

УДК 161.5-006.6:615.831

DOI: 10.37895/2071-8004-2020-24-4-9-17

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

В.В. Масляков¹, О.Н. Павлова², Л.М. Ким¹¹ Филиал частного учреждения образовательной организации высшего образования

«Медицинский университет «Реавиз» в городе Саратов, г. Саратов, Россия

² НИИ Человека при ФГБОУ ВО «Самарский государственный университет путей сообщения», г. Самара, Россия

Резюме

Цель. Провести оценку воздействия комплекса фотодинамической терапии (ФДТ) + внутривенное лазерное облучение крови (ВЛОК) + локальное облучение опухоли (ЛТО) на показатели гемостаза в начальной стадии плоскоклеточного рака кожи (ПКРК). **Материал и методы.** Работа основана на анализе течения заболевания у 185 пациентов с ПКРК, находившихся на амбулаторном и стационарном лечении в лечебных учреждениях городов Энгельс и Саратов в период с 2015-го по 2019 год. Из общего количества пациентов представителей мужского пола было 129 (69,7%) человек, а представителей женского пола – 56 (31,2%). Программа исследования включала в себя исследование в трех основных группах. В I группу вошли 74 (40%) пациента, которым было проведено комбинированное лечение: операция, включающая широкое иссечение опухоли под внутривенным наркозом + ФДТ + ВЛОК + ЛТО; II группу составили 111 (60%) пациентов, которым было выполнено только оперативное лечение. Для контроля и сопоставления полученных лабораторных показателей была создана III группа, в которую вошли 17 пациентов без установленной патологии. **Результаты.** Установлено, что нарушения показателей гемостаза при ПКРК характеризуются: повышением активности АТ III и vWF и одновременным снижением комплекса tPA-PAI-1, увеличением активности фактора VIIIa и резистентности фактора Va, что свидетельствует о дисфункции сосудистой стенки эндотелия. Применение схемы лечения ФДТ + ВЛОК + ЛТО перед проведением оперативного лечения у пациентов с плоскоклеточным раком кожи в начальный период заболевания позволяет нормализовать показатели гемостаза и снизить количество осложнений. **Заключение.** 1. Плоскоклеточный рак кожи в начальной стадии заболевания приводит к изменениям в системе гемостаза. 2. Механизм влияния плоскоклеточного рака кожи можно охарактеризовать следующим образом: происходит повреждение эндотелия сосудистой стенки, что подтверждается увеличением эндотелина, это в свою очередь приводит к развитию вазоконстрикции и усилению прокоагулянтной активности крови и в конечном итоге к изменениям показателей гемостаза. 3. Применение схемы лечения ФДТ + ВЛОК + ЛТО перед проведением оперативного лечения у пациентов с плоскоклеточным раком кожи в начальный период заболевания позволяет нормализовать показатели гемостаза и снизить количество осложнений.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак кожи, фотодинамическая терапия, лазерная терапия, показатели гемостаза.

Для цитирования: Масляков В.В., Павлова О.Н., 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 // Лазерная медицина. – 2020. – Т. 24. – № 4. – С. 9–17.

Контакты: Масляков В.В., e-mail: maslyakov@inbox.ru

EFFECTIVENESS OF THE CURATIVE COMPLEX CONSISTING OF PHOTODYNAMIC THERAPY, INTRAVENOUS LASER IRRADIATION AND LOCAL LASER IRRADIATION AIMED TO CORRECT HEMOSTATIC PARAMETERS AT THE INITIAL STAGES OF SQUAMOUS CELL SKIN CANCER

Maslyakov V.V.¹, Pavlova O.N.², Kim L.M.¹¹ Branch of private education institute «Medical University «Reaviz», Saratov, Russia² Institute of Humans, Samara State Railways University, Samara, Russia

Abstract

Purpose. To assess the effectiveness of curative complex consisting of photodynamic therapy (PDT) + intravenous laser blood irradiation (ILBI) + local tumor irradiation (TR) at hemostatic parameters at the initial stages of squamous cell skin cancer (SCSC). **Material and methods.** The present work analyzes SCSC course in 185 patients who had outpatient and inpatient treatment in medical institutions of cities Engels and Saratov in 2015–2019. 129 (69.7%) males and 56 females (31.2%). Patients were divided into three groups. Group I – 74 (40%) patients who had combined treatment: surgery with wide tumor excision under intravenous anesthesia + PDT + ILBI + TR; Group II – 111 (60%) patients who had only surgical treatment. Group III was created for controlling and comparing the obtained laboratory parameters; it included 17 patients without established pathology. **Results.** It was found out that hemostatic disorders in SCSC are characterized by increased activity of AT III and vWF and by simultaneous decrease of tPA-PAI-1 complex as well as by increased activity of VIIIa factor and resistance of Va factor – indices which indicate dysfunction of endothelial vascular wall. Combination of PDT + ILBI + TR prior to surgical treatment in patients with squamous

cell skin cancer at the initial stages of the disease allow to normalize homeostatic indices and reduce the number of complications. *Conclusion.* 1. Squamous cell skin cancer at the initial stages changes the hemostatic system. 2. Effects of SCSC mechanism may be characterized as follows: damage of the endothelium vascular wall which is confirmed by endothelin increase; it results in vasoconstriction and increased blood procoagulant activity and, ultimately, in changes of hemostatic parameters. 3. Combination of PDT + ILBI + TR applied before surgery in patients with squamous cell skin cancer at the initial stages of the disease normalizes homeostatic indices and reduces the number of complications.

Key words: *squamous cell skin cancer, photodynamic therapy, laser therapy, hemostatic indices.*

For citation: Maslyakov V.V., Pavlova O.N., Kim L.M. Effectiveness of the curative complex consisting of photodynamic therapy, intravenous laser irradiation and local laser irradiation aimed at correcting hemostatic parameters at the initial stages of squamous cell skin cancer. *Lazernaya medicina*. 2020; 24 (4): 9–17. [In Russ.].

Contacts: Maslyakov V.V., e-mail: maslyakov@inbox.ru

ВВЕДЕНИЕ

Опухоли эпителиального происхождения занимают первое место в структуре всех злокачественных новообразований кожи. При этом на долю плоскоклеточного рака кожи (ПКРК) приходится около 20% [1–3]. Для лечения ПКРК в настоящее время предложены различные методы, одним из которых является фотодинамическая терапия (ФДТ) [4]. При этом установлено, что применение ФДТ не вызывает функциональных и косметических нарушений, что позволяет считать ее рациональным методом лечения базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи [5]. Применение ФДТ при злокачественных новообразованиях кожи широко обсуждается в литературе [6, 7]. Вместе с тем остается множество нерешенных вопросов, связанных с механизмом воздействия ФДТ на злокачественную опухоль. Известно, что злокачественные опухоли кожи приводят к изменениям в показателях микроциркуляции [8]. В связи с этим, по нашему мнению, важное значение в лечении ПКРК следует отдавать коррекции показателей гемостаза.

Цель – провести оценку воздействия комплекса фотодинамической терапии (ФДТ) + внутривенное лазерное облучение крови (ВЛОК) + локальное облучение опухоли (ЛТ) на показатели гемостаза в начальной стадии плоскоклеточного рака кожи.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа основана на анализе течения заболевания у 185 пациентов с ПКРК, находившихся на амбулаторном и стационарном лечении в лечебных учреждениях городов Энгельс и Саратов в период с 2015-го по 2019 год. Из общего количества пациентов представителей мужского пола было 129 (69,7%) человек, а женского пола – 56 (31,2%).

Все исследования проводились после разъяснения цели и задач исследования и получения письменного согласия пациентов на участие. План исследования был заслушан на заседании локального этического комитета Медицинского университета «Реавиз», где получил одобрение.

Программа включала в себя исследования в трех основных группах. В I группу вошли 74 (40%) пациента, которым было проведено комбинированное лечение: ФДТ + ВЛОК + ЛТ + операция, включающая широкое

иссечение опухоли под внутривенным наркозом; II группу составили 111 (60%) пациентов с ПКРК, которым было выполнено только оперативное лечение. Для контроля и сопоставления полученных лабораторных показателей была создана III группа, в которую вошли 17 пациентов без установленной патологии, давшие добровольное согласие на проведение исследования.

Комбинированное лечение пациентов I группы заключалось в следующем.

До начала операции выполняли ФДТ. 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 вводили при помощи капельной внутривенной инфузии, время введения занимало около 30 мин. Инфузионную терапию проводили с применением ВЛОК при использовании криптонового лазера с длиной волны 647–675 нм, мощностью 120–300 мВт/см². Получаемая доза при лазерном облучении была не меньше 100 Дж/см².

Через 3–4 часа после окончания инфузионной терапии осуществляли второй этап лечения: проводили ЛТ опухоли с использованием аппарата «Латус» (λ – 662 нм), $E = 100$ – 200 – 300 – 600 Дж/см², 3 сеанса.

Третий этап включал выполнение оперативного лечения. Операция пациентам этой группы была выполнена через 5 дней после окончания выполнения ФДТ.

Диагноз ПКРК ставился на основе сбора анамнестических данных, жалоб, которые предъявляли пациенты, морфологического исследования опухолей. В исследование включали пациентов с ПКРК с начальной стадией T1-T2N0M0. Не включали пациентов с диссеминацией онкологического процесса, пациентов с установленными метастазами как лимфогенными, так и гематогенными, а также тех пациентов, которым была проведена лучевая и/или химиотерапия.

Пациенты, вошедшие в I группу, имели стадию заболевания T1N0M0 в 25 (13,5%) наблюдениях, а стадию T2N0M0 – в 49 (26,5%) случаях, во II группе соответственно в 26 (14%) и 85 (45,9%) случаях. На основании проведенных морфологических заключений было установлено, что при ПКРК в 30 (16,2%) случаях была установлена веретенчатая форма,

в остальных 154 (84,3%) – была диагностирована акантолитическая форма.

Оперативное лечение включало в себя широкое иссечение опухоли под внутривенным наркозом, отступив минимум 1,5–2 см от края опухоли. В большинстве наблюдений – 173 (93,5%) – пластику осуществляли местными тканями, лишь у 12 (6,5%) пациентов с образованиями на лице была применена трансплантация кожи.

В целях оценки воздействия ФДТ + ВЛОК + ЛТ + оперативное лечение на показатели гемостаза в начальной стадии ПКРК проведены следующие исследования.

В качестве определения факторов, обеспечивающих адгезию тромбоцита к коллагену стенки сосуда, тем самым участвуя в сосудисто-тромбоцитарном гемостазе, были выбраны фактор Виллебранда (vWF) и фибринолитический комплекс тканевого активатора плазминогена-ингибитор плазминогена (tPA-PAI-1), который является фибринолитическим ферментом. Маркеры тромбофилии определяли с помощью активности фактора VIIIa и резистентности фактора Va к активному протеину C. Активность антитромбина (AT III) и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) определяли 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 осуществляли на основе иммуноферментного анализа ИФАЕх 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 C фактора V.

Кроме вышеописанных методик, была использована тромбоэластометрия (ТЭМ). Преимущество метода ТЭМ заключается в том, что он позволяет провести оценку всех звеньев системы свертывания крови, включая плазменный гемостаз, тромбоцитарный гемостаз и фибринолиз за один тест. Выгодным отличием ТЭМ от рутинного коагулологического теста является тот факт, что с его помощью можно определить только отдельные звенья каскадной реакции или отдельные факторы свертывания крови, при этом невозможно оценить всю каскадную реакцию. Метод ТЭМ позволяет проводить измерения каскадной реакции процесса свертывания крови в целом, что приближает к ситуации *in vivo*.

Результаты, полученные в ходе исследования, подвергались математической обработке на персональном компьютере, имеющем пакет прикладных программ Statistica версии 6.0, также Excel. Для расчета зависимых величин использовали критерий Уилкоксона, а для расчета независимых величин – критерий Манна–Уитни. Рассчитывали медианы квадрилей как

верхних, так и нижних, и определяли достоверность различий (p).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный анализ показателей тромбоэластограммы (ТЭГ) цитратной плазмы крови до начала оперативного лечения представлен в табл. 1.

Таблица 1

Показатели тромбоэластограммы (ТЭГ) цитратной плазмы крови у пациентов с плоскоклеточным раком кожи до начала оперативного лечения (M ± m)

Table 1

Indices of thromboelastography (TEG) of the citrate plasma in patients with squamous cell skin cancer before surgical treatment (M ± m)

Показатели ТЭГ TEG indices	Результаты в группах Results in groups		
	I группа Group I (n = 74)	II группа Group II (n = 111)	III группа Group III (n = 17)
Индекс коагуляции Coagulation index	1,03 ± 0,3	8,5 ± 0,1*	1,05 ± 0,3
Тромбодинамический потенциал Thrombodynamic potential	8,6 ± 0,1	134,1 ± 0,3*	8,4 ± 0,2
Максимальная амплитуда Maximum amplitude	56,5 ± 0,4	93,6 ± 0,2*	57,3 ± 0,2
Эластичность сгустка, мм Clot elasticity	152 ± 0,4	310 ± 0,3*	148,5 ± 0,2

Примечание. I группа – ФДТ + ВЛОК + ЛТ + оперативное лечение (n = 74); II группа – оперативное лечение (n = 111); III группа (n = 17) – здоровые; * – статистическая достоверность (p < 0,05) в сравнении с результатами в группе из относительно здоровых людей.

Note. Group I – PDT + ILBI + TR + surgery; Group II – surgery; Group III – healthy; * – statistical confidence (p < 0,05) in comparison to the results from Group III – relatively healthy people.

Данные табл. 1 свидетельствуют о гиперкоагуляционной активности у пациентов II группы (без применения ФДТ), что подтверждалось резким увеличением индекса коагуляции, тромбодинамического потенциала, максимальной амплитуды и эластичности сгустка, все показатели были статистически достоверными (p < 0,05) по сравнению с данными относительно здоровых людей из группы сравнения. Увеличение данных показателей превышало в 23 раза по сравнению с данными относительно здоровых людей. При этом у пациентов I группы (с применением ФДТ) в отличие от данных, полученных во II группе пациентов (без применения ФДТ), количество тромбоцитов в периферической крови не превышало физиологических нормальных величин и составило $342 \pm 1,2 \times 10^9/\text{л}$ (p > 0,05). Кроме того, исследование ТЭГ цитратной плазмы крови показало отсутствие гиперкоагуляционной активности, т. к. все исследуемые показатели тромбоэластограммы находились в пределах физиологически

нормальных величин, полученных в группе сравнения из относительно здоровых людей.

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

Таблица 2

Показатели тромбоэластограммы (ТЭГ) цитратной плазмы крови у пациентов с плоскоклеточным раком кожи до начала оперативного лечения ($M \pm m$)

Table 2

Indices of thromboelastography (TEG) of the citrate plasma in patients with squamous cell skin cancer before surgical treatment ($M \pm m$)

Показатели ТЭГ TEG indices	Результаты в группах Results in groups		
	I группа Group I (n = 74)	II группа Group II (n = 111)	III группа Group III (n = 17)
Угол α Corner α	$76 \pm 0,3^{\circ}$	$128 \pm 0,3^{**}$	$75 \pm 0,3^{\circ}$
A10, mm	$53,1 \pm 0,1$	$108 \pm 0,4^{*}$	$47,4 \pm 0,2$
A20, mm	$67 \pm 0,8$	$103 \pm 0,6^{*}$	$62 \pm 0,2$
MCF, mm	$57,2 \pm 0,4$	$104 \pm 0,5^{*}$	$54,6 \pm 0,2$

Примечание. I группа – ФДТ + ВЛОК + ЛТ + оперативное лечение (n = 74); II группа – оперативное лечение (n = 111); III группа (n = 17) – здоровые; * – статистическая достоверность ($p < 0,05$) в сравнении с результатами в группе из относительно здоровых людей.

Note. Group I – PDT + ILBI + TR + surgery; Group II – surgery; Group III – healthy; * – statistical confidence ($p < 0,05$) in comparison to the results from Group III – relatively healthy people.

Как видно из данных табл. 2, все показатели ТЭГ цитратной плазмы крови у пациентов II группы были значительно повышены по сравнению как с относительно здоровыми людьми, так и с данными пациентов I группы. Это свидетельствует о том, что при ПКРК происходит сдвиг в сторону гиперкоагуляции. При исследовании данного показателя в динамике было установлено, что в первые послеоперационные сутки происходило увеличение всех исследуемых показателей в обеих группах (табл. 3).

На третьи послеоперационные сутки в обеих группах существенных, статистически достоверных изменений выявлено не было, все показатели были практически идентичны результатам, полученным в первые послеоперационные сутки (табл. 4).

На пятые послеоперационные сутки во II группе пациентов статистически достоверных изменений не выявлено, в I группе пациентов отмечалось статистически достоверное снижение всех исследуемых показателей, которые стали соответствовать данным, полученным до начала оперативного лечения (табл. 5).

Таблица 3

Показатели тромбоэластограммы (ТЭГ) цитратной плазмы крови у пациентов с плоскоклеточным раком кожи в первые послеоперационные сутки ($M \pm m$)

Table 3

Indices of thromboelastography (TEG) of the citrate plasma in patients with squamous cell skin cancer on the first postoperative day ($M \pm m$)

Показатели ТЭГ TEG indices	Результаты в группах Results in groups		
	I группа Group I (n = 74)	II группа Group II (n = 111)	III группа Group III (n = 17)
Угол α Corner α	$97 \pm 0,3^{**}$	$210 \pm 0,3^{**}$	$75 \pm 0,3^{\circ}$
A10, mm	$83 \pm 0,4^{*}$	$176 \pm 0,4^{*}$	$47,4 \pm 0,2$
A20, mm	$82 \pm 0,6^{*}$	$141 \pm 0,6^{*}$	$62 \pm 0,2$
MCF, mm	$207 \pm 0,5^{*}$	$207 \pm 0,5^{*}$	$54,6 \pm 0,2$

Примечание. I группа – ФДТ + ВЛОК + ЛТ + оперативное лечение (n = 74); II группа – оперативное лечение (n = 111); III группа (n = 17) – здоровые; * – статистическая достоверность ($p < 0,05$) в сравнении с результатами в группе из относительно здоровых людей.

Note. Group I – PDT + ILBI + TR + surgery; Group II – surgery; Group III – healthy; * – statistical confidence ($p < 0,05$) in comparison to the results from Group III – relatively healthy people.

Таблица 4

Показатели тромбоэластограммы (ТЭГ) цитратной плазмы крови у пациентов с плоскоклеточным раком кожи на третьи послеоперационные сутки ($M \pm m$)

Table 4

Indices of thromboelastography (TEG) of the citrate plasma in patients with squamous cell skin cancer on the third postoperative day ($M \pm m$)

Показатели ТЭГ TEG indices	Результаты в группах Results in groups		
	I группа Group I (n = 74)	II группа Group II (n = 111)	III группа Group III (n = 17)
Угол α , $^{\circ}$ Corner α , $^{\circ}$	$98 \pm 0,3^{*}$	$211 \pm 0,3^{**}$	$75 \pm 0,3^{\circ}$
A10, mm	$83 \pm 0,4^{*}$	$176 \pm 0,4^{*}$	$47,4 \pm 0,2$
A20, mm	$85 \pm 0,6^{*}$	$143 \pm 0,6^{*}$	$62 \pm 0,2$
MCF, mm	$207 \pm 0,5^{*}$	$209 \pm 0,5^{*}$	$54,6 \pm 0,2$

Примечание. I группа – ФДТ + ВЛОК + ЛТ + оперативное лечение (n = 74); II группа – оперативное лечение (n = 111); III группа (n = 17) – здоровые; * – статистическая достоверность ($p < 0,05$) в сравнении с результатами в группе из относительно здоровых людей.

Note. Group I – PDT + ILBI + TR + surgery; Group II – surgery; Group III – healthy; * – statistical confidence ($p < 0,05$) in comparison to the results from Group III – relatively healthy people.

На десятые послеоперационные сутки существенных, статистически достоверных изменений в исследуемых показателях обеих групп получено не было (табл. 6).

Таблица 5

Показатели тромбоэластограммы (ТЭГ) цитратной плазмы крови у пациентов с плоскоклеточным раком кожи на пятые послеоперационные сутки ($M \pm m$)

Table 5

Indices of citrate plasma thromboelastogram (TEG) in patients with squamous cell skin cancer on the fifth postoperative day ($M \pm m$)

Показатели ТЭГ TEG indices	Результаты в группах Results in groups		
	I группа Group I (n = 74)	II группа Group II (n = 111)	III группа Group III (n = 17)
Угол α Corner α	77 $\pm$ 0,3°	211 $\pm$ 0,3°*	75 $\pm$ 0,3°
A10, mm	54,6 $\pm$ 0,1	176 $\pm$ 0,4*	47,4 $\pm$ 0,2
A20, mm	66 $\pm$ 0,8	143 $\pm$ 0,6*	62 $\pm$ 0,2
MCF, mm	56,8 $\pm$ 0,4	209 $\pm$ 0,5*	54,6 $\pm$ 0,2

Примечание. I группа – ФДТ + ВЛОК + ЛТ + оперативное лечение (n = 74); II группа – оперативное лечение (n = 111); III группа (n = 17) – здоровые; * – статистическая достоверность ($p < 0,05$) в сравнении с результатами в группе из относительно здоровых людей.

Note. Group I – PDT + ILBI + TR + surgery; Group II – surgery; Group III – healthy; * – statistical confidence ($p < 0,05$) in comparison to the results from Group III – relatively healthy people.

Таблица 6

Показатели тромбоэластограммы (ТЭГ) цитратной плазмы крови у пациентов с плоскоклеточным раком кожи на десятые послеоперационные сутки ($M \pm m$)

Table 6

Indices of citrate plasma thromboelastogram (TEG) in patients with squamous cell skin cancer on the tenth postoperative day ($M \pm m$)

Показатели ТЭГ TEG indices	Результаты в группах Results in groups		
	I группа Group I (n = 74)	II группа Group II (n = 111)	III группа Group III (n = 17)
Угол α Corner α	76 $\pm$ 0,3°	213 $\pm$ 0,3°*	75 $\pm$ 0,3°
A10, mm	55,1 $\pm$ 0,1	174 $\pm$ 0,4*	47,4 $\pm$ 0,2
A20, mm	64 $\pm$ 0,8	138 $\pm$ 0,6*	62 $\pm$ 0,2
MCF, mm	55,1 $\pm$ 0,4	207 $\pm$ 0,5*	54,6 $\pm$ 0,2

Примечание. I группа – ФДТ + ВЛОК + ЛТ + оперативное лечение (n = 74); II группа – оперативное лечение (n = 111); III группа (n = 17) – здоровые; * – статистическая достоверность ($p < 0,05$) в сравнении с результатами в группе из относительно здоровых людей.

Note. Group I – PDT + ILBI + TR + surgery; Group II – surgery; Group III – healthy; * – statistical confidence ($p < 0,05$) in comparison to the results from Group III – relatively healthy people.

В отдаленном послеоперационном периоде в группе пациентов, оперированных по поводу ПКРК с применением ФДТ, все показатели соответствовали физиологически нормальным величинам. В группе

пациентов с ПКРК без применения ФДТ исследуемые показатели соответствовали данным, полученным до начала оперативного лечения (таблица 7).

Результаты исследования уровня эндотелина, фактора Виллебранда, комплексов tPA-PAI-1, AT III у пациентов с ПКРК до начала операционного лечения представлены в табл. 8.

Таблица 7

Показатели тромбоэластограммы (ТЭГ) цитратной плазмы крови у пациентов с плоскоклеточным раком кожи в отдаленном послеоперационном периоде ($M \pm m$)

Table 7

Indices of citrate plasma thromboelastogram (TEG) in patients with squamous cell skin cancer in long-term postoperative period ($M \pm m$)

Показатели ТЭГ TEG indices	Результаты в группах Results in groups		
	I группа Group I (n = 74)	II группа Group II (n = 111)	III группа Group III (n = 17)
Угол α Corner α	76 $\pm$ 0,3°	128 $\pm$ 0,3°*	75 $\pm$ 0,3°
A10, mm	53,1 $\pm$ 0,1	108 $\pm$ 0,4*	47,4 $\pm$ 0,2
A20, mm	67 $\pm$ 0,8	103 $\pm$ 0,6*	62 $\pm$ 0,2
MCF, mm	57,2 $\pm$ 0,4	104 $\pm$ 0,5*	54,6 $\pm$ 0,2

Примечание. I группа – ФДТ + ВЛОК + ЛТ + оперативное лечение (n = 74); II группа – оперативное лечение (n = 111); III группа (n = 17) – здоровые; * – статистическая достоверность ($p < 0,05$) в сравнении с результатами в группе из относительно здоровых людей.

Note. Group I – PDT + ILBI + TR + surgery; Group II – surgery; Group III – healthy; * – statistical confidence ($p < 0,05$) in comparison to the results from Group III – relatively healthy people.

Как видно из данных, представленных в табл. 8, при ПКРК с применением ФДТ до начала оперативного лечения уровень эндотелина был выше в 1,2 раза по сравнению с данными относительно здоровых людей, исходя из этого, можно сделать предположение, что это приводит к менее мощной вазоконстрикции и усилению прокоагулянтной активности крови. При этом так же, как и у пациентов с ПКРК без применения ФДТ, было зарегистрировано увеличение прокоагулянтной активности крови, одновременно с этим угнетение противосвертывающей и фибринолитической активности крови, что подтверждалось повышением активности AT III, однако в данном случае vWF соответствовал нормальным величинам, одновременно с этим происходило снижение комплекса tPA-PAI-1. Следует отметить, что все эти процессы были менее выражены у пациентов I группы, чем у пациентов II группы (при ПКРК без применения ФДТ + ВЛОК + ЛТ).

Таблица 8

Уровень эндотелина, фактора Виллебранда, комплексов tPA-PAI-1, AT III у пациентов с плоскоклеточным раком кожи до начала оперативного лечения ($M \pm m$)

Table 8

Endothelin level, Willebrand factor, tPA-PAI-1, AT III complexes in patients with squamous cell skin cancer before surgical treatment ($M \pm m$)

Показатели крови Blood parameters	Результаты в группах Results in groups		
	I группа Group I (n = 74)	II группа Group II (n = 111)	III группа Group III (n = 17)
Эндотелин, фмоль/мл Endothelin, fmol/ml	1,3 $\pm$ 0,3*	12,6 $\pm$ 0,1*	0,35 $\pm$ 0,3
vWF, %	107,6 $\pm$ 0,1*	125,8 $\pm$ 0,3*	97,1 $\pm$ 0,2
tPA-PAI-1, нг/мл tPA-PAI-1, ng/ml	9,5 $\pm$ 0,4*	4,1 $\pm$ 0,2*	12,5 $\pm$ 0,2
AT III, % Antithrombin III, %	112 $\pm$ 0,4*	312 $\pm$ 0,3*	98,5 $\pm$ 0,2

Примечание. I группа – ФДТ + ВЛОК + ЛТ + оперативное лечение (n = 74); II группа – оперативное лечение (n = 111); III группа (n = 17) – здоровые; * – статистическая достоверность ($p < 0,05$) в сравнении с результатами в группе из относительно здоровых людей.

Note. Group I – PDT + ILBI + TR + surgery; Group II – surgery; Group III – healthy; * – statistical confidence ($p < 0,05$) in comparison to the results from Group III – relatively healthy people.

Результаты исследования маркеров тромбофилии – активность фактора VIIIa и резистентность фактора Va к активному протеину С у пациентов II группы (без применения ФДТ + ВЛОК + ЛТ) и у пациентов I группы (с применением ФДТ + ВЛОК + ЛТ) до начала оперативного лечения показали, что активность фактора VIIIa у пациентов с ПКРК II группы (без применения ФДТ + ВЛОК + ЛТ до начала оперативного лечения) составила $676 \pm 0,4\%$, а у относительно здоровых людей – $117 \pm 0,3\%$. Кроме того, у пациентов II группы до начала оперативного лечения отмечалось увеличение резистентности фактора Va к активному протеину С, это подтверждается тем, что данный показатель был выше физиологически нормального и составил в группе относительно здоровых людей $0,83 \pm 0,3$ у. е., а у пациентов II группы – $3,45 \pm 0,2$ у. е. ($p < 0,05$). При этом в I группе пациентов с ПКРК (с применением ФДТ + ВЛОК + ЛТ) изменений в исследуемых показателях до начала оперативного лечения не было выявлено; все показатели соответствовали физиологически нормальным показателям, полученным в группе сравнения относительно здоровых людей.

Отсюда следует, что ПКРК у пациентов II группы (без применения ФДТ + ВЛОК + ЛТ до начала оперативного лечения) вызывает пролонгированную активацию эндотелия, что приводит к длительной вазодилатации, при этом отмечается активация синтеза

факторов свертывания, все это, в конечном итоге, приводит к расстройству микроциркуляции.

При ПКРК у пациентов I группы (с применением ФДТ + ВЛОК + ЛТ до начала оперативного лечения) отмечается пролонгированная вазодилатация за счет активации эндотелия сосудистой стенки, однако изменений в системе синтеза факторов свертывания крови не происходит, что не приводит к выраженным расстройствам микроциркуляции. В процессе динамического наблюдения за исследуемыми показателями после проведенного оперативного лечения установлено, что на первые послеоперационные сутки изменений в исследуемых показателях обеих анализируемых групп не было выявлено; все исследуемые показатели как в группе пациентов с ПКРК без применения ФДТ + ВЛОК + ЛТ, так и в группе пациентов с ПКРК с применением ФДТ + ВЛОК + ЛТ соответствовали данным, полученным до начала оперативного лечения.

На третьи послеоперационные сутки существенных изменений в анализируемых показателях, полученных во II группе пациентов с ПКРК (без применения ФДТ + ВЛОК + ЛТ), отмечено не было, все показатели были практически идентичны результатам, полученным в первые послеоперационные сутки и до начала оперативного лечения. При этом в I группе пациентов с ПКРК (с применением ФДТ + ВЛОК + ЛТ) было выявлено уменьшение прокоагулянтной активности крови; одновременно с этим была зарегистрирована активация противосвертывающей и фибринолитической активности крови, что подтверждается снижением активности AT III с $112 \pm 0,4\%$ до $100 \pm 0,4\%$ ($p < 0,05$); наряду с этим происходило увеличение показателей комплекса tPA-PAI-1 с $9,5 \pm 0,4$ нг/мл до $10,3 \pm 0,4$ нг/мл ($p < 0,05$). Вместе с тем данные показатели не достигли своих нормальных физиологических величин.

К пятым послеоперационным суткам изменений в исследуемых показателях обеих анализируемых групп отмечено не было, все показатели соответствовали данным, полученным на третьи послеоперационные сутки.

На седьмые послеоперационные сутки в I группе пациентов с ПКРК (с применением ФДТ + ВЛОК + ЛТ) получены следующие результаты: нормализация показателя эндотелина, который стал соответствовать данным, полученным в группе относительно здоровых людей – $0,36 \pm 0,2$ фмоль/л; восстановление показателя vWF до $119 \pm 0,2\%$; снижение показателя tPA-PAI-1 $6,2 \pm 0,3$ нг/мл; снижение AT III до $96,8 \pm 0,2\%$. То есть можно говорить, что в данной группе происходило полное исчезновение дисфункции эндотелия сосудистой стенки. При этом во II группе пациентов с ПКРК (без применения ФДТ + ВЛОК + ЛТ) все показатели не изменялись и были практически идентичны ранее полученным результатам.

На десятые послеоперационные сутки исследуемые показатели в обеих группах не изменялись и соответствовали данным, полученным в предыдущие

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

На основании полученных данных можно сделать заключение, что применение схемы ФДТ + ВЛОК + ЛТ перед проведением оперативного лечения у пациентов с ПКРК в начальный период заболевания позволяет нормализовать показатели гомеостаза.

С учетом полученных результатов и нормализацией показателей гемостаза у пациентов с ПКРК, которым проводилось лечение с применением ФДТ + ВЛОК + ЛТ, вызывает определенный интерес оценка эффективности лечения ПКРК с применением схемы ФДТ + ВЛОК + ЛТ + оперативное лечение. Для этой цели был проведен анализ течения ближайшего периода у пациентов двух групп.

В зависимости от видов развившихся осложнений у пациентов с ПКРК мы выделили несколько групп. К первой группе отнесли осложнения, которые развились у пациентов с ПКРК в предоперационном периоде в ответ на введение ФДТ. Из общего количества данных пациентов ($n = 74$) большинство из них лечение перенесли удовлетворительно. Вместе с тем у 16 (21,6%) пациентов данной группы были зафиксированы различные осложнения. В подавляющем большинстве наблюдений они были проявлением аллергических реакций и не потребовали отмены или прекращения процедуры. Так, в 10 (13,5%) наблюдениях пациенты во время проведения процедуры отмечали чувство жара, в 3 (4,0%) – кожный зуд, еще в 3 (4,0%) – гиперемия лица. Отнести данные проявления именно к аллергическим реакциям позволил тот факт, что они купировались введением антигистаминных препаратов.

Вторая группа – осложнения, которые развились в ближайшем послеоперационном периоде у пациентов, оперированных по поводу ПКРК с введением ФДТ + ВЛОК + ЛТ (I группа пациентов) и без введения ФДТ + ВЛОК + ЛТ (II группа пациентов). Выявленные осложнения у пациентов анализируемых групп представлены в табл. 9.

Как видно из данных, представленных в табл. 9, осложнения условно разделили 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.

Во II группе пациентов ($n = 111$) с ПКРК без применения ФДТ + ВЛОК + ЛТ было зарегистрировано статистически достоверное большее количество осложнений 38 (20,5%), тогда как в I группе ($n = 74$) с ФДТ + ВЛОК + ЛТ – 16 (8,6%) ($p < 0,05$). При этом большее количество осложнений было связано с развитием местных осложнений. Так, в группе оперированных пациентов без ФДТ + ВЛОК + ЛТ было отмечено

нагноение послеоперационной раны в 10 случаях (5,4%), а в группе оперированных с ФДТ + ВЛОК + ЛТ это осложнение развилось только в 5 (2,7%) ($p < 0,05$); некроз в области послеоперационного рубца в I группе развился в 3 случаях (1,6%), тогда как во II – в 8 (4,3%) ($p < 0,05$). Кроме того, во II группе пациентов были зарегистрированы такие осложнения, как инфаркт миокарда – у 8 пациентов (4,3%); инфаркт головного мозга – в 3 наблюдениях (3,8%) и ТЭЛА – в 2 наблюдениях (1%), при этом в I группе этих осложнений выявлено не было.

Таблица 9

Осложнения в ближайшем послеоперационном периоде у пациентов с плоскоклеточным раком кожи

Table 9

Complications in the near postoperative period in patients with squamous cell skin cancer

Название осложнений Complications	Количество осложнений в группах Number of complications in groups	
	I группа Group I ($n = 74$)	II группа Group II ($n = 111$)
Нагноение послеоперационной раны Postoperative wound suppression	5 (2,7%)	10 (5,4%)*
Некроз местных тканей Necrosis of local tissues	3 (1,6%)	8 (4,3%)*
Кровотечение Bleeding	7 (3,8%)	7 (3,8%)
Инфаркт миокарда Myocardial infarction	1 (0,5%)	8 (4,3%)*
Инфаркт головного мозга Cerebral infarction	–	3 (3,8%)*
Тромбоэмболия легочной артерии Pulmonary embolism	–	2 (1%)
Всего In total	16 (8,6%)	38 (20,5%)*

Примечание. I группа – ФДТ + ВЛОК + ЛТ + оперативное лечение ($n = 74$); II группа – оперативное лечение ($n = 111$); * – статистическая достоверность ($p < 0,05$).

Note. Group I – PDT + ILBI + TR + surgery; Group II – surgery; * – statistical confidence ($p < 0,05$).

В ближайшем послеоперационном периоде умерло 5 (2,7%) пациентов, причинами смерти стали ТЭЛА в 2 наблюдениях и инфаркт миокарда в 3 наблюдениях, при этом во всех наблюдениях умершие пациенты были из II группы.

Одними из важнейших показателей эффективности лечения онкологического процесса являются выживаемость, отсутствие рецидива и прогрессирования заболевания. Нами проведено изучение этих показателей у пациентов обеих групп. 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%) пациентов от другой патологии, в основном от осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Все умершие пациенты были из II группы, которым было выполнено только оперативное лечение.

Метастазирование было выявлено у 19 (10,3%) пациентов с ПКРК в сроки от 3 до 7 лет. Во всех наблюдениях отмечались лимфогенные метастазы в региональных лимфоузлах, что потребовало проведения химиотерапии. При этом лимфогенные метастазы преимущественно были отмечены во II группе пациентов – 16 (8,6%) наблюдений, тогда как в I группе пациентов, которым была выполнена ФДТ и оперативное лечение, 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: у 4 (2,2%) пациентов I группы (ФДТ + оперативное лечение) и у 11 (9,5%) пациентов II группы, которым было выполнено только оперативное лечение ($p < 0,05$).

Согласно данным, представленным в литературе, метастазирование в регионарные и отдаленные лимфатические узлы при ПКРК встречается в 85% случаев, а гематогенное – в 15% [9]. При этом одним из факторов, который способствует рецидиву и метастазированию относят размер опухоли. Опухоли диаметром более 2 см по сравнению с очагами диаметром до 2 см в 2 раза чаще приводят к рецидивированию (15,2 и 7,4% соответственно) и в 3 раза выше их способность к метастазированию (30,3 и 9,1% соответственно) [10]. Согласно проведенному анализу медицинской документации, применение схемы лечения ФДТ + ВЛОК + ЛТ и оперативного лечения у таких пациентов позволило снизить количество лимфогенных метастазов в региональные лимфоузлы с 8,6 до 1,6%, а количество рецидивов с 9,5 до 2,2%. Возможно, такое снижение может быть обусловлено такими факторами, как небольшой размер опухоли, а также применение ФДТ, эффективность которой доказана [11]. Однако данный вопрос требует дальнейшего изучения.

Таким образом, применение схемы лечения ФДТ + ВЛОК + ЛТ и хирургического метода по показаниям и с соблюдением предложенной методики явилось высокоэффективным при лечении больных с начальной стадией ПКРК и может быть рекомендовано для широкого применения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Плоскоклеточный рак кожи в начальной стадии заболевания приводит к изменениям в системе гемостаза.

2. Механизм влияния плоскоклеточного рака кожи можно охарактеризовать следующим образом: происходит повреждение эндотелия сосудистой стенки, что подтверждается увеличением эндотелина, это в свою очередь приводит к развитию вазоконстрикции и усилению прокоагулянтной активности крови и в конечном итоге к изменениям показателей гемостаза.

3. Применение схемы лечения ФДТ + ВЛОК + ЛТ перед проведением оперативного лечения у пациентов с плоскоклеточным раком кожи в начальный период заболевания позволяет нормализовать показатели гомеостаза и снизить количество осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шляхтунев Е.А., Гидранович А.В., Луд Н.Г. и соавт. Рак кожи: современное состояние проблемы // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2014. – Т. 13. – № 3. – С. 20–28.
2. Brougham N., Dennett E.R., Tan S.T. Changing incidence of nonmelanoma skin cancer in New Zealand. *ANZ J. Surg.* 2011; 81 (9): 633–636.
3. Chaqas F.S., Silva B. Mohs micrographic surgery: a study of 83 cases. *An Bras Dermatol.* 2012; 87 (2): 228–234.
4. Беляев А.М., Прохоров Г.Г., Раджабова З.А. и др. Обзор современных методов лечения плоскоклеточного рака кожи // Вопросы онкологии. – 2019. – Т. 65. – № 1. – С. 7–15.
5. Горохов В.В. К оценке результатов фотодинамической терапии рака кожи // Креативная хирургия и онкология. – 2014. – № 1–2. – С. 7–9.
6. Капинус В.Н., Каплан М.А., Сокол Н.И. и др. Предикторы рецидивов базальноклеточного рака кожи после проведения фотодинамической терапии с фотосенсибилизатором фотолон // Лазерная медицина. – 2019. – Т. 23. – № 4. – С. 28–37.
7. Белоногов А.В., Лалетин В.Г., Осипова Е.А. Фотодинамическая терапия при лечении рецидивов базальноклеточного рака кожи // *Acta Biomedica Scientifica.* – 2014. – Т. 97. – № 3. – С. 19–26.
8. Масляков В.В., Гребнев Д.Ю., Ким Л.М. и др. Значимость изменений некоторых показателей микроциркуляции у больных с базальноклеточным раком кожи в патогенезе развития заболевания // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2020. – Т. 9. – № 2. – С. 42–47.
9. Кузьмичев Д.Е., Вильцев И.М. К вопросу смертельных осложнений плоскоклеточного рака кожи // Здравоохранение Югры: опыт и инновации. – 2018. – № 3. – С. 41–42.
10. Дзыбова Э.М., Варданян К.Л., Василевская Е.А. Плоскоклеточный рак кожи: клиника, диагностика, методы лечения и профилактики // Клиническая дерматология и венерология. – 2015. – Т. 14. – № 4. – С. 4–14.
11. Капинус В.Н., Каплан М.А., Спиченкова И.С. и др. Фотодинамическая терапия с фотосенсибилизатором фотолон плоскоклеточного рака кожи // Лазерная медицина. – 2012. – Т. 16. – № 2. – С. 31–34.

REFERENCES

1. Shlyakhtunov E.A., Hydranovich A.V., Lud N.G. et al. Skin cancer: current state of the problem. *Vestnik Vitebskogo go-*

- sudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2014; 13 (3): 20–28. [In Russ.].
2. Brougham N., Dennett E.R., Tan S.T. Changing incidence of nonmelanoma skin cancer in New Zealand. *ANZ J. Surg.* 2011; 81 (9): 633–636.
 3. Chaqas F.S., Silva B. Mohs micrographic surgery: a study of 83 cases. *An Bras Dermatol.* 2012; 87 (2): 228–234.
 4. Belyaev A.M., Prokhorov G.G., Radjabov Z.A. et al. Review of modern methods of treatment of squamous cell skin cancer. *Voprosi onkologii.* 2019; 65 (1): 7–15. [In Russ.].
 5. Gorokhov V.V. Assessment of outcomes after photodynamic therapy in skin cancer. *Kreativnaya khirurgiya i onkologiya.* 2014; 1–2: 7–9. [In Russ.].
 6. Kapinus V.N., Kaplan M.A., Sokol N.I. et al. Predictors of relapses of basal cell skin cancer after photodynamic therapy with Photolone photosensitizer. *Lazernaya medicina.* 2019; 23 (4): 28–37. [In Russ.].
 7. Belonogov A.V., Laletin V.G., Osipova E.A. Photodynamic therapy in the treatment of relapses of basal cell skin cancer. *Acta Biomedica Scientifica.* 2014; 97 (3): 19–26. [In Russ.].
 8. Maslyakov V.V., Grebnev D.Yu., Kim L.M. et al. Significance of changes in some parameters of microcirculation in patients with basal cell skin cancer in the pathogenesis of the disease. *Onkologia Zhurnal imeni Hertzena.* 2020; 9 (2): 42–47. [In Russ.].
 9. Kuz'michev D.E., Vil'cev I.M. To the issue of fatal complications of squamous cell skin cancer. *Zdravookhraneniye Yugry: opyt i innovatsii.* 2018; 3: 41–42. [In Russ.].
 10. Dzybova E.M., Vardanyan K.L., Vasilevskaya E.A. Squamous cell skin cancer: clinic, diagnostics, methods of treatment and prevention. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya.* 2015; 14 (4): 4–14. [In Russ.].
 11. Kapinus V.N., Kaplan M.A., Spichenkova I.S. et al. Photodynamic therapy with photosensitizer Photolon in squamous cell carcinoma of the skin. *Lazernaya medicina.* 2012; 16 (2): 31–34. [In Russ.].

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе.

Compliance with ethical principles

The Authors confirm that respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary and the rules of treatment of animals when they are used in the study.

Информация об авторах

Масляков Владимир Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, проректор по научной работе, профессор кафедры хирургических болезней филиала частного учреждения образовательной организации высшего образования «Медицинский университет «Реавиз» в городе Саратов, г. Саратов, Россия; e-mail: maslyakov@inbox.ru; ORSID: 0000-0002-1788-0230.

Павлова Ольга Николаевна – доктор биологических наук, доцент, главный научный сотрудник НИИ Человека ФГБОУ ВО «Самарский государственный университет путей сообщения», г. Самара, Россия; e-mail: casiopeya13@mail.ru; ORSID: 0000-0001-7019-0354.

Ким Лариса Михайловна – аспирант кафедры клинической медицины частного учреждения образовательной организации высшего образования «Медицинский университет «Реавиз» в городе Саратов, г. Саратов, Россия; e-mail: larisamk1870@yandex.ru; ORSID: 0000-0003-4956-4838.

Information about authors

Maslyakov Vladimir – MD, doctor of medical sciences, professor, vice-rector, professor at department of surgical diseases in the branch of private education institute «Medical University «Reaviz», Saratov, Russia; e-mail: maslyakov@inbox.ru; ORSID: 0000-0002-1788-0230.

Pavlova Olga – doctor of biological sciences, associate professor, chief researcher at Institute of Humans, Samara State Railways University, Samara, Russia; e-mail: casiopeya13@mail.ru; ORSID: 0000-0001-7019-0354.

Kim Larisa – postgraduate student of department of clinical medicine in the branch of private education institute «Medical University «Reaviz», Saratov, Russia; e-mail: larisamk1870@yandex.ru; ORSID: 0000-0003-4956-4838.