

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ И КРИОДЕСТРУКЦИИ В ЛЕЧЕНИИ АКТИНИЧЕСКОГО КЕРАТОЗА

Т.Е. Сухова¹, К.А. Чанглян¹, А.В. Молочков¹, В.А. Молочков^{1,2}, С.В. Корнев³,
Ж.С. Кунцевич¹, Ю.В. Молочкова¹, В.Н. Галкин⁴, Ю.С. Романко^{2,4}

¹Московский областной научно-исследовательский клинический институт
им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова,
Москва, Россия

³Балтийский федеральный университет им. И. Канта, Калининград, Россия

⁴Национальный медицинский исследовательский радиологический центр Минздрава России,
Москва, Россия

Резюме

В работе представлены результаты сравнительного исследования эффективности фотодинамической терапии с использованием фотосенсибилизатора фотодитазина и криодеструкции актинического кератоза. В исследование были включены 80 пациентов с 215 очагами поражения, среди которых эритематозную форму актинического кератоза диагностировали в 151 (70,2%) наблюдении, кератотическую форму - в 46 (21,4%) случае, пигментную форму - в 12 (5,6%) и атипичный вариант заболевания - в 6 (2,8%) случаях. По гистологическому типу распределение опухолей было следующее: в 19 (54,3%) наблюдениях диагностирован гипертрофический тип, в 6 (17,1%) - атрофический, в 8 (22,9%) - бовеноидный и в 2 (5,7%) - пигментный тип. Больные основной группы получали один курс фотодинамической терапии с использованием лазерной установки «ЛАМИ» (662 нм) после 2-часовой аппликации 0,5%-го геля фотодитазина в объеме 0,2-0,3 мл на 1 см² очага актинического кератоза при следующих параметрах: плотность энергии лазерного излучения - 200 Дж/см² (при бовеноидном типе - 300 Дж/см²), плотность мощности - 0,14-0,48 Вт/см². В группе сравнения пациентам проводили криодеструкцию очагов актинического кератоза жидким азотом с экспозицией 30-60 сек. При проведении сравнительного анализа ближайших результатов отметили тенденцию к повышению эффективности фотодинамической терапии (число полных регрессий составило 92,5%) по сравнению с криодеструкцией (85,0%) ($p > 0,05$). Также отметили тенденцию к улучшению отдаленных результатов лечения данной патологии после фотодинамической терапии по сравнению с криодеструкцией: трехлетняя безрецидивная выживаемость составила 94,6% и 88,2%, соответственно. При проведении фотодинамической терапии наблюдали достоверно меньше побочных реакций, сроки эпителизации очагов поражения были существенно ниже. Фотодинамическая терапия по сравнению с криодеструкцией обеспечивала достоверно лучшие косметические результаты ($p < 0,01$), и может применяться при амбулаторном лечении больных актиническим кератозом.

Ключевые слова: актинический кератоз, дерматология, фотодинамическая терапия, фотосенсибилизатор, местное применение фотосенсибилизатора, фотодитазин, лазерное излучение, криодеструкция.

Для цитирования: Сухова Т.Е., Чанглян К.А., Молочков А.В., Молочков В.А., Корнев С.В., Кунцевич Ж.С., Молочкова Ю.В., Галкин В.Н., Романко Ю.С. Сравнительные исследования эффективности фотодинамической терапии и криодеструкции в лечении актинического кератоза // Biomedical Photonics. - 2016. - Т. 5, № 3. - С.19-29.

Контакты: Сухова Т.Е., e-mail: tats64@mail.ru

COMPARATIVE STUDIES OF EFFICACY OF PHOTODYNAMIC THERAPY AND CRYOTHERAPY FOR TREATMENT OF ACTINIC KERATOSIS

Sukhova T.E.¹, Changlyan K.A.¹, Molochkov A.V.¹, Molochkov V.A.^{1,2}, Korenev S.V.³,
Kuntcevic Zh.S.¹, Molochkova Yu.V.¹, Galkin V.N.⁴, Romanko Yu.S.^{2,4}

¹The State Budgetary Healthcare Institution of Moscow Area Moscovs regional research
clinical institute n.a. M.F. Vladimirovskiy, Moscow, Russia

²The State Education Institution of Higher Professional Training The First Sechenov Moscow
State Medical University under Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

³Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia

⁴National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Abstract

The results of a study on the effectiveness of photodynamic therapy with a photosensitizer fotoditazin and cryotherapy for actinic keratosis are represented in the article. The study included 80 patients with 215 lesions, among them erythematous form of actinic keratosis was diagnosed in 151 (70.2%) cases, hyperkeratotic form – in 46 (21.4%) cases, a pigmented form – in 12 (5.6%) and an atypical variant of the disease – in 6 (2.8%) cases. According to histological type the distribution of tumor was as follows: 19 (54.3%) cases were diagnosed as hypertrophic type, 6 (17.1%) – atrophic, 8 (22.9%) – bowenoid and 2 (5.7%) – pigmented type. Patients from the study group received one session of photodynamic therapy using laser unit "LAMI" (662 nm) after 2 hours of application of fotoditazin 0.5% gel at dose of 0,2-0,3 ml per 1 cm² of actinic keratosis focus with the following parameters: the energy density of the laser radiation – 200 J/cm², power density – 0.14–0.48 W/cm². In the control group patients underwent cryotherapy with liquid nitrogen with an exposure of 30-60 sec. The comparative analysis of the immediate results showed a tendency for the efficacy of photodynamic therapy to increase (the rate of complete regression was 92.5%) compared with cryotherapy (85.0%) ($p>0,05$). There were also a tendency for long-term results after photodynamic therapy to improve: three-year recurrence-free survival was 94.6% and 88.2%, respectively. For the photodynamic therapy there were significantly fewer adverse reactions, the epithelization time in lesions was significantly shorter. Compared with cryotherapy the photodynamic therapy provided significantly better cosmetic results ($p<0.01$), and can be used for out-patient treatment of patients with actinic keratosis.

Key words: actinic keratosis, dermatology, photodynamic therapy, photosensitizer, topical application of photosensitizer, fotoditazine, laser irradiation, cryosurgery.

For citations: Sukhova T.E., Changlyan K.A., Molochkov A.V., Molochkov V.A., Korenev S.V., Kuntcevic Zh.S., Molochkova Yu.V., Galkin V.N., Romanko Yu.S. Comparative studies of efficacy of photodynamic therapy and cryotherapy for treatment of actinic keratosis, *Biomedical Photonics*, 2016, T. 5, No. 3, pp.19–29 (in Russian).

Contacts: Sukhova T.E., e-mail: tats64@mail.ru

Введение

Диагностика и лечение предраковых заболеваний кожи играет огромную роль в профилактике рака кожи. Актинический кератоз (АК) является наиболее частым предраковым поражением кожи, характеризующимся локальной интраэпидермальной атипией кератиноцитов на открытых для солнечного воздействия участках кожи [1]. Патогенез этого заболевания связан с повреждающим воздействием ультрафиолетового излучения и других сопутствующих канцерогенных факторов на кератиноциты. Исследования показали, что распространенность актинического кератоза в Европе, США и Австралии составляет 45-60% [2].

Данное заболевание в значительной степени негативно влияет на качество жизни пациентов [3,4]. Учитывая, что показатели смертности и затраты на медицинские услуги, связанные с лечением плоскоклеточного рака являются существенными, профилактика актинического кератоза представляет собой важный вопрос, хотя значение данной проблемы для общественного здравоохранения часто является непризнанным [5]. Кроме того, учитывая важность профилактики актинического кератоза, все чаще поднимается вопрос о необходимости принятия мер на международном, европейском и национальных уровнях и законодательно закрепить признание актинического кератоза как профессионального заболевания [6].

В то же время эффективность лечения АК, который является не только важным фактором развития рака кожи, но и серьезным косметическим недостатком, до настоящего времени остается недостаточной. Методы лечения АК, которые сводятся к криотерапии, кюретажу, электрохирургии, лазерной хирургии, аппликациям мази с 5-фторурацилом, не предотвращают развития рецидивов болезни и рубцов на месте очагов поражения и зачастую плохо переносятся больными [7]. В связи с высокой распространенностью АК, а также частой локализацией очагов в косметически значимых зонах, таких как лицо, шея, тыл кистей, возникает необходимость в разработке более эффективных и косметически более приемлемых методов лечения, с помощью которых можно будет лечить как клинические, так и субклинические формы АК [8].

Новой медицинской технологией лечения АК является фотодинамическая терапия (ФДТ) [9]. В основе её лежит фотохимическая реакция в ткани, возникающая при взаимодействии фотосенсибилизатора (ФС) со светом в присутствии кислорода, что сопровождается образованием синглетного кислорода и других активных кислородных частиц, оказывающих модифицирующее воздействие на мембраны опухолевых клеток и повреждающее действие на сосуды опухоли [10,11].

Но, как показали результаты клинических исследований, ФДТ опухолей кожи с внутривенным введением

ФС имеет ряд недостатков (необходимость соблюдения светового режима, длительный период кожной фоточувствительности, выраженный болевой синдром, системное действие ФС), что ограничивает широкое применение данной методики [12,13]. ФДТ с местным использованием ФС лишена этих недостатков, а хорошие косметические результаты и низкая себестоимость дают предпосылки для ее широкого применения в клинической практике. В зарубежной литературе имеются сведения о ФДТ АК с локальным применением препаратов 5-аминолевулиновой кислоты [14]. При этом проведение ФДТ дает, в сравнении с той же криодеструкцией, более высокую эффективность в лечении этой патологии (87% против 76% полной регрессии, соответственно), при этом пациенты и исследователи предпочитали проведение ФДТ из-за того, что метод обеспечивал лучший косметический результат [15]. По данным других авторов, этот метод является также не только более эффективным и менее травматичным, чем другие методы лечения АК, но и обеспечивающим лучшие косметические результаты [16].

В доступной литературе мы не нашли публикаций о локальном применении отечественных ФС, в частности фотодитазина, при ФДТ АК, а также о терапевтической эффективности ФДТ при различных клинических формах и гистологических типах АК, а также при диффузном и ограниченном характере поражения.

Целью настоящего исследования явилась разработка нового эффективного метода ФДТ АК с локальным применением отечественного ФС хлоринового ряда фотодитазин (ООО «ВЕТА-ГРАНД», Россия, регистрационное удостоверение №ЛС 001246 от 18.05.2012), а также оценка эффективности ФДТ АК по сравнению с криодеструкцией на основе изучения ближайших и отдаленных результатов лечения (включая анализ частоты побочных реакций, осложнений, неблагоприятных косметических последствий).

Материал и методы

Работа выполнена на основании анализа результатов клинко-лабораторного обследования и лечения 80 больных ограниченным и диффузным АК методами ФДТ и криодеструкции. Все пациенты находились на лечении и диспансерном наблюдении в отделении дерматовенерологии и дерматоонкологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» и Московском областном кожно-венерологическом диспансере.

По распространенности процесса АК мы разделили пациентов на две группы: с ограниченным процессом (не более трех очагов с общей площадью поражения не превышающей 6 см²) и диффузным процессом (более трех очагов с общей площадью поражения более 6 см²). В целом у 80 пациентов (с 215 очагами АК)

ограниченный АК диагностирован у 65 (81,2%) больных с 97 (45,1%) очагами, диффузный – у 15 (18,8%) больных с 118 (54,9%) очагами поражения.

Возраст пациентов с АК на период начала лечения варьировал от 48 лет до 86 лет (69±10 лет). Среди больных было 26 мужчин и 54 женщины.

Очаги АК располагались на открытых участках кожных покровов в 205 (95,3%) случаях, в том числе в области лица – в 166 (77,2%) случаях. Остальные 10 очагов – на закрытых участках туловища и конечностей. Среди 215 исследованных очагов были зафиксированы следующие клинические формы АК: эритематозная – в 151 (70,2%) случае, кератотическая – в 46 (21,4%), пигментная – в 12 (5,6%), и атипичный пролиферативный вариант заболевания – в 6 (2,8%) случаях.

Для 35 очагов АК проводили гистологическое исследование, для остальных 180 – цитологическое исследование на наличие атипичных клеток шиповатого слоя эпидермиса. При этом, распределение 35 исследованных очагов АК по гистологическим типам было следующим: в 19 (54,3%) случаях диагностирован гипертрофический тип, в 6 (17,1%) – атрофический, в 8 (22,9%) – бовеноидный и в 2 (5,7%) – пигментный тип.

Всем пациентам проводили клинко-лабораторное обследование, включавшее исследование периферической крови, плазмы крови (печеночные пробы, коагулограмма), мочи, ЭКГ. По показаниям больные были консультированы терапевтом, кардиологом, эндокринологом и другими специалистами. Перед лечением у всех больных исследовали общее состояние, температуру тела, частоту сердечных сокращений, частоту дыхательных движений, артериальное давление. Во всех случаях при постановке диагноза АК учитывали анамнестические данные, клиническую картину патологического процесса, результаты гистологического или цитологического исследований, выполненные в клинической лаборатории и отделении патоморфологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».

В зависимости от применяемого метода лечения пациенты с АК были разделены на 2 группы. В I (основную) группу вошли пациенты, которым была проведена ФДТ с аппликационным применением фотодитазина, во II (контрольную) группу – пациенты, получившие криодеструкцию жидким азотом.

ФДТ с аппликационным применением фотодитазина была выполнена 40 больным со 151 очагом АК (15 солитарных, 136 множественных), в том числе в 107 (70,9%) случаях – с эритематозной, в 33 (21,9%) – с кератотической, в 5 (3,3%) – с пигментной формой и в 6 (3,9%) – с пролиферативным вариантом болезни. Ограниченный процесс был у 28 (70,0%) больных, имевших 49 очагов, диффузный процесс – у 12 (30,0%) пациентов, имевших 102 очага АК. При этом гистоло-

гическому исследованию подверглись 22 очага АК, из них гипертрофический тип определен в 9 (40,9%) наблюдениях, атрофический – в 4 (18,2%) наблюдениях, бовеноидный – в 8 (36,4%), пигментный – в 1 (4,5%).

Во II (контрольной) группе криодеструкцию жидким азотом проводили 40 больным с 64 очагами АК (27 солитарных, 37 множественных) 44 (68,8%) эритематозной, 13 (20,3%) кератотической и 7 (10,9%) пигментной формы. Ограниченный процесс наблюдался у 37 (92,5%) больных имевших 48 очагов, диффузный процесс отмечался у 3 (7,5%) пациентов, имевших 16 очагов. В данной группе гистологическому исследованию подверглись 13 очагов АК, из них гипертрофический

тип диагностирован в 10 (76,9%) наблюдениях, атрофический – в 4 (15,4%), пигментный – в 1 (7,7%). Критерии отбора пациентов для проведения ФДТ включали: наличие у больных мужчин и женщин ограниченных и/или диффузных очагов АК, «неудобная» локализация очагов АК (околоушная, периорбитальная области, нос и др.), рецидивные очаги АК после других методов лечения, пожилой и старческий возраст больных.

Критерии отбора больных для криодеструкции включали: наличие у пациентов мелких, поверхностных очагов АК, возраст от 18 лет и старше.

Как видно из табл. 1, обе сравниваемые группы пациентов (с учетом критериев включения и исклю-

Таблица 1

Характеристика больных в основной и контрольной группах

Table 1

The characteristics of patients in study and control groups

Оцениваемые критерии Assessable criteria	Группы пациентов Patient groups	
	Группа I Group I	Группа II Group II
Лечение Treatment	ФДТ PDT	Криодеструкция Cryotherapy
Число пациентов / количество очагов Number of patients/number of lesions	40/151	40/64
Возраст, годы Age, years	54-84 (72±7)	48-86 (66±11)
Пол: муж. жен. Sex: male female	11 (27,5%) 29 (72,5%)	15 (37,5%) 25 (62,5%)
Клинические формы заболевания Clinical types of the disease	эритематозная – 27 (67,5%) (107 очагов); кератотическая – 8 (20,0%) (33 очага); пигментная – 3 (7,5%) (5 очагов); пролиферативный вариант – 2 (5,0%) (6 очагов) erythematous – 27 (67,5%) (107 lesions); hyperkeratotic – 8 (20,0%) (33 lesions); pigmented – 3 (7,5%) (5 lesions); proliferative – 2 (5,0%) (6 lesions)	эритематозная – 24 (60,0%) (44 очага); кератотическая – 10 (25,0%) (13 очагов); пигментная – 6 (15,0%) (7 очагов) erythematous – 24 (60,0%) (44 lesions); hyperkeratotic – 10 (25,0%) (13 lesions); pigmented – 6 (15,0%) (7 lesions)
Длительность заболевания (годы) Duration of the disease (years)	в среднем 3,7±3,2 an average of 3,7±3,2	в среднем 3,4±3,0 an average of 3,4±3,0
Тип кожи Skin type	I - 14 (35,0%) II - 17 (42,5%) III - 9 (22,5%)	I - 13 (32,5%) II - 20 (50,0%) III - 7 (17,5%)
Площадь поражения The area of lesion	в среднем 1,3 см ² an average of 1,3 см ²	в среднем 0,9 см ² an average of 0,9 см ²
Распространенность актинического кератоза: ограниченный диффузный The spread of actinic keratosis: local diffuse	28 пациентов (49 очагов) 12 пациентов (102 очага) 28 patients (49 lesions) 12 patients (102 lesions)	37 пациентов (48 очагов) 3 пациента (16 очагов) 37 patients (48 lesions) 3 patients (16 lesions)

чения) не различались по основным клиническим показателям, гистологическим характеристикам АК и сопутствующим заболеваниям. В обеих группах больных преобладали эритематозная и кератотическая формы заболевания; чаще всего встречался гипертрофический гистологический тип АК. Среди сопутствующих заболеваний у всех пациентов имелись болезни кожи с признаками солнечного эластоза (плоскоклеточный рак кожи (5,0%), базальноклеточный рак кожи (22,5%), актинический хейлит (6,2%), ромбовидная кожа шеи Ядассона (23,7%), гиперплазия сальных желез сециальная (7,5%), солнечная пурпура Бейтмана (40,0%), звездчатые рубцы (7,5%), актинические комедоновые бляшки (6,2%), венозные озера (3,7%), гипомеланоз каплевидный идиопатический (56,2%), лентиги старческое (100,0%)), а также отмечались болезни сердечно-сосудистой системы (80,0%), желудочно-кишечного тракта (52,5%), нервной системы (53,8%).

В обеих группах преобладали больные с очагами диаметром до 1 см (50,3%), а во II группу не были включены пациенты с очагами более 3 см в диаметре (пролиферативный клинический вариант АК), так как криодеструкция не является методом выбора для лечения крупных очагов АК. Соответственно, во II группе было меньше больных с диффузными очагами АК (7,5%), чем в I группе (30,0%).

При проведении ФДТ в качестве источника светового излучения применяли медицинский полупроводниковый лазерный аппарат «ЛАМИ» с длиной волны лазерного излучения 662 нм, мощностью излучения на конце световода 1,3 Вт (рег. номер 29/10020203/5212-03 от 20.05.2003 г., код ОКП 944420, класс II A). Для проведения светового излучения использовались гибкие кварцевые моноволоконные световоды с линзовым рассеивателем.

В качестве ФС использовали 0,5%-ый гель фотодитазин, активное вещество которого представляет собой композицию из трех циклических тетрапирролов хлориновой природы с гидрированным кольцом D, основной из которых (80-90%) – хлорин e_4 , обладает мощной полосой поглощения в длинноволновой красной области спектра, с пиком поглощения 662 нм.

Перед ФДТ с поверхности очагов АК удаляли легко снимаемые роговые массы. Гель фотодитазин наносили после обработки поверхности очага 70%-ым этиловым спиртом под окклюзию (из расчета 0,2-0,3 мл на 1 см²). Через 2 ч нанесенный гель удаляли смоченным дистиллированной водой ватным тампоном, после чего опухоль подвергали дистанционному лазерному облучению. Облучению подвергали всю поверхность АК с захватом 0,5-1,0 см визуальной непораженной кожи. Сеанс ФДТ проводили со следующими параметрами: плотность энергии лазерного излучения – 200 Дж/см² (при бовеноидном типе АК – 300 Дж/см²), плотность мощности – 0,14-0,48 Вт/см².

В связи с местным применением ФС от пациентов не требовали соблюдения светового режима.

Больным II группы проводили криодеструкцию очагов АК жидким азотом с помощью криоаппликатора, диаметр насадки которого подбирали соответственно размерам очага АК с перекрытием его на 2-3 мм, при следующих параметрах: время экспозиции криовоздействия – 30-60 сек, количество сеансов – 1 (при кератотической форме (25,0% случаев) – 2 сеанса). Продолжительность процедуры составляла от 30 до 60 сек с однократным, а при гиперкератотических очагах – двукратным циклом замораживания и оттаивания.

Для профилактики вторичной инфекции очаги криодеструкции обрабатывали 5,0%-ым раствором перманганата калия (3-5 раз в день), а окружающую здоровую кожу – 20,0%-ым спиртовым раствором. Кроме того 3 пациентам с диффузным АК были назначены антибиотики: доксициклин – по 100 мг x 2 раза в сут, в течение 7 дней.

Реакцию на ФДТ и криодеструкцию изучали непосредственно во время и по окончании сеанса, через 1-5 ч и затем ежедневно в течение 1-2 нед после процедуры, в последующем через 30 сут после лечения, а также через 2-3 мес.

Оценку ближайших результатов ФДТ и криодеструкции проводили через 3 мес по следующим критериям:

- полная регрессия – отсутствие видимого и пальпируемого опухолевого очага с подтверждением отсутствия атипичных клеток цитологическим или гистологическим исследованиями;
- частичная регрессия – уменьшение размеров очага поражения более чем на 50% или видимое отсутствие очага, но при обнаружении атипичных клеток в цитологическом или биопсийном материале;
- отсутствие эффекта – уменьшение размеров опухолевого очага менее чем на 50%, состояние без изменений и увеличение размеров очага.

При оценке косметического эффекта в I и II группах пациентов учитывали наличие или отсутствие рубца, атрофии, уплотнения кожи, гипер- или гипопигментации. Косметические результаты оценивали через 3 года согласно R.M. Szeimies (2002) по следующим критериям:

- отличный косметический эффект – незначительные гиперемия или изменение пигментации;
- хороший косметический эффект – умеренная гиперемия или изменение пигментации;
- удовлетворительный косметический эффект – незначительное/умеренное рубцевание, атрофия или уплотнение;
- плохой косметический эффект – значительное рубцевание, атрофия или уплотнение.

Кроме этого, для оценки и сравнения в обеих группах косметических и побочных эффектов (по V. von Felbert, 2010) применяли visual analogue scale (VAS): 0 (очень плохо) – 100 мм (очень хорошо) и 0 (отсутствие побочного эффекта) – 100 мм (чрезвычайно выраженная побочная реакция), соответственно.

Результаты и обсуждение

При проведении ФДТ наблюдали признаки протекающей в очаге поражения фотохимической реакции: в первые 10-20 мин от начала процедуры у всех больных в зоне облучения появлялись гиперемия и отек мягких тканей, окаймляющий очаг поражения белый ободок шириной до 1 см (за счет спазма сосудов по периферии очага), серозно-геморрагическая экссудация – в зоне разрушающегося очага (у 16 (40,0%) больных в 41 очаге), гиперемия и умеренный отек окружающих мягких тканей, распространяющиеся в течение 6-12 ч по периферии очага в области лица до 3 см, и до 1,5 см – в области волосистой части головы, туловища и верхних конечностей (в среднем $1,4 \pm 0,5$ см).

В дальнейшем в течение 1-3 ч за счет нарушения кровообращения кожные покровы над очагом и вокруг очага бледнели, по периферии оставался венчик гиперемии, к концу первых суток появлялись точечные геморрагии.

Субъективные признаки фотохимической реакции не требовали проведения анестезии и характеризовались у 80% пациентов ощущениями жжения и/или покалывания, у 20% пациентов – умеренной болью в зоне

облучения во время проведения ФДТ и на протяжении 1-1,5 ч после его окончания.

В первые сутки после сеанса ФДТ наблюдали признаки резорбции очагов АК (сглаживание рельефа, в 40% случаев – серозно-геморрагическая экссудация). Через 1-4 сут после ФДТ формировался завершённый геморрагический некроз АК с четко очерченной границей, соответствующей размерам опухоли. Через 1-3 сут после сеанса ФДТ на месте опухолевого очага формировалась геморрагическая корка, которая самостоятельно отторгалась через 1-5 нед (в среднем $3,3 \pm 1,8$ нед) после лечения с формированием нежного белесоватого участка рубцовой атрофии (в 5,4% случаев) или эритемы (в 94,6% случаев).

Лечение больные переносили удовлетворительно: не было отмечено изменений общего состояния, гемодинамических сдвигов (контроль АД, ЭКГ), нарушения общих и биохимических показателей крови, мочи или обострения сопутствующих заболеваний. Имевшие место минимальный отек и гиперемия окружающих опухолевый очаг мягких тканей проходили в течение 1-3 сут после ФДТ. Для профилактики вторичной инфекции после ФДТ очаги деструкции обрабатывали 5,0%-ым раствором перманганата калия (3-5 раз в день), а окружающую здоровую кожу – 20,0%-ым спиртовым раствором.

Результаты ФДТ АК через 3 мес после лечения представлены в табл. 2.

Из табл. 2 видно, что полная регрессия АК с цитологически подтвержденным отсутствием опухолевых клеток произошла у 37 (92,5%) больных с 132 очагами

Таблица 2

Результаты ФДТ актинического кератоза через 3 мес после лечения в зависимости от клинической формы заболевания

Table 2

Results of PDT for actinic keratosis depending on clinical type of the disease, 3 months after treatment

Клиническая форма Clinical type	Число пациентов/ количество очагов Number of patients/ number of lesions	Результат ФДТ (число пациентов/ количество очагов) Result of PDT (number of patients/number of lesions)	
		ПР CR	ЧР PR
Эритематозная Erythematous	27/107	27/107	0/0
Кератотическая Hyperkeratotic	8/33	5/14 - /12*	3/7
Пигментная Pigmented	3/5	3/5	0/0
Пролиферативный вариант заболевания Proliferative	2/6	2/6	0/0
ВСЕГО TOTAL	40 (100,0%) / 151 (100,0%)	37 (92,5%) / 144 (95,4%)	3 (7,5%) / 7 (4,6%)

*12 полностью регрессировавших очагов актинического кератоза у 3 больных с частичной регрессией заболевания

ПР – полная регрессия

ЧР – частичная регрессия

*12 foci of actinic keratosis with complete regression in 3 patients with partial regression of disease

CR – complete regression

PR – partial regression

поражения, а у 3 (7,5%) пациентов с 19 очагами поражения полностью регрессировали 12 очагов, тогда как в 7 кератотических очагах АК была частичная регрессия. В целом, при частичной регрессии после ФДТ размеры очагов уменьшились на 70-80%.

В дальнейшем (через 2-3 мес после лечения) проводили повторный сеанс ФДТ очагов с частичной регрессией, после чего была достигнута полная регрессия очагов поражения с отсутствием атипичных клеток при цитологическом исследовании. При проведении повторного курса ФДТ побочные эффекты также не отмечены.

Показатели гемодинамики (контроль АД, ЭКГ), анализов крови и мочи после проведения сеанса ФДТ не выявили отклонений от нормы. После лечения наблюдали явления, характерные для фотохимической реакции в целом – гиперемии и умеренный отек мягких тканей в зоне лазерного облучения, экссудацию, а в последующие сутки – спазм сосудов вокруг поля облучения.

Непосредственно после ФДТ у всех 40 пациентов отмечали эритему и образование корок через 1-4 сут после ФДТ, отек через 24 ч после лечения, у 8 (20,0%) пациентов – шелушение, и у 2 (5,0%) – зуд.

Срок эпителизации в очагах после проведения ФДТ составил от 1 до 5 нед. После лечения на месте очагов АК остались нежные бледно-розовые участки рубцовой атрофии у 2 (5,4%) пациентов в 7 очагах и эритематозные пятна у 35 (94,6%) пациентов в 137 очагах, которые спустя 1-3 мес ($2,2 \pm 0,7$ мес) утрачивали розовую окраску, приобретая цвет окружающей кожи.

Через 12 мес после лечения под динамическим наблюдением находились 37 из 40 пролеченных пациентов. Из них гипер- и гипопигментация наблюдались у 3 (8,1%) и 1 (2,7%) больного, соответственно, рубцовая атрофия – у 2 (5,4%) пациентов. Формирования пузырей, изъязвлений, рубцевания, потери волос, присоединения вторичной инфекции (бактериальной и вирусной), общих нарушений (слабости, повышения температуры тела и др.) не отмечали.

Непосредственная эффективность ФДТ при 3-месячном сроке наблюдения составила: полная регрессия у 92,5% у пациентов (100,0% – при ограниченном, 75,0% – при диффузном АК), частичная регрессия – у 7,5% больных.

В течение 2 лет после проведения ФДТ под динамическим наблюдением находились 37 пациентов, в течение 3 лет – 35 пациентов.

При динамическом наблюдении за пациентами ($n=37$) через 1,5 и 2 года после ФДТ у 2 больных в 2 очагах при кератотической и эритематозной формах АК отмечали развитие рецидива. Трехлетняя безрецидивная выживаемость ($n=35$) составила 94,6%. Таким образом, частота рецидива в целом составила 5,4%.

Косметические результаты через 3 года после лечения у 29 (82,9%) пациентов в 117 (90,0%) полностью разрешившихся очагах были расценены нами как отличные, у 4 (11,4%) пациентов в 6 (4,6%) очагах – как хорошие, и у 2 (5,7%) в 7 (5,4%) очагах – как удовлетворительные.

Во II группе больных во время криодеструкции за счет резкого замораживания и ишемии в зоне воздействия криоаппликатора кожные покровы приобретали белый цвет. Собственно очаг поражения через несколько минут после оттаивания приобретал первоначальные контуры. В дальнейшем через 30-60 мин после медленного оттаивания в зоне очага поражения и окружающих мягких тканях у всех пациентов отмечали признаки воспалительной реакции в виде отека и гиперемии (расширение сосудов), которые усиливались в течение последующих 24 ч. Отек в области лица достигал максимального эксцентричного распространения при диффузном АК до 5-6 см, и в области волосистой части головы, туловища, верхних конечностей – до 2-3 см. У 37 (92,5%) пациентов в 46 очагах отмечали серозно-геморрагическую экссудацию.

Во всех случаях через 6-24 ч на месте криовоздействия образовывался болезненный пузырь, наполненный серозно-геморрагической жидкостью, который через 3-4 дня ссыхался в виде корки. На месте пузыря формировалась некротическая корка, которая отторгалась самостоятельно через 2-8 нед (в среднем через $6,0 \pm 1,9$ нед) после лечения, с образованием эритемы у 19 (55,9%) пациентов в 24 очагах, розового участка рубцовой атрофии – у 11 (32,3%) пациентов в 16 очагах и нормотрофических рубцов – у 4 (11,8%) пациентов в 7 очагах. В каждом случае субъективные ощущения после криодеструкции характеризовались ощущением жжения и холода в зоне криовоздействия, и не требовали проведения анестезии. Болевые ощущения отмечены у 33 пациентов в 49 очагах после процедуры и сохранялись в зоне деструкции до 1-3 сут.

Больные переносили лечение удовлетворительно: не было отмечено изменений общего состояния, гемодинамических показателей (контроль АД, ЭКГ), общих и биохимических показателей крови и мочи, обострения сопутствующих заболеваний. Отек и гиперемия окружающих мягких тканей разрешались самостоятельно после лечения в течение 3-5 сут и 3-8 сут, соответственно.

Результаты криодеструкции АК через 3 мес после лечения представлены в табл. 3.

Из табл. 3 видно, что полная регрессия АК (подтвержденная отсутствием атипичных клеток) произошла у 34 (85,0%) больных с 47 очагами поражения, тогда как в 6 (15,0%) наблюдениях эритематозного и кератотического АК была частичная регрессия. По-

Таблица 3

Результаты ФДТ актинического кератоза через 3 мес после лечения в зависимости от клинической формы заболевания

Table 3

Results of PDT for actinic keratosis depending on clinical type of the disease, 3 months after treatment

Клиническая Форма Clinical type	Число пациентов/ количество очагов Number of patients/ number of lesions	Результат криодеструкции (число пациентов/ количество очагов) Result of cryotherapy (number of patients/number of lesions)	
		ПР CR	ЧР PR
Эритематозная Erythematous	24/44	21/28 - /3*	3/13
Кератотическая Hyperkeratotic	10/13	7/9	3/4
Пигментная Pigmented	6/7	6/7	-
ВСЕГО TOTAL	40 (100,0%)/ 64 (100,0%)	34 (85,0%) / 47 (73,4%)	6 (15,0%) / 17 (26,6%)

*3 полностью регрессировавших очага актинического кератоза у 3 больных с частичной регрессией заболевания

ПР – полная регрессия

ЧР – частичная регрессия

*3 foci of actinic keratosis with complete regression in 3 patients with partial regression of disease

CR – complete regression

PR – partial regression

сле криодеструкции размеры очагов уменьшились на 80,0%, что потребовало проведения повторной криодеструкции с двукратным циклом замораживания.

Полная регрессия очагов поражения при ограниченном АК была получена у 34 (91,9%) пациентов в 44 очагах (91,7%), тогда как у 3 (8,1%) больных в 4 очагах (8,3%) была частичная регрессия. При диффузном АК у 3 пациентов в 13 (81,2%) очагах из 16 отмечали полную регрессию, в 3 (18,8%) – частичную регрессию.

В результате лечения на месте бывших очагов АК отмечали эритему (55,9%), формирование розовых участков рубцовой атрофии (32,3%) и нежных нормотрофических рубцов (11,8%), которые спустя 2-4 мес утрачивали розовую окраску и приобретали белесоватый цвет.

Из побочных эффектов непосредственно после криодеструкции эритема была отмечена у всех 40 пациентов, через 1 нед – у 2 (5,0%). Отек и пузыри (через 24 ч после криодеструкции) и формирование корок на 3-4 день отмечали у всех больных, зуд – у 8 (20,0%), шелушение – у 15 (37,5%), гипопигментацию через 12 мес – у 14 (41,2%), нормотрофические рубцы – у 4 (11,8%), атрофические рубцы – у 11 (32,3%) из 34 пациентов, потерю волос – у 4 (11,8%).

Не отмечали изъязвлений, присоединения вторичной инфекции и общих нарушений (слабости, повышения температуры тела и др.).

Непосредственная эффективность криодеструкции в виде полной регрессии патологических оча-

гов при 3-месячном сроке наблюдения составила 85,0% (91,9% – при ограниченном АК).

Через 3 года после проведения криодеструкции под динамическим наблюдением находились 34 пациента. У 30 (88,2%) из них наблюдали отсутствие рецидивов. У 4 больных в 4 очагах был получен рецидив АК: через 1 и 1,5 года после лечения – в 2 очагах кератотической формы у 2 больных, через 2 года – в 2 очагах эритематозной и кератотической формы у 2 пациентов. В целом, частота рецидивов составила 11,8%.

Косметические результаты через 24 мес после лечения были оценены у 34 пациентов (47 очагов), в том числе как отличные у 5 (16,7%) (5 (11,6%) очагов), у 12 (40,0%) (17 (39,5%) очагов) – как хорошие и у 13 (43,3%) (21 очаг (48,9%)) – как удовлетворительные.

Таким образом, через 3 мес после ФДТ полная регрессия АК была достигнута у 37 (92,5%) больных в 144 (95,4%) очагах, при криодеструкции – у 34 (85,0%) пациентов в 47 (73,4%) очагах поражения. Частичная регрессия очагов АК после ФДТ отмечена у 3 (7,5%) больных в 7 (4,6%) очагах (во всех случаях это была кератотическая форма АК), при криодеструкции – у 6 (15,0%) пациентов в 17 (26,6%) очагах, в том числе, в 4 очагах кератотической и в 13 очагах эритематозной форм АК. Следует подчеркнуть, что у 9 неизлеченных пациентов частичная регрессия очагов после ФДТ (7 очагов (36,8%) из 19) была получена достоверно реже, чем после криодеструкции (17 (85,0%) очагов из 20) ($p < 0,05$).

Таким образом, эффективность ФДТ в отношении ближайших результатов лечения была выше, чем эффективность криодеструкции, но достоверно не отличалась ($p>0,05$). Полная регрессия у больных ограниченным АК получена в I группе у всех 28 пациентов во всех 49 очагах, во II группе – у 34 (91,9%) в 44 (91,7%) очагах ($p>0,05$). У больных диффузным АК полная регрессия в I группе получена у 9 пациентов в 83 (81,4%) очагах, во II группе – у 3 (7,5%) в 3 (18,8%) очагах (в остальных 13 очагах у данных 3 больных получена частичная регрессия) ($p<0,05$).

Приведенные данные свидетельствуют о значительно более выраженной эффективности в отношении ближайших результатов лечения диффузного АК ФДТ с фотодитазинном, по сравнению с криодеструкцией (рис. 1).

Что касается побочных реакций, то при проведении сеанса ФДТ их частота была значительно ниже, чем при криодеструкции, что, по нашему мнению, было связано с избирательным фототоксическим повреждением атипичных клеток и сохранением интактными их окружающих здоровых кератиноцитов. При ФДТ отмечали умеренную серозно-геморрагическую экссудацию в 40% случаев, разрешение отека и гиперемии окружающих мягких тканей – в течение 1-3 сут после лечения. При криодеструкции в 100% случаев отмечали образование пузыря с серозно-геморрагическим содержимым, в 92,5% случаев – серозно-геморрагическую экссудацию; разрешение отека и гиперемии окружающих мягких тканей

– в течение 3-5 сут и 3-8 сут после лечения, соответственно.

Субъективные ощущения в I и II группах выражались в виде покалывания и/или жжения (80% и 100% случаев в соответствующих группах) и умеренной боли (20% и 82,5% случаев, соответственно), и они не требовали проведения анестезии. При этом в I группе боль и сильное жжение (более 40 мм по оценке VAS) отмечали непосредственно во время сеанса ФДТ. Боль и жжение сохранялись на протяжении 1-1,5 ч после лечения. Во II группе пациентов непосредственно во время криодеструкции отмечали умеренное жжение (не более 40 мм по оценке VAS), болевые ощущения и сильное жжение отмечали через 1,5-2 ч после лечения и они сохранялись в зоне деструкции до 1-3 сут.

Что касается сроков эпителизации очагов, то после ФДТ ($3,3\pm1,8$ нед) они были почти в 2 раза короче, чем после криодеструкции ($6,0\pm1,9$ нед).

При оценке отдаленных результатов лечения АК метод ФДТ показал также более высокие результаты, чем криодеструкция (рис. 2).

С минимальным фотодинамическим повреждением связаны также достоверно высокие, по сравнению с криодеструкцией, косметические результаты ($p<0,01$) по оценке visual analogue scale (VAS).

Таким образом, проведенное исследование продемонстрировало высокую эффективность ФДТ с аппликационным применением фотодитазина в лечении различных клинических форм АК, как в отношении ближайших, так и отдаленных результатов.



Рис. 1. Ближайшие результаты ФДТ и криодеструкции диффузных очагов АК

Fig. 1. Short-term results of PDT and cryotherapy for diffuse actinic keratosis

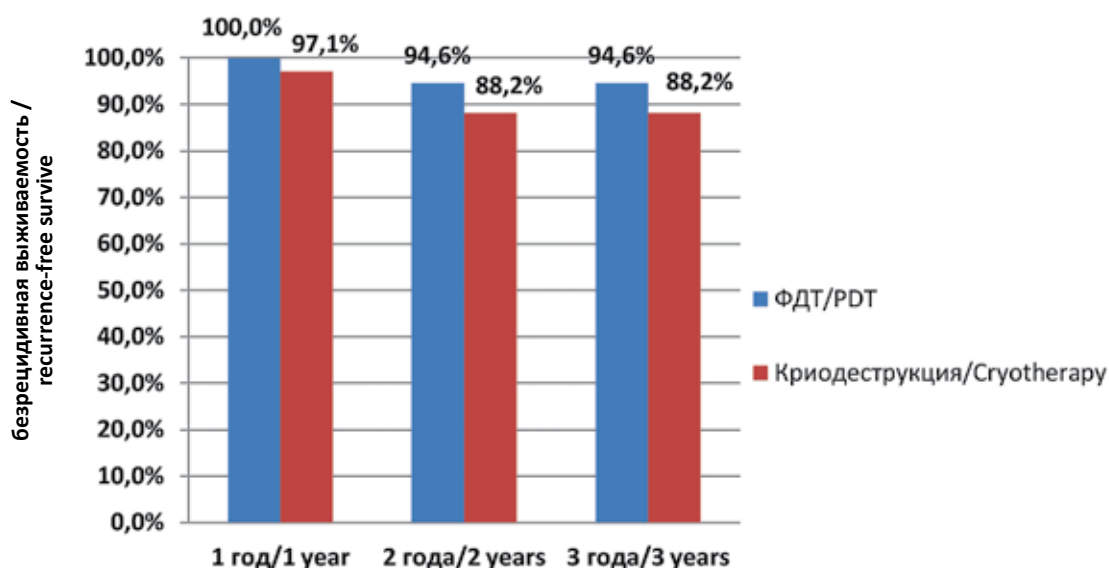


Рис. 2. Отдаленные результаты ФДТ и криодеструкции АК
Fig. 2. Long-term results of PDT and cryotherapy for actinic keratosis

Заключение

Разработана новая высокоэффективная медицинская технология – ФДТ АК с аппликационным применением отечественного фотосенсибилизатора фотодитазин.

При сравнительном анализе ближайших результатов после ФДТ и криодеструкции (полная регрессия очагов поражения в сроки наблюдения 3 мес) отмечена тенденция к более высокой эффективности ФДТ (92,5%), по сравнению с криодеструкцией (85,0%) ($p > 0,05$). Отмечена тенденция к улучшению отдаленных результатов лечения АК после ФДТ по сравнению с криодеструкцией (3-летний безрецидивный период в 94,6% и 88,2% случаев, соответственно).

ФДТ АК сопровождалась достоверно меньшей частотой побочных реакций с существенным снижением сроков эпителизации очагов поражения и обеспечивала достоверно лучшие косметические результаты, по сравнению с криодеструкцией ($p < 0,01$).

Метод ФДТ с местным применением фотодитазина может использоваться при ограниченном и диффузном АК эритематозной, кератотической, пигментной клинических форм и пролиферативного клинического варианта, а также при рецидивах заболевания.

Предложенный метод лечения обеспечивает лучший косметический эффект как в отношении ограниченных, так и диффузных очагов АК, по сравнению с криодеструкцией, и может применяться как при стационарном, так и при амбулаторном лечении больных АК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lanoue J., Do T., Goldenberg G. Therapies for actinic keratosis with a focus on cosmetic outcomes // *Cutis*. – 2015. – Vol. 96, No. 3. – P. 165-72, 93.
2. Zhao Y., Li C.Y., Wen C.M., et al. The prevalence of actinic keratosis in patients visiting dermatologists in two hospitals in China // *Br. J. Dermatol.* – 2016. – Vol. 174, No. 5. – P. 1005-1010.
3. Emilio J., Schwartz M., Feldman E., et al. Improved patient satisfaction using ingenol mebutate gel 0.015% for the treatment of facial actinic keratoses: a prospective pilot study // *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* – 2016. – Vol. 20, No. 9. – P. 89-93.

REFERENCES

1. Lanoue J., Do T., Goldenberg G. Therapies for actinic keratosis with a focus on cosmetic outcomes, *Cutis*, 2015, Vol. 96, No. 3, pp. 165-72, 93.
2. Zhao Y., Li C.Y., Wen C.M., Wei Y.B., Li R.Y., Wang G., Tu P. The prevalence of actinic keratosis in patients visiting dermatologists in two hospitals in China, *Br. J. Dermatol.*, 2016, Vol. 174, No. 5, pp. 1005-1010.
3. Emilio J., Schwartz M., Feldman E., Bieber A.K., Bienenfeld A., Jung M.K., Siegel D.M., Markowitz O. Improved patient satisfaction using ingenol mebutate gel 0.015% for the treatment of facial actinic keratoses: a prospective pilot study, *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.*, 2016, Vol. 20, No. 9, pp. 89-93.

4. Miller I.M., Vinding G., Zarchi K., et al. Differences in disease-specific quality of life in patients with actinic keratosis in Australia and Denmark // *Acta Dermatovenerol. Croat.* – 2016. – Vol. 24, No. 1. – P. 25-28.
5. Cantisani C., Paolino G., Bottoni U., Calvieri S.J. Daylight-Photodynamic Therapy for the treatment of actinic keratosis in different seasons // *Drugs Dermatol.* – 2015. – Vol. 14, No. 11. – P. 1349-1353.
6. John S.M., Trakatelli M., Gehring R., et al. Consensus report: recognizing non-melanoma skin cancer, including actinic keratosis, as an occupational disease - A Call to Action // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2016. – No. 30, Suppl. 3. – P. 38-45.
7. Yigider A.P., Kayhan F.T., Yigit O., et al. Skin diseases of the nose // *Am J. Rhinol. Allergy.* – 2016. – Vol. 30, No. 3. – P. 83-90.
8. Berman B., Stockfleth E. Field treatment of actinic keratosis with ingenol mebutate // *J. Drugs. Dermatol.* – 2016. – Vol. 15, No. 5. – P. 535-542.
9. Philipp-Dormston W.G., Sanclemente G., Torezan L., et al. Daylight photodynamic therapy with MAL cream for large-scale photodamaged skin based on the concept of 'actinic field damage': recommendations of an international expert group // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2016. – Vol. 30, No. 1. – P. 8-15.
10. Филоненко Е.В. Флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия – обоснование применения и возможности в онкологии // *Biomedical photonics.* – 2014. – № 1. – С. 3-7.
11. Kim M., Jung H.Y., Park H.J. Topical PDT in the treatment of benign skin diseases: principles and new applications // *Int. J. Mol. Sci.* – 2015. – Vol. 16, No. 10. – P. 23259-23278.
12. Сухова Т.Е. Внутриочаговое введение фотолон при фотодинамической терапии базальноклеточного рака кожи // *Biomedical photonics.* – 2016. – Т. 5, № 1. – С. 15-21.
13. Филоненко Е.В., Серова Л.Г. Фотодинамическая терапия в клинической практике // *Biomedical photonics.* – 2016. – Т. 5, № 2. – С. 26-37.
14. Grinblat B., Galimberti G., Chouela E., et al. Daylight-mediated photodynamic therapy for actinic damage in Latin America: consensus recommendations // *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* – 2016. – Vol. 32, No. 2. – P. 81-87.
15. Ibrahim S.F., Brown M.D. Actinic keratoses: a comprehensive update // *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* – 2009. – Vol. 2, No. 7. – P. 43-48.
16. Kessels J.P., Nelemans P.J., Mosterd K., et al. Laser-mediated photodynamic therapy: an alternative treatment for actinic keratosis? // *Acta Derm. Venereol.* – 2016. – Vol. 96, No. 3. – P. 351-354.
4. Miller I.M., Vinding G., Zarchi K., Esmann S., Murrell D.F., Jemec G.B. Differences in disease-specific quality of life in patients with actinic keratosis in Australia and Denmark, *Acta Dermatovenerol. Croat.*, 2016, Vol. 24, No. 1, pp. 25-28.
5. Cantisani C., Paolino G., Bottoni U., Calvieri S.J. Daylight-Photodynamic Therapy for the treatment of actinic keratosis in different seasons, *Drugs Dermatol.*, 2015, Vol. 14, No. 11, pp. 1349-1353.
6. John S.M., Trakatelli M., Gehring R., Finlay K., Fionda C., Wittlich M., Augustin M., Hilpert G., Barroso Dias J.M., Ulrich C., Pellacani G. Consensus report: recognizing non-melanoma skin cancer, including actinic keratosis, as an occupational disease - A Call to Action, *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2016, No. 30, Suppl. 3, pp. 38-45.
7. Yigider A.P., Kayhan F.T., Yigit O., Kavak A., Cingi C. Skin diseases of the nose, *Am J. Rhinol. Allergy*, 2016, Vol. 30, No. 3, pp. 83-90.
8. Berman B., Stockfleth E. Field treatment of actinic keratosis with ingenol, *J. Drugs. Dermatol.*, 2016, Vol. 15, No. 5, pp. 535-542.
9. Philipp-Dormston W.G., Sanclemente G., Torezan L., Tretti Clementoni M., Le Pillouer-Prost A., Cartier H., Szeimies R.M., Bjerring P. Daylight photodynamic therapy with MAL cream for large-scale photodamaged skin based on the concept of 'actinic field damage': recommendations of an international expert group, *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2016, Vol. 30, No. 1, pp. 8-15.
10. Filonenko E.V. Fluorescence diagnosis and photodynamic therapy – objectives of application and possibilities in oncology, *Biomedical photonics*, 2014, No. 1, pp. 3-7. (in Russian).
11. Kim M., Jung H.Y., Park H.J. Topical PDT in the treatment of benign skin diseases: principles and new applications, *Int. J. Mol. Sci.*, 2015, Vol. 16, No. 10, pp. 23259-23278.
12. Sukhova T.E. Intralesional injection of fotolon for photodynamic therapy of basal cell carcinoma, *Biomedical photonics*, 2016, Vol. 5, No. 1, pp. 15-21. (in Russian).
13. Filonenko E.V., Serova L.G. Photodynamic therapy in clinical practice, *Biomedical photonics*, 2016, Vol. 5, No. 2, pp. 26-37. (in Russian).
14. Grinblat B., Galimberti G., Chouela E., Sanclemente G., Lopez M., Alcala D., Torezan L., Pantoja G. Daylight-mediated photodynamic therapy for actinic damage in Latin America: consensus recommendations, *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.*, 2016, Vol. 32, No. 2, pp. 81-87.
15. Ibrahim S.F., Brown M.D. Actinic keratoses: a comprehensive update, *J. Clin. Aesthet. Dermatol.*, 2009, Vol. 2, No. 7, pp. 43-48.
16. Kessels J.P., Nelemans P.J., Mosterd K., Kelleners-Smeets N.W., Krekels G.A., Ostertag J.U. Laser-mediated photodynamic therapy: an alternative treatment for actinic keratosis?, *Acta Derm. Venereol.*, 2016, Vol. 96, No. 3, pp. 351-354.