

*На правах рукописи*

**Екимова Ольга Ивановна**

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА  
И ФАКТОРЫ РИСКА БАЗАЛЬНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА КОЖИ  
У НАСЕЛЕНИЯ ПРОМЫШЛЕННОГО ГОРОДСКОГО ОКРУГА**

14.01.10 – кожные и венерические болезни

**Автореферат**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук



**006650350**

1 ИЮН 2016

Москва – 2016

Работа выполнена в государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук

**Писклакова Татьяна Павловна**

**Научный консультант:**

доктор медицинских наук,  
профессор

**Зурочка Александр Владимирович**

**Официальные оппоненты:**

**Снарская Елена Сергеевна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры кожных и венерических болезней Института Постдипломного Образования ГБОУ ВПО «Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России.

**Ламоткин Игорь Анатольевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кожно-венерологическим отделением ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь им. Н. Н. Бурденко МО РФ».

**Ведущая организация:** Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».

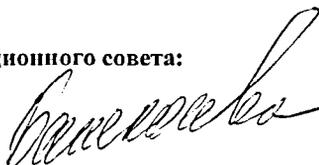
Защита диссертации состоится «22» июня 2016 г. в 15.00 часов на заседании диссертационного совета Д.212.203.26 в ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки РФ по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 10/2.

С диссертацией можно ознакомиться в учебно-научном информационном библиотечном центре ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки РФ по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 10/2.

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2016 года.

**Ученый секретарь диссертационного совета:**

кандидат медицинских наук



**Баткаева Н.В.**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы

Актуальность проблемы злокачественных новообразований (ЗНО) кожи определяется лидирующими позициями этой группы заболеваний в структуре всей онкопатологии в Российской Федерации, тенденцией к неуклонному росту, увеличением доли запущенных форм, недостаточным уровнем онкологической настороженности [Аксель Е. М., Давыдов М. И., 2000; Пискалова Т. П., 2004; Галил-Оглы Г. А. с соавт., 2005; Важенин А. В. с соавт., 2007; Бакуров Е. В., Малишевская Н. П., 2010; Состояние..., 2013; Злокачественные..., 2014]. Уровень ежегодного прироста заболеваемости ЗНО кожи в РФ достигает 2–8% [Богуш П. Г. с соавт., 2003; Дубенский В. В., Гармонов А. А., 2004; Акимов В. Г., 2008]. Сохранение этой тенденции ожидается и в ближайшие годы [Молочков В. А., 2003; Бакуров Е. В., Малишевская Н. П., 2009, 2010; Малишевская Н. П. с соавт., 2011]. В Российской Федерации заболеваемость злокачественными новообразованиями кожи выросла с 34,42 в 2001 году до 53,66 на 100 000 населения в 2012 году. В Челябинской области заболеваемость злокачественными новообразованиями кожи превышает общероссийские показатели: с 2001 по 2012 год она увеличилась с 47,50 до 56,85 на 100 000 населения. По данным ВОЗ, рост заболеваемости ЗНО кожи во многом обусловлен интенсивным воздействием на человека неблагоприятных факторов окружающей среды [Беренбейн Б. А., Малишевская Н. П., 1991; Богуш П. Г. с соавт., 2003; Бакуров Е. В., Малишевская Н. П., 2009, 2010]. Особую нишу среди всех ЗНО кожи занимает базально-клеточный рак кожи (БКРК), который, согласно МКБ-10, относится к злокачественным эпителиальным новообразованиям кожи; составляет подавляющую часть злокачественных опухолей кожи (65–90%), отличается медленным ростом, редким метастазированием, поздней манифестацией, что определяет особый статус данного заболевания [Dahl E. et al., 1992; Ной W. E., 1996; Bower C. P. et al., 2001; Koh D. et al., 2003]. Несмотря на низкий уровень летальности (0,022–0,1%) от базально-клеточного рака кожи, обращают на себя внимание высокие темпы роста заболеваемости во всем мире [Королева Л. П. с соавт., 2007; Milan T. et al., 2003]. У населения Челябинской области в структуре злокачественных новообразований кожи базально-клеточный рак кожи составил в 2004 году 82,9% [Пискалова Т. П., 2004].

Региональные особенности эпидемиологии ЗНО кожи в Челябинской, Московской, Свердловской, Саратовской областях [Пискалова Т. П. с соавт., 1998; Романко Ю. С. с соавт., 2004; Королева Л. П. с соавт., 2007; Малишевская Н. П. с соавт., 2011] указывают на значительную территориальную вариабельность уровня заболеваемости. На сегодняшний день остаются недостаточно изученными аспекты этиопатогенеза заболевания, влияние факторов производственной среды. В 2013 году доля работающих во вредных и опасных условиях труда, не отвечающих гигиеническим нормативам, составила

29 %, прежде всего на предприятиях по добыче полезных ископаемых, где 46 % работников работают в условиях, вредных для здоровья [Скворцова В. И., 2014].

Ограничено число исследований в области иммунологических аспектов патогенеза БКРК, дискуссионными являются механизмы иммунного реагирования на воздействие факторов риска развития ЗНО кожи. Практически отсутствуют данные о роли цитокинового каскада, пролиферативного потенциала клеток врожденного и адаптивного иммунитета в условиях формирования солитарных и множественных очагов БКРК. Современный взгляд на проблему БКРК в условиях воздействия профессиональных факторов канцерогенного риска в сочетании с проживанием в регионах с неблагоприятной экологической ситуацией требует оптимизации методов профилактических и диспансерных мероприятий для работников, имеющих производственные вредности, и лиц, проживающих на экологически неблагоприятных промышленных территориях. С этой целью необходимо выявлять территории с высокой заболеваемостью ЗНО кожи и унифицировать сбор информации о профессиональном анамнезе пациентов, врожденных и приобретенных факторах риска развития ЗНО кожи, клинических особенностях новообразований, методах лечения, отдаленных результатах терапии.

Промышленный городской округ (Копейский городской округ Челябинской области) относится к территориям с высокой заболеваемостью немеланомным раком кожи, превышающей российские и региональные показатели заболеваемости в 2,0 и 1,5 раза соответственно. На его территории расположены шахты, предприятия химической и металлургической промышленности, деятельность которых связана с воздействием неблагоприятных производственных факторов на работников и жителей промышленного городского округа. Это послужило основанием для проведения настоящего исследования.

### **Цель исследования**

Определить особенности клинического течения и иммунного статуса у больных базально-клеточным раком кожи с различным характером производственной деятельности, проживающих на территории промышленного городского округа.

### **Задачи исследования**

1. Изучить эпидемиологические и клинические особенности базально-клеточного рака кожи у пациентов, проживающих на территории промышленного городского округа, с учетом возрастной и гендерной структуры больных.

2. Определить структуру базально-клеточного рака кожи, исследуя особенности солитарного, множественного базально-клеточного рака кожи и первично-множественного рака в зависимости от производственной деятельности пациентов.

3. Исследовать характер иммунного ответа при базально-клеточном раке кожи в целом и в соответствии с производственной деятельностью пациентов.

4. На основе многомерных статистических методов определить факторы риска развития базально-клеточного рака кожи на изучаемой территории.

### **Научная новизна исследования**

Впервые получены данные о современном состоянии и многолетней динамике заболеваемости злокачественными новообразованиями кожи населения промышленного городского округа: дана клиническая характеристика больных с базально-клеточным раком кожи; определена их возрастная структура; установлены гендерные особенности. Впервые получены данные о частоте встречаемости солитарного, множественного базально-клеточного рака кожи и первично-множественного рака в зависимости от профессиональной деятельности пациента. Проведено сравнительное изучение состояния системного иммунитета у пациентов с солитарным и множественным базально-клеточным раком кожи, первично-множественным раком в зависимости от профессиональной деятельности пациентов. На основе многомерного статистического анализа достоверно установлена роль профессиональных факторов риска в развитии базально-клеточного рака кожи.

Впервые показано, что в качестве ведущих факторов риска развития данной патологии в профессиональных группах, имевших производственный контакт с химическими веществами (фенолформальдегидом, поливинилхлоридом, хлористым винилом, полициклическими ароматическими углеводородами), работавших на угледобывающих и углеперерабатывающих предприятиях, а также подвергавшихся воздействию инфракрасного, электромагнитного излучения и газовых аэрозолей, выступают профессиональные факторы, а в профгруппах, не связанных с непосредственным воздействием на организм промышленных вредностей, важнейшими являются общепринятые факторы риска: воздействие ультрафиолетового излучения и фототип кожи пациента.

Установлены специфические различия показателей клеточного и гуморального звена иммунной системы при первично-множественном раке. Впервые показано, что при первично-множественном раке (базально-клеточный рак кожи плюс другое злокачественное новообразование) и множественном базально-клеточном раке кожи имеет место повышение в циркулирующей крови уровней эпидермального фактора роста (EGF) и трансформирующего фактора роста –  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) в отличие от солитарного базально-клеточного рака кожи, что может служить маркером прогрессии заболевания. При первично-множественном раке установлена функциональная девиация иммунного ответа в сторону Th1-лимфоцитов.

**Теоретическая значимость исследования** состоит в изучении современного состояния и динамики заболеваемости базально-клеточным раком кожи на территории промышленного городского округа, определении роли профессиональных факторов и групп риска, выявлении характера и степени выраженности иммунных нарушений в зависимости от особенностей клинического течения опухолевого процесса у пациентов с различным производственным анамнезом.

Доказано участие иммунных механизмов в патогенезе БКРК, и выявлены особенности иммунного гомеостаза у больных с солитарным, множественным базально-клеточным раком кожи и первично-множественным раком. Установлено

и доказано участие профессиональных факторов в развитии базалиомы у пациентов, занятых в угледобывающей, химической промышленности, а также у рабочих, чья профессиональная деятельность связана с воздействием на кожный покров высоких температур.

**Практическая значимость** проведенного исследования позволяет обосновать необходимость регулярных профилактических осмотров работников угледобывающей, химической и металлургической промышленности и формирования групп риска по развитию злокачественных новообразований кожи; оптимизировать диспансерное наблюдение; вести адресную санитарно-просветительную работу среди лиц, чья трудовая деятельность связана с производственными вредностями.

### **Основные положения диссертации, выносимые на защиту**

1. Изучение эпидемиологических, клинических особенностей базально-клеточного рака кожи позволяет выявить характерные черты заболевания на территории промышленного городского округа.

2. Характер иммунологических изменений клеточного, гуморального звеньев, цитокинергических процессов зависит от количества очагов пролиферативного роста базально-клеточного рака кожи у пациентов и их профессиональной деятельности.

3. Ведущими факторами риска развития БКРК для лиц занятых на вредном производстве являются профессиональные факторы; для пациентов, чья профессиональная деятельность не связана с влиянием вредного производства характерны общепринятые факторы риска: воздействие ультрафиолетового излучения и фототип кожи.

### **Степень достоверности, личное участие автора**

Достоверность результатов исследования обеспечена обоснованностью исходных теоретических позиций, достаточным количеством пациентов и формированием групп сравнения; использованием апробированных лабораторных методов, сертифицированных наборов реагентов; применением современной компьютерной программы для статистической обработки полученных данных. О достоверности полученных результатов свидетельствует их непротиворечивость ранее проведенным исследованиям и наблюдениям, опубликованным в научной литературе.

Автором лично проведен научно-информационный поиск, заполнены стандартизованные анкеты на основании сбора анамнеза заболевания и жизни с уточнением временем проживания в промышленном городском округе, производственной деятельности; проведен клинический осмотр больного с определением фототипа кожи, выставлен диагноз базально-клеточного рака кожи с уточнением клинической формы, стадии БКРК; создан банк биологических образцов (цитологические и гистологические препараты, сыворотка крови) пациентов. Статистический анализ и оценка результатов, написание глав диссертации выполнены лично автором, публикации по материалам диссертации подготовлены в соавторстве.

### **Внедрение результатов исследования в практику**

На основании материалов диссертации при выявлении БКРК в работу ГБУЗ «Областной кожно-венерологический диспансер № 3» и ГБУЗ «Челябинский областной клинический терапевтический госпиталь для ветеранов войн» внедрены: сбор анамнеза о производственной деятельности пациента; выявление наличия онкологического заболевания в анамнезе и методов его лечения, фототипа кожи больного; последующее ежегодное диспансерное наблюдение. В практику кафедры пластической хирургии и косметологии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования внедрено: для ранней диагностики опухолевого процесса дерматологам, косметологам активно использовать при осмотре кожи дерматоскопическое исследование для проведения дифференциального диагноза доброкачественных и злокачественных опухолей кожи. Выводы и практические рекомендации диссертационной работы включены в лекционные и практические занятия с курсантами кафедры пластической хирургии и косметологии.

### **Апробация диссертации и публикации**

Материалы диссертации доложены на 7-й итоговой научно-практической конференции молодых ученых (Челябинск, 2009); научно-практической конференции «Инновации в дерматологии, косметологии и эстетической медицине» (Уфа, 2009); Российской научно-практической конференции «Фундаментальные вопросы гематологии, патофизиологии. Достижения и перспективы» (Челябинск, 2012).

По материалам работы опубликовано 12 научных работ, в том числе 5 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 184 страницах машинописного текста, иллюстрирована 39 таблицами, 16 рисунками; состоит из введения, обзора литературы, методической главы, трех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка цитированной литературы из 135 отечественных и 98 иностранных авторов.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Исследование выполнено на базе ГБУЗ «Областной кожно-венерологический диспансер № 3», кафедры дерматовенерологии государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Челябинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, лаборатории иммунологии воспаления ФГБУН Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, ГБУЗ «Областной онкологический диспансер № 3».

По данным официальной статистической отчетности (формы № 030-6/у-99 «Контрольная карта диспансерного наблюдения больного злокачественным новообразованием» согласно приказу от 19.04.1999 № 135 «О совершенствовании системы государственного ракового регистра» Министерства здравоохранения РФ; № 7, 35,) проанализирована структура заболеваемости злокачественными новообразованиями кожи в промышленном городском округе за 2000–2014 годы.

В исследование были включены 267 больных с базально-клеточным раком кожи, из них мужчин 98 (36,7%), женщин 169 (63,3%), с клинически и морфологически верифицированным базально-клеточным раком кожи. По материалам базы данных проведен анализ клинических, морфологических и иммунологических характеристик БКРК у жителей промышленного городского округа. Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил (73,8 ± 7,4) года. Данные представлены за 10 лет.

Критерии включения в исследование: больные с верифицированным клинически и морфологически диагнозом БКРК, подписавшие информированное согласие.

Подробно проанализированы профессиональная деятельность каждого пациента с базально-клеточным раком кожи, подверженность воздействию основных факторов риска развития новообразований кожи, таких как воздействие ультрафиолетовых лучей, термических, химических, механических воздействий на кожные покровы.

У каждого пациента с БКРК диагноз был верифицирован цитологически и/или гистологически.

Для изучения клинической характеристики больных с БКРК на территории промышленного городского округа проведен анализ совокупности анамнестических и клинических данных первичных случаев БКРК. При этом анатомическая локализация и степень инвазии опухоли определялись согласно общепринятой классификации по системе TNM. От всех больных было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Для изучения иммунологического статуса больных БКРК обследовано 75 человек из числа первичных пациентов (основная группа), средний возраст (74,2 ± 4,8) года; 25 человек, не имеющих БКРК (контрольная группа), средний возраст (75,2 ± 5,7) года. Отбор пациентов для обследования производился согласно строгим критериям исключения: больные с острыми инфекциями, с обострением соматической патологии, с острыми нарушениями коронарного и церебрального кровообращения в течение последних 6 месяцев, с хроническими заболеваниями в стадии декомпенсации, с травмами или оперативными вмешательствами в течение последних 6 месяцев, с лимфопролиферативными заболеваниями и аутоиммунной патологией, с аллергическими заболеваниями в стадии обострения; использовавшие иммуномодуляторы и вакцины в течение последних 6 месяцев.

Для оценки иммунного статуса были использованы следующие иммунологические методы: определение абсолютного числа лейкоцитов,

абсолютного и относительного количества лимфоцитов и их субпопуляций с использованием моноклональных антител серии ICO производства НИИ «Препарат» (г. Нижний Новгород). В сыворотке крови проводили измерение концентраций иммуноглобулинов (Ig) А, М, G с помощью иммуноферментных тест-систем ООО «Хема» (г. Москва), общей гемолитической активности комплемента (СН50) по методу Л. С. Резниковой (1967), циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) по В. Гашковой с соавт. (1978) и цитокинов непрямым ИФА методом: эпителиального фактора роста (EGF) (BCM Diagnostics), трансформирующего фактора роста –  $\beta$  (Invitrogen Corporation, Camarillo, CA), IL-1 $\beta$ , IL-4, IFN- $\gamma$ , лактоферрина (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск).

Статистическая обработка проводилась в рамках пакета программ Statistica for Windows vers 7.0. Количественные (интервальные) и порядковые (ординальные) данные обработаны методами дескриптивной статистики и представлены в виде средней арифметической и ее стандартной ошибки ( $M \pm m$ ). Сопоставимость сформированных групп оценивали с помощью U-критерия Манна – Уитни. Для выявления ведущих факторов риска развития БКРК в промышленном городском округе и их ранжирования согласно факторным нагрузкам проводили корреляционный анализ по Спирмену и многофакторный анализ.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

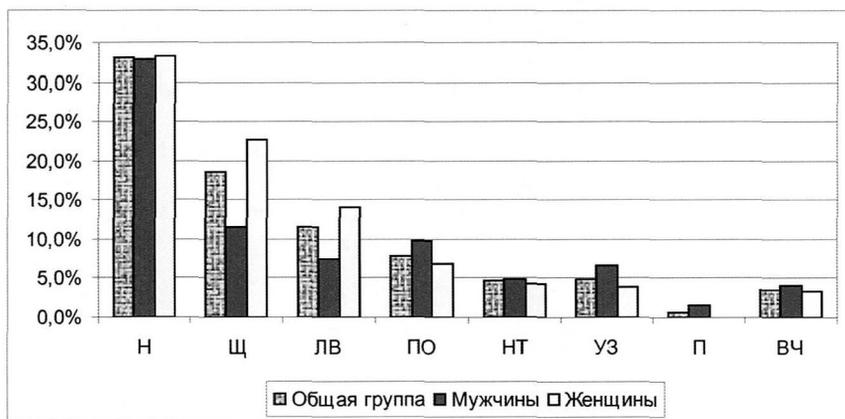
Динамика уровня заболеваемости ЗНО кожи в промышленном городском округе (на примере Копейского городского округа) с 2000 по 2014 год варьировала в пределах от 60,6 до 87,0 случая на 100 000 населения.

Анализ гендерной структуры 1225 больных с БКРК показал значительное превалирование (в 1,6 раза) базально-клеточного рака кожи у мужчин (749 человек) в сравнении с женщинами (476 человек), удельный вес составил 61,1 % и 38,9 % соответственно.

Медленный рост БКРК, доступность для врачебного осмотра, отсутствие метастазирования позволяют выявить пациентов на I–II стадиях процесса (89,96 % пациентов); 9,8 % пациентов имели III стадию опухолевого роста; с IV стадией процесса выявлено всего 3 человека (0,24 %). При анализе данных установлено, что наибольший удельный вес (36,7 %) заболеваемости БКРК как у мужчин, так и у женщин приходится на возраст от 70 до 80 лет. Ни одного случая заболеваемости не установлено у лиц моложе 24 лет, единичные случаи БКРК установлены в возрастных группах 25–29, 30–39 лет.

Из 267 пациентов диспансерной группы больных с солитарным БКРК было 198 (74,2 %), при этом мужчин – 65 (66,3 %), женщин – 133 (78,7 %); с множественным БКРК – 43 пациента (16,1 %), из них мужчин – 18 (18,4 %), женщин – 25 (14,8 %); первично-множественный рак диагностирован у 26 (9,7 %) пациентов, мужчин – 15 (15,3 %), женщин – 11 (6,5 %). Появление первых

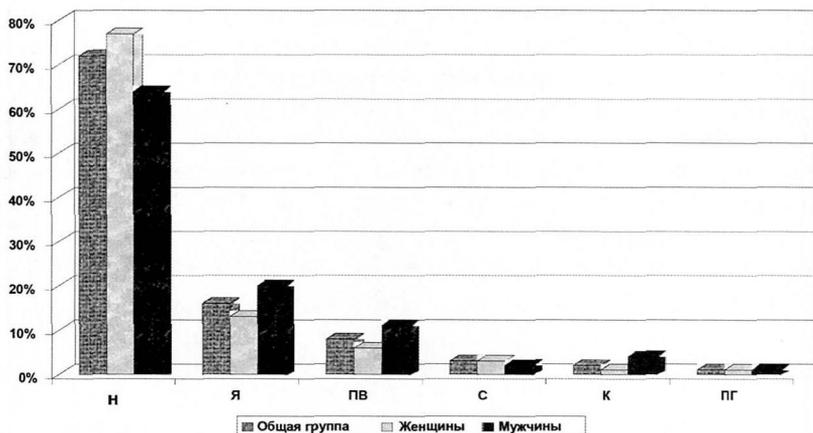
элементов БКРК регистрировалось чаще всего после 55 лет. Средний возраст появления БКРК на коже составил ( $65,9 \pm 5,3$ ) года. Всего у 267 пациентов, включенных в базу данных, выявлено 329 опухолевых очагов. Среднее количество элементов БКРК на одного пациента составило ( $1,23 \pm 0,5$ ). Наиболее часто базалиомы регистрировались на коже головы (84,8%), преобладающей локализацией является кожа носа (33,1%) (рисунок 1). Выявлены гендерные особенности локализации очагов БКРК: у мужчин достоверно чаще, чем у женщин, БКРК встречается в области нижних и верхних конечностей (в 7,34% случаев против 1,4% у женщин), шеи (в 9,0% против 3,9% у женщин), а также на коже ушных раковин и в заушной области (6,6% против 3,9%).



Примечание – Н – нос; Щ – щека; ЛВ – лоб и височная область; ПО – периорбитальная область; НТ – носогубный треугольник; УЗ – ухо и заушная область; П – подбородок; ВЧ – волосистая часть головы.

Рисунок 1 – Локализация БКРК на голове больных

Наиболее частой клинической формой базалиом у больных является нодулярная – более 70% в общей группе, 63,9% у мужчин, 76,3% у женщин. Самой редкой формой базалиом является пигментная – менее 1%, что согласуется с данными других исследователей [Молочков В. А., Снарская Е. С., 2002; Писклакова Т. П., 2004]. Среди женщин, так же как и среди мужчин, наиболее часто отмечена нодулярная форма БКРК, на втором и третьем местах по частоте встречаемости стоят язвенная и поверхностная формы. Обращает на себя внимание, что поверхностная форма у мужчин встречалась в 1,8 раза чаще, чем у женщин (рисунок 2).



Примечание – Н – нодулярная; Я – язвенная; ПВ – поверхностная; С – саморубцующаяся; К – кистозная; ПГ – пигментная.

Рисунок 2 – Клинические формы БКРК

При сравнении распределения базалиом по системе TNM (рисунок 3) установлено, что наиболее часто в общей группе встречались базалиомы размером до 2 см ( $T_1N_0M_0$ ) – 90,9 %, среди женщин в 94,2 % случаев, в группе мужчин в 86,9 % случаев. Однако стадия  $T_2N_0M_0$ – $T_3N_0M_0$  у мужчин встречалась в 2,3 раза чаще (13,1 %), чем у женщин (5,8 %).

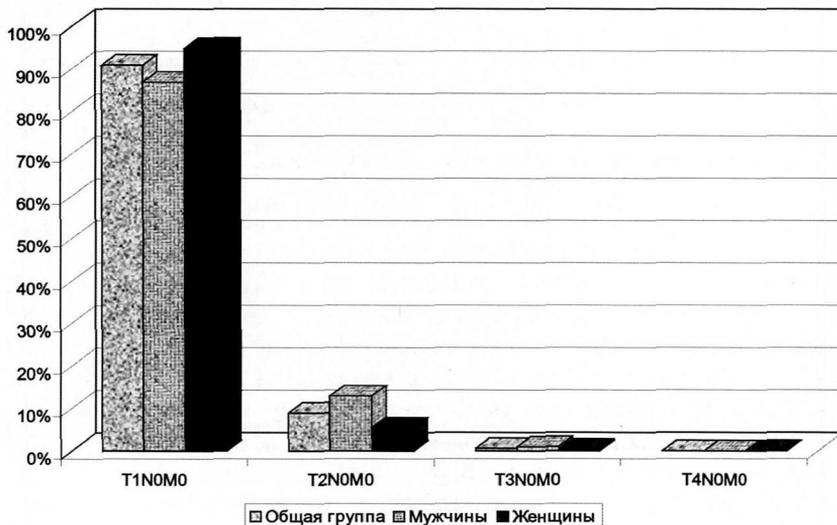


Рисунок 3 – Распределение базалиом по системе TNM

При анализе группы пациентов с множественным БКРК (2 и более) зафиксировано 43 (16,1%) человека, из них мужчин – 18 (18,4%), женщин – 25 (14,8%). Синхронные базалиомы обнаружены у 12 (27,9%) человек, метасинхронные – у 22 (51,2%) человек, синхронно-метасинхронные – у 9 (20,9%) пациентов. Диапазон временного интервала появления базалиом составил от 6 месяцев до 28 лет. Средний возраст больных множественными базалиомами при появлении первого элемента составил  $(66,7 \pm 4,6)$  года. Пациентов с генетическим синдромом Горлина – Гольтца среди больных с БКРК не выявлено. Распределение по количеству базалиом на одного больного показано на рисунке 4.

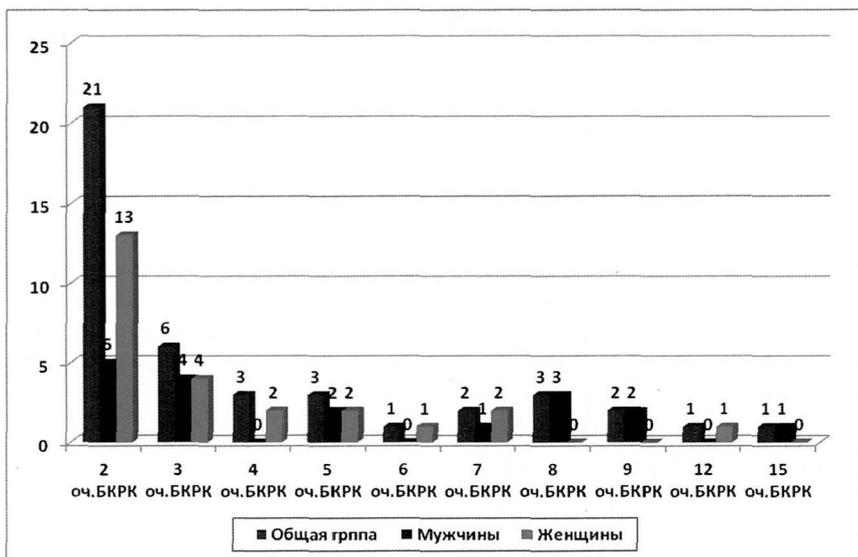


Рисунок 4 – Распределение по количеству базалиом у одного больного

Диагноз: первично-множественный рак (случаи сочетанного развития базально-клеточного рака кожи со злокачественными новообразованиями других органов) выставлен 26 (9,7%) пациентам, среди них мужчин – 15 (15,3%), женщин – 11 (6,5%). Средний возраст появления базалиомы у больных ПМР при солитарной базалиоме –  $(68,2 \pm 2,1)$  года, при множественном БКРК –  $(67,9 \pm 5,1)$  года. Чаще (88,4%) возникновение первого элемента БКРК следовало за появлением злокачественного новообразования другой локализации, в среднем через  $(960 \pm 9,5)$  месяца после появления ЗНО (у мужчин через 70,2 месяца, у женщин – через 109,6 месяца). В остальных случаях ЗНО (у двух мужчин и одной женщины) возникало в среднем через 65,6 месяца. Двое пациентов с ПМР имели по два злокачественных новообразования разной локализации: одна

женщина – рак шейки матки (С53) и рак молочной железы (С50); у одного мужчины имело место сочетание ЗНО ободочной кишки (С18) и ЗНО желудка (С16). Множественные базалиомы установлены у 6 пациентов с ПМР, что составило 23 %.

На основании приказа Минздравсоцразвития России от 12.04.2011 № 302н (ред. от 15.05.2013) «Об утверждении перечней вредных и (или) опасных производственных факторов и работ, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры (обследования), и Порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров (обследований) работников, занятых на тяжелых работах и на работах с вредными и (или) опасными условиями труда» и приказа Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации от 24.01.2014 № 33н «Об утверждении Методики проведения специальной оценки условий труда, Классификатора вредных и (или) опасных производственных факторов, формы отчета о проведении специальной оценки условий труда и инструкции по ее заполнению» всех больных с БКРК, входящих в исследование, мы разделили на 5 профессиональных групп в зависимости от производственного анамнеза.

Первую профессиональную группу составили 56 человек, непосредственно работающих (или работавших) на угледобывающих и углеперерабатывающих предприятиях (шахтах), из них мужчин – 42 (75,0%) человека, женщин – 14 (25,0%) человек. Производственными вредностями для лиц, включенных в эту группу, были подземные работы (приказ № 302н – 12); контакт с углем (приказ № 302н – 1.1.4.6.1).

Во вторую профессиональную группу включены лица, чья трудовая деятельность непосредственно связана с контактом с химическими веществами: фенолформальдегидом (приказ № 302н – 1.2.2), поливинилхлоридом, хлористым винилом (приказ № 302н – 1.3.4.4.3), полициклическими ароматическими углеводородами (приказ № 302н – 1.2.43); всего 43 человека, из них мужчин – 14 (32,6%), женщин – 29 (67,4%).

В третью профессиональную группу вошли пациенты с БКРК, чья работа связана с воздействием на кожный покров и организм в целом высоких температур (инфракрасного, электромагнитного излучения) и газовых аэрозолей (приказ № 302н – 3.10; 1.1.14.7; 1.1.4.8.2) – 18 мужчин.

Четвертую профессиональную группу составили лица рабочих специальностей, не имеющие прямого контакта с производственными вредностями: разнорабочие, фрезеровщики, слесари, электромонтеры, – 92 человека, женщин – 77 (83,7%), мужчин – 15 (16,3%).

Пятую профессиональную группу составили пациенты с БКРК, трудовая деятельность которых не связана с непосредственным воздействием на организм промышленных вредностей, имеющие высшее образование (государственные служащие, врачи, педагоги, продавцы), – 58 человек, среди них женщин – 49 (84,5%), мужчин – 9 (15,5%).

При сравнении профессиональных групп I-V установлено, что максимальный стаж профессиональной деятельности имел место в V и IV профгруппах (54,9 и 44,8 года соответственно). Средний возраст появления первых элементов БКРК во II и III профгруппах составил в среднем 64 года, что имеет достоверные ( $p = 0,03$ ) отличия от пациентов IV и V профгрупп, у которых впервые манифестация БКРК выявлена в 71–72 года. Количество пациентов с солитарными базалиомами было максимальным в профгруппах IV и V (более 80%), при этом число множественных форм находилось в среднем на уровне 10–12%, в то время как в профгруппах II и III множественные формы встречались с частотой 27,8% и 27,9% соответственно, в профгруппе I – 16,1%. Максимальное число опухолевых элементов, приходящееся на одного пациента с множественной формой, зафиксировано в профгруппе II ( $2,70 \pm 0,5$ ); минимальное – в профгруппе III ( $1,70 \pm 0,12$ ). ПМР в наибольшем проценте случаев выявлен в профгруппе II (16,3%). Во всех профгруппах самой частой клинической разновидностью являлась нодулярная форма БКРК, реже выявлялись язвенная и поверхностная, на остальные формы приходилось менее 5% случаев. Более 90% БКРК зафиксировано в стадии  $T_1N_0M_0$ ; у 4,2% пациентов III группы зафиксирована  $T_3N_0M_0$  стадия заболевания. У мужчин, как и у женщин, с одинаковой частотой опухолевые узлы располагались преимущественно в области головы.

Изучение особенностей иммунного статуса пациентов с БКРК проводилось в общей группе, в зависимости от числа очагов пролиферативного роста и профессионального анамнеза. В общей группе пациентов с БКРК отмечен достоверный рост в циркуляции относительного и абсолютного числа CD8-цитотоксических лимфоцитов, клеток врожденного иммунитета (NK, CD16), популяции В-лимфоцитов (CD22), клеток несущих активационные маркеры (CD25), что может быть отражением миграционных процессов лимфоцитов, а также усилением процессов костно-мозгового иммунопоэза. Рост уровня цитотоксических Т-лимфоцитов и натуральных киллеров объясним с позиции элиминации собственных трансформированных дермоцитов, при этом, обязательным условием цитотоксичности в отношении неоантигенов является сохранение на мембране опухолевых клеток молекул HLA I класса, в противном случае, при утрате или наличии инвариантных молекул HLA опухолевые клетки остаются доступными лишь для натуральных киллеров. Также установлено повышение субпопуляции лимфоцитов, несущей сайты для связывания IL-2 (CD25), основного росткового фактора для Т-лимфоцитов, абсолютного числа лимфоцитов, с рецепторами готовности к апоптозу (CD95), в сравнении с группой контроля, что отражает с одной стороны высокий пролиферативный потенциал иммуноцитов, с другой готовность клеток к восприятию апоптогенного сигнала по Fas-зависимому пути. Однако число иммуноцитов с морфологическими признаками апоптоза в циркуляции было достоверно снижено, что может быть обусловлено нарушением проведения апоптогенного сигнала внутрь клетки или массивным слушиванием APO-1/Fas рецепторов с

мембраны иммуноцита и экранизацией апоптогенного сигнала (Р. Цинкернагель, 2008). Пациенты с БКРК, независимо от количества очагов неоплазии имели повышенное число В-лимфоцитов, иммуноглобулинов класса G и циркулирующих иммунных комплексов. Присутствие антигенов неотрансформации клеток в коже, их процессинг и презентация В-лимфоцитам способствует увеличению уровня IgG, ЦИК в коже и системном кровотоке.

При сравнении показателей клеточного компартмента иммунной системы больных наибольшее количество изменений выявлено у пациентов с первично-множественным раком (рисунок 5). При ПМР выявлено повышение в циркуляции относительного и абсолютного числа CD3 (Т-лимфоцитов), CD4 (Т-хелперов), при параллельном снижении абсолютного числа Т-цитотоксических лимфоцитов, что нередко наблюдается при массивной миграции клеток в очаг. Значимых изменений иммунорегуляторного индекса не обнаружено. Пациенты с солитарным БКРК и множественным БКРК не имели различий в численности, как хелперной, так и цитотоксической популяции иммунных клеток в сравнении между собой и группой контроля. У пациентов с ПМР зафиксировано максимально высокое абсолютное и относительное количество В-лимфоцитов (CD22) в циркуляции, что может свидетельствовать об активации В-лимфоцитов, повышение относительного и абсолютного числа лимфоцитов «наивного фенотипа» CD45RA, что указывает на усиление процессов тимической миграции иммуноцитов в системный кровоток. При МБКРК и ПМР отмечено достоверное повышение относительного и абсолютного числа клеток с маркером ранней позитивной активации (CD25), с рецепторами поздней позитивной активации (CD71), отмечен рост иммуноцитов с молекулами гистосовместимости на мембране подтипа HLA Dr, что в целом указывает на увеличение пула непримированных Т-лимфоцитов и интенсификацию антигенпрезентации. В группах пациентов с множественным БКРК и ПМР отмечено увеличение в системном кровотоке уровня натуральных киллеров (NK), свидетельствующее об активации врожденных механизмов защиты организма, ярче выраженных в условиях множественного агрессивного процесса. Изменение гуморальных показателей касались в основном ПМР в виде роста уровня IgA, ЦИКов. Отсутствие достоверных изменений параметров гуморального иммунитета при множественном БКРК в сравнении с солитарным БКРК, указывает на универсальность реагирования гуморальных систем на опухолевый рост. Исключение составляет ПМР, при котором специфические различия показателей клеточного и гуморального звена иммунной системы позволяют рассматривать эту форму как особую разновидность МБКРК, имеющую характерные иммунологические признаки.

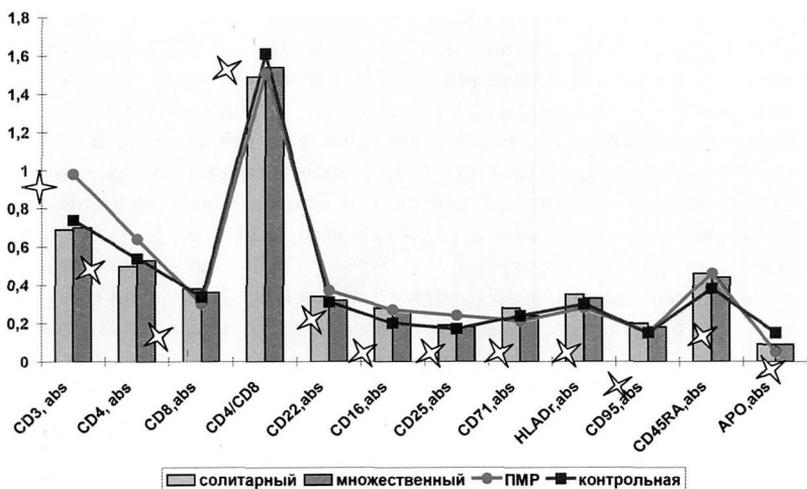


Рисунок 5 – Популяционный и субпопуляционный спектр лимфоцитов при солитарном БКРК, множественном БКРК и ПМР

Изучение параметров иммунной системы пациентов, входящих в профессиональные группы I–V, показало, что наибольшее количество изменений клеточного компартмента иммунной системы (рисунок 6) обнаружено в группах пациентов, профессиональная деятельность которых связана с непосредственным воздействием на организм, и в частности кожный покров, агрессивных факторов производственной среды (профгруппы I, II, III).

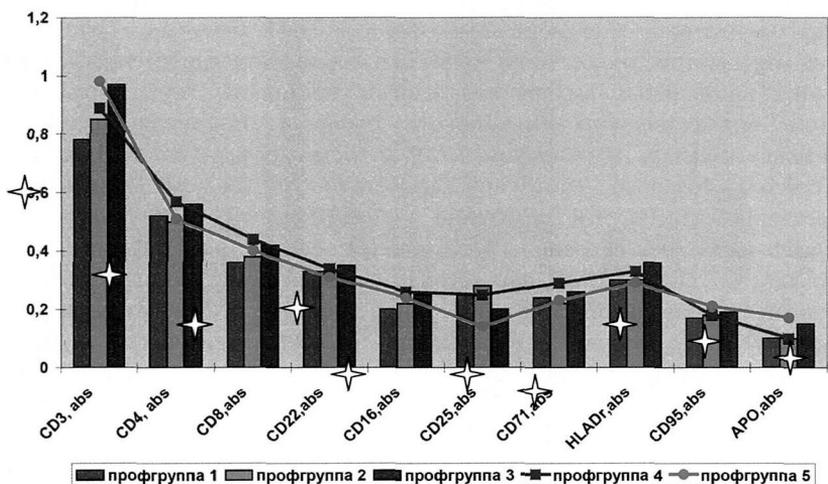


Рисунок 6 – Характеристика популяционного и субпопуляционного спектра лимфоцитов в профгруппах I–V

Среди основных популяций и субпопуляций лимфоцитов установлено достоверное снижение абсолютного и процентного общего числа Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>) в профгруппе I в сравнении с профгруппами III, IV и V. Отмечено снижение в циркуляции относительного и абсолютного числа Т-хелперов (CD4<sup>+</sup>) и Т-цитотоксических клеток (CD8<sup>+</sup>), натуральных киллеров в профгруппах I и II, что может свидетельствовать о депрессии механизмов врожденного и адаптивного иммунитета у данных пациентов либо отражать процессы миграции иммуноцитов и интенсивность цитолитических реакций в зоне опухолевого роста. В профгруппе IV зафиксировано повышение в крови абсолютного числа клеток с молекулами гистосовместимости подтипа HLA Dq в сравнении с V профгруппой и процентного содержания в сравнении с I профгруппой как следствие распределительных лимфопенических реакций, не связанных с нарушением механизмов распознавания и презентации антигенов.

Уровень лимфоцитов с рецептором к IL-2 (CD25<sup>+</sup>) был достоверно более высоким в профгруппах I, II и III в сравнении с остальными профгруппами, что указывает на усиление процессов ранней позитивной активации и является показателем выраженности иммунных реакций в условиях развития неопластических процессов в коже. Отмечено снижение числа позитивных CD95<sup>+</sup> иммуноцитов в крови пациентов с БКРК I, II и III профгрупп в сравнении с остальными при параллельном снижении в этих профгруппах числа лимфоцитов с морфологическими признаками апоптоза. С определенной осторожностью можно экстраполировать данные о процессах апоптоза иммуноцитов на другие клеточные популяции, в том числе дермальные клетки, так становится вполне понятным один из механизмов неотрансформации: нарушение процессов программируемой клеточной гибели и продление клеточной жизни. Со стороны гуморальных систем, работающих по принципу ограниченного протеолиза, установлено снижение общей гемолитической активности комплемента (CH50) в профгруппе I в сравнении с остальными группами, что может быть обусловлено усиленным потреблением белков системы или снижением активности белково-синтетических процессов в гепатоцитах или макрофагах. Известно, что химически агрессивные вещества могут оказывать как общетоксическое, так и избирательное гепатотоксическое воздействие. В этой же группе отмечено максимальное и достоверное повышение уровней иммуноглобулинов как первичного (M), так и вторичного (A, G) иммунного ответа.

Регуляция межклеточных взаимодействий в условиях опухолевого процесса может претерпевать существенные изменения. Результаты определения уровней некоторых регуляторных цитокинов отражены на рисунке 7. В общей группе пациентов с БКРК установлено достоверное повышение уровня интерферона-гамма, одного из секреторных продуктов активированных лимфоцитов-хелперов Th1 типа, играющего важную роль в индукции и реализации реакций клеточного иммунитета. Баланс регуляции пролиферации хелперных субпопуляций Th1/Th2 зависит от уровня секреторного продукта Th2 интерлейкина-4, рост которого также зафиксирован в сравнении с контрольной группой. Интерлейкин-4

обеспечивает медиаторные взаимодействия в иммунной системе и ее связь с другими системами организма, он функционально аналогичен IFN- $\gamma$  в отношении антигенпрезентации и проявляет антагонизм в отношении выработки IgE В-лимфоцитами. Уровни интерлейкина-1 $\beta$  и трансформирующего росткового фактора –  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), основным свойством которого является ингибирование пролиферации, созревания и выработки провоспалительных цитокинов [Черешнев В. А. с соавт., 2010], не имели достоверных различий с контрольной группой. Количество эпидермального фактора роста (EGF) у пациентов с базалиомой оказалось достоверно выше уровня аналогичного цитокина в контрольной группе. Увеличение в циркуляции пациентов с БКРК количества эпителиального фактора роста может служить маркерным признаком развития эпителиальных новообразований кожи. Количество лактоферрина, продукта секреторных гранул нейтрофилов, в группе пациентов с БКРК было достоверно выше, что отражает реакцию нейтрофилов на опухолевый процесс как представителей врожденного звена иммунитета. Рост уровня интерферона-гамма, так же как и в общей группе, наблюдался у пациентов с солитарным БКРК, множественным БКРК и первично-множественным раком в сравнении с контрольной группой при параллельном повышении в группах с солитарной и множественной базалиомой уровня интерлейкина-4. У пациентов с ПМР уровень IL-4 оказался самым минимальным среди изучаемых групп пациентов с БКРК. В этой же группе самым высоким и достоверно отличающимся от всех остальных групп оказался коэффициент соотношения IFN- $\gamma$ /IL-4, показывающий функциональную девиацию иммунного ответа со стороны Th1/Th2 лимфоцитов. При ПМР имеет место функциональная девиация иммунного ответа в сторону Th1-лимфоцитов, являющихся основными продуцентами IFN- $\gamma$ , однако при этом следует учитывать, что индукторами выработки цитокина и экспрессии его рецептора могут являться и опухолевые антигены, кроме того, в этой группе отмечено увеличение в системном кровотоке пула Т-хелперов. Th1-клетки как главные продуценты IFN- $\gamma$  ответственны за развитие классических реакций гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ), связанных с формированием мононуклеарных инфильтратов. В группах пациентов с множественным БКРК и ПМР зафиксирован рост уровня IL-1 $\beta$  и лактоферрина, что свидетельствует об активном участии при данных формах как мононуклеаров, так и нейтрофилов в реакциях на опухолевый антиген.

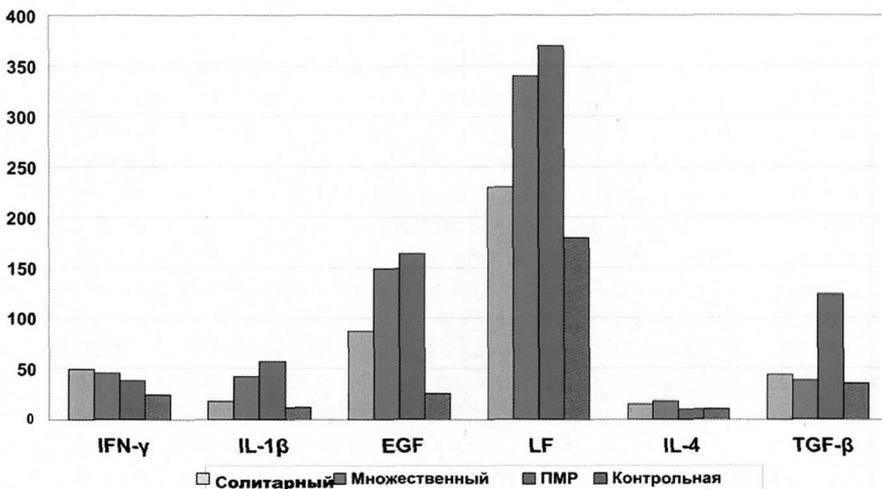


Рисунок 7 – Уровни цитокинов при солитарном БКРК, множественном БКРК и ПМП

Уровни EGF и TGF-β были максимальными в группе с множественным БКРК и ПМП, что может служить маркером прогрессии заболевания, тогда как при солитарном БКРК уровни этих факторов были сопоставимы с контрольной группой.

В профгруппах I, II и III установлено повышение уровней провоспалительного цитокина IL-1β; максимальное количество лактоферрина зафиксировано в профгруппах I, II, III и IV в сравнении с профгруппой V.

Количество цитокинов, определяющих девиацию иммунного ответа Th1/Th2 (интерлейкина-4 и интерферона-γ), не имело достоверных различий между группами, также не обнаружено достоверных изменений коэффициента поляризации иммунного ответа; следовательно, функциональная цитокинергическая направленность иммунных реакций не зависит от воздействия индуцирующего опухолевый рост фактора, а является следствием характера иммунной реакции организма на опухолевый рост. Однако продукция ростковых факторов в изучаемых профгруппах была неоднородной, максимально высокие уровни EGF и TGF-β установлены в профгруппах I, II и III, примечательно, что в этих группах отмечено наибольшее число случаев множественного БКРК и ПМП.

Поздняя манифестация БКРК позволяет отнести данное заболевание к маркерам иммунного неблагополучия, при котором закономерно меняется состояние локального и системного иммунитета, существенно меняется характер взаимодействия между компонентами иммунной системы, утрачиваются одни связи и появляются качественно новые. Проведен скрининговый корреляционный анализ по Спирмену, позволяющий установить характер взаимодействия

иммунной системы с факторами производственного риска развития БКРК, проанализированы парные корреляции и суммарная интенсивность связей.

В профгруппе I отмечены положительные связи между стажем работы на шахте и количеством очагов пролиферативного роста, стажем и контактом с каменноугольной смолой, что предполагает их непосредственное участие в патогенезе БКРК среди пациентов данной группы. Для этой категории больных также характерным является наличие положительной связи между инсоляцией и иммунными показателями, характеризующими процессы апоптоза иммуноцитов. Отсутствие взаимосвязей между показателями врожденного и адаптивного иммунитета может свидетельствовать о дефиците преемственности между этими звеньями иммунной системы.

Наиболее часто пациенты профгруппы II имели непосредственный профессиональный контакт со следующими тремя химическими агентами: фенолформальдегидами, полициклическими ароматическими углеводородами и хлористым винилом. Нами показана прямая взаимосвязь между фенолформальдегидом и количеством очагов пролиферативного роста, разнонаправленные связи между указанными химическими агентами и иммунными параметрами, характеризующими процессы апоптоза и пролиферации. Отрицательные взаимосвязи в этой группе установлены для показателей стажа и инсоляции, а также стажа работы и кожного фототипа, что позволяет предположить больший суммарный вклад в этиопатогенез БКРК факторов химической агрессии.

Ведущим фактором риска развития БКРК у пациентов III профгруппы является воздействие физических факторов на кожный покров: высокой температуры, инфракрасного, ультрафиолетового и электромагнитного излучений, что подтверждается наличием прямых корреляционных связей между стажем работы, количеством очагов пролиферативного роста и воздействием фактора высоких температур. Роль ультрафиолетовых лучей в изменении процессов апоптоза подтверждается прямой взаимосвязью между этими параметрами.

Профгруппы IV и V характеризуются преобладанием умеренной силы связей между инсоляцией и числом очагов БКРК. Характерным для этих профгрупп является разнонаправленный характер иммунных взаимосвязей между параметрами приобретенного и врожденного звеньев иммунитета, указывающий на относительную сохранность механизмов иммунной защиты.

Таким образом, сила и характер взаимосвязей среди профгрупп I–III зависят от наличия определенных производственных факторов риска, характерных для каждой из профгрупп. Пациенты IV и V профгрупп, не имеющие производственных факторов риска, показывают наличие взаимозависимостей между количеством очагов пролиферативного роста, фототипом кожи и инсоляцией с наличием умеренных межиммунных вариаций связей внутри групп.

Дополнительную информацию о значимости отдельных факторов риска и иммунных параметров в этиопатогенезе БКРК дает многомерный

статистический анализ, одним из методов которого является факторный, выполненный методом главных компонент с последующим varimax вращением матрицы данных. В качестве значимых для интерпретации принимались факторные нагрузки более 0,7. Метод позволил выявить факторную структуру показателей системного иммунитета и факторов риска БКРК в пределах профессиональных групп I–V. В качестве ведущих факторов риска развития базально-клеточного рака кожи в профгруппах I, II, III выступают профессиональные факторы (каменноугольная смола, фенолформальдегиды, хлорвинил, термический фактор, стаж работы на вредном производстве), входящие в состав главных компонент со значительным вкладом в общую дисперсию признаков. В этих профгруппах такие общепринятые факторы риска развития ЗНО кожи, как инсоляция, фототип, имеют менее весомый вклад в общую дисперсию. Напротив, в профгруппах IV и V данные факторы (инсоляция, фототип кожи) выступают в качестве ведущих компонент с высокими факторными нагрузками. Обращает на себя внимание наличие в профгруппах I–III в качестве ведущих компонент иммунных показателей, характеризующих процессы апоптоза и пролиферации. Отсутствие в профгруппах II, III и V компонент со значимыми для интерпретации факторными нагрузками в 4-й и 5-й подсистемах может свидетельствовать об особой значимости в этиопатогенезе БКРК факторов, которыми наполнены подсистемы 1, 2, 3, имеющие большой вклад в общую дисперсию признаков.

Таким образом, результаты проведенного многофакторного анализа факторов риска развития БКРК и показателей системного иммунитета у пациентов I–V профгрупп показали, что в качестве ведущих факторов риска развития данной патологии в профгруппах I–III выступают профессиональные факторы, а в профгруппах IV–V – общепринятые факторы риска. При этом изменения параметров системного иммунитета касаются как врожденных, так и приобретенных механизмов защиты. Особое значение в этиопатогенезе БКРК придается балансу между механизмами апоптоза и пролиферации, о чем свидетельствуют характер корреляционных взаимодействий и внутренняя структура главных компонент, определяющих иммунный статус.

## ВЫВОДЫ

1. Заболеваемость населения злокачественными новообразованиями кожи, проживающего на территории промышленного городского округа, стабильно высока и на протяжении 10-летнего периода превышает заболеваемость в Российской Федерации и Челябинской области. В общей группе больных базально-клеточным раком кожи множественные очаги пролиферативного роста выявлены у 25,8% больных (у мужчин 33,7% и 21,3% у женщин); у мужчин чаще встречалась локализация базально-клеточного рака кожи на верхних и нижних конечностях, на шее, ушных раковинах.

2. Максимально высокий процент множественных очагов злокачественных новообразований диагностирован у пациентов профессиональных групп, подвергавшихся воздействию химических веществ, инфракрасного, электромагнитного излучения и газовых аэрозолей, работавших на угледобывающих и углеперерабатывающих предприятиях, по сравнению с работниками профессиональных групп, не подвергавшихся прямому воздействию неблагоприятных производственных факторов.

3. Иммунный статус при солитарном и множественном базально-клеточном раке кожи характеризовался включением адаптивного иммунного ответа, наличием позитивных активационных процессов, усилением тимической миграции наивных лимфоцитов в кровь, а также активацией врожденных механизмов защиты, наиболее выраженных при множественном базально-клеточном раке. При ПМР отмечен рост активационного потенциала на фоне снижения популяции цитотоксических лимфоцитов и натуральных киллеров. Гуморальные реакции представлены цитокинемией, увеличением концентрации бактерицидных факторов и факторов роста, IgA, циркулирующих иммунных комплексов, индекса IFN- $\gamma$ /IL-4, определяющего функциональную девиацию иммунного ответа в сторону Th1-клеток.

4. Влияние профессиональных факторов у работников угледобывающей, химической, металлургической промышленности на состояние иммунной системы характеризуется депрессией центральных механизмов иммуногенеза с запуском процессов негативной активации и программируемой клеточной гибели; компенсаторными реакциями в виде увеличения цитокиновой продукции и числа клеток с рецепторами к интерлейкину-2. В профессиональных группах не подвергавшихся прямому воздействию неблагоприятных производственных факторов сдвиги иммунного гомеостаза выражались в виде роста количества В-лимфоцитов, клеток «наивного фенотипа» и иммуноцитов, несущих молекулы гистосовместимости, на фоне отсутствия цитокинемии.

5. Результаты многомерного анализа подтвердили, что в качестве ведущих факторов риска развития базально-клеточного рака кожи в группах работников угледобывающей, химической, металлургической промышленности выступают профессиональные факторы, а в группах работников производств, не имеющих профессиональных вредностей, ведущим фактором риска возникновения базально-клеточного рака кожи является высокая индивидуальная чувствительность к ультрафиолетовому излучению.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Работникам химических производств, предприятий угольной и металлургической промышленности необходимо проведение ежегодных профилактических осмотров с целью раннего выявления злокачественных новообразований кожных покровов и внутренних органов.

II. После прекращения производственной деятельности работники химических, металлургических предприятий и шахт должны быть включены в группу риска по онкологическим заболеваниям с обязательными ежегодными диспансерными осмотрами.

III. Учитывая высокую частоту и метахронный характер возникновения новых очагов пролиферативного роста, при выявлении любого онкологического заболевания пациент из этой группы больных должен наблюдаться в диспансерной группе пожизненно.

## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Екимова, О. И. Особенности базально-клеточного рака кожи у лиц, проживающих в шахтерском городе Копейске / О. И. Екимова, О. О. Русских // *Материалы VII итоговой научно-практической конференции молодых ученых Челябинской государственной медицинской академии.* – Челябинск, 2009. – С. 56–58.

2. Екимова, О. И. Анализ клинических особенностей базально-клеточного рака кожи у жителей шахтерского города / О. И. Екимова, Т. П. Пискалова // *Клин. геронтология.* – 2011. – Т. 17, № 9–10. – С. 87.

3. Екимова, О. И. Особенности иммунного статуса пациентов с единичными и первично-множественной формами базально-клеточного рака кожи / О. И. Екимова, Т. П. Пискалова, Е. Л. Куренков // *Вестник Уральской медицинской академической науки.* – 2012. – № 2 (39). – С. 21–22.

4. Пискалова, Т. П. Базально-клеточный рак кожи и солнечный эластоз как грани единой проблемы старения кожи / Т. П. Пискалова, Е. И. Костенко, О. О. Русских, О. И. Екимова // *Материалы научных трудов научно-практической конференции «Инновации в дерматологии, косметологии и эстетической медицине».* – Уфа, 2009. – С. 63.

5. Пискалова, Т. П. Особенности базально-клеточного рака кожи у шахтеров / Т. П. Пискалова, О. И. Екимова // *Проблемы геронтологии, иммунологии. Организация медицинской помощи ветеранам войн. Межрегиональный сборник научных работ. Том 4.* – Челябинск: ЗАО «Полисервис», 2010. – С. 211–213.

6. Зурочка, А. В. Характеристика иммунного гомеостаза жителей Копейского городского округа с базально-клеточным раком кожи / А. В. Зурочка, О. И. Екимова, Т. П. Пискалова // *Медицинская иммунология.* – 2014. – Т. 16, № 5. – С. 457–464.

7. Зурочка, А. В. Иммунный статус пациентов с базально-клеточным раком кожи, занятых на вредном производстве на территории Копейского городского округа / А. В. Зурочка, О. И. Екимова, Т. П. Пискалова // *Российский иммунологический журнал.* – 2014. – Т. 8 (17), № 2. – С. 218–225.

8. Пискалова, Т. П. Клинико-эпидемиологические особенности базально-клеточного рака в Копейском городском округе / Т. П. Пискалова, А. В. Зурочка, О. И. Екимова // Вестник ЮУрГУ. – 2014. – Т. 14, № 1. – С. 78–82.

9. Pisklakova, T. Features of basal cell carcinoma (BCC) in patients with different occupational anamnesis / T. Pisklakova, O. Ekimova, E. Davydova, A. Zurochka // EADV CONGRESS 2014.

10. Пискалова Т.П., Клиническая характеристика и факторы риска развития базально-клеточного рака кожи у населения промышленного городского округа / Т.П. Пискалова, О.И. Екимова // Российский журнал кожные и венерические болезни. – 2015. – № 2. – С. 7-11.

11. Пискалова Т.П., Особенности базально-клеточного рака кожи у работников с вредными условиями производства / Т.П. Пискалова, О.И. Екимова, М.П. Гаврилюк // Проблемы геронтологии, нейроиммунологии : межрегиональный сб. науч. работ. – Челябинск, 2015. – Т. 5. – С.91-93.

12. Pisklakova, T. The immune status of the patients with basal cell carcinoma(BCC) with different occupational anamnesis living in industrial district / Pisklakova, T. Ekimova, O. Davydova, E. Zurochka, A. // EADV CONGRESS 2015.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АПК-клетки –	антигенпрезентирующие клетки
БКРК –	базально-клеточный рак кожи
ВОЗ –	Всемирная организация здравоохранения
ГБУЗ «ОКВД № 3» –	государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Областной кожно-венерологический диспансер № 3»
ГБУЗ «ООД № 3» –	государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Областной онкологический диспансер № 3»
ГЗТ –	гиперчувствительность замедленного типа
ГМ-КСФ –	гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
ДНК –	дезоксирибонуклеиновая кислота
ЗНО –	злокачественные новообразования
ИБС –	ишемическая болезнь сердца
ИФА –	иммуноферментный анализ
КГО –	Копейский городской округ
МАИР –	Международное агентство по изучению рака
МКБ-10 –	Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра
ПАУ –	полициклические ароматические углеводороды
ПГО –	промышленный городской округ

ПМР –	первично-множественный рак
РФ –	Российская Федерация
УрО РАН –	Уральское отделение Российской академии наук
УФ –	ультрафиолетовый
УФО –	ультрафиолетовое облучение
ФГБУН –	федеральное государственное бюджетное учреждение науки
ФГУЗ –	федеральное государственное учреждение здравоохранения
ЦИК –	циркулирующий иммунный комплекс
ЧПОЗНО –	число пролиферативных очагов злокачественного новообразования
CD –	clusters of differentiation (кластеры дифференцировки)
CH –	complement hemolytic (гемолитический комплемент)
EGF –	epidermal growth factor (эпидермальный фактор роста)
IFN –	интерферон
Ig –	иммуноглобулин
IL –	интерлейкин
LF –	лактоферрин
NK –	натуральные киллеры
Th –	T-хелперы
TGF-β –	transforming growth factor beta (трансформирующий ростовой фактор бета)
TNM –	международная классификация стадий злокачественных новообразований

## РЕЗЮМЕ

Диссертация посвящена изучению эпидемиологических, клинических и иммунологических особенностей базально-клеточного рака кожи в промышленном городском округе, где заболеваемость немеланомными раками кожи с 2000 по 2014 варьирует в пределах 60,6-87,0 на 100 000 населения. При этом у пациентов, работавших в угледобывающей, химической, металлургической промышленности, установлена высокая доля множественных очагов злокачественных новообразований 26,8%, 44,2%, 33,3% соответственно. Состояние иммунной системы у работников, имеющих профессиональные вредности, характеризовалось как депрессия центральных механизмов иммуногенеза с запуском процессов негативной активации и апоптоза. На основании многофакторного анализа доказано, что ведущими факторами риска развития базально-клеточного рака кожи в группах работников угледобывающей, химической, металлургической промышленности выступают профессиональные факторы, а в группах работников производств, не имеющих профессиональных

вредностей, ведущим фактором риска возникновения базально-клеточного рака кожи является высокая индивидуальная чувствительность к ультрафиолетовому излучению.

## SUMMARY

This dissertation is devoted to the study of the epidemiological, clinical and immunological features of basal cell skin cancer in the industrial district of the city, where the incidence of non-melanoma skin cancers ranges between 60.6 – 87.0 per 100 000 populations from 2000 to 2014. At the same time patients, who worked in coal mining, chemical, metallurgical industry, have got a high proportion of multiple foci of malignant neoplasms: 26.8 %, 44.2 %, 33.3 % respectively. Status of the immune system in workers with adverse health effect, is characterized by a depression of the central mechanisms immunogenesis with the launch of the negative processes of activation and apoptosis. Based on multifactorial analysis, it is demonstrated that the major risk factors for developing basal cell skin cancer in groups of coal workers, chemical and metallurgical industries are the occupational factors, and group production workers without adverse health effect, that the leading risk factor for basal cell skin cancer is highly vulnerable to ultraviolet radiation.

Подписано в печать 17.05.2016  
Формат 60х90/16  
Заказ № 913 Тираж – 100 экз.  
Отпечатано в типографии «Реглет» 119526,  
г.Москва, пр-т Вернадского, 39