1220.
211. Sirotkina, M.A. Accurate early prediction of tumour response to PDT using optical coherence angiography [Text] / M.A. Sirotkina, A.A. Moiseev, L.A. Matveev [et al.] // Sci Rep. - 2019. - Vol. 9. - №1. - P. 6492.
212. Skin Barriers in Dermal Drug Delivery: Which Barriers Have to Be Overcome and How Can We Measure Them? [Text] / Gorzelanny, C. Mess, S.W. Schneider [et al.] // Pharmaceutics - 2020. - Vol. 12(7). - P. 684.
213. Source separation approach for the analysis of spatially resolved multiply excited autofluorescence spectra during optical clearing of ex vivo skin [Text] / P. Rakotomanga, C. Soussen, G. Khairallah [et al.] // Biomed. Opt. Express. - 2019. - Vol. 10(7). - P. 3410-3424.
214. Spatially-Resolved Multiply-Excited Autofluorescence and Diffuse Reflectance Spectroscopy: SpectroLive Medical Device for Skin In Vivo Optical Biopsy[Text] / W. Blondel, A. Delconte, G. Khairallah [et al.] // Electronics. - 2021. - Vol. 10(3). - P. 243.
215. Subcellular Singlet Oxygen and Cell Death: Location Matters [Text] / P. Liang, D. Kolodieznyi, Y. Creeger [et al.] // Front Chem. - 2020. - Vol. 17. - №8. - P. 592941.
216. Successful Pregnancy and Delivery Following Selective Use of Photodynamic Therapy in Treatment of the Cervix and Vulva Diseases [Text] / A. Mazdziarz // Photodiagnosis Photodyn Ther. - 2019. - Vol. 28. - P. 65-68.
217. Surgery sequential with 5-Aminolevulinic acid photodynamic therapy for lip squamous cell carcinoma: Two cases reports [Text] / J. Yan, P. Wang, L. Li [et al.] // Photodiagnosis Photodyn Ther. - 2020. - Vol. 32. - P. 102043
218. Tailoring photosensitive ROS for advanced photodynamic therapy [Text] / D.L. Sai, J. Lee, D.L. Nguyen [et al.] // Exp Mol Med. - 2021. - Apr 8.

219. Ten-year outcome results of cT4 breast cancer after neoadjuvant treatment [Text] / G. Corso, S. Kahler-Ribeiro-Fontana, E. Pagan [et al.] // Journal Surgery Oncology. - 2021. - №8 (124). - P. 1242-1250.
220. Ten-year outcome results of cT4 breast cancer after neoadjuvant treatment [Text] / G. Corso, S. Kahler-Ribeiro-Fontana, E. Pagan [et al.] // Journal of Surgical Oncology. - 2021. - №8 (124). -P.1242-1250.
221. The detection rate of human papillomavirus in well-differentiated squamous cell carcinoma and keratoacanthoma: is there new evidence for a viral pathogenesis of keratoacanthoma? [Text] / C. Conforti, F. Paolini, A. Venuti [et al.] // Br J Dermatol. — 2019. — Vol. 181. — P. 1309-1311.
222. The molecular machinery of regulated cell death [Text] / D. Tang, R. Kang, T.V. Berghe [et al.] // Cell Res. - 2019. - Vol. 29. - P. 347-364.
223. The Potential Role of Selected miRNA in Uveal Melanoma Primary Tumors as Early Biomarkers of Disease Progression [Text] / J.P. Wroblewska, M.S. Lach, A. Ustaszewski [et al.] // Genes. - 2020. - Vol. 11, №3. - P. 271.
224. The role of EGFR overexpression on the recurrence of basal cell carcinomas with positive surgical margins [Text] / C. Biray Avci, I. Kaya, A. Ozturk [et al.] // Gene. - 2019. - Vol. 687. - P. 35-38.
225. The role of EGFR overexpression on the recurrence of basal cell carcinomas with positive surgical margins [Text] / C. Biray Avci, I. Kaya, A. Ozturk [et al.] // Gene. - 2019. - Vol. 687. - P. 35-38.
226. Topical toluidine blue-mediated photodynamic therapy for the treatment of oral lichen planus [Text] / A. Romano, M. Contaldo, M. Della [et al.] // J Biol Regul Homeost Agents. - 2019. - V. 33. - №3. - P. 27-33.
227. Topical toluidine blue-mediated photodynamic therapy for the treatment of oral lichen planus [Text] / A. Romano, M. Contaldo, F. Della Vella [et al.] // J Biol Regul Homeost Agents. - 2019. - Vol. 33. - N. 3. - P. 27-33.
228. Transfollicular delivery of gold microparticles in healthy skin and acne vulgaris, assessed by in vivo reflectance confocal microscopy and optical coherence

tomography [Text] / C.S.K. Fuchs, V.K. Ortner, M. Mogensen [et al.] // Lasers Surg.-Med. - 2019. - Vol. 51(5). - P. 430-438.

229. Tyrrell, J. Regression Analysis of Protoporphyrin IX Measurements Obtained During Dermatological Photodynamic Therapy [Text] / J. Tyrrell, C. Paterson, A. Curnow // Cancers (Basel). - 2019. - V. 11. - №1. - P. 72-79.

230. Tyrrell, J. Regression Analysis of Protoporphyrin IX Measurements Obtained During Dermatological Photodynamic Therapy / J. Tyrrell, C. Paterson, A. Curnow // Cancers (Basel). - 2019. - Vol. 11. - N. 1. - P. pii: E72.

231. Vascular Shutdown by Photodynamic Therapy Using Talaporfin Sodium [Text] / T. Suzuki, M. Tanaka, M. Sasaki [et al.] // Cancers (Basel). - 2020. -Vol. 12. - №9. - P. 2369.

232. Vo-Dinh, T. Biomedical Photonics Handbook: Biomedical Diagnostics Second Edition [Text] / T. Vo-Dinh. - Boca Raton, Florida: CRC Press. - 2019. - P.889.

233. World Cancer Report. Cancer research for cancer prevention [Text] / M. Rodriguez-Niedenfuhr, T. Vazquez, L. Nearn [et al.] // Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2019. - 611 c.

234. Wozniak, M. The Functional Role of Long Non-Coding RNAs in Melanoma [Text] / M. Wozniak, M. Czyz // Cancers. - 2021. -Vol. 13, №19. - P. 4848.

235. Yang, C. Emerging roles of microRNAs and their implications in uveal melanoma [Text] / C. Yang, Y. Wang, P. Hardy // Cell. Mol. Life. Sci. CMLS. - 2021.

236. Yang, C. Hardy Potential of miRNA-Based Nanotherapeutics for Uveal Melanoma [Text] / C. Yang, Wang R., P. Hardy // Cancers. - 2021. - Vol. 13, №20. - P. 5192.

## ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

### *Статьи в рецензируемых журналах*

[1-А] Ким, Л. М. Влияние фотодинамической терапии на уровень матричных металлопротеиназ при плоскоклеточном раке кожи [Текст] / В.В. Масляков, Д.Ю. Гребнев, А.А. Цымбал, Л.М. Ким // Biomedical Photonics. – 2022. – Т. 11, № 1. – С. 4–12.

[2-А] Ким, Л. М. Патологическое обоснование применения фотодинамической терапии в начальной стадии плоскоклеточного рака кожи [Текст] / В.В. Масляков, Д.Ю. Гребнев, Л.М. Ким // Вопросы онкологии. - 2021. - Т. 67. - № 1. – С. 77-84.

[3-А] Ким, Л. М. Применение комплекса фотодинамической терапии, внутривенного лазерного облучения и локального лазерного облучения с целью коррекции показателей гемостаза в начальной стадии плоскоклеточного рака кожи с оценкой его эффективности [Текст] / В.В. Масляков, О.Н. Павлова, Л.М. Ким // Лазерная медицина. – 2020. – Т. 24. - № 4. - С. 9-17.

[4-А] Ким, Л. М. Значимость изменений некоторых показателей микроциркуляции у больных базально-клеточным раком кожи в патогенезе развития заболевания [Текст] / В.В. Масляков, Д.Ю. Гребнев, Л.М. Ким, О.И. Дралина, А.В. Поляков // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2020. - Т. 9. - №2. - С. 42-47.

[5-А] Kim, L. M. Changes of indicators of microcirculation at bazalnokletochny cancer skin [Text] / V.V. Maslyakov, L.M. Kim, Z.I. Shabayev // European science review. - 2019. - № 9-10. - P. 26-28.

[6-А] Ким, Л. М. Состояние коагуляционных свойств крови у больных с базальноклеточным раком кожи в послеоперационном периоде [Текст] / В.В. Масляков, О.И. Дралина, А.В. Поляков, Л.М. Ким // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2018. - № 6. – С. 794-799.

[7-А] Ким, Л. М. Значение металлопротеиназ крови в патогенезе эпителиальных опухолей кожи и возможность их хирургической коррекции

[Текст] / В.В. Масляков, Л.М. Ким // Медицинские новости Грузии. - 2018. - № 4. – С. 7-12.

**[8-А]** Ким, Л. М. Динамика металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов при базальноклеточном раке кожи в процессе оперативного лечения [Текст] / В.В. Масляков, Д.Ю. Гребнев, И.О. Прохоренко, Л.М. Ким, О.И. Дралина // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: Реабилитация, Врач и Здоровье, – 2018. - № 5. – С. 100-104.

**[9-А]** Ким, Л. М. Динамика металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов при эпителиальных раках кожи в процессе оперативного лечения [Текст] / В.В. Масляков, Д.Ю. Гребнев, И.О. Прохоренко, Л.М. Ким, О.И. Дралина // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: Реабилитация, Врач и Здоровье – 2018. - №4. – С. 101-105.

**[10-А]** Ким, Л. М. Улучшение результатов лечения больных, оперированных по поводу опухолей кожи [Текст] / В.В. Масляков, Л.М. Ким, Г.В. Захаров // Исследования и практика в медицине. – 2018. – Спец. выпуск № 2. – С. 101-102.

**[11-А]** Ким, Л. М. Реологические свойства крови при базально-клеточном раке кожи в ближайшем послеоперационном периоде [Текст] / В.В. Масляков, Ю.Б. Власенко, Л.М. Ким // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. – 2016. - № 3. – С. 53-61.

**[12-А]** Ким, Л. М. Уровень Д-димеров при плоскоклеточном раке кожи до начала оперативного лечения и в послеоперационном периоде [Текст] / В.В. Масляков, Л.М. Ким // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. – 2016. - № 2. – С. 51-52.

**[13-А]** Ким, Л. М. Особенности реологических свойств крови у пациентов с базально-клеточным раком кожи [Текст] / В.В. Масляков, Л.М. Ким // Вятский медицинский вестник. – 2016. - № 1 (49). – С. 30-34.

**[14-А]** Ким, Л. М. Уровень металлопротеиназ при плоскоклеточном раке кожи и возможность коррекции с помощью фотодинамической терапии [Текст]

/ Л.М. Ким // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова - 2023. - Т. 18, № 2. - С. 64-69.

[15-А] Ким, Л. М. Истифодаи табоботи лазерӣ ва фотодинамикӣ ҳангоми омосҳои бадфарҷомӣ пӯст (шарҳи адабиёт) [Матн] / В.В. Масляков, Л.М. Ким // Авҷи Зухал – 2023. - №3. – С. 165-173.

### *Статьи и тезисы в сборниках конференции*

[16-А] Ким, Л. М. Уровень D-димера у пациентов с базально-клеточным раком кожи в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде [Текст] / В.В. Масляков, Л.М. Ким // Сибирский медицинский вестник. – 2017. - № 2. – С. 37-39.

[17-А] Ким, Л. М. Реологические свойства крови у пациентов с базально-клеточным раком кожи и доброкачественными образованиями в процессе оперативного лечения [Текст] / В.В. Масляков, Л.М. Ким // Гигиена, экология и риски здоровью в современных условиях. Материалы межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых и специалистов 25 апреля 2017 года, город Саратов. – С. 181-187.

[18-А] Ким, Л. М. Изменения уровня D-димеров при различных опухолях кожи в процессе оперативного лечения [Текст] / В.В. Масляков, Л.М. Ким // Инновационная наука. – 2017. - № 3. – С. 250-253.

[19-А] Ким, Л. М. Изменения клеточного звена иммунитета и реологических свойств крови при базально-клеточном раке кожи в процессе оперативного лечения [Текст] / В.В. Масляков, О.И. Дралина, Ю.Б. Власенко, Л.М. Ким // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2017. - №1. – С.63-74.

[20-А] Ким, Л. М. Особенности реологических свойств крови у пациентов с плоскоклеточным раком кожи [Текст] / В.В. Масляков, Л.М. Ким // Врач-аспирант. – 2016. - № 2. – С. 115-120.