

**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**

АВТОРЕФЕРАТ

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

Душанбе – 2024

Работа выполнена на кафедре хирургических болезней Филиала частного учреждения образовательной организации высшего образования «Медицинский университет «РЕАВИЗ» в городе Саратов.

Научный руководитель: **Масляков Владимир Владимирович**
доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургических болезней Филиала частного учреждения образовательной организации высшего образования «Медицинский университет «РЕАВИЗ» в городе Саратов

Научный консультант: **Гребнев Дмитрий Юрьевич**
доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой патологической физиологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России

Официальные оппоненты: **Дуванский Владимир Анатольевич** - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндоскопии, эндоскопической и лазерной хирургии Факультета непрерывного медицинского образования (ФНМО) Российского университета дружбы народов, г. Москва.

Базаров Негмат Исмаилович — доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии Государственного образовательного учреждения «Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино».

Оппонирующая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр лазерной медицины имени О.К. Скобелкина Федерального медико-биологического агентства»

Защита диссертации состоится «___» _____ 2024 г. в «___» часов на заседании диссертационного совета 6D.KOA-040 при ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино. Адрес: 734003, г. Душанбе, улица Сино, 29-31, www.tajmedun.tj, +992907908250

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино».

Автореферат разослан «___» _____ 2024 года.

**Ученый секретарь
диссертационного совета
д.м.н.**

Шарипов А.М.

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 матриксных 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 матриксных 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 матричных 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/см². Получаемая доза при лазерном облучении должна быть не меньше 100 Дж/см². 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 матричных металлопротеиназ, при этом механизм данных изменений можно охарактеризовать следующим образом: происходит снижение ингибитора металлопротеиназ-1, что приводит к увеличению матричных 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 матричные 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 15 статей в журналах, рекомендованных ВАК, 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, обзор литературы, четыре главы в которых описаны материалы и методы исследования, заключение и список литературы. В работе содержится 27 таблиц и 10 рисунков. Список литературы включает 236 источников литературы, из них отечественных – 72, зарубежных – 164.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

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.

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. 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.

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 веретенноклеточная форма, в остальных 84 % была диагностирована акантолитическая форма. 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. 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/см² до 300 мВт/см². Суммарная доза, которую получал пациент в результате применения лазерного облучения, составляла не менее 100 Дж/см². После окончания инфузионной

терапии проводили второй этап лечения: через 3–4 часа проводили сеанс локального облучения опухоли, для этого использовали лазерный аппарат «Латус» (λ –662 nm), $E = 100$ –200–300–600 Дж/см², 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.

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.

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.

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 (РМФК). 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 ИФАЕIх 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).

Вязкостные свойства крови изучались с использованием ротационного вискозиметра АКР-2. Были выбраны следующие скорости сдвига: 200 с^{-1} , 100 с^{-1} , 150 с^{-1} , 50 с^{-1} и 20 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 с^{-1} и 150 с^{-1} , а уже затем на низких – 50 с^{-1} и 20 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.

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.

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 .

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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 С 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 динамика 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. Динамика РФМК у пациентов групп с ПКРК в послеоперационном периоде отражена на рисунке 1.

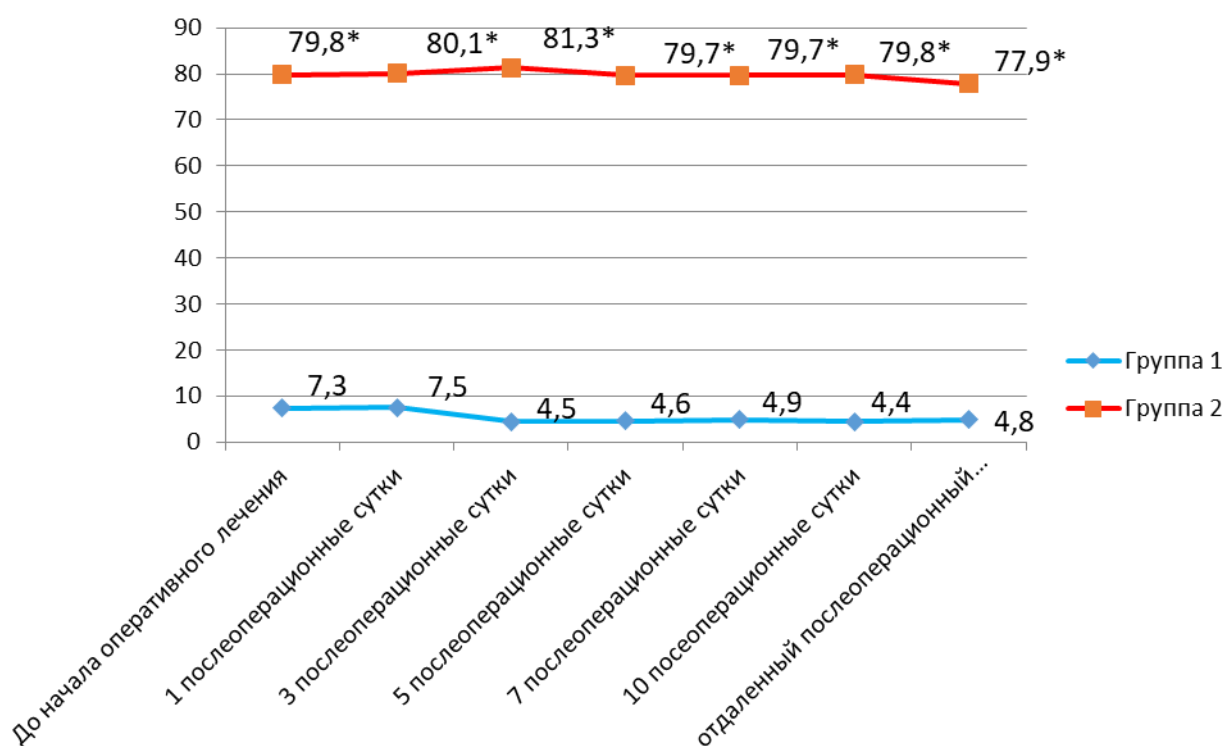


Рисунок 1. – Динамика РФМК у пациентов групп с ПКРК в послеоперационном периоде

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 (Таблица 1). 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.

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

Исследуемый показатель крови, нг/мл	Результат в группе		
	Группа 1 (n = 74)	Группа 2 (n = 111)	Группа 3 (n = 17)

TIMP-1	785 (784;787) p ₂ = 0,038312 p ₃ = 0,634451	345,1 (344,7;446,3) p ₁ = 0,048432 p ₃ = 0,012411	789 (771;793)
MMPs-2	248 (247;250) p ₂ = 0,041432 p ₃ = 0,715421	612 (610;614) p ₁ = 0,034451 p ₃ = 0,032617	254 (252;257)
MMPs-7	3,4 (3,1;3,6) p ₂ = 0,021432 p ₃ = 0,715212	10,2 (9,7;11,1) p ₁ = 0,021435 p ₃ = 0,022462	3,8 (3,6;4,0)
MMPs-9	395 (393;397) p ₂ = 0,031338 p ₃ = 0,755145	862 (860;864) p ₁ = 0,043135 p ₃ = 0,0224141	396 (394;398)

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.

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 %) – гиперемию 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 2.

Таблица 2 – 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 27, 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.

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

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/см². Получаемая доза при лазерном облучении должна быть не меньше 100 Дж/см². 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.

ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых журналах:

[1-А] Ким, Л. М. Влияние фотодинамической терапии на уровень матриксных 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 таботати 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.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

MMPs – металлопротеиназы

TIMP-1 – тканевые активаторы и ингибиторы

TNF – фактор некроза опухоли

tPA – тканевой активатор плазминогена

VEGF – сосудистый фактор роста эндотелия

АТ – антитромбин

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

ВРП – время рекальцификации плазмы

ВСК – время свертывания крови

ИАЭ – индекс агрегации эритроцитов

ИДЭ – индекс деформируемости эритроцитов

ИФА – иммуноферментный анализ

ММР – матриксные металлопротеиназы

ПКРК – плоскоклеточный рак кожи

ПТВ – протромбиновое время
ПТИ – протромбиновый индекс
РАI-1 – ингибитор активатора плазминогена
РФМК – растворимый фибрин-мономерный комплекс
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

**Филиали муассисаи хусусии
ташкилоти таълимии таҳсилоти олии
Донишгоҳи тиббии «РЕАВИЗ» дар шаҳри Саратов**

УДК 616.5-006.61-092:615.831(043.3)

Бо ҳуқуқи дастнавис

КИМ ЛАРИСА МИХАЙЛОВНА

**АСОСНОККУНИИ ПАТОГЕНЕТИКИИ
ТАБОБАТИ ФОТОДИНАМИКИИ БЕМОРОНИ
ГИРИФТОРИ САРАТОНИ ПАҲНҲУЧАЙРАВИИ ПЎСТ**

АВТОРЕФЕРАТИ

диссертатсия барои дарёфти дараҷаи илмии
номзади илмҳои тиб аз рӯйи ихтисоси 14.01.12 – Саратовшиносӣ

Душанбе – 2024

Рисола дар кафедраи бемориҳои ҷарроҳии Филиали муассисаи хусусии ташкилоти таълимии таҳсилоти олии «Донишгоҳи тиббии «РЕАВИЗ» дар шаҳри Саратов анҷом дода шудааст.

Рохбари илмӣ:

Масляков Владимир Владимирович-доктори илмҳои тиб, профессори кафедраи бемориҳои ҷарроҳии Филиали муассисаи хусусии ташкилоти таълимии таҳсилоти олии «Донишгоҳи тиббии «РЕАВИЗ» дар шаҳри Саратов

Мушовири илмӣ:

Гребнев Дмитрий Юрьевич - доктори илмҳои тиб, дотсент, мудир кафедраи физиологияи патологияи МФДБТ ГО-и ДДТУ-и Вазорати нигоҳдории тандурустии Россия

Муқарризони расмӣ:

Дуванский Владимир Анатолевич - доктори илмҳои тиб, профессор, мудир кафедраи эндоскопия, ҷарроҳии эндоскопӣ ва лазерии факултети таҳсилоти бефосилаи тиббии (ФТБТ) Донишгоҳи россиягии дӯстии халқҳо, ш. Москва.

Бозоров Негмат Исмоилович — доктори илмҳои тиб, профессори кафедраи онкология, ташхиси шуой ва табобати шуоии Муассисаи давлатии таълимии “Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абуалӣ ибни Сино ”

Муассисаи

тақриздиханда::

Муассисаи федералии давлатии буҷавии «Маркази давлатии илмии тибби лазерии ба номи О.К. Скобелкинаи Агентии федералии тиббӣ-биологӣ»

Ҳимояи диссертатсия «___» _____ с. 2024 соати _____ дар ҷаласаи Шӯрои диссертатсионии 6D.KOA-040 -и МДТ “ДДТТ ба номи Абуалӣ ибни Сино” бо нишони 734003, Ҷумҳурии Тоҷикистон, ш. Душанбе, кӯчаи Сино, 29-31, www.tajmedun.@tj, +992907908250 баргузор мегардад.

Бо диссертатсия дар китобхонаи илмии МТД «Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абуалӣ ибни Сино» шинос шудан мумкин аст.

Автореферат «___» _____ с. 2024 ирсол гардид

Котиби илмии

Шӯрои диссертатсионӣ, д.и.т.

Шарипов А.М.

МУҚАДДИМА

Мубрамияти мавзӯи тадқиқот. Дар сарчашмаҳои илмии муосир саратони паҳнхучайраи пӯстро (СПХП) бо якчанд истилоҳ метавон ифода кард: саратони пуштхучайравӣ, спинолиома, инчунин этелиомаи паҳнхучайравӣ. Мувофиқи таснифоте, ки аз ҷониби Ташкилоти Умумиҷаҳонии Тандурустӣ (ТУТ) таҳия ва пешниҳод шудааст, СПХП одатан ҳамчун "омоси бадфарҷоми инвазивӣ бо мавҷудияти тафрикаи паҳнхучайравӣ" ифода карда мешавад (ТУТ, Женева, 1995). Дар тамоми кишварҳои ҷаҳон дар давоми даҳ соли охир афзоиши шадиди омосҳои бадфарҷоми пӯст ба мушоҳида мерасад. Илова бар ин баъзе кишварҳо аз рӯи нишондодҳои ин ҳолати патологӣ мавқеи пешсафро ишғол кардаанд. Масалан, тибқи маълумотҳои оморӣ, саратони пӯст дар сохтори бемориҳои саратонӣ пас аз бемориҳои шуш дар байни мардон ва варамҳои бадфарҷоми сина дар байни занон дар ҷои дуюм қарор дорад. СПХП дар 93,4 ҳолат ба 100 ҳазор аҳоли дар мардон ва 55,8 ҳолат ба 100 ҳазор нафар занон рост меояд. Аз рӯи натиҷаҳои тадқиқот шумораи беморони гирифтори омосҳои бадфарҷоми пӯст дар ҳар понздаҳ сол ду баробар меафзояд [Хатырев С.А. ва дигарон, 2003].

Саратони пӯст дар Федератсияи Россия яке аз шаклҳои асосии омосҳои бадфарҷом маҳсуб ёфта, дар ҷои сеюм қарор дорад. Мувофиқи маълумотҳои пешниҳодшуда, саратони пӯст дар байни мардони кишвар аз рӯи паҳншавӣ аз саратони шуш ва меъда пасттар ҷойгир аст. Дар сохтори бемориҳои саратон саратони пӯст дар байни мардони мамлақати мо 7,5 фоизро ташкил медиҳад. Ҳамзамон, дар байни занон саратони пӯст нисбат ба мардон 1,6 маротиба зиёдтар аст. Бемории саратони пӯст аз рӯи басомади пайдоиш танҳо аз саратони ғадуди сина қафо мемонад ва дар сохтори бемориҳои саратонӣ дар ҷои дуюм мавқеъ дорад [Давыдов М.И. ва дигарон, 2008; Давыдов М.И. ва дигарон, 2010]. Дар байни занон, саратони ғадуди сина дар 11,8% ҳолатҳои тамоми намудҳои саратон, ки бори аввал ошкор шудаанд, рух додааст. Қобили зикр аст, ки аз соли 1993 дар Федератсияи Русия тамоюли афзоиши саратони пӯст дар байни мардон ва занони аҳолии кишвар мушоҳида мешавад. Суръати афзоиши солона 3,4 фоизро ташкил медиҳад. Саратони пӯст бештар дар одамони солхӯрда, ки синнашон аз ҳафтад сола боло мебошад, рух медиҳад [Хатырев С.А. ва дигарон, 2003]. Яке аз омосҳои бадфарҷоми эпителиалии пӯст, ки аз кератиноситҳо ба вучуд меояд, саратони паҳнхучайраи пӯст мебошад [Дзибова Е.М. ва дигарон, 2015]. Ин намуди омос афзоиши деструктивӣ дорад, тадричан пеш меравад, ба бофтаҳои наздик ворид мешавад ва ба гирехҳои лимфа реша медавонад. Дар баробари ин, метастазҳои лимфогенӣ, ки ҳам ба гирехҳои лимфаҳои минтақавӣ ва ҳам дур паҳн мешаванд, дар 85% ҳолатҳо ба мушоҳида мерасанд, ба гайр аз лимфогенӣ, ин навъи саратон бо роҳи гематогенӣ ҳам реша медавонад, ин навъи решадавониҳо дар 15% ҳолатҳо ба назар мерасанд. [Дзибова Е.М. ва дигарон, 2015].

Ба гуфтаи Б.И. Кузник (2010), дар рушди ҳама гуна беморӣ, аз ҷумла саратон, ба гемостазҳои рағҳои тромбоситӣ аҳамияти калон дода мешавад. Ин ақидаро боз як гемостазиологӣ намоён, аъзои вобастаи АИТ ФР, профессор З. Баркаган ҳам тарафдорӣ менамояд (2000). Дар айни замон усулҳои гуногуни муолиҷаи СПХП пешниҳод шудаанд, ки ба онҳо бурриши ҷарроҳии омос,

муолиҷаи шуӣ, криодеструксия, бурриши лазерӣ ва инчунин усуле, ки табоботи фотодинамикӣ (ТФД) ном дорад, дохил мешаванд. ТФД-ро метавон ҳамчун истифодаи усули муосири физикӣ, ки ба нобуд кардани раванди омоснигаронида шудааст, тавсиф кард. Афзалиятҳои ТФД дорои ҳадди ақали инвазивӣ ва самаранокии он ҳангоми табоботи саратони паҳнхучайраи пӯст мебошад, ки ба таъсири фотодинамикии омоси саратон аз реаксияи фотодинамикӣ асос ёфтааст [Капинус В.Н. ва дигарон, 2014]. ТФД ба чорӣ намудани фотосенсибилизатор ва нурафканӣ бо шуои лазерӣ, ки дарозии муайян дорад, асос ёфтааст. Яке аз бартариҳои ин усул дар он аст, ки раванди табобат дар муддати кӯтоҳ анҷом ёфта, маъмулан аз ду соат зиёд тӯл намекашад ва дар беморхона ҳамагӣ аз ҳафт то даҳ рӯз бистарӣ шудан лозим меояд. Усули умедбахши табобат омехтакунии ТФД бо дигар усулҳои табобат, ба монанди муолиҷаи шуӣ ё химиотерапия мебошад [Каплан М.А. ва дигарон, 2013]. Истифодаи табоботи фотодинамикӣ ҳангоми омосҳои бадфарҷоми пӯст дар адабиёт ба таври васеъ баррасӣ шудааст [Капинус В.Н. ва дигарон, 2014]. Бо вучуди ин, бисёр муаммоҳои ҳалношудаи алоқаманд бо механизмҳои таъсири табоботи фотодинамикӣ ба варами бадфарҷом ҳалношуда боқӣ мемонанд. Маълум аст, ки омосҳои бадфарҷоми пӯст ба тағйирёбии микросиркулятсия ва металлопротеиназаҳои матритса оварда мерасонанд [Клишо Е.В. ва дигарон, 2003]. Вобаста ба ин, ба андешаи мо, дар муолиҷаи саратони паҳнхучайраи пӯст ба ислоҳи ин нишондодҳо аҳамияти калон додан лозим аст.

Дарачаи коркарди илмии мушкilotи таҳқиқшаванда. Масъалаи табоботи саратони паҳнхучайраи пӯст дар адабиёт таваҷҷуҳи бисёр олимониро ба худ ҷалб намудааст ва дар муолиҷаи ин беморӣ ба табоботи ҷарроҳӣ диққати махсус дода мешавад. Дар баробари ин дар адабиёти муосир аҳамияти истифодаи табоботи фотодинамикӣ ҳангоми муолиҷаи як қатор омосҳои бадфарҷом, аз ҷумла ин беморӣ таъкид шудааст. Аҳамияти тағйироти металлопротеиназаҳо дар инкишофи бемории саратонӣ исбот шудааст, аммо аҳамияти ин нишондиҳандаҳо дар инкишофи СПХП ба таври кофӣ тавсиф карда нашудааст. Масъалаҳои таъсири табоботи фотодинамикӣ ба ҳолати микросиркулятсия, гемостаз ва металлопротеиназаҳо дар табоботи СПХП ҳалношуда боқӣ мемонанд. Ҳамаи ин ҳамчун асос барои гузаронидани ин тадқиқот хизмат намуданд.

Алоқаи тадқиқот бо барномаҳо (лоиҳаҳо), мавзӯҳои илмӣ

Кор дар кафедраи бемориҳои ҷарроҳӣ дар доираи барномаи комплекси илмии кафедраи ҷарроҳии Муассисаи хусусии ташкилоти таълимии маълумоти олии «Донишгоҳи тиббии Реавиз» тибқи нақшаи мавзӯӣ оид ба корҳои илмӣ-тадқиқотии кафедравӣ (ташаббусӣ) барои соли 2019–2023 амалӣ карда шуд.

Тавсифоти умумии кор

Мақсади тадқиқот.

Муқаррар намудани қонуниятҳои тағйирёбии параметрҳои металлопротеиназаи матритсавӣ ва системаҳои гемостаз ва робитаи байниҳамдигарии онҳо дар беморони гирифтори саратони паҳнхучайраи пӯст дар зери таъсири табоботи фотодинамикӣ барои асосноккунии патогенетикии самаранокии он.

Вазифаҳои тадқиқот.

1. Муқаррарсозии тағйиротҳои сатҳи ингибиторҳои металлопротеиназаҳо-1, металлопротеиназаҳо-2, -7 ва -9 дар зардоби хун дар беморони марҳалаи аввали саратони паҳнхучайраи пӯст ва динамикаи табобат

2. Ошқорсозии тағйиротҳои параметрҳои гемостаз, муайянкунии хусусияти ихтилоли омилҳои коагулятсияи хун ва тағйироти фаъолнокии агрегатсияи тромбоситҳо дар беморони гирифтори саратони паҳнхучайраи пӯст дар динамикаи муолиҷа.

3. Асосноккунии механизмҳои ҷиҳати патогенетикии муолиҷаи омехта дар асоси таъини фотосенсибилизатор ва шуоъдиҳии лазерӣ барои беморони гирифтори саратони паҳнхучайраи пӯст.

4. Арзёбии самаранокии табобати омехта дар табобати комплекси беморон дар марҳилаҳои аввали саратони паҳнхучайраи пӯст.

Объекти тадқиқот. Беморони гирифтори саратони паҳнхучайраи пӯст, ки дар асоси ҷорӣ намудани фотосенсибилизатор ва шуоъдиҳӣ бо нури лазерӣ ҳамчун муолиҷаи патогенетикӣ табобати маҷмӯӣ гирифтаанд.

Мавзӯи тадқиқот.

Омӯзиши параметрҳои металлопротеиназаҳои матритсавӣ ва гемостаз ва робитаи онҳо дар беморони гирифтори саратони паҳнхучайраи пӯст дар зери таъсири табобати фотодинамикӣ бо мақсади беҳтар кардани натиҷаҳои табобати ин беморӣ.

Навгони илмӣ тадқиқот

Дар асоси тадқиқотҳои гузаронидашуда муайян карда шуд, ки дар беморони гирифтори саратони паҳнхучайраи пӯст камшабии фаъолнокии ингибитори металлопротеиназаҳо-1 ба назар мерасад, ки онро афзоиши ҳамаи нишондиҳандаҳои металлопротеиназаҳо-2, -7 ва -9 ҳамроҳӣ мекунад. Муайян карда шуд, ки муолиҷаи ҷарроҳӣ чи дар давраи наздик ва чи дар давраи дури баъдичароҳӣ ба ислоҳи ин нишондодҳо оварда намерасонад. Афзалият ба маълумотҳое дода мешавад, ки дар беморони гирифтори саратони паҳнхучайраи пӯст тағйиротҳои зерин ба амал меоянд: паст шудани сатҳи ингибитори металлопротеиназа-1, ки боиси афзоиши таркиби металлопротеиназаҳои матритсавӣ - 2, -7 ва -9 дар зардоби хуни беморон мегарданд, ки ин ба вайрон шудани эндотелиуми девори рағҳо оварда расонида, бо зиёдшавии эндотелин-1 тасдиқ карда мешавад, ки боиси инкишофи рағҳо ва афзоиши фаъолнокии прокоагулянтҳои хун, инчунин тағйирот дар параметрҳои гемостаз мегардад. Истифодаи табобати маҷмӯӣ боиси ба эътидол овардани сатҳи ингибитори металлопротеинҳо-1 ва металлопротеиназаҳои матритсавӣ-2, -7 ва -9 дар зардоби хун ва пешгирии осеби девори рағҳо мегардад. Истифодаи муолиҷаи омехта, аз ҷумла ТФД, шуоъдиҳии лазерӣ ва сипас буридани омос ҳангоми СПҲП метавонад миқдори оризаҳоро коҳиш диҳад. Исбот шудааст, ки истифодаи муолиҷаи комплексӣ, аз ҷумла ҷорӣ намудани фотосенсибилизатор, шуоъдиҳии лазерӣ ва сипас буридани варам барои СПҲП метавонад шумораи мушкилотро коҳиш диҳад ва ба ин васила самаранокии табобатро барои беморони гирифтори саратони паҳнхучайраи пӯст зиёд кунад.

Аҳамияти назариявӣ ва илмӣ амалии тадқиқот. Маълумотҳое, ки дар натиҷаи таҳқиқот ба даст оварда шудаанд, дар амал барои беҳтар намудани натиҷаҳои табобати беморони гирифтори саратони паҳнхучайраи пӯст бо

истифода аз табобати омехта истифода бурда мешаванд. Ин аз он бармеояд, ки ба беморони гирифтори СПХП дар марҳилаи ибтидоии беморӣ тавсия дода мешавад, ки таҳқиқоти нишондиҳандаҳои гемостазро гузаронанд, ки омӯзиши часпакии хун, чамъшавӣ ва деформатсияи эритроцитҳо, D-димер, АТ III ва vWF ва комплекси tPA-PAI-1-ро дар бар мегирад. Тавсия дода мешавад, ки беморони гирифтори СПХП дар марҳилаи ибтидоии беморӣ дар якҷанд давра табобат карда шаванд. Дар марҳилаи аввал, пеш аз ҷарроҳӣ ТФД анҷом дода шавад; доруи Фотолонро ҳамчун фотосенсибилизатор бо миқдори 1,0-2,0 мг / кг ба дохили вена ворид намудан лозим аст. Ҳамзамон бо истеъмоли дору хунро бо лазер, ки дарозии мавҷаш 647–675 нм ва иқтидори 120–300 мВт/см² мебошад, шуоъ додан лозим аст. Вояи гирифташуда ҳангоми шуоъдиҳии лазер бояд на камтар аз 100 Ч/см² бошад. Пас аз анҷоми табобати инфузионӣ, марҳилаи дуҷуми табобат гузаронида мешавад: пас аз 3-4 соат, сеанси нурдиҳии маҳаллии омос бо теъдоди 3 маротиба гузаронида мешавад. Марҳилаи сеюм бояд табобати ҷарроҳиро дар бар гирад. Мӯҳлати тавсияшаванда барои анҷом додани амалиёт 5 рӯз пас аз анҷоми ТФД аст. Гузаронидани муолиҷаи ҷарроҳӣ ҳангоми СПХП ба барқароршавии металлопротеиназаҳо оварда намерасонад ва аз ин рӯ, сабабе, ки тағйирёбии системаи гемостатикиро ба вучуд овардааст, баргараф карда намешавад, ки ин ҳангоми табобати чуни беморон бояд ба назар гирифта шавад.

Муқаррароте, ки барои химоя пешниҳод карда мешаванд

1. Саратони паҳнхучайраи пӯст дар марҳилаи ибтидоии беморӣ боиси тағйирёбии металлопротеиназаҳои матритсавӣ мегардад ва механизми ин тағйиротро метавон чуни тавсиф кард: камшавии ингибитори металлопротеиназа-1, ки боиси зиёд шудани металлопротеиназаи матритсавии-2, -7 ва -9 дар зардоби хун мегардад.

2. Барои ислоҳ намудани тағйиротҳои ошкоршуда истифодаи табобати фотодинамикӣ бо шуоъдиҳии яквақта ба дохили рағҳои хун, нурафкании лазерии омос ва баъд табобати ҷарроҳӣ асоснок карда шудааст.

3. Механизми таъсири саратони паҳнхучайраи пӯст ба металлопротеиназаҳои матритсавӣ ва системаи гемостатикиро чуни тавсиф кардан мумкин аст: камшавии ингибитори металлопротеиназаҳо-1 ба амал меояд, ки боиси зиёд шудани металлопротеиназаҳои матритсавӣ-2, -7 ва -9 дар хун мегардад, ки ин ба вайрон шудани эндотелияи девори рағҳо оварда расонида, бо зиёдшавии эндотелин тасдиқ карда мешавад. Ин дар навбати худ боиси рушди тангшавии рағҳо ва зиёд шудани фаъолияти прокоагулянтҳои хун, инчунин тағйирёбии нишондодҳои гемостаз мегардад.

4. Истифодаи табобати омехта пеш аз муолиҷаи ҷарроҳӣ дар беморони гирифтори саратони паҳнхучайраи пӯст дар давраи ибтидоии беморӣ бо истифода аз табобати фотодинамикӣ, шуоъдиҳии лазерӣ ва буридани омосҳо метавонад шумораи оризаҳоро коҳиш диҳад, ки ҳамаи ин бо оризаҳои фасодноку септикӣ ва тромбоемболӣ дар давраи наздик ва авҷгирии бемории асосӣ дар муддати тӯлонӣ алоқаманд мебошанд.

Дарачаи эътимоднокии натиҷаҳо.

Эътимоднокии натиҷаҳои ба дастомадаро дурустии маълумотҳо, ҳаҷми кофии маводи тадқиқотӣ, коркарди омории натиҷаҳои тадқиқот ва интишорот

тасдиқ мекунад. Хулоса ва тавсияҳо ба таҳлили илмӣ натиҷаҳои табобат барои беморони гирифтори саратони пахнхучайраи пӯст асос ёфтаанд.

Мутобиқати рисола ба шиносномаи ихтисоси илмӣ.

Ба шиносномаи Комиссияи олии аттестатсионии назди Президенти Ҷумҳурии Тоҷикистон аз рӯи ихтисоси 14.01.12 – Онкология: зербанди 6. Табобати омосҳо дар таҷрибаҳо ва клиникаҳо: таҳия ва тақмили усулҳои ҷарроҳӣ, омӯзиши самаранокии истифодаи доруҳои нави зиддиомосӣ, таҳияи схемаҳо ва вариантҳои табобати зиддиомосии доругӣ, усулҳои омехтаи табобат бо истифодаи табобати шуоӣ, гипертермияи умумӣ ва маҳаллӣ, гипергликемия, табобати гипоксӣ, пайвастагиҳои электронии аксепторӣ, комплексҳои антиоксидантӣ, табобати фотодинамикӣ, табобати магнитӣ, иммунотерапия ва дигар омилҳои тағйирёбанда мувофиқат мекунад.

Саҳми шахсии доктарабанди дараҷаи илмӣ дар тадқиқот.

Муаллиф гурӯҳҳои омӯзиширо ташкил намуда, тадқиқотҳои лабораториро ба нақша гирифта ва анҷом додааст, ки ба истифодаи усулҳои стандартӣ ва васеъ истифодашаванда асос ёфтаанд. Натиҷаҳои дар рафти тадқиқот ба даст овардашуда аз коркарди оморӣ гузаронида шуданд. Муаллиф мустақилона ва ҳамроҳи роҳбари илмӣ баъд аз анҷоми тадқиқот маводро барои ҷоп омода кардааст, маводи гирифташуда мустақилона дар шакли дастанвиси диссертатсия ва реферат пешниҳод карда мешаванд.

Аппробатсия ва татбиқи натиҷаҳои диссертатсия.

Натиҷаҳои кор дар конференси IV байнидонишгоҳии олимони ҷавон бо иштироки байналмилалӣ (Самара, 2015), конференси илмию амалии байниминтақавии олимону мутахассисони ҷавон «Беҳдоши, экология ва хатарҳои солимӣ дар шароити муосир» (Саратов, 2017), конференси муштараки кафедраи физиологияи патологияи Донишгоҳи давлатии тиббии Урал, кафедраҳои тибби клиникӣ ва фанҳои биотиббии Муассисаи таълимӣ хусусии таҳсилоти олии касбии «Донишгоҳи тиббии РЕАВИЗ». гузориш дода ва муҳокима карда шуданд.

Интишорот оид ба мавзӯи рисола

Дар асоси маводҳои диссертатсия 20 асари ҷопӣ, ки муқаррароти асосии кори ба ҳимоя пешниҳодшударо пурра инъикос мекунад, аз ҷумла 15 мақола дар маҷаллаҳои тавсиянамудаи Комиссияи олии аттестатсионӣ нашр карда шуда, 2 мақола ба пойгоҳи иқтибосҳои байналмилалӣ Scopus дохил карда шудаанд.

Соҳтор ва ҳаҷми рисола

Кор дар 151 саҳифаи ҷопи компютерӣ (шрифти Times New Roman, 14, фосила - 1,5) пешниҳод шудааст. Соҳтори рисола аз бахшҳои зерин иборат аст: муқаддима, шарҳу тавзеҳи адабиёт, ҷаҳор боб, ки дар онҳо мавод ва усулҳои тадқиқот тавсиф шудаанд, хулоса ва рӯйхати сарчашмаҳо. Кор аз 27 ҷадвал ва 10 расм иборат аст. Рӯйхати адабиётҳо 236 сарчашмаи адабиётро дар бар мегирад, ки аз он 72 адад ватанӣ, 164 адад хориҷӣ мебошанд.

МУҶМАЪИ АСОСИИ КОР

Дар рафти тадқиқот ҷараёни беморӣ дар 185 нафар беморони СПХП, ки аз соли 2015 то соли 2021 дар муассисаҳои тиббии шаҳрҳои Энгелс ва Саратов дар амбулатория ва беморхона табобат гирифта буданд, таҳлил карда шуд. Аз

шумораи умумии беморон 129 нафар (69,7%) мардон ва 56 нафар (31,2%) занон мебошанд. Бо дарназардошти он, ки ба гурӯҳи тадқиқотӣ беморони занони синну соли қобили таваллуд дохил карда шудаанд, дар ин гурӯҳ тадқиқотҳо бо назардошти давраи ҳайз, дар миёнаи давра гузаронида шуданд.

Каме камтар аз нисфи ҳамаи беморон - 85 (45,9%) мардоне, ки синну солашон 50 ва бештар аз он буд, ва 42 (22,7%) занони ҳамин синну сол буданд. Ҳамаи бемороне, ки барои иштирок дар тадқиқот розӣ буданд, ба се гурӯҳ тақсим карда шуданд. Ба гурӯҳи якум (гурӯҳи 1) 74 нафар (40%) беморон шомил буданд, ки муоличаашон бо усули омехта гузаронида шуд, ки аз марҳилаҳои зерин иборат буд: ТФД, шуъъдиҳии лазерӣ ва буридани васеи омос бо истифодаи дохиливенагии наркоз. Гурӯҳи дуюм (гурӯҳи 2) аз 111 нафар (60%), ки муоличаи онҳо аз буридани СПХП зери наркози дохиливаридӣ иборат буд, ташкил карда шуд. Барои назорат ва муқоисаи нишондодҳои лаборатории ба даст овардашуда гурӯҳи сеюм таъсис дода шуд, ки он аз ихтиёриёни нисбатан солим, бе патологияи муқарраршудаи саратонӣ (гурӯҳи 3) иборат буд. Ба ин гурӯҳ 17 нафар дохил шуданд, ки ихтиёран барои гузаронидани тадқиқот розигӣ додаанд. Дар асоси таҳлили ҷойгиршавии ин патология аз рӯи минтақаи анатомӣ муайян карда шуд, ки дар 25% ҳолатҳо омос дар андомҳои поёнӣ ҷойгир шудааст; дар минтақаи рӯй дар 15% ҳолатҳо омосҳои бадфарҷом ҷойгир карда шудааст; дар минтақаи қисмҳои гуногуни андомҳои боло, дар 20% ҳолатҳо рушди ташаккули омосҳо қайд карда шуд; дар 18% ҳолатҳо ҷойгиршавӣ дар гардан буд; дар 12% - дар қисматҳои гуногуни қафаси сина ва дар 10% мушоҳидаҳо ҷойгиршавӣ дар минтақаҳои гуногуни анатомии пушт сурат гирифтааст.

Ташҳиси СПХП дар асоси ҷамъоварии маълумотҳои анамнетикӣ, шикоятҳои беморон ва омӯзиши морфологияи омосҳо гузошта шудааст. Барои ташҳиси морфологӣ биопсияи бофтаи омос гузаронида шуд ва пас аз гирифтани натиҷа ташҳиси ниҳой муқаррар карда шуд. Ба тадқиқот беморони гирифтори марҳилаи ибтидоии СПХП, марҳилаи T1-2N0M0, ки февран пас аз ташҳис барои табобат фиристода шуданд, дохил карда шуданд. Беморони паҳншавии раванди онкологӣ, беморони метастазҳои муқарраршуда ҳам лимфогенӣ ва ҳам гематогенӣ, инчунин бемороне, ки аз табобати шуой ва/ё химиотерапия гузаштаанд, дохил карда нашуданд. Бемороне, ки бемории ҳамроҳашон метавонад ба параметрҳои омӯхташуда бавосита таъсир расонад, инчунин беморони таҳаммулпазирии инфиродӣ ба маводи муҳаддир ё аз розигӣ ба тадқиқот саркашӣ намуданд, аз тадқиқот соқит карда шуданд. Беморони ба гурӯҳи якум дохилшуда дар 25 ҳолат (13,5%) марҳилаи T1N0M0 ва дар 49 (26,5%) ҳолат T2N0M0 доштанд. Дар гурӯҳи дуюм мутаносибан 26 (14%) ва 85 (45,9%). Дар асоси хулосаҳои морфологӣ маълум шуд, ки дар 16% ҳолатҳои СПХП ҳуҷайраҳои дукшакл, дар 84% боқимонда шакли акантолитикӣ ба қайд гирифта шуданд. Таҳлили маълумотҳои анамнетикӣ имкон дод муайян карда шавад, ки дар беморони гурӯҳи асосӣ 26% ба хатарҳои касбӣ дучор шудаанд, дар 14% шахсони муоинашуда тамоюли генетикӣ, тамокукашӣ - 27% ва дар 33% ҳолатҳо сабаби инкишофи СПХП муайян карда нашуд. Дар беморони гурӯҳи муқоисавӣ дар 12% мушоҳидаҳо хатарҳои касбӣ, тамокукашӣ - 48%, синну сол - 28% муайян карда шудаанд ва дар 12%-и дигар сабабҳои инкишофи ин бемориро муайян карда натавонистанд. Дар беморони гирифтори

СПХП дар 98 нафар (52,7%) патологияи ҳамради муайян карда шуд, ки аз онҳо дар бемороне, ки ТФД-ро нагузаштаанд, дар 43 (23,4%) нафар, дар гурӯҳи беморони ТФД-ро гирифта ва аз табобати ҷарроҳӣ гузаштаанд— дар 55 (29,7%) нафар ошкор карда шуд. Табобати СПХП дар марҳилаи ибтидоии беморӣ бо истифода аз ТФД дар якҷанд марҳила гузаронида шуд. Дар марҳилаи аввал ТФД пеш аз ҷарроҳӣ гузаронида шуд, доруи Фотолон ҳамчун фотосенсибилизатор ба миқдори 1,0-2,0 мг/кг ба дохили вена ворид карда шуд. Мувофиқи дастур оид ба доруворӣ, пас аз ҳисоб кардани миқдори зарурӣ, дору ба маҳлули физиологӣ, ки ҳаҷми он 200 мл буд, илова карда шуд. Дар натиҷа маҳлул бо истифода аз инфузияи қатрагӣ ворид карда шуд; вақти қабул тақрибан 30 дақиқаро дар бар гирифт. Радиатсияи лазерии хун ҳамзамон бо табобати инфузионалӣ гузаронида шуд. Бо ин мақсад эмиттери лазерии криптонӣ истифода бурда шуд. Хусусиятҳои ин эмиттер параметрҳои зеринро дар бар мегирифтанд: дарозии мавҷ аз 647 нм то 675 нм, иқтидор аз 120 мВт/см² то 300 мВт/см². Миқдори умумии он, ки бемор дар натиҷаи нури лазерӣ гирифтааст, на камтар аз 100 Ҷ/см² буд. Пас аз анҷоми табоботи инфузионалӣ, марҳилаи дуюми табобат гузаронида шуд: пас аз 3-4 соат сеанси нурафкании маҳаллии омос гузаронида шуд, бо ин мақсад дастгоҳи лазерии "Латус" (λ -662 нм), $E = 100-200-300-600$ Ҷ/см², дар ҳаҷми 3 сеанс истифода шуд. Сеансҳо ҳар рӯз гузаронда мешуданд. Марҳилаи сеюм табобати ҷарроҳиро дар бар мегирад. Ҷарроҳии беморони ин гурӯҳ пас аз 5 рӯзи анҷоми ТФД анҷом дода шуд. Чунин муҳлат аз он сабаб буд, ки дар ин муддат фотосенсибилизатор дар бофтаи омос ҷамъ шуда буд.

Аз сабаби он, ки «стандартҳои тиллоӣ»-и табобати ҳар гуна варами бадфарҷом бартараф кардани он мебошад, дар таҳқиқоти мо омӯзиши параметрҳои лабораторӣ ба оғози табобати ҷарроҳӣ вобаста карда шудааст.

Ҳама тадқиқотҳо пас аз шарҳ додани мақсад ва вазифаҳои тадқиқот ва гирифтани иҷозати беморон барои иштирок дар тадқиқот гузаронида шуданд, ки бо розигии ҳаттӣ тасдиқ карда шудааст. Нақшаи омӯзиш дар кумитаи маҳаллии ахлоқи Донишгоҳи тиббии Реавиз шунида шуд, ки он ҷо иҷозат ва тасдиқро гирифт.

Ҳангоми тадқиқот сатҳи ингибитори металлопротеиназа-1 (TIMP-1), металлопротеиназаҳои матритсавӣ-2, -7, -9 (MMPs-2, -7, -9) дар зардоби хун муайян карда шуд. Интиҳоби ин нишондиҳандаҳо ба он асос ёфтааст, ки онҳо дар рушд ва пешрафти омоси бадфарҷом нақши калон доранд. Сатҳи TIMP-1 бо истифода аз реагентҳои R&D Diagnostics Inc. (ИМА) муайян карда шуд. Ин усул таркиби миқдории моддаи додасударо дар маводи биологӣ, дар ин ҳолат плазмаи хун, бо роҳи пайвастании ин модда бо антитело муайян мекунад. Миқдори MMP-2; 7; 9 дар зардоби хун бо истифода аз ҳунобаи "Human/Mouse/Rat (total)" аз Quantikine®, "R&D Systems" гузаронида шуд, ки стандартӣ буда, барои гузаронидани санҷиши мустақими ферментҳои масунӣ пешбинӣ шудаанд.

Системаи гемостатикӣ бо усулҳои лабораторӣ омӯхта шуд. Тадқиқот аз рӯи нишондиҳандаҳои гузаронида шуд, ки қисмҳои зерини гемостазро тавсиф мекунанд: рагӣ-тромбоситарӣ, коагулятсия ва ташаккули тромбиназа, ки ҳам аз роҳҳои дохилӣ ва ҳам аз роҳҳои берунӣ мегузаранд. Марҳилаи ниҳой бо ташаккули фибрин ҳулосабарорӣ карда шуд. Қобилияти коагулятсияи хун

тавассути омӯзиши вақти коагулятсияи хуни ноустувор, вақти силикони коагулятсияи хун, вақти калсификатсияи дубораи плазма ва вақти тромбиновӣ арзёбӣ карда шуд.

Барои муайян кардани пурқувваттарин воситаи тангкунандаи рағҳо сатҳи эндотелин-1 муайян карда шуд.

Барои муайян кардани омиле, ки пайвастагии тромбоситҳоро ба коллагени девори рағ таъмин мекунад ва ба ин васила дар гемостазҳои рағҳои тромбоситҳо иштирок мекунад, Виллебранд (vWF) интиҳоб карда шуд.

Фаъолкунандаи комплекси фибринолитикии бофтаи плазминоген-ингибитори плазминоген (tPA-PAI-1) буд, ки як ферменти фибринолитикӣ мебошад.

Маркерҳои тромбофилия бо истифода аз фаъолнокии омиле VIIa ва муқовимати омиле Va ба протеини фаъоли C муайян карда шуданд.

Маркерҳои коагулятсияи паҳншудаи дохили рағҳо (ДВС-синдром) тавассути муайян кардани миқдори D-димер ва комплекси ҳалшавандаи фибриномономер (КХФМ) муайян карда шуданд. Сатҳи D-димер бо усули агглютинатсияи латексӣ муайян карда шуд, ки он бо истифода аз дастгоҳҳои HUMAN, истеҳсоли Олмон ва Roche (Швейтсария) анҷом дода шудааст.

Фаъолнокии АТ III ва АЧТВ дар коагулометри автоматии ACL 200, ки аз ҷониби фирмаи Instrumentation Laboratory ИМА истеҳсол шудааст, бо истифода аз маҷмӯаҳои реагентҳои ширкати Roche, ки дар Швейтсария истеҳсол шудааст, муайян карда шуданд.

Муайян кардани сатҳи эндотелин, vWF, tPA-PAI-1 дар асоси ферментҳои иммунологӣ бо истифода аз ELx 800 ELISA, BIO-TEKINSTRUMENTS, истеҳсоли ИМА ва маҷмӯи реагентҳои ширкати Bender Med Systems, ки дар Олмон истеҳсол гардидааст, анҷом дода шуд.

Маҷмӯаҳои диагностикаии ширкати “RENAM”, ки дар Маскав истеҳсол шудаанд, барои омӯзиши патоплазма бо фаъолнокии фактори VIII ва сафедаи фаъолшудаи ба омиле C тобовар V истифода шуданд.

Илова ба усулҳои дар боло тавсифшуда, тромбоэластометрия (ТЕМ) истифода шудааст.

Хусусиятҳои часпакии хун тавассути вискозиметри ивазшавандаи АКР-2 омӯхта шуданд. Меъёрҳои зерини буриш интиҳоб карда шуданд: 200 с-1, 100 с-1, 150 с-1, 50 с-1 ва 20 с-1; ин нишондиҳандаҳо тағйирёбии хосиятҳои часпакии хунро ҳам дар рағҳои калон ва ҳам дар рағҳои маҷрои микросиркулярӣ инъикос мекунанд. Хун дар шароити асептикӣ аз рағҳои канорӣ ба найчаи озмоишӣ гирифта шуд, ки дар он маводи биологӣ ҷамъоварӣ карда шуда буд; қаблан ҳамчун антикоагулянт маҳлули 3,8% аи ситрати натрий илова карда шуда буд. Таносуби хун ба антикоагулянт 9 ба 1 буд. Вақти интиқоли хун ва гузаронидани санҷишҳои лабораторӣ аз 2,5 соат зиёд набуд. Барои пешгирии таъсири ғафсшавии эритроцитҳо, ченкунии часпакии хун дар суръати баланди буриш 200 с-1 ва 150 с-1 ва танҳо баъд бо суръати пасти 50 с-1 ва 20 с-1 гузаронида шуд. Тавре ки маълум аст, хун моеъи ғайринютонист. Бевосита бо ҳамин тартиб аз суръати баланд то паст гузарондани ченкуниҳо бо он шарҳ дода мешавад, ки дар натиҷа дар бораи хусусиятҳои часпакии хун дар рағҳои қутрашон гуногун маълумоти дурусттар ва бозътимод гирифтани мумкин буд. Ҳангоми суръати баланд — дар рағҳои калон, ки ба рағҳои магистралӣ тааллуқ

доранд ва ҳангоми суръати паст — дар рағҳои хурд, ки ба маҷрои микросиркулярий тааллуқ доранд.

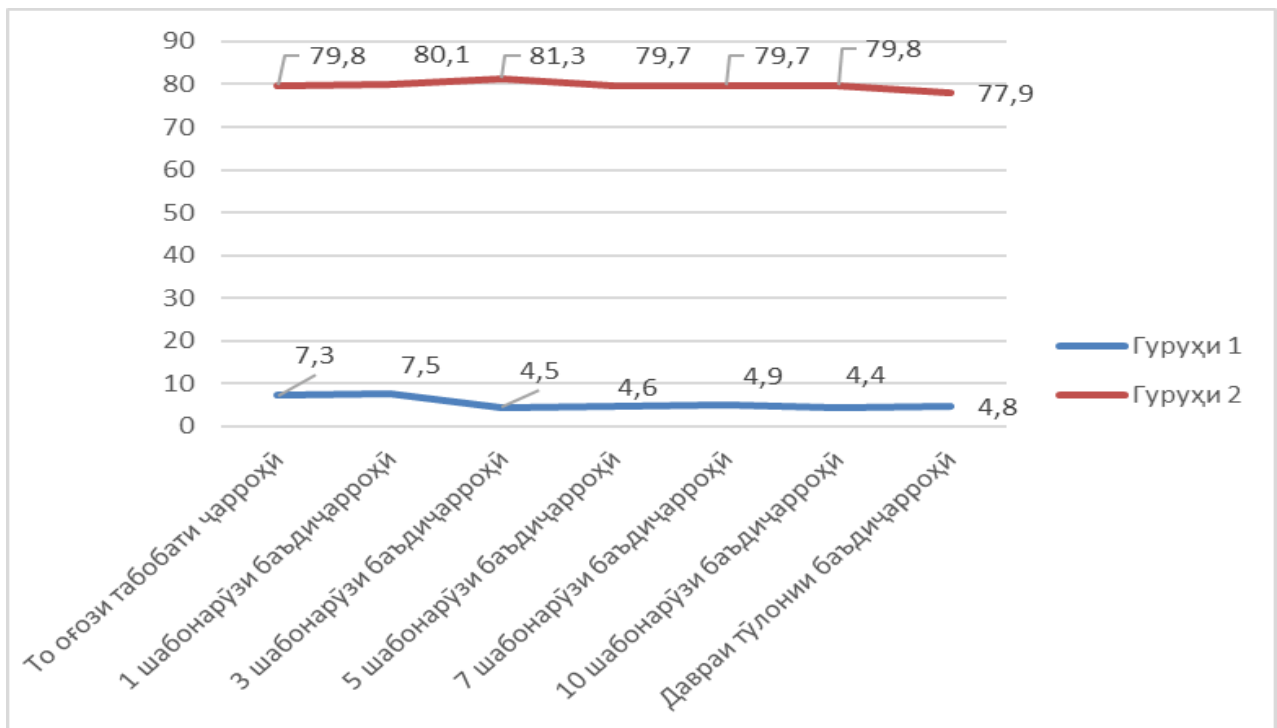
Дар беморони гирифтори СПХП, хун пеш аз оғози табобати ҷарроҳӣ, дар рӯзҳои 1, 3, 5, 7 ва 10-уми пас аз ҷарроҳӣ гирифта мешавад. Илова бар ин, дар давраи дарозмуддати пас аз ҷарроҳӣ, ки ҳадди аққал 18 моҳ пас аз табобати ҷарроҳӣ буд, таҳқиқоти лабораторӣ гузаронида шуданд. Хун аз рағҳои периферӣ дар шароити асептикӣ гирифта шуд.

Натиҷаҳои дар рафти тадқиқот ба даст овардашуда дар компютери фардӣ бо версияи 6.0 бастаи барномаҳои Statistica ва инчунин Excel коркарди математикӣ гузаронида шуданд. Гипотезаҳо дар бораи намуди тақсимот санҷида шуданд (санҷиши Shapiro-Wilks). Аксарияти маълумотҳои мо ба қонуни тақсимоти муқаррарӣ мувофиқат намекунанд, бинобар ин, барои муқоисаи арзишҳо мо санҷиши Mann-Whitney U-ро истифода бурдем, ки дар асоси он тести Z ва нишондиҳандаи аҳамияти p ҳисоб карда шуд. Тафовутҳо дар $p < 0.05$ аз ҷиҳати оморӣ муҳим ҳисобида шуданд. Илова бар ин, коэффисиенти коррелятсияи дараҷаҳои Спирмен (R) ва нишондиҳандаи эътимоднокии он p ҳисоб карда шуд.

НАТИҶАҲОИ ТАДҚИҚОТ

Дар натиҷаи тадқиқот маълум гардид, ки СПХП дар марҳилаи ибтидоии беморӣ ба вайроншавии хосиятҳои реологии хун оварда мерасонад, ки афзоиши он дар ҳамаи суръати тағйирёбӣ ба назар мерасад. Илова бар ин, афзоиши ИАЭ, ИДЭ, гематокрит ва дараҷаи самаранокии интиқоли оксиген ба бофтаҳо мушоҳида мешавад. Ғайр аз он, дар гурӯҳи беморони гирифтори СПХП, ки пеш аз оғози табобати ҷарроҳӣ аз курси ТФД ва табобати лазерӣ гузаштаанд, нишондодҳои омӯхташуда аз маълумоти дар гурӯҳи 3 гирифташуда фарқ надоштанд. Дар давраи дарозмуддати баъди ҷарроҳӣ, дар гурӯҳи беморони гирифтори СПХП бе истифодаи табобати омехта, нишондодҳои омӯхташуда тағйир наёфтанд, ва ба маълумотҳои қабл аз оғози табобати ҷарроҳӣ гирифташуда мувофиқат карданд. Аз ин бармеояд, ки табобати ҷарроҳии СПХП ба ислоҳи хосиятҳои часпакии хун оварда намерасонад. Дар баробари ин, дар гурӯҳи бемороне, ки муолиҷаи омехта гирифтаанд, нишондиҳандаҳои таҳқиқшуда аз маълумотҳои дар гурӯҳи 3 гирифташуда фарқ надоштанд. Ба ғайр аз ин, дар натиҷаи таҳқиқот муқаррар карда шуд, ки дар ҳолати СПХП дар ибтидои марҳилаи беморӣ, пеш аз оғози табобати ҷарроҳӣ, дар муқоиса бо маълумоти дар гурӯҳи 3 гирифташуда, баланд шудани сатҳи эндотелин ба назар мерасад. Ин инчунин боиси инкишофи тангшавии рағҳо ва баланд шудани фаъолияти прокоагулянтӣ хун гардид. Дар ин гурӯҳи беморони гирифтори СПХП, афзоиши тӯлонии

фаъолияти прокоагулянтӣи хун ба назар мерасид, дар айни замон коҳиши фаъолияти антикоагулянтӣи ва фибринолитикии хун мушоҳида мешавад, ки ин бо афзоиши фаъолнокии АТ III ва vWF ва камшавии ҳамзамон комплекси tPA-PAI-1 тасдиқ карда мешавад. Ҳамаи ин аз он гувоҳӣ медиҳад, ки эндотелияи рағҳо АТ III ва фаъолкунандаи плазминогени бофтаи tPA-ро кам тавлид мекунад, ки 90% дар хун дар шакли комплекси tPA-PAI-1 дар СПХП мавҷуд аст. Дар беморони гирифтори СПХП аломатҳои тромбофилия мавҷуданд, ки бо фаъолияти пасти АТ III ва сатҳи баланди D-димер, инчунин потенциали тромбодинамикӣи шаҳодат медиҳанд. Барои тасдиқи ин, тадқиқоти маркерҳои тромбофилия - фаъолнокии омили VIIIa ва муқовимати омили Va ба протеини фаъоли С дар беморони гирифтори СПХП гузаронида шуд. Аз ин бармеояд, ки СПХП дар марҳилаи ибтидоии беморӣ пеш аз оғози табобати ҷарроҳӣ боиси фаъолшавии тӯлонии эндотелия мегардад, ки боиси вазодиятсияи тӯлонӣ мегардад, дар ҳоле ки фаъолшавии синтези омилҳои коагулятсия қайд карда мешавад. Дар гурӯҳи беморони гирифтори СПХП, ки табобати маҷмӯӣ доранд, аз ҳисоби фаъол шудани эндотелияи девори рағҳо, вазодиятсияи тӯлонӣ мушоҳида карда шуд, аммо дар системаи синтези омилҳои коагулятсияи хун тағйирот ба назар намерасид, ки боиси ихтилоли назарраси микросиркулятсия нагардид. Ҳангоми омӯзиши динамикаи РФМК пас аз муолиҷаи ҷарроҳӣ, инҳо ошкор карда шуданд: дар гурӯҳи беморони гирифтори СПХП бо табобати омехта, динамикаи ин нишондод дар рӯзи аввали пас аз ҷарроҳӣ ба қайд гирифта нашудааст; он ба нишондиҳандаи то оғози табобати ҷарроҳӣ гирифташуда монанд буд. Баъдан, дар рӯзи сеюми пас аз ҷарроҳӣ ин нишондиҳанда ба эътидол омад ва ба арзишҳои муқаррарӣ мувофиқат кард. Ҳамин нишондодҳо дар давраи баъди ҷарроҳии дуру дароз ба даст оварда шуданд. Ҳангоми гузаронидани тадқиқоти РФМК дар беморони гирифтори СПХП бидуни истифодаи табобати омехта маълум шуд, ки то оғози табобати ҷарроҳӣ он нисбат ба нишондодҳои гурӯҳи 3 зиёд шудааст. Динамикаи РФМК дар давраи баъди ҷарроҳӣ дар расми 1 нишон дода шудааст.



Расми 1. – Динамикаи РФМК дар беморони гуруҳи бо СПХП дар давраи баъдичарроҳӣ

Дар баробари ин, дар гуруҳи беморони гирифтори СПХП, ки пеш аз оғози муолиҷаи чарроҳӣ табобати маҷмуиро истифода мебаранд, ин нишондиҳанда каме афзоиш ёфт. Дар гуруҳи беморони гирифтори СПХП бидуни истифодаи табобати омехта, тағйрот дар РФМК дар давраи пас аз чарроҳии фаврӣ ё дарозмуддат мушоҳида карда нашудааст. Омӯзиши як нишондиҳандаи муҳими дигаре, ки ба инкишоф ва паҳншавии омози бадфарҷом мусоидат мекунад - ТИМР -1 ва миқдори MMPs-2, MMPs-7 ва MMPs-9 дар зардоби хун натиҷаҳои зеринро дод. СПХП боиси кам шудани миқдори ТИМР-1 мегардад, ки табиатан мундариҷаи MMPs-2, MMPs-7 ва MMPs-9-ро зиёд мекунад. Дар рӯзи аввали баъди муолиҷаи чарроҳӣ, дар хуни беморони гирифтори гуруҳи 1 СПХП ТИМР-1 коҳиш ёфт, ки боиси афзоиши MMPs гардид. Дар баробари ин, дар беморони чарроҳишудаи СПХП, ки гуруҳи 2-ро ташкил медиҳанд, дар нишондодҳои омӯхташуда тағйирот ошкор нашудааст, ҳама нишондодҳо ба маълумотҳои қабл аз оғози табобати чарроҳӣ гирифташуда мувофиқанд. Дар рӯзи сеюми пас аз чарроҳӣ, санҷишҳои лабораторӣ нишон доданд, ки дар беморони гирифтори СПХП, ки ба гуруҳи 2 дохил карда шудаанд, дар натиҷаҳо тағйиротҳои аз ҷиҳати омӯри муҳим ба даст наомаданд, ҳама нишондодҳо ба маълумотҳои дар рӯзи гузашта гирифташуда мувофиқанд. Дар баробари ин, дар беморони гирифтори СПХП, ки гуруҳи 1-ро ташкил медоданд, афзоиши минбаъдаи миқдори ТИМР-1 муайян карда шуд. Афзоиши ин нишондиҳанда аз ҷиҳати омӯри аҳамияти калон дошта, ба сатҳи дар беморони гуруҳи 3 ба даст омада расид, ки табиист, ки боиси паст шудани ММП-2, ММП-7 ва ММП-9 гардид. Дар рӯзи панҷуми пас аз муолиҷаи чарроҳӣ, беморони гирифтори СПХП, ки ба гуруҳи 2 дохил шудаанд, дар нишондодҳои лабораторӣ тағйиротҳои аз ҷиҳати омӯри муҳим ба назар нарасид. Дар баробари ин, дар беморони гирифтори СПХП, ки гуруҳи 1-ро ташкил медиҳанд, чунин далел ба қайд гирифта шуд, ки

нишондиҳандаҳои MMPs-2, MMPs-7 ва MMPs-9 ба таври оморӣ ба таври назаррас коҳиш ёфта, аз маълумоти гирифташуда дар гурӯҳи 3-и беморон фарқе надоштанд. Тадқиқотҳои лабораторӣ нишон медиҳанд, ки дар рӯзи даҳуми баъди муолиҷаи ҷарроҳӣ дар беморони гурӯҳи 1 ягон тағйироти аз ҷиҳати оморӣ муҳим ба даст наомадааст, дар гурӯҳи беморони гирифтори СПХП, ки ба гурӯҳи 2 дохил мешаванд, зиёдшавии нишондиҳандаи TIMP-1, дар натиҷаи кам шудани MMPs-2, MMPs-7, MMPs-9 ба мушоҳида расид. Бо вучуди ин, онҳо нисбат ба нишондодҳое, ки аз беморони гурӯҳи 1 ва беморони гурӯҳи 3 гирифта шудаанд, аз ҷиҳати оморӣ ба таври назаррас афзоиш ёфтанд (Ҷадвали 1). Маълумотҳои гирифташуда ба натиҷаҳои пеш аз оғози табобати ҷарроҳӣ муқарраршуда мувофиқат карданд. Дар давраи дарозмуддати пас аз ҷарроҳӣ дар беморони ду гурӯҳ тағйирот дар нишондодҳои таҳлилшуда ба қайд гирифта нашудааст.

Ҷадвали 1. – Нишондодҳои TIMP-1 ва MMPs дар зардоби хуни беморони бо СПХП дар рӯзҳои даҳуми баъди ҷарроҳӣ

Нишондоди таҳқиқшавандаи хун, нг/мл	Натиҷа дар гурӯҳ		
	Гурӯҳи 1 (n = 74)	Гурӯҳи 2 (n = 111)	Гурӯҳи 3 (n = 17)
TIMP-1	785 (784;787) $p_2 = 0,038312$ $p_3 = 0,634451$	345,1 (344,7;446,3) $p_1 = 0,048432$ $p_3 = 0,012411$	789 (771;793)
MMPs-2	248 (247;250) $p_2 = 0,041432$ $p_3 = 0,715421$	612 (610;614) $p_1 = 0,034451$ $p_3 = 0,032617$	254 (252;257)
MMPs-7	3,4 (3,1;3,6) $p_2 = 0,021432$ $p_3 = 0,715212$	10,2 (9,7;11,1) $p_1 = 0,021435$ $p_3 = 0,022462$	3,8 (3,6;4,0)
MMPs-9	395 (393;397) $p_2 = 0,031338$ $p_3 = 0,755145$	862 (860;864) $p_1 = 0,043135$ $p_3 = 0,0224141$	396 (394;398)

Ҳамин тариқ, тадқиқот нишон дод, ки истифодаи табобати омехта ҳангоми СПХП ба кам шудани TIMP-1 ва афзоиши MMPs-2, MMPs-7 ва MMPs-9 мусоидат кардааст. Бо вучуди ин, бартараф кардани омос бидуни табобати омехта нишондодҳои омӯхташударо барқарор намекунад, ки ҳам дар давраи наздиктарини пас аз ҷарроҳӣ ва ҳам дар давраи тӯлонӣ аз ҷиҳати оморӣ ба таври назаррас баланд боқӣ мондаанд. Аммо истифодаи табобати омехта, аз

чумла ТФД ва табобати ҷарроҳӣ имкон дод, ки ҳатто то оғози табобати ҷарроҳӣ миқдори TIMP-1 аз ҷиҳати оморӣ ба таври назаррас зиёд карда шавад, ки ба таври табиӣ боиси кам шудани миқдори MMPs-2, MMPs-7 ва MMPs-9 гардид. Ҳангоми омӯзиши ин нишондиҳанда бо мурури замон барқарорсозии пурраи TIMP-1 муқаррар карда шуд, ки дар навбати худ ба зиёд шудани шумораи MMPs-2, MMPs-7 ва MMPs-9 ва барқароршавии нишондодҳои системаи гемостатикӣ мусоидат мекунад. Тағйирот дар системаи гемостатикӣ дар беморони гирифтори СПХП метавонад ба таври зерин ифода карда шавад: омоси саратон моддаҳо ба вуҷуд меорад, ки ба кам шудани миқдори TIMP-1 мусоидат мекунад, ки боиси зиёд шудани миқдори MMPs-2, MMPs-7 ва MMPs-9 дар хун мегардад. Маълум аст, ки коллагенаҳои бофта - MMPs-2 - коллагени навъи IV -ро гидролиз мекунад, ки асоси лавҳаи базавӣ дар пайванди дермоэпидермалӣ буда, ба инвазияи дохили эпителиалӣ ва амиқ мусоидат мекунад. MMPs-2 ва MMPs-9 коллагени навъи IV-ро вайрон мекунад, ки ба осеби амиқи мембрана ва инвазияи рағҳо мусоидат мекунад. MMPs-2 ва MMPs-9 инчунин як қатор омилҳои ангиогенеро ҷудо мекунад, аз ҷумла MMPs-9, VEGF, ки индуктори асосии поликлоналии ангиогенез ҳисобида мешаванд. Нобудшавии коллагени рағҳо ба вайрон шудани девори рағҳо оварда мерасонад, ки боиси вайроншавии девори рағҳои эндотелии мегардад, ки ин бо афзоиши эндотелин тасдиқ карда мешавад ва ин дар навбати худ боиси рушди саҳти тангшавии рағҳо ва зиёд шудани фаъолнокии прокоагулянтӣ хун мегардад. Дар ин гурӯҳи беморони гирифтори СПХП, афзоиши тӯлонии фаъолияти прокоагулянтӣ хун ба назар мерасид, дар айни замон коҳиши фаъолияти антикоагулянтӣ ва фибринолитикии хун мушоҳида мешавад. Илова бар ин, дар гурӯҳи дорои СПХП тағйиротҳои зерин дар системаи гемостатикӣ қайд карда шуданд: афзоиши хосиятҳои реологии хун, афзоиши фаъолнокии агрегатсияи тромбоцитҳо. Бояд қайд кард, ки табобати ҷарроҳии СПХП ба ислоҳи тағйиротҳои муайяншуда оварда намерасонад. Гузашта аз ин, дар гурӯҳи беморони гирифтори СПХП, ки пеш аз оғози табобати ҷарроҳӣ аз ТФД ва табобати лазерӣ гузаштаанд, афзоиши аз ҷиҳати оморӣ назарраси миқдори TIMP-1 ба қайд гирифта шудааст, ки ба таври табиӣ боиси кам шудани миқдори MMPs-2, MMPs-7 ва MMPs-9 нисбат ба нишондодҳои дар гурӯҳи муқоисавии одамони нисбатан солим гирифташуда мегардад. Ба эътидол овардани ин нишондиҳандаҳо пешгирии вайроншавии коллаген ва вайроншавии эндотелии тангшавии рағҳоро таъмин кард. Ин, дар навбати худ, боиси ба гардиши хун ворид шудани эндотелин нагардид, ки вазодилатсияи тӯлониро пешгирӣ кард. Дар ниҳоят, ин ба набудани механизмҳои, ки ба тағйирёбии параметрҳои гемостаз оварда мерасонанд, мусоидат кард.

Далели инкорнашаванда аст, ки нишондиҳандаи самаранокии табобат натиҷаҳои фаврӣ ва дарозмуддати табобат мебошад. Дар робита ба ин, мо омӯзиши натиҷаҳои фаврӣ ва дарозмуддати муолиҷаи беморони гирифтори СПХП-ро, ки танҳо табобати ҷарроҳӣ гирифтаанд ва беморонро, ки табобати омехта гирифтанд, гузаронидем. Ҳангоми таҳлили ҷараёни давраи фаврии пас аз ҷарроҳии беморони гирифтори СПХП, бо мақсади бароҳату мувофиқ анҷом додани тадқиқот мо якҷанд гурӯҳҳоро муайян кардем. Гурӯҳи якуми оризаҳо аз

оризаҳое иборат буд, ки дар беморони гирифтори СПХП дар давраи пеш аз чарроҳӣ дар посух ба чорӣ кардани ТФД ба вучуд омадаанд. Тавре ки дар боло зикр гардид, ТФД ва табобати лазерӣ ба беморони гирифтори СПХП пеш аз чарроҳӣ дар 74 ҳолат гузаронида шуданд. Аз шумораи умумии ин беморон, аксарияти беморон ин табобатро қаноатбахш таҳаммул карданд, аммо дар ин гурӯҳ 16 (21,6%) беморон оризаҳои гуногун доштанд. Дар аксари мушоҳидаҳо, онҳо зуҳури аксуламалҳои алергӣ буданд ва бекор кардан ё қатъ кардани равандро талаб намекарданд. Ҳамин тариқ, дар 10 (13,5%) мушоҳидаҳо беморон эҳсоси гармиро ҳангоми чараён, дар 3 (4,0%) хориши пӯст, дар 3 (4,0%) дигар - гармшавии рӯйро қайд карданд. Гурӯҳи навбатии оризаҳо аз оризаҳое иборат буд, ки дар давраи бевоситаи пас аз чарроҳӣ дар беморони барои СПХП бо татбиқи ТФД ва бе воридкунии ТФД ба вучуд омадаанд. Ин гурӯҳи оризаҳоро метавон ба маҳаллӣ (дар минтақаи захми пас аз чарроҳӣ ба вучуд меояд) ва умумӣ тақсим кард. Маҷмӯи оризаҳо дар ҳарду гурӯҳ дар давраи фаврии пас аз чарроҳӣ дар 54 (29,2%) аз 185 беморони чарроҳӣ ба қайд гирифта шудаанд. Хусусиятҳои оризаҳои пас аз чарроҳӣ вобаста ба гурӯҳҳо дар ҷадвали 2 оварда шудаанд.

Ҷадвали 2 – Таъсироти оризаҳои баъдичарроҳӣ дар беморони бо СПХП

Номгӯи оризаҳо	Таъдоди оризаҳо дар гурӯҳҳо			
	Гурӯҳи 1 (n = 74)		Гурӯҳи 2 (n = 111)	
	абс.	%	абс.	%
Фасоднокшавии захмҳои баъдичарроҳӣ	5	2,7	10	5,4*
Некрози бофтаҳои маҳаллӣ	3	1,6	8	4,3*
Хунравӣ	7	3,8	7	3,8
Инфаркти миокард	1	0,5	8	4,3*
Инфаркти мағзи сар	–	–	3	3,8*
ТЭЛА	–	–	2	1,0
Ҷамъ	16	8,6	38	20,5*

Тавре ки аз маълумотҳои дар чадвали 27 овардашуда дида мешавад, дар беморони гирифтори СПХП, ки гурӯҳи 2-ро ташкил медиҳанд, шумораи аз ҷихати омӯри аҳамиятноки бештари оризаҳо ба қайд гирифта шудааст - 20,5% ва дар гурӯҳи 1 - 8,6% ($p < 0,05$). Илова бар ин, шумораи зиёди оризаҳо бо рушди оризаҳои маҳалли алоқаманд буданд. Барои мисол, дар гурӯҳи 2-и беморон фасоднокшавии захми баъди ҷарроҳӣ дар 5,4% ба қайд гирифта шудааст ва дар гурӯҳи 1 беморон ин ориза танҳо дар 2,7% ($p < 0,05$); некроз дар минтақаи хадшаи пас аз ҷарроҳӣ дар гурӯҳи 2 дар 4,3%, дар гурӯҳи 1 беморон дар 1,6% ($p < 0,05$) инкишоф ёфтааст. Илова бар ин, дар беморони гурӯҳи 2, оризаҳо ба монанди инфаркти миокард ба қайд гирифта шудаанд - дар 4,3%; инфаркти мағзи сар - 3,8% ва эмболияи шуш - дар 1% ҳолатҳо, дар ҳоле ки дар гурӯҳи беморон 1 инфаркти миокард дар 0,5% ($p < 0,05$) ба қайд гирифта шудааст. Дар давраи наздиктарини баъди ҷарроҳӣ 5 нафар (2,7%) беморон фавтиданд, сабабҳои марг дар ду мушоҳида эмболияи шуш ва дар се мушоҳида инфаркти миокард буда, дар ҳама мушоҳидаҳо беморони фавтида аз гурӯҳи 2 буданд. Дар асоси ин хулоса баровардан мумкин аст ки истифодаи муолиҷаи омехта дар давраи пеш аз ҷарроҳӣ дар беморони гирифтори СПХП метавонад оризаро дар давраи наздиктарини баъди ҷарроҳӣ аз 20,5 то 8,6 фоиз кам кунад. Яке аз муҳимтарин меъёрҳои арзёбии самаранокии таъобати раванди саратонӣ зинда мондан, набудани такрорёбӣ ва авҷгирии беморӣ мебошад. Мо ин нишондодҳоро дар беморони гирифтори СПХП, ки пеш аз таъобати ҷарроҳӣ танҳо ТФД гирифтаанд, омӯхта будем. Бо дарназардошти он, ки беморони мушоҳидакардаи мо дар марҳилаи ибтидоӣ ташҳиси СПХП гузошта шуда буданд, марг аз бемории асосӣ ба қайд гирифта нашудааст, фавт дар 12 нафар (6,5%) аз дигар патологияҳо, асосан аз оризаҳои системаи дилу рағҳо ба қайд гирифта шудааст. Бояд қайд намуд, ки ҳамаи беморони фавтида аз гурӯҳи 2 будаанд, ки танҳо таъобати ҷарроҳиро гузаштаанд. Ҳангоми таҳлили дигар нишондодҳо маълум гардид, ки дар 19 (10,3%) беморони гирифтори СПХП дар давоми аз 3 то 7 сол метастазҳо ошкор карда шудаанд. Дар ҳама ҳолатҳо, метастазҳои лимфавӣ ба гирехҳои лимфавии минтақавӣ ба қайд гирифта шуд, ки химиотерапияро талаб мекарданд. Ҳамзамон, метастазҳои лимфогенӣ асосан дар гурӯҳи беморони гирифтори СПХП, ки танҳо таъобати ҷарроҳӣ гирифтаанд (гурӯҳи беморони 2) - 16 (8,6%), дар гурӯҳи беморони гирифтори СПХП, ки аз таъобати омехта гузаштаанд (гурӯҳи 1 беморон) метастазҳо танҳо дар 3 (1,6%) беморон ба қайд гирифта шуданд ($p < 0,05$). Аз ин хулоса баровардан мумкин аст, ки истифодаи ТФД дар муолиҷаи комплекси СПХП дар марҳилаи ибтидоии беморӣ метавонад ба таври омӯри миқдори метастазҳоро дар давраи дарозмуддати пас аз муолиҷаи асосӣ аз ҷихати омӯри кам кунад. Такрорёбии беморӣ дар 15 (8,1%) беморони СПХП ба қайд гирифта шуд. Гузашта аз ин, ин ориза дар 4 (2,2%) беморони гурӯҳи 1 рух додааст; дар гурӯҳи 2, ин ориза дар 11 (9,5%) беморон ($p < 0,05$)

инкишоф ёфтааст. Ҳамин тариқ, табобати омехта мувофиқи нишондодҳо ва мувофиқи методологияи таҳияшуда дар муолиҷаи беморони марҳилаи ибтидоии СПХП хеле самаранок буд ва метавонад барои истифодаи васеъ тавсия дода шавад.

ХУЛОСАҲО

1. Дар гурӯҳи беморони гирифтори саратони паҳнхучайраи пӯст дар марҳилаи аввали беморӣ аз ҷиҳати омӯри хеле камшавии нишондиҳандаи ингибитори металлопротеиназа-1 мушоҳида мешавад, ки ин боиси афзоиши ҳамаи нишондиҳандаҳои металлопротеиназа-2, -7 ва -9 мегардад. Бо сабаби вайрон шудани коллаген ин тағйиротҳо ба вайрон шудани функсияи эндотелияи девори рағҳо бурда мерасонад. Инро афзоиши эндотелин тасдиқ мекунад, ки ба рушди вазоконструксия ва афзоиши фаъолияти прокоагулянтӣ хун мусоидат мекунад. [1-М, 2-М, 3-М, 4-М, 5-М, 6-М, 7-М, 8-М, 9-М, 20-М]

2. Саратони паҳнхучайраи пӯст боиси баланд шудани хосиятҳои реологии хун дар ҳама суръати ҳаракат, афзоиши нишондиҳандаҳои агрегатсия ва деформатсияи эритроцитҳо, баланд шудани сатҳи D-димер, баланд шудани фаъолнокии АТ III ва vWF ва дар як вақт кам шудани комплекси tPA-PAI-1, афзоиши фаъолнокии омили VIIIa ва муқовимати омили Va мегардад. Илова бар ин, синтези омилҳои антикоагулянтӣ вайрон мешавад, ки ин ба зиёд шудани фаъолнокии прокоагулянтӣ хун бурда расонида, илова бар ин, тромбоз ва фаъолияти гиперкоагулянтӣ тромбозҳо инкишоф меёбад. [3-М, 4-М, 11-М, 12-М, 13-М, 14-М, 15-М, 17-М, 18-М, 19-М, 20-М]

3. Истифодаи табобати омехта нишондиҳандаи ингибитори металлопротеиназа-1-ро барқарор мекунад, ки ин боиси барқароршавии металлопротеиназаҳои матритсаи-2, -7 ва -9 дар хун ва пешгирии вайроншавии девори рағҳо мегардад. [1-М, 2-М, 3-М, 4-М, 5-М, 6-М, 7-М, 8-М, 9-М, 11-М, 13-М, 14-М, 15-М, 16-М, 18-М, 19-М]

4. Истифодаи табобати омехта дар беморони гирифтори саратони паҳнхучайраи пӯст метавонад аз 20,5 то 8,6% дар давраи наздиктарини пас аз ҷарроҳӣ оризаҳои фасодноку септикӣ ва тромбозҳои вазирӣ ва дар муддати тӯлонӣ бошад аз 14,6 то 3,8% авҷгирии бемории асосиро коҳиш диҳад. [1-М, 2-М, 3-М, 10-М]

ТАВСИЯҲО ОИД БА ИСТИФОДАИ АМАЛИИ НАТИҶАҲО

1. Ба беморони гирифтори СПХП дар марҳилаи ибтидоии беморӣ тавсия дода мешавад, ки омӯзиши нишондодҳои гемостаз, аз ҷумла омӯзиши часпакии хун, агрегатсияи эритроцитҳо ва нишондиҳандаҳои деформатсия, D-димер, фаъолнокии АТ III ва vWF ва комплекси tPA-PAI-1-ро гузаронанд.

2. Тавсия медиҳем, ки беморони гирифтори СПХП дар марҳилаи ибтидоии беморӣ дар якҷанд давра табобат карда шаванд. Дар марҳилаи аввал, пеш аз ҷарроҳӣ ТФД анҷом дода шавад; доруи Фотолонро ҳамчун фотосенсибилизатор бо миқдори 1,0-2,0 мг / кг ба дохили вена ворид намудан лозим аст. Ҳамзамон бо истеъмоли дору твассути лазер, ки дарозии мавҷаш 647–675 нм ва иқтидори 120–300 мВт/см² бошад, шуоъдиҳии хунро анҷом додан лозим аст. Вояи гирифташуда ҳангоми шуоъдиҳии лазерӣ бояд на камтар аз 100 Ҷ/см² бошад.

Пас аз анчоми табобати инфузионӣ, марҳилаи дуҷуми табобат гузаронида мешавад: пас аз 3-4 соат сеанси нурдиҳии маҳаллии омос 3 маротиба гузаронида мешавад. Марҳилаи сеюм бояд табобати ҷарроҳиро дар бар мегирад. Мӯҳлати тавсияшаванда барои анҷом додани амалиёт 5 рӯз пас аз анчоми ТФД аст.

3. Гузаронидани муолиҷаи ҷарроҳӣ ҳангоми СПХП ба барқароршавии металлопротеиназаҳо оварда намерасонад ва аз ин рӯ, сабабе, ки тағйирёбии системаи гемостатикӣ ба вучуд меорад, баргараф карда намешавад, ки ҳангоми табобати ҷунин беморон бояд ба назар гирифта шавад.

ИНТИШОРОТ ОИД БА МАВЗӢИ ДИССЕРТАТСИЯ

Мақолаҳо дар маҷаллаҳои тақризшаванда:

[1-М] Ким, Л. М. Влияние фотодинамической терапии на уровень матриксных 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-М] 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-М] 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-М] 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-М] 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-М] 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-М] 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-М] 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-М] 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-М] 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-М] 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-М] 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-М] 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-М] 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-М] Ким, Л. М. Истифодаи табобати лазерӣ ва фотодинамикӣ ҳангоми омосҳои бадфарҷомӣ пӯст (шарҳи адабиёт) [Матн] / В.В. Масляков, Л.М. Ким // Авҷи Зухал – 2023. - №3. – С. 165-173.

Мақолаҳо ва фишурдаҳо дар маҷмуаҳои конфронсҳо

[16-М] 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-М] 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-М] 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-М] 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-М] 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.

РҶЙХАТИ ИХТИСОРАҲО

MMPs – металлопротеиназҳо
TIMP-1 – активаторҳои бофтавӣ ва ингибиторҳо
TNF – омилҳои некрози варам
tPA – активатори бофтавии плазминоген
VEGF – омилҳои рагии афзоиши эндотелия
AT – антитромбин
АЧТВ – вақти фаъолшудаи қисман тромбопластинӣ
ВРП – вақти рекалтификатсии зардоби хун
ВЛХ – вақти лахташавии хун
ИАЭ – индекси агрегатсияи эритроцитҳо
ИДЭ – индекс деформатсияи эритроцитҳо
ТИФ – таҳлили иммуноферментӣ
ММР – металлопротеиназҳои матритсавӣ
СПХП – саратони паҳнхучайраи пӯст
ВПТ – вақти протромбиновӣ
ИПТ – индекси протромбиновӣ
РАI-1 – ингибитори активатори плазминоген
КФМҲ – комплекси фибрин-мономериҳои ҳалшаванда
ВТ – вақти тромбиновӣ
ТМ – тромбомодулин
ТЭГ – тромбоэластограмма
ТЭШШ – тромбоэмболияи шарёнҳои шуш
VEGF – омилҳои рагӣ-эндотелиалии афзоиш
ТФД – таъобати фотодинамикӣ
СРОБ – самаранокии расонидани оксиген ба бофтаҳо

АННОТАЦИЯ

Ким Лариса Михайловна

Патогенетическое обоснование фотодинамической терапии пациентов с плоскоклеточным раком кожи

Ключевые слова: плоскоклеточный рак кожи, лазерное облучение, фотодинамическая терапия, микроциркуляция, патогенез

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.

Характеристика больных и методы исследования. В работе использованы клинические, лабораторные, иммунологические, морфологические и биохимические методы исследования у пациентов с плоскоклеточным раком кожи. В исследовании использованы общие методы эмпирического исследования и специальные, математические методы (статистические).

Полученные результаты и их новизна. 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 данной патологией происходят следующие изменения: снижение уровня ингибитора металлопротеиназ-1, что приводит к увеличению содержания матричных 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 матричных металлопротеиназ-2,-7 и -9 в сыворотке крови и предотвращению повреждения сосудистой стенки.

Рекомендации по использованию. Пациентам с плоскоклеточным раком кожи 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. На первом этапе выполнять фотодинамическая терапия 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/см². Получаемая доза при лазерном облучении должна быть не меньше 100 Дж/см². 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 фотодинамическая терапия. Выполнение оперативного лечения при данной патологии не приводит к восстановлению металлопротеиназ, а, следовательно, не устраняется причина, вызвавшая изменения в системе гемостаза, что необходимо учитывать при лечении таких пациентов.

Область применения: онкология

АННОТАТСИЯИ

Ким Лариса Михайловна

Асосноккунии патогенетикии табобати фотодинамикии беморони гирифтори саратони паҳнхучайравии пӯст

Вожаҳои калидӣ: саратони паҳнхучайравии пӯст, шуоъдиҳии лазерӣ, табобати фотодинамикӣ, микроциркулятсия, патогенез

Мақсади тадқиқот. Муқаррар намудани қоидаҳои тағйирёбии параметрҳои металлопротеиназаи матритсавӣ ва системаҳои гемостаз ва робитаи онҳо дар беморони гирифтори саратони паҳнхучайравии пӯст дар зери таъсири табобати фотодинамикӣ барои асосноккунии патогенетикии самаранокии он.

Тавсифоти беморон ва усулҳои тадқиқот. Дар кори диссертатсионӣ усулҳои тадқиқоти клиникӣ, лабораторӣ, иммунологӣ, морфологӣ ва биохимиявӣ дар беморони гирифтори саратони паҳнхучайравии пӯст истифода шудааст. Дар тадқиқот усулҳои умумии тадқиқоти таҷрибавӣ ва усулҳои махсуси математикӣ (оморӣ) истифода шудаанд.

Натиҷаҳои бадастомада ва наwgонии онҳо. Дар беморони гирифтори саратони паҳнхучайравии пӯст, камшавии фаъолияти ингибитори металлопротеиназа-1 мушоҳида мешавад, ки онро афзоиши ҳама нишондиҳандаҳои металлопротеиназаҳо-2, -7 ва -9 ҳамроҳӣ мекунад. Муайян карда шуд, ки муолиҷаи ҷарроҳӣ ҳам дар давраи баъдиҷароҳӣ ба ислоҳи ин нишондодҳо оварда намерасонад. Афзалият ба маълумотҳои дода мешавад, ки дар беморони гирифтори саратони паҳнхучайраи пӯст тағйиротҳои зерин ба амал меоянд: паст шудани сатҳи ингибитори металлопротеиназа-1, ки боиси афзоиши таркиби металлопротеиназаҳои матритсавӣ - 2, -7 ва -9 дар зардоби хуни беморон мегарданд, ки ин ба вайрон шудани эндотелиуми девори рағҳо оварда расонида, бо зиёдшавии эндотелин-1 тасдиқ карда мешавад, ки боиси инкишофи рағҳо ва афзоиши фаъолнокии прокоагулянтҳои хун, инчунин тағйирот дар параметрҳои гемостаз мегардад. Истифодаи табобати маҷмӯӣ боиси ба эътидол овардани сатҳи ингибитори металлопротеинҳо-1 ва металлопротеиназаҳои матритсаи-2, -7 ва -9 дар зардоби хун ва пешгирии осеби девори рағҳо мегардад.

Тавсияҳо барои истифода. Ба беморони гирифтори СПХП дар марҳилаи ибтидоии беморӣ тавсия дода мешавад, ки омӯзиши нишондодҳои гемостаз, аз ҷумла омӯзиши часпакии хун, агрегатсияи эритроцитҳо ва нишондиҳандаҳои деформатсия, D-димер, фаъолнокии АТ III ва vWF ва комплекси tPA-PAI-1-ро гузаронанд. Дар марҳилаи аввал, пеш аз ҷарроҳӣ ГФД анҷом дода шавад; доруи Фотолонро ҳамчун фотосенсибилизатор бо миқдори 1,0-2,0 мг / кг ба дохили вена ворид намудан лозим аст. Ҳамзамон бо истеъмоли дору твассути лазер, ки дарозии мавҷаш 647–675 нм ва иқтидори 120–300 мВт/см² бошад, шуоъдиҳии хунро анҷом додан лозим аст. Вояи гирифташуда ҳангоми шуоъдиҳии лазерӣ бояд на камтар аз 100 Ч/см² бошад. Пас аз анҷоми табобати инфузионӣ, марҳилаи дуҷумлаи табобат гузаронида мешавад: пас аз 3-4 соат сеанси нурдиҳии маҳаллии омос 3 маротиба гузаронида мешавад. Марҳилаи сеюм бояд табобати ҷарроҳиро дар бар гирад. Мӯҳлати тавсияшаванда барои анҷом додани амалиёт 5 рӯз пас аз анҷоми табобати фотодинамикӣ аст.

Гузаронидани муолиҷаи ҷарроҳии ин беморӣ ба барқароршавии металлопротеиназаҳо оварда намерасонад ва аз ин рӯ, сабабе, ки тағйирёбии системаи гемостатикиро ба вучуд овардааст, бартараф карда намешавад, ки ҳангоми табобати ҷунин беморон бояд ба назар гирифта шаванд.

Соҳаи татбиқ: саратоншиносӣ

ANNOTATION

Kim Larisa Mikhailovna

Pathogenetic justification of photodynamic therapy of patients with squamous cell carcinoma of the skin

Key words: squamous cell carcinoma of the skin, laser irradiation, photodynamic therapy, microcirculation, pathogenesis.

Purpose of the study. Establish patterns of changes in the parameters of matrix metalloproteinases and hemostasis systems and their relationships in patients with squamous cell carcinoma of the skin under the influence of photodynamic therapy for pathogenetic justification of its effectiveness.

Characteristics of patients and research methods. Clinical, laboratory, immunological, morphological and biochemical methods of study in patients with squamous cell carcinoma of the skin are used in the work. The study uses general methods of empirical research and special, mathematical methods (statistical).

The results obtained and their novelty. In patients with squamous cell carcinoma of the skin, there is a decrease in the activity of the inhibitor metalloproteinases-1, accompanied by an increase in all indicators of metalloproteinases-2, -7 and -9. It was revealed that surgical treatment does not lead to correction of these indicators both in the near and in the distant postoperative periods. The following changes occur in patients with this pathology: a decrease in the level of the metalloproteinase-1 inhibitor, which leads to an increase in the content of matrix metalloproteinases-2, -7 and -9 in the blood serum of patients, as a result of which damage to the endothelium of the vascular wall occurs, confirmed by an increase in endothelin-1, leading to development of vasoconstriction and enhancement of blood procoagulant activity, as well as changes in hemostasis parameters. The use of combination therapy leads to the normalization of the levels of the inhibitor metalloprotein-1 and matrix metalloproteinases-2, -7 and -9 in the blood serum and the prevention of damage to the vascular wall.

Recommendations for use. In patients with squamous cell carcinoma of the skin in the initial stage of the disease, we recommend to conduct studies of hemostasis parameters, including the study of blood viscosity, erythrocyte aggregation and deformability indices, D-dimer, AT III and vWF activity and tPA-PAI-1 complex. At the first stage, perform photodynamic therapy before the operation, use Photolon at a dose of 1.0-2.0 mg/kg intravenously drip as a photosensitizer. Simultaneously with the administration of the preparation, it is necessary to irradiate the blood with a laser, which has a wavelength of 647-675 nm with a power of 120-300 mW/cm². The received dose at laser irradiation should be not less than 100 J/cm². After completion of infusion therapy, carry out the second stage of treatment: after 3-4 hours, conduct a session of local radiation of the tumor in the number of 3 sessions. The third stage should include the performance of surgical treatment. The recommended duration of the operation is 5 days after the completion

of photodynamic therapy. Surgical treatment with this pathology does not lead to the restoration of metalloproteinases, and, therefore, the reason that caused changes in the hemostasis system is not eliminated, which must be taken into account when treating such patients.

Scope of application: oncology.