

УДК 616.5-006:616-005.1-08

© Д.В. Прохоров, 2010.

## СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В СИСТЕМЕ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ МЕЛАНОМОЙ КОЖИ НА РАННЕЙ СТАДИИ ЕЕ РАЗВИТИЯ

Д.В. Прохоров

*Кафедра кожных и венерических болезней (зав. кафедрой - проф. Притуло О.А.),  
ГУ «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского», г. Симферополь*

### STRUCTURAL CHANGES IN THE SYSTEM OF HEMOSTASIS FOR PATIENTS BY THE MELANOMA OF SKIN ON THE EARLY STAGE OF HER DEVELOPMENT

D.V. Prokhorov

#### SUMMARY

A research aim is an estimation of indexes of the system of hemostasis at 27 patients by the melanoma of skin. Lengthening of the activated partial thromboplastin time, lengthening of partial thromboplastin time, lengthening of time of recalcification, decline of level of antithrombin of III, increase of level of soluble fibrin-monomers complexes is educed. Thus, the serious structural changes in the system of hemostasis - incoagulability and hyperfibrinolysis take place. Diagnostics and correction of these changes will help to improve a clinical flow and prognosis of disease.

### СТРУКТУРНІ ЗМІНИ В СИСТЕМІ ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ НА МЕЛАНОМУ ШКІРИ НА РАННІЙ СТАДІЇ ЇЇ РОЗВИТКУ

Д.В. Прохоров

#### РЕЗЮМЕ

Мета дослідження – оцінка показників системи гемостазу у 27 хворих на меланому шкіри. Виявлено подовження активованого часткового тромбoplastинового часу, подовження часткового тромбoplastинового часу, подовження часу рекальцифікації, зниження рівня антитромбіну III, підвищення рівня розчинних фібрин-мономерних комплексів. Таким чином, мають місце серйозні структурні зміни системного гемостазу - гіпокоагуляція і гіперфібриноліз. Діагностика та корекція цих змін допоможе поліпшити клінічний перебіг і прогноз захворювання

**Ключевые слова:** меланома, системные изменения гемостаза.

Известно, что меланома представляет собой одну из самых злокачественных новообразований человека. Данная опухоль имеет абсолютно непредсказуемый прогноз даже при использовании самых современных методик ее лечения. В одних случаях заболевание непрерывно прогрессирует, в других случаях имеются длительные периоды ремиссии после радикального и комплексного лечения [7,8,10].

Среди причин столь неблагоприятного течения болезни можно назвать: низкую дифференцированность клеток меланомы, по сути дела приближающую ее к эмбриональной ткани, возможность беспрепятственного транзита раковых клеток по сосудистой системе. Одной из серьезных причин прогрессии опухоли является ее высокая фибринолитическая активность. Неоваскуляризация опухоли – образование новых микрососудов в коже лежит в основе агрессивности меланомы. Это ассоциировано с развитием вертикальной фазы роста в тонкой меланоме [5,6,13,15]. Повышение васкуляризации значительно

увеличивает риск рецидивов, вовлечение лимфоузлов, отдаленных метастазов и смерти [6,12,14].

Опухолевые клетки меланомы синтезируют в значительных количествах активатор плазминогена тканевого типа, который усиливает связывание плазминогена и плазмينا 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 [1,2,3,4].

Но, клинические наблюдения за больными меланомами свидетельствуют о том, что у них, как правило, не наблюдается клинически значимой картины тромбгеморрагического синдрома, однако опухолевая диссеминация имеет место [7,8,10], в связи с чем, по нашему мнению, представляется актуальным исследовать возможные структурные изменения системного гемостаза у больных меланомой кожи, на ранней стадии ее развития.

Цель исследования - исследовать возможные

структурные изменения системного гемостаза у больных меланомой кожи, на ранней стадии ее развития.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением состояло 27 больных меланомой кожи I стадии. Диагноз был верифицирован в республиканском онкологическом диспансере (АР Крым) гистологически, после чего у больных производили забор крови для оценки гемостаза. Систему гемостаза оценивали с помощью следующих тестов (реактивы НПО «Ренам», г. Москва): активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), частичное тромбобиновое время (ЧТВ), активированное время рекальцификации (АВР), определяли уровень фибриногена (ФГ), уровень растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), протромбиновый индекс (при изучении коагулограммы), активность антитромбина III (АТ-III), определение волчаночного антикоагулянта (dRVVT-тест), определение активности системы протеина С плазмы крови (ргос, нормализованное отношение). Контрольную группу составили 25 здоровых доноров.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У больных меланомой наблюдается удлинение активированного частичного тромбопластинового времени, удлинение частичного тромбопластинового времени, удлинение времени рекальцификации. Данные изменения указывают на факт гипокоагуляции. Возникает закономерный вопрос: чем обусловлена гипокоагуляция? У больных меланомой не зарегистрировано повышения уровней волчаночного антикоагулянта (dRVVT-тест), повышения активности противосвертывающей системы протеина С (включающего в себя комплекс противосвертывающих белков, тромбомодулина, протеинов С и S), но у больных зарегистрировано статистически значимое снижение уровня антитромбина III, что традиционно рассматривается как склонность к тромбозам, но по нашим данным и наблюдениям – это противоречие. Как его можно объяснить? Известно, что антитромбин III, прогрессивно действующий ингибитор тромбина, факторов Ха, IXa, XIa, VIIa, XIIa, который прогрессивно потребляется при наличии тромбогеморрагического синдрома. О том же, что наблюдается у больных тромбозисом (а значит и тромбообразовании), свидетельствует статистически достоверное повышение уровня растворимых фибрин-мономерных комплексов ( $9,2 \pm 1,4 \cdot 10^{-2}$  г/л, при норме  $3,1 \pm 0,8 \cdot 10^{-2}$  г/л). Одной из интересных особенностей гемостатических реакций является то, что концентрация фибриногена не выходит за пределы нормы – иными словами, наблюдается гиперфибринолиз без гиперфибриногенемии, на фоне снижения прокоагулянтных свойств крови.

Таким образом, у больных меланомой кожи на ранней стадии заболевания уже имеют место достаточно серьезные структурные изменения системно-

го гемостаза: гипокоагуляция, гиперфибринолиз, снижение активности антитромбина III, что однозначно может быть расценено как существенный фактор диссеминации ракового процесса. Итак, выявленные в нашем исследовании нарушения в системе гемокоагуляции и фибринолиза у больных меланомой кожи можно считать дополнительными факторами риска. Диагностика и коррекция этих изменений поможет изучить клиническое течение и прогноз заболевания.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Балуда В.П., Балуда М.В. Рак и тромбоз. М: Ньюдиамед, 2000.-278с.
2. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. М. «Медицина», 1988.- 526с.
3. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М: Ньюдиамед, 2001.-296с.
4. Баркаган З.С., Момот А.П. Основы диагностики нарушений гемостаза. – М.: Ньюдиамед, 1999. – 217с.
5. Долгов В.В., Свиринов П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. М., Тверь: Триада, 2005.- 227с.
6. 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.-128с.
7. Конопацкова О.М. Лечение меланомы кожи в амбулаторных условиях // Российский онкологический журнал. – 2006. – С. 38-41.
8. Литвиненко Б.В. Роль дерматоскопии в дифференциальной диагностике пигментных невусов и в ранней диагностике меланомы // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2006. - №3. – С. 118-120.
9. Петрищев Н.Н. Тромборезистентность сосудов. Санкт – Петербург, 1994.-238с.
- 10.Серяков А.П., Коржиков А.В., Ламоткин И.А. Меланома кожи сегодня. «Военно-медицинский журнал», 2007.-№5.-С.15-24.
- 11.Шитикова А.С. Тромбоцитарный гемостаз. Санкт – Петербург, 2000.-195с.
- 12.Balch C.M. Cutaneous melanoma: prognosis and treatment results worldwide // Semin. Surg. Oncol. – 1992. – Vol. 8. – P. 400-414.
- 13.Balch C.M., Buzaid A.C., Soong S. J. et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer Staging system for cutaneous melanoma // J. Clin. Oncol. – 2001. – Vol. 19. – P. 3635-3648.
- 14.Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma // Ann. Surg. – 1970. – Vol. 172. – P. 902-908.
- 15.Marcoval J., Moreno A., Graells J. et al. Vascular density and survival in cutaneous melanoma // Br. J. Dermatol. – 1996. – Vol. 134. – P. 809-810.