

ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ БАЗИСНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ МЕЛАНОМОЙ КОЖИ

Д.В. Прохоров

Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского

Резюме. *Впервые показано, что изменения параметров коагуляционного гемостаза имеют выраженные изменения у больных с меланомой кожи и их определение необходимо для проведения дифференциального диагноза с другими пигментными новообразованиями и для контроля комплексного лечения этой патологии.*

Ключевые слова: *меланома, системные изменения гемостаза.*

ВСТУПЛЕНИЕ

Меланома – злокачественная опухоль кожи нейроэктодермального происхождения, которая характеризуется непредсказуемым регионарным и полиорганным метастазированием на любой стадии болезни, непредсказуемостью прогноза ранних стадий заболевания и манифестирующей диссеминацией в процессе лечения, или после него [7,9,10,12].

Хорошо известно, что при злокачественных новообразованиях наблюдаются изменения в системе гемостаза. Полагают, что в механизмах опухолевой прогрессии и опухолевой диссеминации определенное значение принадлежит системе тромбоцитарно-сосудистого гемостаза, в которую вовлечены и микрососуды кожи. Сформированные в зонах опухолевого поражения кожи микротромбы рассматривают неоднозначно. С одной стороны, возможность усиленного микротромбообразования создает определенную основу для микроэмболии сосудов, что приводит к нарушению перфузии жизненно важных органов. К тому же, микроэмболы содержат опухолевые клетки, способствуя таким образом дальнейшей диссеминации опухоли. С другой стороны, микротромбоз сосудов служит одним из биологических способов сдерживания атипично измененных клеток опухоли в данной зоне опухолевого роста и является определенным препятствием для гематогенного метастазирования. Клинические наблюдения и экспериментальные

исследования убедительно свидетельствуют о существенных изменениях в системе гемостаза непосредственно и в микроциркуляторном русле при опухолевом росте [1,2,3,6,8,11,14]. Крайним проявлением активации системы гемостаза с включением всех его звеньев является развитие диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС). Многие формы ДВС, воспринимаемые как острые, острейшие и молниеносные, на деле нередко являются лишь финальным проявлением латентно или стерто протекавших до этого этапов развития данного синдрома [4,5,12,13,15]. Известно, что тканевой активатор плазмина (ТАП) естественный активатор, продуцируемый в норме эндотелием, а в условиях патологии меланина – опухолевыми клетками. Он усиливает связывание плазминогена и плазмина с тромбами, потенцируется фибрином и его дериватами, а не фибриногеном, в связи с чем вызывает интенсивный избирательный лизис тромбов без существенного воздействия на общий гемостаз. Вместе с этим, в литературе нет однозначных оценок параметров системного гемостаза у больных меланомой кожи [6,11,12,]. С учетом перечисленного представляется актуальным изучение состояния системного гемостаза у больных меланомой кожи с помощью высокочувствительных лабораторных методов исследования.

Цель исследования – выявить особенности изменений базисных показателей гемостаза у больных меланомой кожи.

МАТЕРИАЛЫ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для данного исследования были обследованы 55 человек в возрасте от 32 до 76 лет (29 женщин и 26 мужчин), из них 28 больных меланомой кожи и 27 пациентов с невусами кожи. Контрольную группу составили 25 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с группой больных. Набор клинического материала осуществляли на базе «Крымского республиканского клинического онкологического диспансера». Всем пациентам выполняли следующие лабораторные тесты: коагулограмма, исследовали активность антитромбина III (АТIII), определяли активированное частичное тромбoplastиновое время (АЧТВ), коаиновое время (ЧТВ), протромбиновый индекс (ПТИ), концентрацию фибриногена (ФГ) и уровень растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) с использованием реактивов НПО «РЕНАМ» (г. Москва). Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы Statistica for Windows 6.0. во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

Известно, что АЧТВ – стандартизированная коагуляционная проба, чувствительная к дефициту всех плазменных факторов свертывания, кроме фактора VII. Тест отражает состояние начального этапа внутреннего механизма коагуляции, дефицит факторов XII, XI, IX, VIII, а также наличие в крови их ингибиторов, гепарина. Во всех этих случаях АЧТВ удлинняется, а его укорочение свидетельствует о гиперкоагуляции. Увеличение АЧТВ свидетельствует также о дефиците факторов свертывания, наличии в крови продуктов деградации фибрина (ПДФ), оказывающих антикоагуляционное действие, волчаночного антикоагулянта, нарушении функции печени, а также коагулопатии потребления. Согласно, данным представленным в таблице 1 уровень АЧТВ был увеличен у больных с меланомой кожи (+122,7%), что однозначно является признаком гипокоагуляции, которая реализуется за счет дефицита XII фактора свертывания крови – увеличения ЧТВ у больных меланомой (+118%).

Фибриноген (ФГ) представляет собой глобулярный гликопротеид молекулярной массой около 340 кД, состоящий из 2946 последовательных

аминокислот. Фибриноген синтезируется исключительно в гепатоцитах. Конечный этап свертывания крови характеризуется трансформацией растворенного в плазме фибриногена в волокна фибрина, которые образуют основной каркас кровяного сгустка. В физиологических условиях фибриноген обеспечивает формирование фибрина как материальной основы кровяного сгустка; кроме того, немаловажное значение имеет его способность усиливать тромбоцитарный потенциал, в частности, и активировать клеточную популяцию (тромбоциты, макрофаги и фибробласты), содержащую тканевой фактор в целом. Оценивая результаты полученные при исследовании ФГ, нами не было установлено достоверных изменений этого показателя у больных с меланомой кожи.

РФМК – тест предназначен для экспресс-оценки содержания растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) в плазме крови. Метод имеет большое диагностическое значение, так как является маркером тромбинемии, как одного из основных признаков ДВС-синдрома. При анализе количества РФМК было установлено значительное увеличение этого показателя у больных с меланомой кожи (+196,9%).

АТIII – первичный физиологический антикоагулянт из группы серпинов, синтезируемый клетками печени и эндотелием сосудов без участия витамина К и являющийся кофактором гепарина. На долю АТIII приходится около 80% всей антикоагулянтной активности плазмы, в связи с чем его определение имеет исключительно важное клиническое значение. Следует заметить, что при снижении концентрации первичных естественных антикоагулянтов создаются благоприятные условия для развития тромбофилий и ДВС крови – ДВС-синдрома. АТIII считается прогностическим маркером коронарной патологии. Его роль в прогнозировании заболеваний периферических артерий еще обсуждается. По результатам, полученным нами при исследовании в плазме крови (табл. 1), можно отметить значительное снижение уровня АТIII у больных с меланомой кожи (– 38%).

Тестом, используемым для оценки внешнего каскада свертывания плазмы, служит протромбиновое (тромбoplastиновое) время (ПВ). Для представления результатов ПВ нами был использован расчет протромбинового индекса (ПТИ) по формуле: $\text{ПТИ} = \frac{\text{время свертывания нормальной плазмы}}{\text{время свертывания плазмы больного}} \times 100\%$. При определении ПТИ нами получены результаты свидетельствующие о достоверном

Таблиця 1

Показатели гемостаза у обследованных лиц

Контингент обследованных лиц	Показатели					
	АЧТВ, с.	ЧТВ, с.	Фибриноген, г/л	РФМК $\times 10^{-2}$ г/л	АТIII, %	ПТИ, %
1. Больные меланомой (n=28) Р	85,3 $\pm$ 3,7 $\square$ 0,001	135,8 $\pm$ 8,7 $\square$ 0,001	2,4 $\pm$ 0,8 $\square$ 0,5	9,2 $\pm$ 1,4 $\square$ 0,001	62,2 $\pm$ 2,4 $\square$ 0,001	56,2 $\pm$ 2,3 $\square$ 0,001
2. Пациенты с невусом (n=27) Р Р ₁	39,4 $\pm$ 3,5 $\square$ 0,5 $\square$ 0,001	63,2 $\pm$ 4,7 $\square$ 0,5 $\square$ 0,001	3,4 $\pm$ 0,6 $\square$ 0,5 $\square$ 0,5	3,2 $\pm$ 0,7 $\square$ 0,5 $\square$ 0,001	100,2 $\pm$ 1,7 $\square$ 0,5 $\square$ 0,001	100,2 $\pm$ 1,5 $\square$ 0,5 $\square$ 0,001
3. Здоровые лица (n=25)	38,3 $\pm$ 3,1	62,3 $\pm$ 4,1	3,3 $\pm$ 0,7	3,1 $\pm$ 0,8	100,2 $\pm$ 1,4	100,1 $\pm$ 1,2

Примечание: Р – показатель статистической достоверности, высчитанный между результатами обследований здоровых лиц и больных лиц;

Р₁ – показатель статистической достоверности, высчитанный между результатами обследований больных меланомой и пациентов с невусом.

снижении индекса у больных с меланомой кожи (– 43,9%), что указывает на факт гипокоагуляции.

Таким образом у больных меланомой кожи наблюдается гипокоагуляция, о чем свидетельствует повышение АЧТВ и ЧТВ при этом, статистически достоверно повышается уровень растворимых фибрин-мономерных комплексов, снижение антитромбина III. Данные изменения говорят о феномене системной гипокоагуляции и одномоментном гиперфибринолизе. По нашему мнению АЧТВ, ЧТВ, РФМК, АТIII, ПТИ вполне

могут служить лабораторными тестами, позволяющими оценивать эффективность лечения больных меланомой. Учитывая тот факт, что обследованные больные меланомой не имели очевидных признаков метастазирования, то возникает вопрос, что помимо гистологической оценки препарата «меланома» или «невус», целесообразно оценивать выше указанные параметры гемостаза, так как они могут служить одними из критериев дифференциального диагноза и дальнейшего прогноза у данной категории пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балуда В.П., Балуда М.В. Рак и тромбоз. М: Ньюдиамед, 2000. – 278 с.
2. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. М. «Медицина», 1988. – 526 с.
3. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М: Ньюдиамед, 2001. – 296 с.
4. Баркаган З.С., Момот А.П. Основы диагностики нарушений гемостаза. – М.: Ньюдиамед, 1999. – 217 с.
5. Бокарев И.Н. ДВС-синдром, современные представления и проблемы // Клинич. медицина. – 1992. – № 2. – С. 109-113.
6. Долгов В.В., Свиринов П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. М., Тверь: Триада, 2005. – 227 с.
7. Забелин А.С. Клинико-морфологические характеристики и лечение пигментных невусов лица и шеи / Забелин А.С., Поляков В.В., Шашкевич В.А. // Амбулаторная хирургия. – 2002. – № 2. – С. 23-24.
8. Калишевская Т.М., Коломина С.М., Кудряшов Б.А. Свертывающая и противосвертывающая системы крови и их значение при развитии злокачественных новообразований. М., Издательство МГУ, 1992. – 128 с.
9. Конопацкова О.М. Лечение меланомы кожи в амбулаторных условиях // Российский онкологический журнал. – 2006. – С. 38-41.
10. Литвиненко Б.В. Роль дерматоскопии в дифференциальной диагностике пигментных невусов и в ранней диагностике меланомы // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2006. – № 3. – С. 118-120.
11. Петрищев Н.Н. Тромборезистентность сосудов. Санкт-Петербург, 1994. – 238 с.
12. Серяков А.П., Коржииков А.В., Ламоткин И.А. Меланома кожи сегодня. «Военно-медицинский журнал», 2007. – № 5. – С.15-24.
13. Шитикова А.С. Тромбоцитарный гемостаз. Санкт-Петербург, 2000. – 195 с.
14. Mannucci P.M., Vaglini M., Maniezzo M., Magni E., Mari D., Cascinelli N. Cancer // Clin Oncol. – 1985. – Vol. 21 (6). – P. 6681-6855.
15. Wojtukiewicz M.Z., Rucinska M., Kloczko J., Dib A., Galar M. Haemostasis. – 1998. – Vol. 28(1). – P. 7-13.

**ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН БАЗОВИХ
ПОКАЗНИКІВ ГЕМОСТАЗУ
У ХВОРИХ НА МЕЛАНОМУ ШКІРИ****FEATURES OF CHANGES OF BASE
INDEXES OF HEMOSTASIS FOR
PATIENTS BY THE MELANOMA OF SKIN****Д.В. Прохоров****D.V. Prokhorov**

Резюме. Вперше доведено, що зміни параметрів коагуляційного гемостазу мають виражену мінливість у хворих з меланомою шкіри та їх визначення необхідне для проведення диференційного діагнозу з іншими пігментними новоутвореннями та для контролю комплексного лікування цієї патології.

Resume. For the first time it was established that changes coagulation hemostasis parameters changeableness in patients with melanoma of skin. Their determining is necessary for differential diagnosis with other pigmental new formations and for monitoring the complex treatment of the pathology described.

Ключові слова: меланома, системні зміни гемостазу.

Keywords: melanoma, system changes of hemostasis.

Новини медицини**Раскрыт секрет псориаза**

Американские ученые впервые описали механизм развития псориаза. Оказалось, что в его основе лежит нарушение функций белка, ответственного за заживление повреждений кожи. Как показали эксперименты на лабораторных животных, проведенные в Университета Техаса, при псориазе в большинстве случаев обнаруживаются два нехарактерных для здоровой кожи феномена – высокое содержание белка STAT3 и повышенная активность клеток иммунной системы.

По мнению специалистов, они оба являются звеньями одной и той же цепи, ведущей к развитию заболевания. Белок STAT3 контролирует деление клеток кожи в случае ее повреждения. В норме по окончании процесса застания кожного дефекта он деактивируется, тем самым останавливая размножение клеток. Но при псориазе его активность остается повышенной, и клетки продолжают делиться. Это приводит к развитию хронического воспаления - иммунная система пытается уничтожить "лишние" ткани, – которое и вызывает симптомы, характерные для псориаза.

Ученым удалось не только описать этот процесс, но и найти способ остановить его. Они синтезировали специфический олигонуклеотид (короткий фрагмент ДНК), препятствующий воздействию белка STAT3 на гены клеток кожи и тем самым предотвращающий их патологическое деление. Лабораторные исследования показали, что этот крем действительно способен замедлить развитие болезни.

AskDoctor