

*В.В. Масляков<sup>1</sup>, Д.Ю. Гребнев<sup>2</sup>, Л.М. Ким<sup>1</sup>*

## **Патофизиологическое обоснование применения фотодинамической терапии в начальной стадии плоскоклеточного рака кожи**

<sup>1</sup>Частное образовательное учреждение высшего образования «Медицинский университет «РЕАВИЗ», г. Саратов,

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет», г. Екатеринбург

Работа основана на анализе течения заболевания у 185 пациентов с плоскоклеточным раком кожи. Программа исследования включала в себя исследования в трех основных группах. В первую вошли 74 (40%) пациента, которым было проведено комбинированное лечение: операция, включающая широкое иссечение опухоли под внутривенным наркозом + фотодинамическая терапия (группа 1). Вторую группу составили 111 (60%) пациентов с плоскоклеточным раком кожи, которым было выполнено только оперативное лечение. Для контроля и сопоставления полученных лабораторных показателей была создана вторая группа, в которую вошли пациенты без установленной патологии. В данную группу вошли 17 человек, которые дали добровольное согласие на проведение исследования. В исследовании была прослежена динамика изменений показателей гемостаза и металлопротеиназ в двух сравниваемых группах. В группе пациентов с плоскоклеточным раком кожи отмечается статистически достоверное снижение значений ингибитора металлопротеиназ-1, что приводило к увеличению всех показателей металлопротеиназ-2, -7 и -9. Выполнение оперативного лечения не приводило к коррекции данных показателей как в ближайшем, так и в отдаленном периодах после завершения лечения. Механизм влияния фотодинамической терапии при плоскоклеточном раке кожи 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, к изменениям показателей гемостаза. Применение фотодинамической терапии восстанавливает показатель ингибитора металлопротеиназ-1, это приводит к восстановлению матриксных металлопротеиназ-2, -7 и -9 в крови и предот-

ращению повреждения сосудистой стенки. Комплексное лечение пациентов с плоскоклеточным раком кожи в начальной стадии заболевания должно включать в себя проведение фотодинамической терапии с одновременным внутривенным облучением крови, лазерное облучение опухоли, а затем выполнение оперативного лечения, заключающегося в иссечение опухоли с соблюдением онкологических принципов.

**Ключевые слова:** плоскоклеточный рак кожи, фотодинамическая терапия, гемостаз, металлопротеиназы, послеоперационный период

### **Введение**

В последние десять лет происходит значительное увеличение числа злокачественных новообразований кожных покровов во всех странах мира. При этом некоторые страны заняли ведущие места в отношении показателей этой патологии. Например, согласно статическим данным, представленным Германией, рак кожи занимает второе место в структуре онкологической патологии, уступая злокачественным новообразованиям легких у мужчин и злокачественным новообразованиям молочной железы у женщин. Данная патология встречается у мужчин в 93,4 на 100 тысяч населения у мужчин и в 55,8 на 100 тысяч у женщин. Согласно результатам исследования, которое провело Немецкое дерматологическое общество, число больных с онкологической патологией кожных покровов увеличивается в два раза в течение каждых пятнадцати лет [1, 2]. В Российской Федерации, данная патология является одной из ведущих и находится на третьем месте. Согласно представленным данным, рак кожи среди мужского населения страны уступает онкологическим заболеваниям легких и желудка. В структуре онкологических заболеваний рак кожи среди мужского населения нашей страны составляет 7,5%. При этом, у женщин рак кожи встречается в 1,6 раз чаще, чем у мужчин. Онкологическая патология кожных покровов, по частоте встре-

чаемости, уступает только раку молочных желез и находится на втором месте в структуре онкологической заболеваемости. Среди женского населения рак кожи составляет 11,8% от числа впервые выявленных онкологических больных. Необходимо отметить тот факт, что с 1993 года в РФ наблюдается тенденция к увеличению роста раковых опухолей кожи, как среди мужского, так и среди женского населения страны. Темп годового прироста составляет 3,4%. Наиболее часто данная патология встречается у пожилых людей старше семидесяти лет [2]. К одной из самых злокачественных эпителиальных опухолей кожных покровов, которая развивается из кератиноцитов, относится плоскоклеточный рак кожи (ПКРК) [3]. Этот вид опухоли имеет деструктивный рост, постепенно прогрессирует, инфильтрирует близлежащие ткани, метастазирует в лимфатические узлы. При этом, лимфогенные метастазы, которые поражают как регионарные, так и отдаленные лимфоузлы, встречаются в 85% случаев. Кроме лимфогенного данный вид рака метастазирует и гематогенным путем, такой вид метастазирования встречается в 15% наблюдений [3]. В настоящее время предложены различные методы лечения этой патологии, которые включают в себя хирургическое иссечение опухоли, лучевую терапию, криодиструкцию, иссечение лазером, а также использование метода, который получил название «фотодинамическая терапия» (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, которая основана на эффекте фотодинамического разрушения раковой опухоли за счет фотодинамической реакции [5, 6]. ФДТ основана на введении фотосенсибилизатора и облучении лучом лазера, который имеет определенную длину волны. К одному из преимуществ этого метода можно отнести тот факт, что ФДТ занимает небольшое время, как правило, не больше двух часов, а время госпитализации в стационаре не превышает семи-десяти дней. Наиболее перспективной представляется комбинация ФДТ с другими методами лечения, такие как лучевая или химиотерапия [7, 8]. Вместе с тем, остается множество нерешенных вопросов, касающихся изменения микроциркуляции при различных злокачественных образованиях кожи. К настоящему времени накоплено значительное количество данных о патогенезе рака кожи. Изучены патогенетические звенья развития этого процесса, не вызывает сомнения роль микроциркуляции в данной патологии [9]. Вместе с тем, остается еще множество нерешенных вопросов.

Цель исследования. Дать патофизиологическое обоснование применения фотодинамической терапии в комплексном лечении начальной стадии плоскоклеточного рака кожи.

### Материалы и методы

Работа основана на анализе течения заболевания у 185 пациентов с плоскоклеточным раком кожи (ПКРК), находившихся на амбулаторном и стационарном лечении в лечебных учреждениях г. Энгельс и Саратов в период с 2015 по 2019 годы. Из общего количества пациентов, мужчин было 129 (69,7%) человек, а женщин — 56 (31,2%). Большинство пациентов были старше 50 лет.

Исследование включало в себя три основные группы. В первую вошли 74 (40%) пациента, которым было проведено комбинированное лечение: операция, включающая широкое иссечение опухоли под внутривенным наркозом, вместе с ФДТ (группа 1). Вторую группу составили 111 (60%) пациентов с ПКРК, которым было выполнено только оперативное лечение. Для контроля и сопоставления полученных лабораторных показателей, была создана вторая группа, в которую вошли пациенты без установленной патологии. 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, что 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% случаях локализация была в области шеи, в 12% — в различных отделах груди и еще в 10% наблюдениях занимала различные анатомические области спины. Диагноз ПКРК устанавливался на основе сбора анамнестических данных, жалоб, которые предъявляли пациенты, морфологического исследования опухолей. Для проведения морфологического исследования проводилась биопсия опухолевой ткани, после получения результата устанавливался окончательный диагноз. В исследование включались пациенты с начальной стадией ПКРК (T1-2N0M0). В исследование не включались пациенты с диссеминацией опухолевого процесса, а также те пациенты, которым была проведена лучевая и/или химиотерапия. На основании морфологических заключений веретенноклеточная форма ПКРК установлена в 16% случаях, в остальных 84% — диагностирована акантолитическая форма. Проведенный анализ анамнестических данных позволил установить, что у пациентов основной группы в 26% случаев было отмечено воздействие профессиональных вредностей, генетическая предрасположенность обнаружена в 14%, курение табака — в 27% случаев, в 33% наблюдений причину развития ПКРК установить не удалось. У пациентов группы сравнения профессиональные вредности были выявлены в 12%, курение — в 48%, возраст — в 28% наблюдений, еще в 12% случаев 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, они были выявлены у 43 (23,4%) человек, в группе пациентов которым были выполнены ФДТ и оперативное лечение — у 55 (29,7%) человек.

Все исследования проводились после получения разъяснения целей и задач исследования и получения у пациентов информированного согласия. План исследования был заслушан на локальном этическом комитете «Медицинского университета «Реавиз», где получил разрешение и одобрение.

В процессе исследования осуществлялось определение тканевого уровня меллопротеиназы-1 (TIMP-1), матричных металлопротеиназ-2, -7, -9 (MMPs-2, -7, -9) в сыворотке крови. 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 нашем случае, в плазме крови, путем соединения этого вещества с антителами. Количественное определение MMPs-2; 7; 9 в сыворотке крови с использованием сывороток «Human/Mouse/Rat (total)» фирмы Quantikine®, «R&D Systems», которые являются стандартными и предназначены для выполнения прямого иммуноферментного анализа. Согласно инструкции, для измерений использовался автоматический универсальный ридер ELX800 фирмы «Bio-Tek Instruments, Inc.», производства США, предназначенный для микропланшетов. Выбор данных показателей был определен тем, что по данным литературы доказано, что металлопротеиназы играют центральную роль в процессах опухолевой трансформации и метастазирования. Забор биологического материала (крови) производился однократно у пациентов без установленного диагноза.

Оценку коагуляционной способности крови, проводили по исследованию величины времени свертывания не стабилизированной крови, силиконового времени свертывания крови, времени рекальцификации плазмы, тромбинового времени. Время свертывания цельной крови (ВСК) устанавливали с применением методики, предложенной Ли-Уайтом. Определение времени рекальцификации плазмы (ВРП) было основано на установлении временного промежутка, который требуется для образования сгустка фибрина из плазмы крови, после того, как в него добавляются соли калия. Определение тромбинового времени (ТВ) заключалось в следующем: после внесения 0,1 мл контрольной плазмы в кювету крагулометра, ее подогревали до 37°C, подогрев длился в течение одной минуты. После этого туда же добавлялся 0,1 мл раствора тромбина, а затем регистрировалась время, затраченное на свертывание. Оценку первой фазы свертывания крови осуществляли с помощью определения активированного частичного тромбoplastинового времени (АЧТВ). Определение величины протромбинового времени (ПТВ) и протромбинового индекса (ПТИ), использовалась для оценки второй фазы. Оценка третьей фазы проводилась по определению количества фибриногена крови. Фибриноген изучался на полуавтоматическом программируемом двухканальном коагулометре, используемым для анализа показателей гемостаза АПГ2-02-П ЭМКО по методу Клаусса. В оснащение данного прибора входит двухстрочный матричный дисплей с подсветкой. Определение активности антикоагуляции, проводилось по результатам, полученным при определении активности АТ III. Для определения самого мощного сосудосуживающего агента проводилось определение уровня эндотелина-1.

Результаты, полученные в ходе исследования, подвергались математической обработки на персональном компьютере имеющем пакет прикладных программ Statistica версии 6.0, также Excel. Для расчета зависимых величин использовался критерий Уилкоксона, а для расчета независимых — критерий Манна-Уитни. Рассчитывали медианы квадрелей, как верхних, так и нижних и определялась достоверность различий (р).

## Результаты

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. После проведения инфузионной терапии проводилось лазерное облучение крови использованием криптонового лазера, имеющего длину волны 647-675 нм, с мощностью 120-300 мВт/см<sup>2</sup>. Получаемая доза при лазерном облучении была не меньше 100 Дж/см<sup>2</sup>. После окончания инфузионной терапии проводился второй этап лечения: через 3-4 часа проводили сеанс локального облучения опухоли, для этого использовали лазерный аппарат «Латус» ( $\lambda$ -662 nm, E = 100-200-300-600 Дж/см<sup>2</sup>), в количестве 3 сеансов. Третий этап включал выполнение оперативного лечения. Операция пациентам этой группы была выполнена через 5 дней после окончания выполнения ФДТ. На основании полученных результатов можно сделать заключение, что применение ФДТ перед выполнением оперативного лечения, по поводу ПКРК, приводит к статистически достоверному снижению количества TIMP-1, что закономерно приводило к увеличению количества MMPs-2, MMPs-7 и MMPs-9. Одновременно с этим в группе пациентов с ПКРК без проведения ФДТ, отмечается значительное, статистически достоверное снижение показателя TIMP-1, и, как следствие, увеличение всех показателей MMPs в сравнении с результатами, полученными как у пациентов без установленной патологии, так и с результатами, полученными в группе пациентов с ФДТ. Из этого можно сделать заключение, что ПКРК приводит к изменениям в показателях TIMP-1 и MMPs-2, MMPs-7 и MMPs-9.

В соответствии с данными, которые представлены в табл. 1, в первые сутки после выполненного оперативного лечения у пациентов с ПКРК, которым не было проведено лечение ФДТ, происходило уменьшение TIMP-1 в крови, что приводило к увеличению MMPs. Данные изменения были статистически достоверными. В группе больных, оперированных по поводу ПКРК, лечение которым было дополнено применением ФДТ, статистически достоверных изменений в исследуемых показателях получено не было. К третьим суткам после выполненной операции лабораторные исследования показали, что пациентам с ПКРК, которым не было проведено выполнение ФДТ, статистически достоверных отличий в полученных результатах не было получено. Одновременно с этим у пациентов

с ПКРК, которым оперативное лечение было дополнено ФДТ, выявлено повышение количества TIMP-1. Увеличение этого показателя было статистически достоверным и достигло уровня, полученного у пациентов без установленной патологии, что закономерно приводило к снижению MMPs-2, MMPs-7 и MMPs-9, однако, они были статистически достоверно повышены по сравнению с данными относительно здоровых людей (табл. 2).

К пятым суткам после выполненного оперативного лечения у пациентов с ПКРК, которым не проводилось ФДТ, статистически достоверных изменений в лабораторных показателях не отмечалось. Одновременно с этим пациентом с ПКРК, которым оперативное лечение было дополнено ФДТ, 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 у которых не была выявлена патология (табл. 3).

Существенных изменений в исследуемых показателях в двух анализируемых группах на седьмые послеоперационные сутки отмечено не было. Полученные показатели статистически достоверно не отличались от тех результатов, ко-

торые были получены при исследованиях, проведенных к пятым суткам после выполненной операции.

Результаты лабораторных исследований показывают, что к десятым суткам после выполнения оперативного лечения у пациентов, которым данный вид лечения был дополнен применением ФДТ, статистически достоверных перемен не получено, в группе пациентов с ПКРК без ФДТ, 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 у относительно здоровых людей. Полученные данные стали соответствовать результатам, установленным до начала оперативного лечения (табл. 4). В отдаленном послеоперационном периоде изменений в анализируемых показателях у пациентов двух групп отмечено не было. Результаты исследования прокоагулянтных механизмов системы гемостаза, полученные в группе пациентов с ПКРК, которым была выполнена ФДТ и оперативное лечение и оперативное лечение без фотодинамической терапии, до начала оперативного лечения, представлены в табл. 5.

**Таблица 1. Показатели TIMP-1 и MMPs в сыворотке крови у пациентов с ПКРК в первые сутки после выполненной операции (M ± m)**

Исследуемые показатели крови, нг/мл	Результаты в группах		
	группа 1 (n=111)	здоровые (n=17)	группа 2 (n=74)
TIMP-1	436,4±0,1*	789 ± 0,4	680 ± 0,3*
MMPs-2	741 ± 0,4*	254 ± 0,3	315 ± 0,5*
MMPs-7	12,3 ± 0,2*	3,8 ± 0,2	4,3 ± 0,5*
MMPs-9	952 ± 0,5*	396 ± 0,2	414 ± 0,4*

Примечание: здесь и далее \* — знак, показывающий статистическую достоверность (p < 0,05)

**Таблица 2. Показатели TIMP-1 и MMPs в сыворотке крови у пациентов с ПКРК на третьи сутки после выполненной операции (M ± m)**

Исследуемые показатели крови, нг/мл	Результаты в группах		
	группа 1 (n=111)	здоровые (n=17)	группа 2 (n=74)
TIMP-1	442,4±0,1*	789 ± 0,4	787 ± 0,2
MMPs-2	741 ± 0,4*	254 ± 0,3	299 ± 0,3*
MMPs-7	12,3 ± 0,5*	3,8 ± 0,2	4,2 ± 0,1*
MMPs-9	952 ± 0,3*	396 ± 0,2	401 ± 0,2*

**Таблица 3. Показатели TIMP-1 и MMPs в сыворотке крови у пациентов с ПКРК на пятые сутки после выполненной операции (M ± m)**

Исследуемые показатели крови, нг/мл	Результаты в группах		
	группа 1 (n=111)	здоровые (n=17)	группа 2 (n=74)
TIMP-1	441,3 ± 0,4*	789 ± 0,4	783 ± 0,3
MMPs-2	741 ± 0,5*	254 ± 0,3	249 ± 0,2
MMPs-7	12,3 ± 0,4*	3,8 ± 0,2	3,6 ± 0,4
MMPs-9	952 ± 0,1*	396 ± 0,2	391 ± 0,5

**Таблица 4. Показатели TIMP-1 и MMPs в сыворотке крови у пациентов с ПКРК на десятые сутки после выполненной операции послеоперационные сутки (M ± m)**

Исследуемые показатели крови, нг/мл	Результаты в группах		
	группа 1 (n=111)	здоровые (n=17)	группа 2 (n=74)
TIMP-1	345,1±0,3*	789 ± 0,4	785± 0,2
MMPs-2	612 ± 0,2*	254 ± 0,3	248± 0,3
MMPs-7	10,2 ± 0,3*	3,8 ± 0,2	3,4± 0,1
MMPs-9	862 ± 0,2*	396 ± 0,2	395± 0,2

**Таблица 5. Показатели коагуляционного звена системы гемостаза у пациентов с ПКРК до начала оперативного лечения (M ± m)**

Исследуемые показатели крови	Результаты в группах		
	группа 1 (n=111)	здоровые (n=17)	группа 2 (n=74)
ВСК, с	7,8 ± 0,5	7,4 ± 0,4	7,8 ± 0,3
ВРП, с	98,2 ± 0,3*	121 ± 0,4	123 ± 0,5
Силиконовое время свертывания крови, с	98 ± 0,3*	118 ± 0,4	117 ± 0,6
ТВ, с	8,6 ± 0,6*	10,1 ± 0,3	11,2 ± 0,7
АЧТВ, с	14,1 ± 0,3*	29,1 ± 0,3	28,1 ± 0,3
ПТВ	32,1 ± 0,1*	17,2 ± 0,3	17,7 ± 0,3
ПТИ	121,2 ± 0,1*	98,1 ± 0,8	100,1 ± 0,2

**Таблица 6. Показатели коагуляционного звена системы гемостаза у пациентов с ПКРК в первые послеоперационные сутки (M ± m)**

Исследуемые показатели крови	Результаты в группах		
	группа 1 (n=111)	здоровые (n=17)	группа 2 (n=74)
ВСК, с	7,4 ± 0,5	7,4 ± 0,4	7,5 ± 0,3
ВРП, с	95,1 ± 0,3*	121 ± 0,4	110 ± 0,5*
Силиконовое время свертывания крови, с	93 ± 0,3*	118 ± 0,4	114 ± 0,6*
ТВ, с	6,4 ± 0,7*	10,1 ± 0,3	9,1 ± 0,3*
АЧТВ, с	12,3 ± 0,3*	29,1 ± 0,3	21,4 ± 0,3*
ПТВ	36,4 ± 0,7*	17,2 ± 0,3	19,4 ± 0,3*
ПТИ	125,2 ± 0,6*	98,1 ± 0,8	108,5 ± 0,5*

**Таблица 7. Показатели коагуляционного звена системы гемостаза у пациентов с ПКРК на третьи послеоперационные сутки (M ± m)**

Исследуемые показатели крови	Результаты в группах		
	группа 1 (n=111)	здоровые (n=17)	группа 2 (n=74)
ВСК, с	7,6± 0,5	7,4 ± 0,4	7,4 ± 0,3
ВРП, с	94,5 ± 0,4*	121 ± 0,4	120 ± 0,6
Силиконовое время свертывания крови, с	92 ± 0,2*	118 ± 0,4	117 ± 0,7
ТВ, с	6,1 ± 0,4*	10,1 ± 0,3	9,1 ± 0,3
АЧТВ, с	11,7 ± 0,7*	29,1 ± 0,3	29,4 ± 0,6
ПТВ	35,7 ± 0,5*	17,2 ± 0,3	17,8 ± 0,7
ПТИ	127,1 ± 0,5*	98,1 ± 0,8	97,5 ± 0,5

**Таблица 8. Показатели коагуляционного звена системы гемостаза у пациентов с ПКРК на пятые послеоперационные сутки (M ± m)**

Исследуемые показатели крови	Результаты в группах		
	группа 1 (n=111)	здоровые (n=17)	группа 2 (n=74)
ВСК, с	7,8± 0,5	7,4 ± 0,4	7,4 ± 0,3
ВРП, с	87,4 ± 0,2*	121 ± 0,4	121 ± 0,6
Силиконовое время свертывания крови, с	84 ± 0,7*	118 ± 0,4	118 ± 0,7
ТВ, с	4,4 ± 0,3*	10,1 ± 0,3	9,7 ± 0,3
АЧТВ, с	8,5 ± 0,7*	29,1 ± 0,3	29,8 ± 0,6
ПТВ	45,5 ± 0,5*	17,2 ± 0,3	17,8 ± 0,7
ПТИ	130,3 ± 0,5*	98,1 ± 0,8	97,6 ± 0,5

**Таблица 9. Показатели коагуляционного звена системы гемостаза у пациентов с ПКРК на седьмые послеоперационные сутки (M ± m)**

Исследуемые показатели крови	Результаты в группах		
	группа 1 (n=111)	здоровые (n=17)	группа 2 (n=74)
ВСК, с	7,6 ± 0,5	7,4 ± 0,4	7,4 ± 0,3
ВРП, с	94,5 ± 0,4*	121 ± 0,4	121 ± 0,6
Силиконовое время свертывания крови, с	92 ± 0,2*	118 ± 0,4	118 ± 0,7
ТВ, с	6,1 ± 0,4*	10,1 ± 0,3	9,7 ± 0,3
АЧТВ, с	11,7 ± 0,7*	29,1 ± 0,3	29,8 ± 0,6
ПТВ	35,7 ± 0,5*	17,2 ± 0,3	17,8 ± 0,7
ПТИ	127,1 ± 0,5*	98,1 ± 0,8	97,6 ± 0,5

**Таблица 10. Показатели коагуляционного звена системы гемостаза у пациентов с ПКРК на десятые послеоперационные сутки (M ± m)**

Исследуемые показатели крови	Результаты в группах		
	группа 1 (n=111)	здоровые (n=17)	группа 2 (n=74)
ВСК, с	7,8 ± 0,5	7,4 ± 0,4	7,4 ± 0,3
ВРП, с	98,2 ± 0,3*	121 ± 0,4	121 ± 0,6
Силиконовое время свертывания крови, с	98 ± 0,3*	118 ± 0,4	118 ± 0,7
ТВ, с	8,6 ± 0,6*	10,1 ± 0,3	9,7 ± 0,3
АЧТВ, с	14,1 ± 0,3*	29,1 ± 0,3	29,8 ± 0,6
ПТВ	32,1 ± 0,1*	17,2 ± 0,3	17,8 ± 0,7
ПТИ	121,2 ± 0,1*	98,1 ± 0,8	97,6 ± 0,5

Из данных, представленных в табл. 5 видно, что у пациентов с ПКРК до оперативного лечения без применения ФДТ, отмечается активация коагуляционного звена системы гемостаза, что подтверждается статистически достоверным укорочением времени рекальцификации плазмы и тромбинового времени. Данные изменения были обусловлены усилением образования кровяной и тканевой протромбиназ. Это подтверждается тем, что в данной группе пациентов с ПКРК выявлено сокращение активированного частичного тромбопластинового времени и протромбинового времени. При этом, в группе с пациентами с ПКРК и применением ФДТ, изменений в показателях коагуляционного звена системы гемостаза до начала оперативного лечения выявлено не было. Все исследуемые показатели статистически достоверно не отличались от результатов, полученных в группе сравнения из относительно здоровых людей.

При исследовании показателей коагуляционного звена системы гемостаза в первые послеоперационные сутки было установлено, что в группе пациентов с ПКРК без использования ФДТ, происходило статистически достоверное укорочение времени рекальцификации плазмы и тромбинового времени, сокращение активированного частичного тромбопластинового времени и протромбинового времени. В тоже время в группе пациентов, оперированных по поводу ПКРК с применением ФДТ, выявлены анало-

гичные статистически достоверные изменения. Однако эти изменения были менее выражены по сравнению с данными, полученными в группе пациентов с ПКРК без применения ФДТ. Исходя из этого, можно предположить, что данные изменения являются не специфическими, а связанными с воздействием оперативного лечения (табл. 6).

На третьи послеоперационные сутки, в группе пациентов с ПКРК без применения ФДТ, существенных изменений выявлено не было, все анализируемые показатели практически не изменялись по сравнению с данными, полученными в первые послеоперационные сутки. В группе пациентов, оперированных по поводу ПКРК с применением ФДТ, отмечалось восстановление исследуемых показателей, которые стали соответствовать данным, полученным до начала оперативного лечения (табл. 7). На пятые послеоперационные сутки в группе пациентов с ПКРК с применением ФДТ, существенных изменений в исследуемых показателях отмечено не было. Все исследуемые показатели были практически идентичны результатам, полученным на третьи послеоперационные сутки. В группе пациентов с ПКРК без применения ФДТ, было зарегистрировано значительное, статистически достоверное, укорочение времени рекальцификации плазмы и тромбинового времени, сокращение активированного частичного тромбопластинового времени и протромбинового времени (табл. 8).

Результаты, полученные на седьмые послеоперационные сутки у пациентов обеих групп, представлены в таблице 9. Из данных, представленных в таблице 9, видно, что в группе пациентов с ПКРК с применением ФДТ, существенных изменений выявлено не было. В тоже время в группе пациентов с ПКРК без применения ФДТ, происходило некоторое восстановление исследуемых показателей, которые стали соответствовать данным, полученным на третьи послеоперационные сутки. На десятые послеоперационные сутки изменений в группе ПКРК с применением ФДТ, изменений не было выявлено, в группе ПКРК без применения ФДТ, все исследуемые показатели стали соответствовать данным, полученным до начала оперативного лечения. При этом они не стали соответствовать физиологически нормальным показателям (табл. 10).

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

На основании анализа уровня фибриногена можно утверждать, что ПКРК без применения ФДТ, так и ПКРК с применением ФДТ, приводят к нарушению конечной фазы свертывания крови, что проявляется гиперкоагуляцией, при этом она более выражена в группе ПКРК без применения ФДТ. Выполнение оперативного лечения с применением ФДТ приводит к его коррекции, выполнение оперативного иссечения ПКРК без ФДТ, не приводит к коррекции данного показателя как в ближайшем, так и в отдаленном послеоперационных периодах. При исследовании показателей тромбоцитов периферической крови установлено, что у пациентов с ПКРК без применения ФДТ, до начала оперативного лечения был зарегистрирован тромбоцитоз. Необходимо отметить, что в группе пациентов с ПКРК, не зависимо от применения или не применения ФДТ, количество тромбоцитов в периферической крови было выше в 4,5 раза по сравнению с данными, полученными в группе относительно здоровых людей. Так, у относительно здоровых людей количество тромбоцитов в периферической крови составило  $340 \pm 1,2 \times 10^9/\text{л}$ , а в группе пациентов с ПКРК —  $501 \pm 1,3 \times 10^9/\text{л}$  ( $p < 0,05$ ). Одновременно с этим отмечалась повышенная агрегационная активность тромбоцитов, индуцированных АДФ ( $5 \times 10^{-6}$  М). В группе относительно здоровых людей этот показатель составил  $81,5 \pm 0,6\%$ , а в группе пациентов с ПКРК —  $126,2 \pm 0,3\%$  ( $p < 0,05$ ).

## Выводы

1. В группе пациентов с плоскоклеточным раком кожи отмечается статистически достоверное снижение показателя ингибитора металлопротеиназ-1, что приводило к увеличению всех показателей металлопротеиназ-2, -7 и -9. Выполнение оперативного лечения не приводило к коррекции данных показателей как в ближайшем, так и в отдаленном периодах после лечения.

2. Механизм влияния фотодинамической терапии при плоскоклеточном раке кожи 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, приводило к развитию вазоконстрикции и усилению прокоагулянтной активности крови, приводит к изменениям показателей гемостаза. Применение фотодинамической терапии восстанавливает показатель ингибитора металлопротеиназ-1, это приводит к восстановлению матриксных металлопротеиназ-2, -7 и -9 в крови и предотвращению повреждения сосудистой стенки.

3. Комплексное лечение пациентов с плоскоклеточным раком кожи в начальной стадии заболевания должно включать в себя проведение фотодинамической терапии с одновременным внутривенным облучением крови, лазерное облучение опухоли, а затем выполнение оперативного лечения, заключающегося в иссечении опухоли с соблюдением онкологических принципов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году. Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016:236 The state of oncological assistance to the population of Russia in 2015. editet by A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, G.V. Petrovoj. M.: P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute — a branch of the Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center for Radiology» of the Ministry of Health, 2016: 236 (In Russ.).
2. Хатырев С.А., Погосян А.А., Харатишвили Т.К. Лечение плоскоклеточного рака кожи (обзор литературы). Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2003; 14(2-1):69-72 [Hatyrev S.A., Pogosjan A.A., Haratishvili T.K. Treatment of squamous cell skin cancer (literature review). Bulletin Russian Oncology Center named after N.N. Blokhin of the Russian Academy of Medical Sciences. 2003; 14 (2-1): 69-72 (In Russ.).]
3. Дзыбова Э.М., Варданян К.Л., Василевская Е.А. Плоскоклеточный рак кожи: клиника, диагностика, методы лечения и профилактики. Клиническая дерматология и венерология; 2015(4):4-14 [Dzybova Je.M., Vardanyan

- K.L., Vasilevska E.A. Squamous cell skin cancer: clinic, diagnosis, methods of treatment and prevention. Clinical dermatology and venereology. 2015; 4: 4-14 (In Russ.).
4. Матвеева О.В. Результаты фотодинамической терапии базально-клеточного рака кожи с локальным использованием фотосенсибилизатора радахлорин // Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). 2016; 2: 79-90 [Matveeva O.V. Results of photodynamic therapy of basal cell skin cancer with local use of radachlorin photosensitizer. Radiation and risk (Bulletin of the National Radiation and Epidemiological Register). 2016; 2: 79-90 (In Russ.)].
  5. Капинус В.Н., Каплан М.А., Спиченкова И.С. и др. Фотодинамическая терапия эпителиальных злокачественных новообразований кожи. Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. 2014; 3(3):9-14 [Kapin V.N., Kaplan M.A., Spichenkova I.S. et al. Photodynamic therapy of epithelial skin malignancies. Photodynamic therapy and photodiagnostics. 2014; 3 (3): 9-14 (In Russ.)].
  6. Кацалар С.Н., Романко Ю.С. Выбор варианта фотодинамической терапии рецидивной базалиомы. Вестник эстетической медицины. 2012; 11(1):44-48 [Kacalar S.N., Romanko Ju.S. Selection of a photodynamic therapy option for recurrent basaloma. Bulletin of aesthetic medicine. 2012; 11 (1): 44-48 (In Russ.)].
  7. Каплан М.А., Капинус В.Н., Попучиев В.В. и др. Фотодинамическая терапия: результаты и перспективы. Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). 2013; 22(3):115-123 [Kaplan M.A., Kapin V.N., Popuchiev V.V. et al. Photodynamic therapy: results and perspectives. Radiation and risk (Bulletin of the National Radiation and Epidemiological Register). 2013; 22 (3): 115-123 (In Russ.)].
  8. Беляев А.М., Прохоров Г.Г., Раджабова З.А., Байкалова О.И. Обзор современных методов лечения плоскоклеточного рака кожи. Вопросы онкологии. 2019; 65(1):7-15 [Belyaev A.M., Prohorov G.G., Radzhabova Z.A., Bajkalova O.I. Review of current treatments for squamous cell skin cancer. Oncology questions. 2019; 65 (1): 7-15 (In Russ.)].
  9. Масляков В.В., Гребнев Д.Ю., Ким Л.М., Дралина О.И., Поляков А.В. Значимость изменений некоторых показателей микроциркуляции у больных базально-клеточным раком кожи в патогенезе развития заболевания. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2020; 9(2):42-47. doi.org/10.17116/onkolog2020902142 [Masljakov V.V., Grebnev D.Ju., Kim L.M., Dralina O.I., Poljakov A.V. The significance of changes in some microcirculation indicators in patients with basal cell skin cancer in the pathogenesis of disease development. Oncology. Magazine named after P.A. Herzen. 2020; 9 (2): 42-47. doi.org/10.17116/onkolog2020902142 (In Russ.)].

Поступила в редакцию 17.07.2020 г.

V.V. Masljakov<sup>1</sup>, D.Ju. Grebnev<sup>2</sup>, L.M. Kim<sup>1</sup>

### Pathophysiological justification of the use of photodynamic therapy in the initial stage of squamous cell skin cancer

<sup>1</sup>Private educational institution of higher education «Medical University «REAVIZ», Saratov, <sup>2</sup>Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Ural State Medical University», Yekaterinburg

The work is based on an analysis of the course of the disease in 185 patients with squamous cell skin cancer. The study program included studies in three major groups. The first included 74 (40%) patients who underwent combined treatment: an operation involving widespread excision of a tumor under intravenous anesthesia + photodynamic therapy (group 1). The second group was 111 (60%) patients with squamous cell carcinoma of the skin who received only operative treatment. To control and compare the obtained laboratory indicators, a second group was created, which included patients without established pathology. This group included 17 people who voluntarily agreed to conduct the study. The study traced the dynamics of changes in hemostasis scores and metalloproteinases in the two groups being compared. In the group of patients with squamous cell skin cancer, there was a statistically significant decrease in the metalloproteinase-1 inhibitor index, which led to an increase in all metalloproteinase-2, -7 and -9 indicators. Performing surgical treatment did not lead to correction of these indicators, both in the near and distant periods after treatment. The mechanism of influence of photodynamic therapy in squamous cell skin cancer can be characterized as follows: there is a decrease in the inhibitor of metalloproteinase-1, which leads to an increase in matrix metalloproteinases-2, -7 and -9 in the blood, as a result of damage to the endothelium of the vascular wall, which is confirmed by an increase in endothelin, this, in turn, led to the development of vasoconstriction and increased procoagulant activity. The use of photodynamic therapy restores the index of metalloproteinase-1 inhibitor, this leads to the restoration of matrix metalloproteinases-2, -7 and -9 in the blood and the prevention of damage to the vascular wall. Comprehensive treatment of patients with squamous cell skin cancer in the initial stage of the disease should include photodynamic therapy with simultaneous intravenous blood irradiation, laser tumor training, and then surgical treatment, consisting in excision of the tumor with observance of oncological principles.

Key words: squamous cell skin cancer, photodynamic therapy, hemostasis, metalloproteinases, postoperative period