

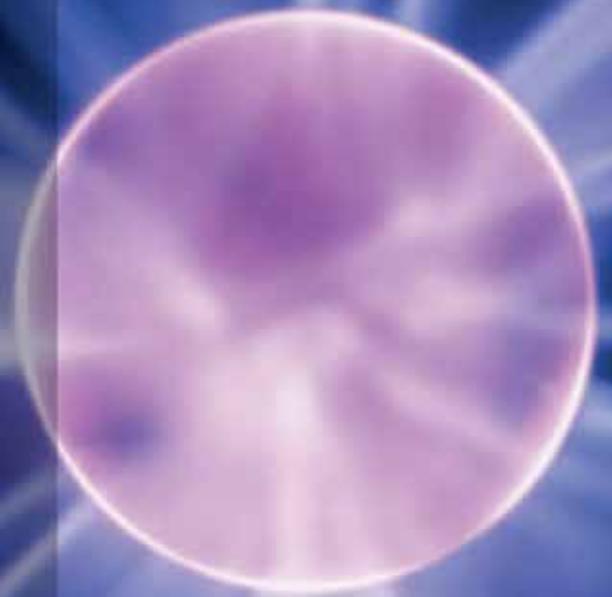
BIOMEDICAL

PHOTONICS

Том 6, № 1, 2017

В НОМЕРЕ:

- Оценка состояния кровотока нижних конечностей у пациентов с сахарным диабетом методом флуоресцентной ангиографии в ближнем инфракрасном диапазоне
- Фотодинамическая терапия базальноклеточного рака кожи с фотосенсибилизатором фотолон
- Флуоресцентная диагностика рака мочевого пузыря с препаратом гексасенс – результаты многоцентрового клинического исследования
- Физические методы реабилитации онкологических больных после комбинированного лечения рака молочной железы
- Флуоресцентная диагностика при рецидиве рака мочевого пузыря



BMP

ДИСТРИБЬЮЦИЯ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ
ТЕРАПИИ И ФЛЮОРЕСЦЕНТНОЙ ДИАГНОСТИКИ НА
ТЕРРИТОРИИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ И СТРАН СНГ



- + «ФОТОДИТАЗИН»™
- + «ФОТОСЕНС»™
- + «АЛАСЕНС»™
- + «ЛЕВУЛОН»™

Лицензия № ЛО-54-02-001917 от 22 декабря 2015 г. на осуществление фармацевтической деятельности.



ЗАО «Компания Витамакс»

Россия, 630001, г. Новосибирск, ул. Калинина, 57
Для писем: 630001, г. Новосибирск, а/я 310
Тел/факс: 8 (383)225-24-06, 225-53-14

BIOMEDICAL PHOTONICS

BIOMEDICAL PHOTONICS –

научно-практический, рецензируемый,
мультидисциплинарный журнал. Выходит 4
раза в год.
Тираж – 1000 экз., ежеквартально.

Издательство «Агентство МОРЕ». Адрес
издательства: Москва, Хохловский пер., д. 9

Редакция:

Зав. редакцией	Иванова-Радкевич В.И.
Научный редактор	проф. Мамонтов А.С.
Литературный редактор	Моисеева Р.Н.
Переводчик	Урлова А.Н.
Компьютерный дизайн	Кренева Е.И.
Компьютерная верстка	Иванова К.С.

Адрес редакции:

Россия, Москва, 2-й Боткинский пр., д. 3 Тел. 8
(495) 945-86-60
www: PDT-journal.com E-mail: PDT-journal@mail.ru

Адрес для корреспонденции:

125284, Москва, а/я 13

Свидетельство о регистрации ПИ № ФС
77-51995, выдано 29.11.2012 Федеральной
службой по надзору
в сфере связи, информационных технологий и
массовых коммуникаций (Роскомнадзор)

Индекс по каталогу агентства

«Роспечать» – 70249

Редакция не несет ответственности за
содержание рекламных материалов.

В статьях представлена точка зрения авторов,
которая может не совпадать с мнением
редакции журнала.

К публикации принимаются только статьи,
подготовленные в соответствии с правилами
для авторов, размещенными на сайте журнала.

Полное или частичное воспроизведение
материалов, опубликованных в журнале,
допускается только с письменного разрешения
редакции.

УЧРЕДИТЕЛИ:

Национальная Фотодинамическая Ассоциация
Московский научно-исследовательский онкологический институт
им. П.А. Герцена

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР:

Филоненко Е.В., доктор медицинских наук, профессор, руководитель
Центра лазерной и фотодинамической диагностики и терапии опухолей
Московского научно-исследовательского онкологического института
им. П.А. Герцена (Москва, Россия)

ЗАМ. ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА:

Грин М.А., доктор химических наук, профессор, заведующий
кафедрой химии и технологии биологически активных соединений
им. Н.А. Преображенского Московского технологического университета
(Москва, Россия)

Лощенов В.Б., доктор физико-математических наук, профессор,
заведующий лабораторией лазерной биоспектроскопии в Центре
естественно-научных исследований Института общей физики
им. А.М. Прохорова РАН (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Каплан М.А., доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела
фотодинамической диагностики и терапии Медицинского радиологического
научного центра им. А.Ф. Цыба (Обнинск, Россия)

Каприн А.Д., чл.-корр. РАН, доктор медицинских наук, профессор,
генеральный директор Национального медицинского исследовательского
радиологического центра Минздрава России (Москва, Россия)

Лукьянец Е.А., доктор химических наук, профессор, заведующий
лабораторией Государственного научного центра «Научно-
исследовательский институт органических полупродуктов и красителей»,
(Москва, Россия)

Мионов А.Ф., доктор химических наук, профессор кафедры химии
и технологии биологически активных соединений им. Н.А. Преображенского
Московского технологического университета (Москва, Россия)

Пономарев Г.В., доктор химических наук, профессор, главный научный
сотрудник Института биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича РАН
(Москва, Россия)

Романко Ю.С., доктор медицинских наук, профессор, руководитель
научно-организационного отдела Медицинского радиологического научного
центра им. А.Ф. Цыба (Обнинск, Россия)

Странадко Е.Ф., доктор медицинских наук, профессор, руководитель
отделения лазерной онкологии и сосудистой терапии Государственного
научного центра лазерной медицины Минздрава России (Москва, Россия)

Якубовская Р.И., доктор биологических наук, профессор, руководитель
отделения модификаторов и протекторов противоопухолевой терапии
Московского научно-исследовательского онкологического института
им. П.А. Герцена (Москва, Россия)

Истомин Ю.П., доктор медицинских наук, профессор, заведующий
лабораторией фотодинамической терапии и гипертермии с группой
химиотерапии Республиканского научно-практического центра онкологии
и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова (Минск, Республика
Беларусь)

Bolotine L., профессор научно-исследовательского центра автоматизации
и управления Нанси (Нанси, Франция)

Douplik A., профессор Университета Райерсона (Торонто, Канада)

Steiner R., профессор, почетный директор Института лазерных технологий
в медицине и измерительной технике Университета Ульма (Ульм, Германия)

BIOMEDICAL PHOTONICS

FOUNDERS:

National Photodynamic Association
P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute

EDITOR-IN-CHIEF:

Filonenko E.V., Dr. Sci. (Med.), professor, head of the Centre of laser and photodynamic diagnosis and therapy of tumors in P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute (Moscow, Russia)

DEPUTY CHIEF EDITOR:

Grin M.A., Dr. Sci. (Chem.), professor, chief of department of Chemistry and technology of biological active substances named after Preobragenskiy N.A. in Moscow Technological University (Moscow, Russia)

Loschenov V.B., Dr. Sci. (Phys and Math), professor, chief of laboratory of laser biospectroscopy in the Natural Sciences Center of General Physics Institute of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD:

Kaplan M.A., Dr. Sci. (Med.), professor, chief of department of photodynamic diagnosis and therapy in A.F. Tsyb «Medical Radiological Research Center» (Obninsk, Russia)

Kaprin A.D., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), professor, general director of National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Lukyanets E.A., Dr. Sci. (Chem.), professor, chief of laboratory in State Research Center «Research Institute of Organic Intermediates and Dyes» (Moscow, Russia)

Mironov A.F., Dr. Sci. (Chem.), professor of department of Chemistry and technology of biological active substances named after Preobragenskiy N.A. in Moscow Technological University (Moscow, Russia)

Ponomarev G.V., Dr. Sci. (Chem.), professor, principal researcher in the V.N. Orekhovich Institute of Biomedical Chemistry (IBMC) of RAS (Moscow, Russia)

Romanko Yu.S., Dr. Sci. (Med.), professor, chief of scientific organizational in A.F. Tsyb «Medical Radiological Research Center» (Obninsk, Russia)

Stranadko E.F., Dr. Sci. (Med.), professor, chief of department of laser oncology and vascular therapy in State research centre of laser medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Yakubovskaya R.I., Dr. Sci. (Biol.), professor, chief of department of modifiers and protectors for cancer therapy in P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute (Moscow, Russia)

Istomin Yu.P., Dr. Sci. (Med.), professor, chief of laboratory of photodynamic therapy and hyperthermia with group of chemotherapy in N.N. Aleksandrov Republican Scientific and Practical Centre of Oncology and Radiology» (Minsk, Belarus)

Bolotine L., PhD, professor of Research Center for Automatic Control of Nancy (Nancy, France)

Douplik A., PhD, professor in Ryerson University (Toronto, Canada)

Steiner R., PhD, professor, the honorary director of Institute of Laser Technologies in Medicine and Metrology at Ulm University (Ulm, Germany)

BIOMEDICAL PHOTONICS –

research and practice, peer-reviewed, multidisciplinary journal.

The journal is issued 4 times per year.

The circulation – 1000 copies., on a quarterly basis.

The publisher «Agentstvo MORE».

The Address of Publisher:

Moscow, Khokhlovskiy lane., 9

Editorial staff:

Chief of the editorial staff	Ivanova-Radkevich V.I.
Science editor professor	Mamontov A.S.
Literary editor	Moiseeva R.N.
Translator	Urlova A.N.
Computer design	Krenea E.I.
Desktop publishing	Ivanova K.S.

The Address of Editorial Office:

Russia, Moscow, 2nd Botkinskiy proezd, 3

Tel. 8 (495) 945-86-60

www: PDT-journal.com

E-mail: PDT-journal@mail.ru

Corresponding to:

125284, Moscow, p/o box 13

Registration certificate ПИ № ФС 77-51995, issued on 29.11.2012 by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media of Russia

The subscription index

of «Rospechat» agency – 70249

The editorial staff is not responsible for the content of promotional material. Articles represent the authors' point of view, which may be not consistent with view of the journal's editorial board. Editorial Board admits for publication only the articles prepared in strict accordance with guidelines for authors. Whole or partial presentation of the material published in the Journal is acceptable only with written permission of the Editorial board.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Оценка состояния кровотока нижних конечностей у пациентов с сахарным диабетом методом флуоресцентной ангиографии в ближнем инфракрасном диапазоне

З.Н. Абдульвапова, П.В. Грачев, Е.В. Артемова, Г.Р. Галстян, О.Н. Бондаренко, А.М. Горбачева, К.Г. Линьков, В.Б. Лощенов 4

Фотодинамическая терапия базальноклеточного рака кожи с фотосенсибилизатором фотолон

Д.А. Церковский, А.Н. Мазуренко, Н.А. Петровская, Т.П. Артемьева 12

Флуоресцентная диагностика рака мочевого пузыря с препаратом гексасенс – результаты многоцентрового клинического исследования

Е.В. Филоненко, А.Д. Каприн, Б.Я. Алексеев, В.И. Иванова-Радкевич, Е.К. Словоходов, В.Л. Филинов, А.Н. Урлова 20

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Физические методы реабилитации онкологических больных после комбинированного лечения рака молочной железы

В.Э. Тишаклова, Е.В. Филоненко, В.И. Чиссов, Н.А. Ефименко, А.Н. Урлова 28

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Флуоресцентная диагностика при рецидиве рака мочевого пузыря

Р.В. Ульянов, А.Д. Каприн 38

ПРЕСС-РЕЛИЗ

Пресс-релиз III зимней школы. Тема 2017: «Фотодинамическая терапия в онкодерматологии, дерматологии и косметологии» 41

ORIGINAL ARTICLES

Near infrared imaging for angiography in diabetic patients with peripheral artery disease

Abdul'vapova Z.N., Grachev P.V., Artemova E.V., Galstyan G.R., Bondarenko O.N., Gorbacheva A.M., Lin'kov K.G., Loschenov V.B. 4

Photodynamic therapy with photosensitizer photolon for basal cell carcinoma

Tzerkovsky D.A., Mazurenko A.N., Petrovskaya N.A., Artemyeva T.P. 12

Fluorescence diagnosis of bladder cancer with agent hexasens - the results of multicenter trial

Filonenko E.V., Kaprin A.D., Alekseev B.Ya., Ivanova-Radkevich V.I., Slovkhodov E.K., Filinov V.L., Urlova A.N. 20

REVIEWS OF LITERATURE

Physical methods of rehabilitation in cancer patients after combined modality treatment for breast cancer

Tishakova V.E., Filonenko E.V., Chissov V.I., Efimenko N.A., Urlova A.N. 28

CASE REPORTS

Fluorescence diagnosis for recurrent bladder cancer

Ulyanov R.V., Kaprin A.D. 38

PRESS RELEASE

Press release about III winter school. The topic 2017: «Photodynamic therapy in oncodermatology, dermatology and cosmetology» 41

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ КРОВОТОКА НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ МЕТОДОМ ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ АНГИОГРАФИИ В БЛИЖНЕМ ИНФРАКРАСНОМ ДИАПАЗОНЕ

З.Н. Абдульвапова¹, П.В. Грачев², Е.В. Артемова¹, Г.Р. Галстян¹, О.Н. Бондаренко¹, А.М. Горбачева³, К.Г. Линьков², В.Б. Лощенов²

¹Эндокринологический научный центр, Москва, Россия

²Институт общей физики им А.М. Прохорова РАН, Москва, Россия

³Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Резюме

В работе представлены результаты оценки перфузии мягких тканей стопы у пациентов с сахарным диабетом и критической ишемией нижних конечностей с помощью метода флуоресцентной ангиографии (ФАГ) в ближнем инфракрасном диапазоне. В исследование были включены 4 пациента с сахарным диабетом и критической ишемией нижних конечностей. Всем пациентам была выполнена чрескожная транслюминальная баллонная ангиопластика артерий нижних конечностей. Для оценки перфузии тканей стопы при помощи метода флуоресцентной ангиографии были определены следующие параметры: T_{om} – время достижения максимальной интенсивности флуоресценции с момента внутривенного введения индоцианина зеленого; T_{im} – время наступления максимальной интенсивности флуоресценции с момента ее появления в зоне интереса; I_m – уровень максимальной интенсивности флуоресценции. Зоной интереса являлась кожа в околораневой зоне стопы. В результате были получены медианы параметров ФАГ в исследуемой области стопы: до операции – $T_{om} = 164$ с (от 148 до 181), $T_{im} = 48$ с (от 38 до 56), и после операции – $T_{om} = 80$ с (от 69 до 92), $T_{im} = 27$ с (от 20 до 39) ($p < 0,05$). В ходе исследования неблагоприятных реакций зафиксировано не было. Несмотря на небольшую выборку, удалось получить статистически значимую разницу указанных параметров у пациентов до и после операции. Необходимо проведение дальнейших проспективных исследований с расширением выборки пациентов.

Ключевые слова: сахарный диабет, заболевания периферических артерий, критическая ишемия нижних конечностей, эндоваскулярное лечение, ближний инфракрасный диапазон, флуоресцентная ангиография с индоцианином зеленым.

Контакты: Абдульвапова З.Н., e-mail: zera1987@mail.ru

Для цитирования: Абдульвапова З.Н., Грачев П.В., Артемова Е.В., Галстян Г.Р., Бондаренко О.Н., Горбачева А.М., Линьков К.Г., Лощенов В.Б. Оценка состояния кровотока нижних конечностей у пациентов с сахарным диабетом методом флуоресцентной ангиографии в ближнем инфракрасном диапазоне // *Biomedical Photonics*. – 2017. – Т. 6, № 1. – С. 4-11.

NEAR INFRARED IMAGING FOR ANGIOGRAPHY IN DIABETIC PATIENTS WITH PERIPHERAL ARTERY DISEASE

Abdul`vapova Z.N.¹, Grachev P.V.², Artemova E.V.¹, Galstyan G.R.¹, Bondarenko O.N.¹, Gorbacheva A.M.³, Lin`kov K.G.², Loschenov V.B.²

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²General Physics Institute of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

³Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Abstract

The results of evaluation of the soft tissue perfusion of the foot in patients with diabetes and critical lower limb ischemia (CLI) via fluorescence angiography (FAG) in the near-infrared range are represented in the article. The study included 4 diabetic patients with CLI. All patients underwent lower-limb balloon percutaneous transluminal angioplasty. To evaluate the soft tissue perfusion of the foot via FAG the following parameters have been used: T_{om} - time to reach maximum for fluorescence intensity after intravenous administration of Indocyanine green; T_{im} - time of onset of maximum fluorescence intensity after its appearance in the area of interest; I_m - the level of the maximum fluorescence intensity. The region of interest was the skin around the wound of the foot. The median FAG parameters in the region of interest on the foot were as follows: prior to surgery $T_{om} = 164$ sec (148–181), $T_{im} = 48$ sec (38–56); after surgery: $T_{om} = 80$ sec (69–92); $T_{im} = 27$ sec (20–39); ($p < 0,05$). No adverse reactions were registered in the study. Despite the small sample we were able to achieve statistical significance in the difference between the parameters prior to and after surgery. Further prospective studies with extended samples of patients are needed.

Keywords: diabetes, peripheral arterial disease, critical limb ischemia, endovascular treatment, near infrared imaging, indocyanine green angiography

Contacts: Abdulvapova Z.N., e-mail: zera1987@mail.ru

For citations: Abdulvapova Z.N., Grachev P.V., Artemova E.V., Galstyan G.R., Bondarenko O.N., Gorbacheva A.M., Lin`kov K.G., Loschenov V.B. Near infrared imaging for angiography in diabetic patients with peripheral artery disease, *Biomedical Photonics*, 2017, T. 6, No. 1, pp. 4-11 (in Russian).

Введение

Современные критерии диагностики заболеваний артерий нижних конечностей у пациентов с сахарным диабетом базируются на данных комплексной клинической оценки симптомов и признаков заболевания, а также объективного инструментального обследования. Однако стандартные неинвазивные методы диагностики тяжести ишемии у пациентов с сахарным диабетом и заболеваниями артерий нижних конечностей имеют ряд существенных ограничений ввиду специфического поражения артериального русла у данной категории пациентов [1,2]. На проведение и интерпретацию стандартных неинвазивных диагностических тестов влияют тяжелая дистальная диабетическая полинейропатия, сопутствующий медиакальциноз артерий

стоянии 1-2 см от края раневого дефекта. Всем пациентам было проведено ультразвуковое дуплексное сканирование артерий (УЗДС) нижних конечностей для оценки уровня и степени окклюзирующих поражений, (ультразвуковая система Voluson 730° Expert (GE Medical Systems Kretztechnik GmbH&Co OHG, Австрия)).

Оценку тканевой перфузии методом флуоресцентной ангиографии (ФАГ) проводили на оборудовании компании ЗАО «БИОСПЕК» (Россия), включающем диодный лазер с длиной волны 785 нм (ближний инфракрасный диапазон), источник белого света, камеру с объективом и набором фильтров, системный блок со специальным программным обеспечением и монитор (рис. 1).



Рис. 1. Устройство для проведения флуоресцентной ангиографии:

- а – диодный лазер с длиной волны 785 нм;
- б – камера с объективом и набором фильтров;
- в – источник белого света

Fig. 1. Fluorescence angiography system:

- a – diode laser 785 nm;
- b – camera with lenses and filter set;
- v – white light source

дистального русла, трофические язвы, а также отек и инфекционное воспаление мягких тканей. Применение метода флуоресценции в ближнем инфракрасном диапазоне представляет собой перспективное направление для оценки перфузии мягких тканей стопы у пациентов с сахарным диабетом.

Материал и методы

Исследование было проведено в отделении диабетической стопы ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России. В исследование были включены 4 пациента с сахарным диабетом и заболеваниями артерий нижних конечностей на стадии критической ишемии нижних конечностей. У всех обследованных диагноз критической ишемии нижних конечностей был установлен согласно критериям IWGDF, 2015 [3]. Для оценки степени ишемии нижних конечностей была проведена транскутанная оксиметрия с применением транскутанного монитора TCM 400 (Radiometer, Дания). Датчик накладывали на рас-

Для проведения ФАГ в ближнем инфракрасном диапазоне был использован флуорофор индоцианин зеленый, который после внутривенного введения быстро связывается с белками плазмы, захватывается гепатоцитами и секретируется в желчь. Нормальный биологический период полувыведения 2,5-3,0 мин [4].

Для определения оптимального набора фильтров для возбуждения и регистрации параметров ФАГ на базе лаборатории лазерной биоспектроскопии Института общей физики им А.М. Прохорова РАН на лазерной электронно-спектральной установке ЛЭСА-01-Биоспек (ЗАО «БИОСПЕК», Россия) были проведены анализ спектров поглощения индоцианина зеленого и измерение спектров флуоресценции растворов индоцианина зеленого в различных концентрациях. Концентрационную серию растворов индоцианина зеленого (0,01; 0,025; 0,05; 0,1; 0,25; 0,5 мг/л) готовили в сыворотке крови крупного рогатого скота (Biosera, Франция). Принцип получения флуоресцентного изображения показан на рис. 2.

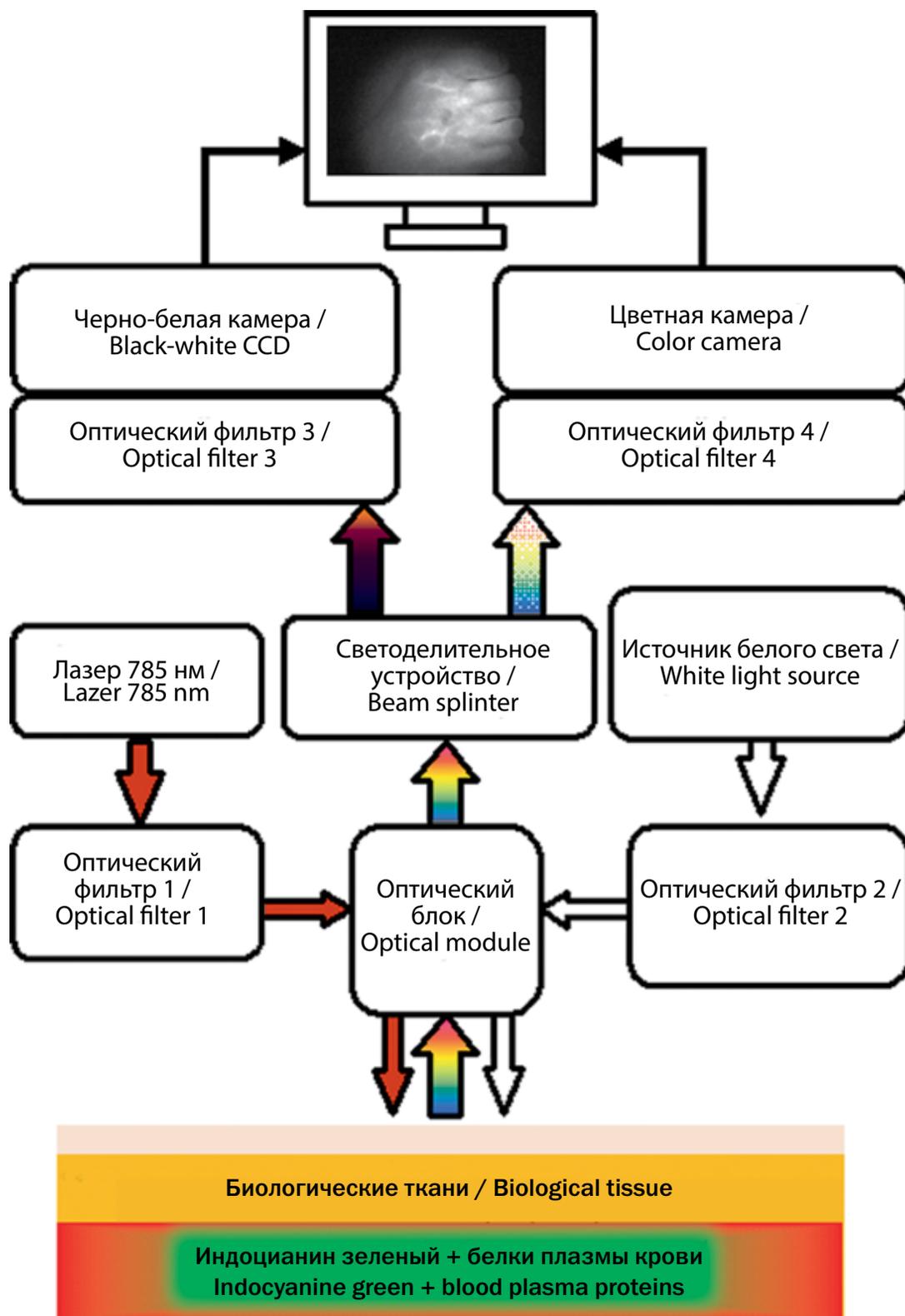


Рис. 2. Принцип работы флуоресцентного ангиографа
Fig. 2. The operating principle of fluorescence angiograph

Излучение от диодного лазера с длиной волны 785 нм, проходя через интерференционный фильтр 1 и оптический блок, поступает в биологические ткани. В кровеносных сосудах тканей индоцианин зеленый поглощает лазерное излучение с последующим испусканием квантов света, в результате чего возникает флуоресценция. Рассеянное лазерное и флуоресцентное излучения попадают обратно в оптический блок, в котором проходят через светоделительное устройство и систему интерференционных фильтров. В результате происходит регистрация флуоресцентного излучения черно-белой камерой, а рассеянного света – цветной камерой. В режиме реального времени на экране монитора выводится изображение цветной камеры, дополненное флуоресцентным изображением. Специальное программное обеспечение позволяет записывать дополненный видеосигнал и впоследствии обрабатывать его с целью получения значений параметров ФАГ.

На рис. 3 приведена зависимость интенсивности флуоресцентного излучения в околораневой поверхности кожи пациента на стопе от времени [6]. С целью оценки перфузии в исследуемой области был проведен анализ следующих параметров ФАГ: T_{om} – время достижения максимальной интенсивности флуоресценции с момента внутривенного введения (T_0) флуорофора; T_{im} – время достижения максимальной интенсивности флуоресценции с момента ее появления (T_I); I_{max} – уровень максимальной интенсивности флуоресценции.

Исследуемым объектом служила околораневая поверхность кожи пациента на стопе: раневой дефект с поражением кожи и подкожной клетчатки, без признаков инфекции, размером 10x10 мм (рис. 4).

В исследование оценки состояния кровотока нижних конечностей были включены 4 пациента

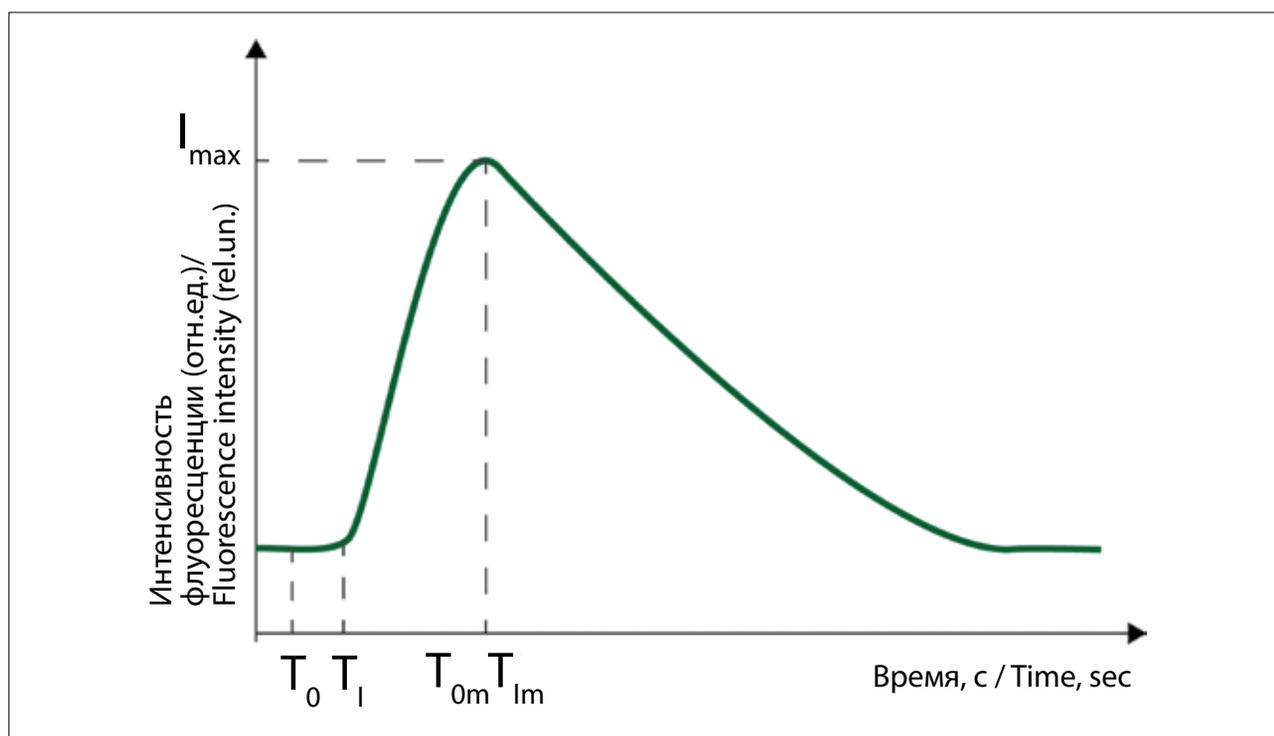


Рис. 3. Кинетика изменения интенсивности флуоресценции индоцианина зеленого в околораневой поверхности кожи пациента на стопе: T_{om} – время достижения максимальной интенсивности (I_{max}) с момента внутривенного введения (T_0) флуорофора; T_{im} – время наступления максимальной интенсивности с момента появления флуорофора в зоне интереса T_I
Fig. 3. Kinetics of Indocyanine green fluorescence intensity in the skin around the wound on the foot: T_{om} – time to reach maximum for fluorescence intensity (I_{max}) from the time of intravenous administration (T_0) of fluorophore; T_{im} – time of onset of maximum fluorescence intensity after its appearance in the area of interest T_I

Подобная система для получения и представления дополненного видеосигнала уже была успешно опробована у пациентов с опухолями головного и спинного мозга (фотосенсибилизатор – протопорфирин IX, индуцированный введением 5-аминолевулиновой кислоты) [5].

(3 мужчины и 1 женщина) с сахарным диабетом 2 типа и критической ишемией нижних конечностей. Средний возраст пациентов составил 63 ± 10 лет. Длительность течения сахарного диабета в среднем составила 15,9 (от 8 до 25,8) лет. Уровень гликированного гемоглобина составил $8,25 \pm 1,49\%$. 2 пациентам про-

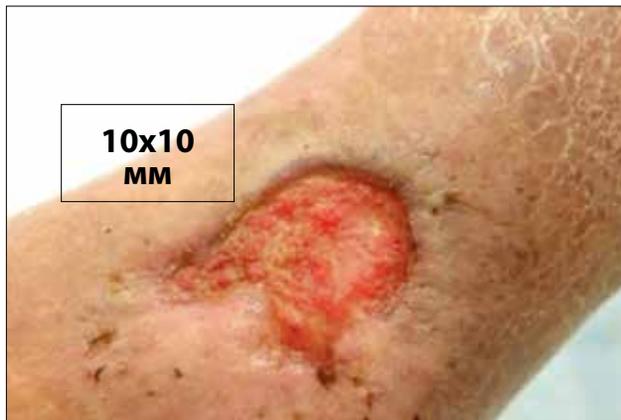


Рис. 4. Исследуемая область для проведения флуоресцентной ангиографии: околораневая поверхность кожи размером 10x10 мм

Fig. 4. Region of interest for fluorescence angiography: skin surface around the wound 10x10 mm in size

водили терапию пероральными сахароснижающими препаратами, 2 – инсулинотерапию.

Макрососудистые осложнения сахарного диабета были диагностированы и в других артериальных бассейнах: у 2 пациентов была выявлена ишемическая болезнь сердца, у 1 – инфаркт миокарда в анамнезе.

Также была проведена оценка микрососудистых осложнений сахарного диабета. Хроническая болезнь почек со снижением фильтрационной способности почек до 60 мл/мин диагностирована у 3 пациентов, менее 60 мл/мин – у 1 пациента. Тяжелые осложнения на глазном дне в виде пролиферативной стадии диабетической ретинопатии выявлены у 1 пациента.

Из сопутствующих заболеваний были выявлены артериальная гипертензия – у всех пациентов, и повышенный уровень липопротеинов низкой плотности более 2 ммоль/л – у 3 больных. Курение в анамнезе зарегистрировано у 2 человек.

По данным УЗДС у всех пациентов выявлены гемодинамически незначимые стенозы артерий аортоподвздошного, бедренно-подколенного сегментов и гемодинамически значимые стенозы и окклюзии артерий голени и стопы.

Статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием пакета прикладных программ STATISTICA (StatSoft Inc. США, версия 7.0). Для анализа вида распределения количественных непрерывных показателей применяли критерий Колмогорова-Смирнова. Учитывая небольшие объемы выборок и распределения, отличающиеся от нормального, были использованы непараметрические методы анализа данных. Количественные непрерывные величины при ненормальном распределении оценивали методом непараметрической статистики с помощью критерия Уилкоксона. Критический уровень значимости для проверки статистических гипотез при сравнении двух групп принимали $p=0,05$.

Качественные переменные выражали в абсолютных и относительных частотах, количественные – методами описательной статистики с указанием медианы с 1-ым и 3-им квартилями при ненормальном типе распределения.

Результаты

На рис. 5 изображены полученные спектры флуоресценции индоцианина зеленого в концентрациях 0,01; 0,025; 0,05; 0,1; 0,25; 0,5 мг/л в сыворотке крови крупного рогатого скота. Возбуждение флуоресценции индоцианина зеленого осуществляли с помощью диодного лазерного источника с длиной волны 785 нм. При этом максимум интенсивности флуоресценции наблюдали в области 810-820 нм. При увеличении концентрации индоцианина зеленого произошло увеличение интенсивности флуоресценции.

В дальнейшее исследование были включены 4 пациента с сахарным диабетом 2 типа и критической ишемией нижних конечностей. По данным УЗДС у всех пациентов были выявлены гемодинамически значимые стенозы и окклюзии артерий голени. Всем пациентам с целью восстановления кровотока была проведена реваскуляризация артерий нижних конечностей – чрескожная транслюминальная баллонная ангиопластика (ЧТБА) с положительным эффектом во всех случаях.

Медиана транскутанного напряжения кислорода околораневой поверхности кожи стопы в дооперационный период составила 13 (от 6 до 24) мм рт. ст.; в послеоперационный период – 35 (от 25 до 42) мм рт. ст. Знаковый критерий Уилкоксона составил $p<0,000002$.

Медианы параметров ФАГ в исследуемой области стопы составили: до операции – $T_{om} = 164$ с (от 148 до 181), $T_{im} = 48$ с (от 38 до 56) и после операции – $T_{om} = 80$ с (от 69 до 92), $T_{im} = 27$ с (от 20 до 39) ($p<0,05$).

В ходе исследования неблагоприятных реакций зафиксировано не было.

Клинический случай

В исследовании участвовал пациент К., 60 лет с сахарным диабетом 2 типа длительностью более 10 лет. Жалобы при поступлении – на наличие раневого дефекта в пяточной области, боли в пяточной области, в том числе в покое, беспокоящие в течение 6 мес. Пациент принимал многокомпонентную терапию: инсулинотерапию, гипотензивную, гиполипидемическую и антиагрегантную терапию. На фоне лечения показатели анализов крови и мочи находились в пределах возрастной нормы. Локальный статус: кожа стопы атрофична, отека и гиперемии нет. На подошвенной поверхности пяточной области левой стопы диагностирован язвенный дефект размерами 7x7 мм, глубиной 1 см, в дне раны – некротические ткани. По результатам УЗДС артерий правой нижней конечности: диффузные критические стенозы передней и задней большеберцовых артерий, окклюзия малоберцовой артерии; транс-

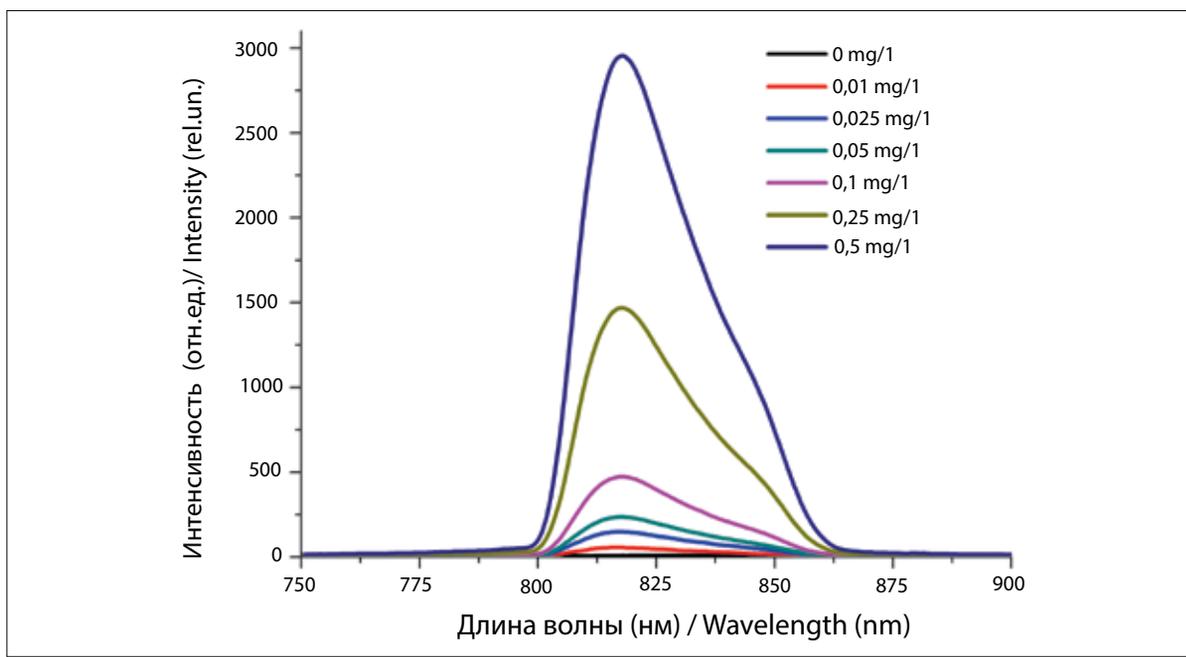


Рис. 5. Пяточная область пациента К. (выделена зона анализируемых параметров флуоресцентной ангиографии):
а – до чрескожной транслюминальной баллонной ангиопластики нижней конечности;
б – на 4-ый день после чрескожной транслюминальной баллонной ангиопластики нижней конечности
Fig. 5. Calcaneal region of patient K. (a region of analyzed parameters for fluorescence angiography is marked):
а – before lower-limb balloon percutaneous transluminal angioplasty;
б – 4 days lower-limb balloon percutaneous transluminal angioplasty

кутанное напряжение кислорода окolorаневой зоны пяточной области – 24 мм рт. ст. Пациенту проведено комплексное лечение, включающее ЧТБА берцовых артерий правой нижней конечности, хирургическую обработку раневого дефекта, системную антибактериальную и местную терапию с применением растворов

антисептиков, а также разгрузку нижней конечности с использованием кресла-коляски.

В периоперационный период эндоваскулярного вмешательства на артериях нижней конечности пациенту была проведена ФАГ с оценкой количественных показателей (рис. 6, табл.)

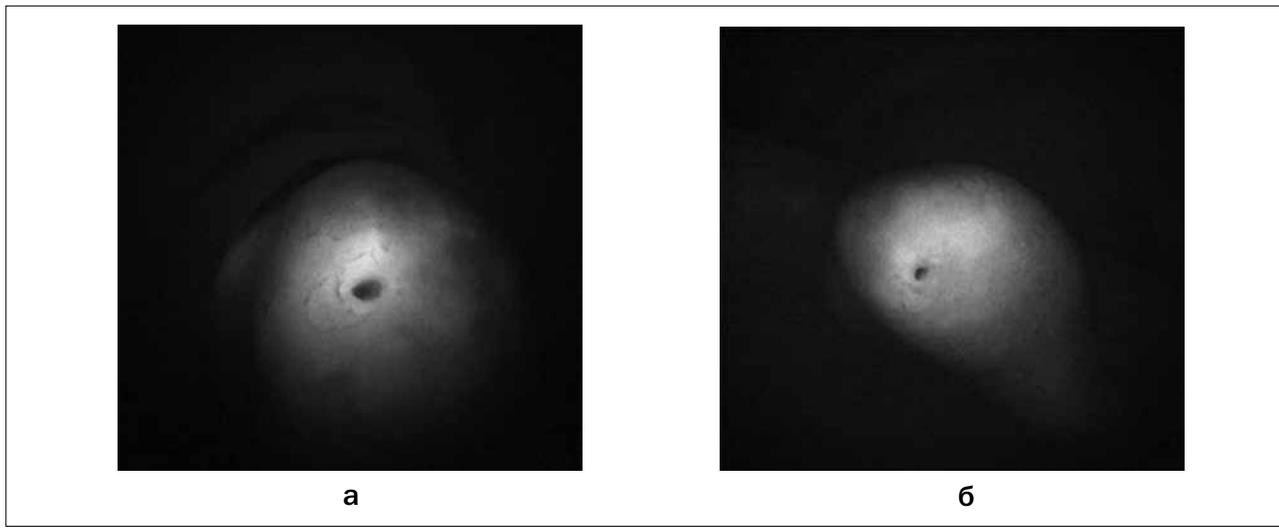


Рис. 6. Пяточная область пациента К. (выделена зона анализируемых параметров флуоресцентной ангиографии):
а – до чрескожной транслюминальной баллонной ангиопластики нижней конечности;
б – на 4-ый день после чрескожной транслюминальной баллонной ангиопластики нижней конечности
Fig. 6. Calcaneal region of patient K. (a region of analyzed parameters for fluorescence angiography is marked):
а – before lower-limb balloon percutaneous transluminal angioplasty;
б – 4 days lower-limb balloon percutaneous transluminal angioplasty

Таблица

Параметры флуоресцентной ангиографии у пациента К. до и после чрескожной транслюминальной баллонной ангиопластики артерий нижней конечности

Table

Patient K. Fluorescence angiography parameters before and after lower-limb balloon percutaneous transluminal angioplasty

Параметры флуоресцентной ангиографии Fluorescence angiography parameters	До чрескожной транслюминальной баллонной ангиопластики Before percutaneous transluminal balloon angioplasty	После чрескожной транслюминальной баллонной ангиопластики After percutaneous transluminal balloon angioplasty
T_{0m} (с)	164	80
T_{0m} (sec)		
T_l (с)	112	53
T_l (sec)		
T_{lm} (с)	48	27
T_{lm} (sec)		
I_m (отн.ед.)	161	149
I_m (rel. un.)		

По результатам оценки временных параметров ФАГ (T_{0m} , T_l , T_{lm}) после ЧТБА отмечено сокращение сроков достижения пика максимальной интенсивности вдвое, что коррелировало с положительным исходом ЧТБА – восстановлением кровотока по берцовым артериям, а также увеличением уровня транскутанного напряжения кислорода в околораневой зоне (52 мм рт. ст.). Разницы в уровне максимальной интенсивности отмечено не было.

Обсуждение

Стертая клиническая симптоматика ишемии нижних конечностей у пациентов с сахарным диабетом и заболеваниями артерий нижних конечностей диктует необходимость инструментальной оценки состояния кровотока нижних конечностей. Целью диагностического обследования является проведение скрининга заболеваний артерий нижних конечностей, оценка степени прогрессирования заболевания и тяжести ишемии нижних конечностей, определение уровня и протяженности поражения артерий нижних конечностей, а также оценка результатов проводимой терапии. Однако ввиду специфического течения заболеваний артерий нижних конечностей у пациентов с сахарным диабетом и наличием трофических поражений тканей стопы проведение стандартных методов диагностики может быть ограничено, а интерпретация результатов исследований затруднительна. Оценка лодыжечно-плечевого индекса, пальце-плечевого индекса невозможно при

наличии раневого дефекта в области наложения манжетки или при отсутствии пальца стопы; в случае полной окклюзии исследуемой артерии или развития медиакальциноза результаты исследования неинформативны. Транскутанная оксиметрия является золотым стандартом оценки тканевой перфузии, однако при наличии отека и инфекционного воспаления мягких тканей стопы результаты исследования могут быть ложными.

Флуоресцентная ангиография с использованием индоцианина зеленого длительно используется в различных областях медицины [7]. В недавние годы появились работы по оценке ишемии нижних конечностей у пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей, где показаны обнадеживающие результаты применения ФАГ в данной области [8-11].

В данной статье показаны результаты пилотной работы, целью которой являлось определение параметров флуоресцентной ангиографии с использованием флуорофора индоцианина зеленого для оценки перфузии мягких тканей стопы у пациентов с сахарным диабетом и заболеванием артерий нижних конечностей. Определенные параметры: время достижения максимальной интенсивности с момента внутривенного введения (T_0) флуорофора – T_{0m} , время появления флуорофора в зоне интереса – T_l , время наступления максимальной интенсивности с момента появления флуорофора в зоне интереса – T_{lm} , можно считать надежными критериями ФАГ, позволяющими оценить состояние регионарного кро-

вотока в зоне интереса. Несмотря на небольшую выборку, удалось получить статистически значимую разницу указанных параметров у пациентов при их измерении до и после операции. ФАГ позволяет не только оценить количественные параметры кровотока, но также дать визуальную оценку распределения флуорофора в тканях.

Заключение

ФАГ в ближнем инфракрасном диапазоне позволяет количественно оценить параметры перфузии мягких тканей стопы. Несмотря на небольшую выборку, удалось получить статистически значимую разницу указанных параметров у пациентов до и после операции.

Для оценки диагностической ценности данного метода необходимо проведение дальнейших проспективных исследований с расширением выборки пациентов. Кроме того, представляет интерес определение клинической значимости ФАГ с индоцианином зеленым в алгоритме диагностики заболеваний артерий нижних конечностей у пациентов с сахарным диабетом и трофическими язвами нижних конечностей.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации соглашение о предоставлении субсидии № 14.616.21.0064 от 18.11.2015 (RFMEFI61615X0064).

ЛИТЕРАТУРА

1. Jörneskog G. Why critical limb ischemia criteria are not applicable to diabetic foot and what the consequences are // *Scandinavian Journal of Surgery*. – 2012. – Vol. 101, No. 2. – P. 114-118.
2. Бондаренко О.Н., Аюбова Н.Л., Галстян Г.Р., Дедов И.И. Транскutánная оксиметрия в динамическом наблюдении за пациентами с сахарным диабетом и критической ишемией нижних конечностей // *Сахарный диабет*. – 2013. – № 1. – С. 33-42.
3. Hinchliffe R.J., W. Brownrigg J.R., Apelqvist J., et al. IWGDF Guidance on the diagnosis, prognosis and management of peripheral artery disease in patients with foot ulcers in diabetes. Available at: http://www.iwgdf.org/files/2015/website_pad.pdf.
4. INDOCYANINE GREEN Instruction for use. Available at: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=b3d23a29-6413-4fe0-96ec-858d15659aa2&type=display>.
5. Loschenov M.V., Borodkin A.V., Golbin D.A., et al. Dual channel video fluorescence diagnostic system for intraoperative navigation during protoporphyrin IX photosensitized malignant tumor resection in central neural system // *Photon Lasers Med*. – 2016. – Vol. 5(4). – P. 320-321.
6. Abdulpapova Z.N., Grachev P.V., Galstyan G.R., Bondarenko O.N. Near-infrared imaging for angiography in diabetic foot // *Photon Lasers Med*. – 2016. – Vol. 5(4). – P. 305-306.
7. Alander J.T., Villet O.M., Pättilä T., et al. Review of Indocyanine Green Imaging in Surgery / Fluorescence Imaging for Surgeons. – Springer International Publishing, 2015. – P. 35-53.
8. Sowa M.G., Kuo W., Ko A.T., Armstrong D.G. Review of near-infrared methods for wound assessment // *J. Biomed. Opt.* – Vol. 21(9). – 091304. doi: 10.1117/1.JBO.21.9.091304
9. Braun J.D., Trinidad-Hernandez M., Perry D., et al. Early quantitative evaluation of indocyanine green angiography in patients with critical limb ischemia // *Journal of vascular surgery*. – 2013. – Vol. 57, No. 5. – P. 1213-1218.
10. Igari K., Kudo T., Toyofuku T. Quantitative evaluation of the outcomes of revascularization procedures for peripheral arterial disease using indocyanine green angiography // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. – 2013. – Vol. 46, No. 4. – P. 460-465.
11. Benitez E., Sumpio B.J., Chin J., Sumpio B.E. Contemporary assessment of foot perfusion in patients with critical limb ischemia // *Seminars in vascular surgery*. – 2014. – Vol. 27(1). – P. 3-15.

REFERENCES

1. Jörneskog G. Why critical limb ischemia criteria are not applicable to diabetic foot and what the consequences are, *Scandinavian Journal of Surgery*, 2012, Vol. 101, No. 2, pp. 114-118.
2. Bondarenko O.N., Ayubova N.L., Galstyan G.R., Dedov I.I. Transcutaneous oximetry in the follow-up for patients with diabetes and critical lower limb ischemia, *Sakharnyi diabet*, 2013, No. 1, pp. 33-42.
3. Hinchliffe R.J., W. Brownrigg J.R., Apelqvist J., Boyko E.J., Fitridge R., Mills J.L., Reekers J., Shearman C.P., Zierler R.E., Schaper N.C. IWGDF Guidance on the diagnosis, prognosis and management of peripheral artery disease in patients with foot ulcers in diabetes. Available at: http://www.iwgdf.org/files/2015/website_pad.pdf.
4. INDOCYANINE GREEN Instruction for use. Available at: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=b3d23a29-6413-4fe0-96ec-858d15659aa2&type=display>.
5. Loschenov M.V., Borodkin A.V., Golbin D.A., Goryaynov S.A., Zelenkov P.V., Potapov A.A. Dual channel video fluorescence diagnostic system for intraoperative navigation during protoporphyrin IX photosensitized malignant tumor resection in central neural system, *Photon Lasers Med*, 2016, Vol. 5(4), pp. 320-321.
6. Abdulpapova Z.N., Grachev P.V., Galstyan G.R., Bondarenko O.N. Near-infrared imaging for angiography in diabetic foot, *Photon Lasers Med*, 2016, Vol. 5(4), pp. 305-306.
7. Alander J.T., Villet O.M., Pättilä T., Kaartinen I., Laakso A., Spillmann T., Tuchin V.V., Venermo M., Väliuso P. Review of Indocyanine Green Imaging in Surgery. In: Fluorescence Imaging for Surgeons. Springer International Publ., 2015, pp. 35-53.
8. Sowa M.G., Kuo W., Ko A.T., Armstrong D.G. Review of near-infrared methods for wound assessment, *J. Biomed. Opt.*, Vol. 21(9). doi: 10.1117/1.JBO.21.9.091304
9. Braun J.D., Trinidad-Hernandez M., Perry D., Armstrong D.G., Mills J.L. Sr. Early quantitative evaluation of indocyanine green angiography in patients with critical limb ischemia, *Journal of vascular surgery*, 2013, Vol. 57, No. 5, pp. 1213-1218.
10. Igari K., Kudo T., Toyofuku T. Quantitative evaluation of the outcomes of revascularization procedures for peripheral arterial disease using indocyanine green angiography, *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 2013, Vol. 46, No. 4, pp. 460-465.
11. Benitez E., Sumpio B.J., Chin J., Sumpio B.E. Contemporary assessment of foot perfusion in patients with critical limb ischemia, *Seminars in vascular surgery*, 2014, Vol. 27(1), pp. 3-15.

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ БАЗАЛЬНОКЛЕТОЧНОГО РАКА КОЖИ С ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОМ ФОТОЛОН

Д.А. Церковский, А.Н. Мазуренко, Н.А. Петровская, Т.П. Артемьева

Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, Лесной, Республика Беларусь

Резюме

В представленной статье нами продемонстрированы непосредственные и отдаленные результаты лечения 130 пациентов со 156 очагами базальноклеточного рака кожи I стадии (T1N0M0) методом фотодинамической терапии с фотосенсибилизатором фотолон на основе хлорина e₆. Сеанс фотодинамической терапии осуществляли через 2,5-3 ч после внутривенного введения фотолон в дозах 2-2,5 мг/кг с использованием полупроводникового лазера ($\lambda=660\pm 5$ нм, плотность мощности лазерного излучения – от 0,1 до 0,52 Вт/см², плотность энергии – от 50 до 300 Дж/см²). Частота полных регрессий опухолей у пациентов с первичной формой составила 90,9%; с рецидивной формой – 88,9%. В сроки наблюдения от 3 до 76 мес локальный рецидив опухоли выявлен у 6,9% пациентов. У пациентов, которые соблюдали световой режим в течение 2-3 сут после введения фотолон, избегая воздействия прямого солнечного света, не отмечено проявлений фототоксичности. У 10 пациентов при несоблюдении светового режима развивались легкая гиперемия, зуд и жжение подвергшихся воздействию солнечным светом участков кожи, самостоятельно проходящие в течение нескольких часов. Косметические результаты фотодинамической терапии с фотолоном превосходят соответствующие при традиционных методах лечения данной патологии.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, фотосенсибилизатор, фотолон, базальноклеточный рак кожи.

Контакты: Церковский Д.А., e-mail: tzerkovsky@mail.ru

Для цитирования: Церковский Д.А., Мазуренко А.Н., Петровская Н.А., Артемьева Т.П. Фотодинамическая терапия базальноклеточного рака кожи с фотосенсибилизатором фотолон // *Biomedical Photonics*. – 2017. – Т. 6, № 1. – С. 12-19.

PHOTODYNAMIC THERAPY WITH PHOTOSENSITIZER PHOTOLON FOR BASAL CELL CARCINOMA

Tzerkovsky D.A., Mazurenko A.N., Petrovskaya N.A., Artemyeva T.P.

N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Lesnoy, Republic of Belarus

Abstract

The short-term and long-term outcomes of treatment in 130 patients with basal cell carcinoma (T1N0M0, I stage) using photodynamic therapy with photosensitizer photolon based on chlorine e₆ are represented in the article. The session of photodynamic therapy was performed 2.5-3 h after intravenous injection of photolon at dose of 2-2.5 mg/kg using semiconductor laser ($\lambda=660\pm 5$ nm, laser power density — from 0.1 to 0.52 W/cm², light dose — from 50 to 300 J/cm²). Complete regression of primary and recurrent carcinomas was observed in 90.9% and 88.9% of patients, respectively. For follow-up period of 3 to 76 months the local recurrence of the tumor was in detected in 6.9% of cases. Patients, who followed the light regimen for 2-3 days after photolon administration avoiding direct sun light exposure, had no manifestation of phototoxicity. Ten patients who failed to follow the light regimen had mild hyperemia, itching and burning in the exposed skin area self-limiting in several hours. Cosmetic results of photodynamic therapy with photolon are superior to those for traditional treatment methods for this disease.

Key words: photodynamic therapy, photosensitizer, photolon, basalcell carcinoma.

Contacts: Tzerkovsky D.A., e-mail: tzerkovsky@mail.ru

For citations: Tzerkovsky D.A., Mazurenko A.N., Petrovskaya N.A., Artemyeva T.P. Photodynamic therapy with photosensitizer photolon for basal cell carcinoma, *Biomedical Photonics*, 2017, T. 6, No. 1, pp. 12-19 (in Russian).

Введение

Базальноклеточный рак кожи (БКРК) относится к числу наиболее распространённых опухолей человека, составляя до 77% всех эпителиальных новообразований кожи. В последние годы в большинстве стран мира отмечается неуклонный рост заболеваемости данной патологией [1-3].

По одной из клинических классификаций БКРК подразделяют на поверхностную, опухолевидную, язвенно-узелковую и склеродермоподобную формы. Чаще всего встречается поверхностная форма БКРК, представляющая собой один или несколько сливающихся шелушащихся безболезненных узелков белого или желтого цвета. При опухолевидной форме на-

блюдают одиночный розовый узел с бугристой поверхностью и телеангиоэктазиями на поверхности, нередко с изъязвлением, контактно кровоточащий. Язвенно-узелковая форма представляет собой опухлевидное образование на массивном основании с кратерообразным изъязвлением в центре, спаянное с подлежащими тканями и окруженное полупрозрачным валиком. К склеродермоподобной форме относят опухоли в виде рубцово-атрофических изменений участков кожи с перламутровыми папулами по периферии. Данная форма характеризуется быстрым бессимптомным ростом и высокой вероятностью развития рецидива после лечения [4].

Основными методами лечения БКРК являются: хирургический, электрокоагуляция и лучевая терапия. Реже применяют криодеструкцию, лазерную терапию, аппликацию 5-фторурацила или 30%-ой проспириновой мази, системную химиотерапию.

Все перечисленные методы, наряду с положительными сторонами, имеют существенные недостатки [5]. Так, при местно-деструктивном росте опухоли требуется выполнение обширных резекций с последующим реконструктивно-пластическим замещением, что достаточно часто связано с последующим развитием косметических дефектов. Среди недостатков электрокоагуляции можно отметить отсутствие гистологического контроля полноты воздействия, возможность формирования грубых гипертрофических рубцов и зон гипопигментации. Недостатком лучевой терапии являются побочные кожные реакции, такие как острый и хронический лучевой дерматит, дистрофия кожи, изменения пигментации, появление эритематозных полей (проявления пойкилодермии), что ухудшает косметические результаты. Для системной химиотерапии с использованием в схемах лечения цисплатина, доксорубин, метотрексат и ряда других препаратов характерны недостаточная эффективность и высокий риск возникновения токсических реакций. Криодеструкция также сопровождается развитием выраженных косметических дефектов, требующих впоследствии пластической коррекции [1].

Частота рецидивов БКРК после хирургического иссечения составляет 4,7-35,9% [6-8]. Использование близкофокусной и контактной рентгенотерапии также не всегда позволяет достичь стойкого и длительного эффекта. По данным В.А. Молочкова и соавт., в 25-30% случаев у пациентов с такой локализацией опухоли в случае применения лучевой терапии в последующем диагностируются рецидивы БКРК [5].

R.I. Ceilley сообщил о частоте развития рецидивов БКРК после лучевой терапии в 9,6% случаев. Согласно данным С.S. Nayak и соавт., этот показатель может достигать 48% [9,10].

При использовании криодеструкции рецидивы БКРК составляют 4-22% [11], при лазерной деструк-

ции – 1,1-15% [12], при электрокоагуляции – 10-20,6% [13,14] и при местной химиотерапии 10-25% [15].

Наряду с радикальностью удаления опухоли немаловажными критериями эффективности лечения являются достижение приемлемого функционального и косметического эффектов и минимизация риска развития возможных осложнений [4].

Сегодня актуальным является поиск новых эффективных методов лечения БКРК, обладающих высокой эффективностью, минимальным количеством побочных реакций и осложнений, хорошим косметическим эффектом.

Одним из таких методов, подтвердившим свою эффективность и безопасность использования в клинических условиях, является фотодинамическая терапия (ФДТ).

Действие ФДТ включает прямое цитотоксическое действие на опухоль, приводящее к некрозу и апоптозу опухолевой клетки, и повреждение микрососудистого русла опухоли вследствие развивающихся сосудистого стаза, тромбоза и кровоизлияний, приводящих к ее гипоксии и последующей гибели [16-18].

Показаниями для проведения ФДТ БКРК в нашем центре служат наличие опухолей, резистентных к стандартным методам лечения, располагающихся в труднодоступных для воздействия местах (ушная раковина, область носа, веки), высокий риск осложнений у пожилых и соматически ослабленных пациентов, отказ от других методов лечения, а также в качестве компонента паллиативной терапии.

В настоящее время для ФДТ злокачественных новообразований поверхностной локализации применяют различные ФС, разделенные на три широких семейства [19-23]:

- 1) ФС на основе порфирина (фотофрин I/II, 5-аминолевулиновая кислота, фотогем, вертепорфин);
- 2) ФС на основе хлорофилла и его производных (хлорин e_6 и его производные (фотолон, фоскан, фотодитазин, радахлорин и др.);
- 3) красители (металлокомплексы азопорфина – фталоцианин, нафталоцианин, фотосенс и др.).

В РФ и Европе накоплен значительный опыт использования ФДТ с гематопорфириновыми, фталоцианиновыми и хлориновыми производными в лечении БКРК различных стадий. Существенными недостатками использования гематопорфиринов и фталоцианинов являются ограниченная глубина проникновения лазерного излучения (3-8 мм в зависимости от длины волны), длительный период кожной фототоксичности (для синтетических производных), высокая стоимость препаратов.

Особый интерес представляют препараты на основе производных хлорина e_6 , обладающие низкой темновой токсичностью и высокой скоростью выведения из организма [24-26]. Сегодня в РНПЦ онколо-

гии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова применяется ФС на основе хлорина e_6 – фотолон (РУП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь) для лечения различных опухолей наружной локализации, предраковых заболеваний шейки матки и вульвы, поверхностного и инвазивного рака мочевого пузыря, меланомы хориоидеи и др.

Выгодными преимуществами использования фотолон являются высокая противоопухолевая эффективность и незначительный период кожной фототоксичности. Согласно нашим данным, полученным методом флуоресцентной спектроскопии на оптоволоконном спектрометре ЛЭСА-6 (ЗАО «БИОСПЕК», Россия), период повышенной фототоксичности после введения фотолон составляет всего 2-3 дня, что выгодно отличает препарат от фотогема (3-4 нед) и фотосенса (более 2-3 мес) [4].

В РФ в ряде крупных исследовательских центров внедрен метод ФДТ с фотолоном в лечении злокачественных новообразований кожи.

Так, А.Ф. Цыб и соавт. провели 62 пациентам с БКРК T1-4N0M0 ФДТ с фотолоном и 20 пациентам – ФДТ с фотодитазиним. Авторы отмечают, что полная регрессия опухолей непосредственно после ФДТ с фотолоном составила 85,5%, а после ФДТ с фотодитазиним – 95%, соответственно [27].

М.А. Каплан и соавт. представили опыт использования ФДТ с фотолоном в лечении 156 пациентов с первичным и 127 пациентов с рецидивным БКРК. Распределение по стадиям у пациентов с первичными формами было следующим: первая стадия (T1) была диагностирована у 58 пациентов, вторая (T2) – у 82 и третья/четвертая (T3-4) – у 16. У пациентов с рецидивными формами – T1 – у 32 пациентов, T2 – у 74, T3-4 – у 21 пациента.

Лазерное облучение осуществлялось в экспозиционных дозах от 100 до 600 Дж/см² после внутривенного введения ФС в дозах 1,1-1,6 мг/кг. Более низкие дозы света (100-200 Дж/см²) были использованы у пациентов с поверхностной формой БКРК, а более высокие (>300 Дж/см²) – с экзофитными формами, выраженной инфильтрацией окружающих тканей и при наличии рецидивов. Частота полной регрессии у пациентов с первичным БКРК составила 96,8%. Локальные рецидивы при стадиях T1-2 диагностированы в 3,4-4,9% случаев, при T3-4 – в 37,7%. У пациентов с рецидивами БКРК в сроки наблюдения от 6 мес до 5 лет без рецидива наблюдались 87 (68,5%) пациентов, а повторные рецидивы заболевания были диагностированы у 40 (31,5%) из 127 человек. Проведение ФДТ рецидивных новообразований небольших размеров (диаметр до 2 см) только в 9,4% случаев сопровождалось развитием повторных рецидивов заболевания [28].

Т.А. Таранец и соавт. опубликовали результаты использования ФДТ с фотолоном при его внутриопу-

холевом и внутривенном введении у 62 пациентов с узловыми формами БКРК (T1-2) и облучении в дозах 100-300 Дж/см². Как при локальном, так и при системном введении ФС отмечен высокий процент полной регрессии (93,3% и 90,6%, соответственно). Частота локальных рецидивов составила 6,7% [29].

Целью данного исследования явилась оценка непосредственных и отдаленных результатов и косметического эффекта ФДТ с фотолоном у пациентов БКРК I стадии.

Материал и методы

ФДТ с фотолоном была проведена 130 пациентам со 156 опухолевыми очагами (максимальным размером от 0,5 до 2 см) и морфологически верифицированным БКРК (T1N0M0, I стадия). Возраст пациентов варьировал от 25 до 77 лет, средний возраст составил 57±9 лет (табл. 1).

Таблица 1

Распределение пациентов по возрасту

Table 1

Distribution of patients according to the age

Возраст пациентов, годы Patients' age, years	Общее количество пациентов,% Total number of patients,%
30-40	2,1
41-50	12,6
51-60	19,0
61-70	30,5
71-80	30,5
>80	5,3
Всего,% Total,%	100

Среди них 59 пациентов (45,4%) составляли мужчины и 71 (54,6%) – женщины. Локализация первичного опухолевого очага представлена в табл. 2

У 10 (7,7%) пациентов была рецидивная, у 14 (10,8%) – первично-множественная форма БКРК. Распределение пациентов по клиническому проявлению заболевания представлено в табл. 3.

Все пациенты были проинформированы о методе ФДТ, возможных побочных реакциях, сроках выздоровления, и дали письменное согласие на использование данного метода лечения, которое проводили как в стационаре, так и в амбулаторных условиях.

ФС фотолон (РУП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь, регистрационное удостоверение П N015948/01 от 30.11.2012), представляющий собой комплекс тринатриевой соли хлорина e_6 с поливинилпирролидоном, растворяли в 200 мл физиологического раствора и вводили внутривенно капельно в дозе 2-2,5 мг/кг массы тела, в условиях затемненного помещения.

Таблица 2
Локализация опухолевых очагов
Table 2
Sites of tumor foci

Локализация опухолевого очага Sites of tumor foci	Общее количество пациентов Total number of patients	
	n	%
Волосистая часть головы Scalp	10	7,7
Ушная раковина External ear	7	5,4
Шея Neck	2	1,5
Туловище Trunk	8	6,2
Лицо Face	103	79,2
Всего Total	130	100

Сеанс облучения опухоли проводили через 2,5-3 ч после введения ФС с использованием полупроводникового лазера «УПЛ ФДТ лазер» («БелОМО», Республика Беларусь, $\lambda=660\pm 5$ нм). Подведение излучения осуществляли с помощью прямого световода с микролинзой (ЗАО «БИОСПЕК», Россия), обладающего гомогенным распределением энергии облучения по световому пятну.

Размер полей облучения варьировал от 0,5 до 2 см в диаметре, число полей – от 1 до 3, плотность мощности лазерного излучения – от 0,1 до 0,52 Вт/см², плотность энергии – от 50 до 300 Дж/см². Длительность облучения одного очага зависела от размеров и локализации опухоли и составляла от 3 до 30 мин. В зону облучения включали участок здоровой ткани, отступая от края опухоли до 5 мм.

Оценку противоопухолевой эффективности ФДТ с фотолоном осуществляли по критериям ВОЗ, основываясь на данных цитологического исследования через 1-3 мес после проведенного лечения.

Критерии эффективности были следующими:

- полная регрессия – отсутствие всех признаков заболевания, 100% резорбция опухолевых очагов через 1-3 мес после проведения ФДТ;

Таблица 4
Результат ФДТ у пациентов с первичной формой базальноклеточного рака кожи I стадии
Table 4
Results of PDT in patients with primary skin basal cell carcinoma stage I

Общее количество пациентов, n Total number of patients, n	Критерии эффективности Efficacy criteria							
	полная регрессия complete regression		частичная регрессия partial regression		стабилизация stabilization		прогрессирование progression	
	n	%	n	%	n	%	n	%
121	110	90,9	7	5,8	3	2,5	1	0,8

Объективный эффект достигнут у 96,7% пациентов.

Таблица 3
Распределение пациентов по клиническим формам
Table 3
Distribution of patients according to clinical forms

Клиническая форма Clinical form	Общее количество пациентов Total number of patients	
	n	%
Поверхностная Superficial	36	27,7
Язвенно-узелковая Ulcerative nodular	59	45,4
Опухолевидная Tumorous	32	24,6
Склеродермоподобная Morpheaform	3	2,3
Всего Total	130	100

- частичная регрессия – уменьшение суммарного размера опухолевого очага на 50% и более с последующей стабилизацией, установленное через 1 мес и подтвержденное через 3 мес после проведения сеанса ФДТ;

- стабилизация процесса – отсутствие увеличения размеров опухолевых узлов, появления новых узлов или других признаков прогрессирования заболевания в течение 3 мес;

- прогрессирование процесса – увеличение суммарного размера опухолевого узла на 25% и более либо развитие новых очагов.

Объективный эффект включал полную и частичную регрессию.

Результаты и обсуждение

Результаты лечения, зафиксированные при контрольном обследовании через 1-3 мес после проведенных сеансов ФДТ, представлены в табл. 4 и 5.

Зависимость противоопухолевой эффективности ФДТ у пациентов от применяемой дозы облучения представлена в табл. 6.

Все пациенты с частичной регрессией, стабилизацией или рецидивом заболевания были повторно пролечены с использованием хирургического метода или ФДТ.

Таблица 5

Результат ФДТ у пациентов с рецидивной формой базальноклеточного рака кожи I стадии

Table 5

Results of PDT in patients with recurrent skin basal cell carcinoma stage I

Общее количество пациентов, n Total number of patients, n	Критерии эффективности Efficacy criteria							
	полная регрессия complete regression		частичная регрессия partial regression		стабилизация stabilization		прогрессирование progression	
	n	%	n	%	n	%	n	%
9	8	88,9	1	11,1	0	0	0	0

У 100% пациентов достигнут объективный эффект.

Таблица 6

Эффективность ФДТ в зависимости от дозы облучения

Table 6

Efficacy of PDT according to light doses

Экспозиционная доза, Дж/см ² Exposure dose, J/cm ²	Критерии эффективности Efficacy criteria			
	полная регрессия complete regression	частичная регрессия partial regression	стабилизация stabilization	прогрессирование progression
	%			
<100	83,8	11,6	2,3	2,3
	Объективный эффект = 95,4% Objective effect = 95.4%			
100-150	100	0	0	0
	Объективный эффект = 100% Objective effect = 100%			
>150	84,6	7,7	7,7	0
	Объективный эффект = 92,3% Objective effect = 92.3%			

Нами проанализированы отдаленные результаты лечения пациентов с БКРК методом ФДТ с фотолоном. Срок наблюдения за пациентами составил от 3 до 76 мес. Локальный рецидив опухоли выявлен у 9 (6,9%) пациентов (табл. 7-8).

Таблица 7

Данные о выявленных рецидивах заболевания

Table 7

Data on identified local recurrences

Период наблюдения, годы Period of follow-up, years	% пациентов без локального рецидива % of patients without local recurrence
1	96,9
2	96,9
3	95,4
4	95,4
5 и более 5 and more	93,1

Локальные рецидивы выявлены через 5, 9, 28, 34, 49, 66 и 76 мес после лечения.

У 128 пациентов достигнут хороший косметический эффект. У 2 пациентов спустя 1 мес после проведенного лечения сформировался кожный дефект размером до 1,5 см, что потребовало выполнения пластики свободным кожным лоскутом.

Оценивая кожную фототоксичность, следует отметить, что у подавляющего числа пациентов, которые соблюдали световой режим в течение 2-3 сут после сеанса ФДТ, избегая воздействия прямого солнечного света, осложнений в виде возникновения ожогов кожи различной степени и развития гиперпигментации не наблюдалось. В случаях (n=10; 7,7% пациентов) несоблюдения рекомендаций наблюдались легкая гиперемия, зуд и жжение подвергшихся воздействию солнечным светом участков кожи, самостоятельно проходящие через несколько часов.

Таблица 8

Распределение больных с рецидивом после ФДТ в зависимости от дозы облучения

Table 8

Distribution of patients with recurrence after PDT depending on the light dose

Общее количество пациентов Total number of patients, n		Экспозиционная доза, Дж/см ² Exposure dose, J/cm ²					
n	%	< 100		100-150		> 150	
		n	%	n	%	n	%
10	100	5	50	4	40	1	10

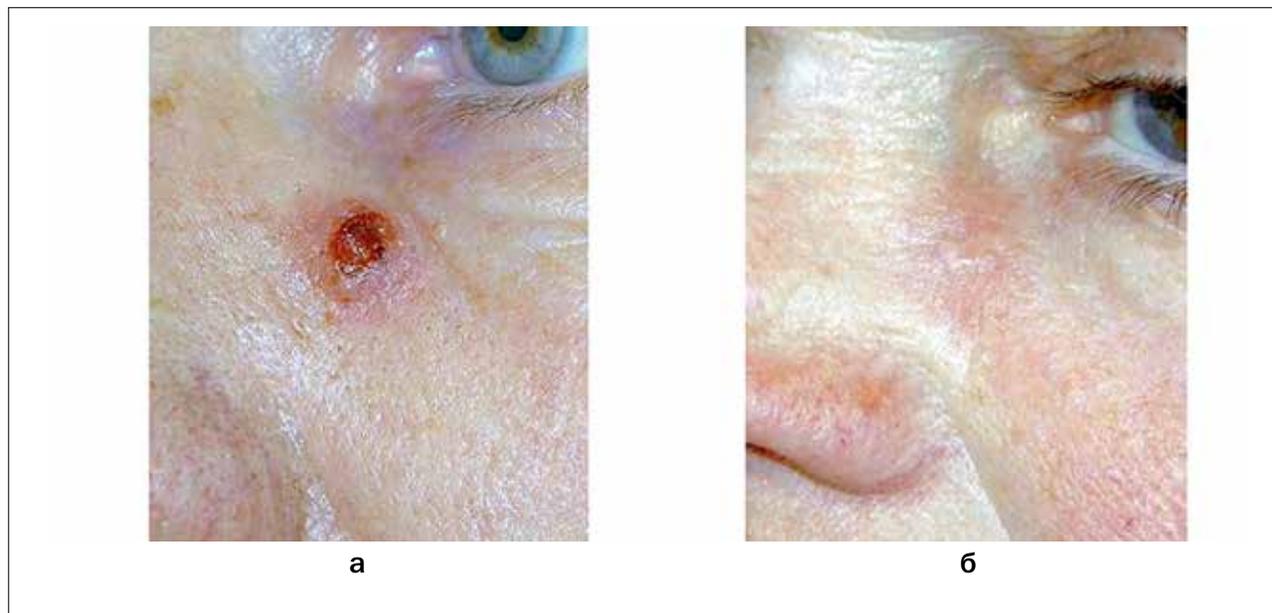


Рис. Пациентка С., 47 лет, клинический диагноз: базальноклеточный рак кожи левой щеки, язвенно-узелковая форма, T1N0M0, I стадия:

а – опухоль до ФДТ;

б – полная регрессия опухоли через 3 мес после ФДТ (100 Дж/см²)

Fig. Patient S., 47 y.o., clinical diagnosis: basal cell carcinoma of the left cheek, ulcerative-nodular form, T1N0M0, stage I

а – tumor before PDT;

б – complete regression of the tumor 3 months after PDT (100 J/cm²)

Для иллюстрации эффективного использования ФДТ с фотолоном у пациентов с БКРК приводим следующий клинический пример.

Клинический пример

Пациентка С. 47 лет. На профосмотре по месту работы в январе 2014 г. в цитологическом мазке выявлен базальноклеточный рак кожи левой щеки.

Обратилась в отделение гипертермии и фотодинамической терапии РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова в феврале 2014 г. с жалобами на наличие новообразования на коже левой щеки. Из анамнеза: считает себя больной около 1 года. За медицинской помощью не обращалась.

Местный статус: на коже левой щеки опухолевидное образование с четкими контурами и изъяз-

влением в центре, до 1 см в диаметре. Клинический диагноз: базальноклеточный рак кожи левой щеки, T1N0M0, 1 стадия. Диагноз подтвержден морфологически.

Пациентке 20.03.2014 провели однократно в условиях стационара курс ФДТ с фотолоном, который ввели внутривенно, капельно в течение 30 мин в дозе 175 мг, что составило 2,5 мг/кг массы тела. Облучение полупроводниковым лазером «УПЛ ФДТ» ($\lambda=670$ нм) начали через 3 ч после введения препарата в условиях затемненного помещения. Световодом с микролинзой поперечным диаметром 1,5 см в течение 7 мин выполнили облучение зоны опухоли с плотностью энергии облучения 100 Дж/см² при плотности мощности 0,38 Вт/см² и мощности излучения 0,421 Вт.

Реализацию эффекта в виде нарастающего некроза наблюдали к концу первой недели после лечения. Пациентке назначили противоожоговую и противовоспалительную терапию. После выписки из стационара пациентка проводила самостоятельно санацию зоны облучения.

05.05.2014 при контрольном клиническом осмотре эффект оценен, как полная регрессия опухоли (рис.). Признаков местного рецидива нет. Пациентка находится под динамическим наблюдением.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гамаюнов С.В., Шумская И.С. Базальноклеточный рак кожи – обзор современного состояния проблемы // Практическая онкология. – 2012. – Т. 13, № 2. – С. 92-106.
2. Mohan S.V., Chang A.L. Advanced basal cell carcinoma: epidemiology and therapeutic innovations // *Curr. Dermatol. Rep.* – 2014. – Vol. 3. – P. 40-45.
3. Капинус В.Н., Каплан М.А., Спиченкова И.С. и соавт. Фотодинамическая терапия эпителиальных злокачественных новообразований кожи // *Biomedical photonics*. – 2014. – Т. 3, № 3. – С. 9-14.
4. Истомин Ю.П., Чалов В.Н., Церковский Д.А. Фотодинамическая терапия базальноклеточного рака кожи с препаратом Фотолон // *Мед. новости*. – 2010. – № 10. – С. 86-90.
5. Молочков В.А., Снарская Е.С., Поляков П.Ю. и соавт. К проблеме базилиома кожи // *Рос. журн. кож. и вен. бол.* – 2005. – № 6. – С. 4-9.
6. Куценко В.В., Гамалея Н.Ф. Фотодинамическая терапия злокачественных опухолей // *Онкология*. – 2003. – № 1. – С. 69-72.
7. Злокачественные новообразования в России в 2002 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. В. И. Чиссова. – Москва: МНИОИ им. П. А. Герцена, 2004. – 256 с.
8. Griffiths R.W. Audit of histologically incompletely excised basal cell carcinomas: recommendations for management by re-excision // *Br. J. Plast. Surg.* – 1999. – Vol. 52, No. 1. – P. 24-28.
9. Ceilley R.I., Del Rosso J.Q. Current modalities and new advances in the treatment of basal cell carcinoma // *Int. J. Dermatol.* – 2006. – Vol. 45, No. 5. – P. 489-498.
10. Nayak C.S. Photodynamic therapy in dermatology // *Indian. J. Dermatol. Venereol. Leprol.* – 2005. – Vol. 71. – P. 155-160.
11. Странадко Е.Ф. Исторический очерк развития фотодинамической терапии: Обзор // *Лаз. мед.* – 2002. – Т. 6., Вып. 1. – С. 4-8.
12. Kelty C.J., Brown N.J., Reed M.W., Ackroyd R. The use of 5-aminolaevulinic acid as a photosensitizer in photodynamic therapy and photodiagnosis // *Photochem. Photobiol. Sci.* – 2002. – Vol. 1. – P. 158-168.
13. Swanson E.L., Amdur R.J., Mendenhall W.M., et al. Radiotherapy for basal cell carcinoma of the medial canthus region // *Laryngoscope*. – 2009. – Vol. 119, No. 12. – P. 2366-2368.
14. Rodriguez-Vigil T., Vázquez-López F., Perez-Oliva N. Recurrence rates of primary basal cell carcinoma in facial risk areas treated with curettage and electrodesiccation // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2007. – Vol. 56, No. 1. – P. 91-95.
15. Малишевская Н.П. Случай поздней диагностики первично-множественного базально-клеточного рака кожи // *Рос. журн. кож. и венер. бол.* – 1998. – № 2. – С. 21-23.
16. Mroz P., Yaroslavsky A., Kharkwal G.B., Hamblin M.R. Cell death pathways in photodynamic therapy of tumors // *Cancers*. – 2011. – Vol. 3. – P. 2516-2539.

Заклучение

Полученные результаты применения ФДТ с фотолоном в лечении пациентов с БКРК позволяют сделать вывод, что данный метод лечения хорошо переносим, безопасен, эффективен и может служить альтернативой традиционно применяемым хирургическому иссечению, лучевой терапии и химиотерапии ввиду крайней ограниченности выбора эффективных методов лечения данной патологии.

REFERENCES

1. Gamayunov S.V., Shumskaya I.S. Basal cell skin carcinoma – review of current state of the problem, *Prakticheskaya onkologiya*, 2012, Vol. 13, No. 2, pp. 92-106. (in Russian).
2. Mohan S.V., Chang A.L. Advanced basal cell carcinoma: epidemiology and therapeutic innovations, *Curr. Dermatol. Rep.*, 2014, Vol. 3, pp. 40-45.
3. Kapinus V.N., Kaplan M.A., Spichenkova I.S., Shubina A.M., Yaroslavtseva-Isaeva E.V. Photodynamic therapy for epithelial malignant neoplasms of skin, *Biomedical photonics*, 2014, Vol. 3, No. 3, pp. 9-14. (in Russian).
4. Istomin Yu.P., Chalov V.N., Tserkovskii D.A. Photodynamic therapy for basal cell skin carcinoma with medication Photolon, *Med. novosti*, 2010, No. 10, pp. 86-90. (in Russian).
5. Molochkov V.A., Snarskaya E.S., Polyakov P.Yu., Afonin A.V., Sukhova T.E., Khebnikova A.N., Taranei T.A., Koroleva T.E., Kladova A.Yu., Chelyukanova M.V., Kozlova E.S. To the problem of basal cell skin carcinoma, *Ros. zhurn. kozh. i ven. bol.*, 2005, No. 6, pp. 4-9. (in Russian).
6. Kutsenok V.V., Gamaleyeva N.F. Photodynamic therapy for malignant tumors, *Onkologiya*, 2003, No. 1, pp. 69-72. (in Russian).
7. *Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2002 godu (zabolevaemost' i smertnost')* [Malignant neoplasms in Russia in 2002 (incidence and mortality)], by Chissov V.I. Moscow, MNI OI im. P.A. Gertsena Publ., 2004. 256 p.
8. Griffiths R.W. Audit of histologically incompletely excised basal cell carcinomas: recommendations for management by re-excision, *Br. J. Plast. Surg.*, 1999, Vol. 52, No. 1, pp. 24-28.
9. Ceilley R.I., Del Rosso J.Q. Current modalities and new advances in the treatment of basal cell carcinoma, *Int. J. Dermatol.*, 2006, Vol. 45, No. 5, pp. 489-498.
10. Nayak C.S. Photodynamic therapy in dermatology, *Indian. J. Dermatol. Venereol. Leprol.*, 2005, Vol. 71, pp. 155-160.
11. Stranadko E.F. A historical sketch of the development of photodynamic therapy: Review, *Laz. med.*, 2002, Vol. 6., Is. 1, pp. 4-8. (in Russian).
12. Kelty C.J., Brown N.J., Reed M.W., Ackroyd R. The use of 5-aminolaevulinic acid as a photosensitizer in photodynamic therapy and photodiagnosis, *Photochem. Photobiol. Sci.*, 2002, Vol. 1, pp. 158-168.
13. Swanson E.L., Amdur R.J., Mendenhall W.M., Morris C.G., Kirwan J.M., Flowers F. Radiotherapy for basal cell carcinoma of the medial canthus region, *Laryngoscope*, 2009, Vol. 119, No. 12, pp. 2366-2368.
14. Rodriguez-Vigil T., Vázquez-López F., Perez-Oliva N. Recurrence rates of primary basal cell carcinoma in facial risk areas treated with curettage and electrodesiccation, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2007, Vol. 56, No. 1, pp. 91-95.
15. Malishevskaya N.P. The case of late diagnosis for primary multiple basal cell skin carcinoma, *Ros. zhurn. kozh. i vener. bol.*, 1998, No. 2, pp. 21-23. (in Russian).
16. Mroz P., Yaroslavsky A., Kharkwal G.B., Hamblin M.R. Cell death pathways in photodynamic therapy of tumors, *Cancers*, 2011, Vol. 3, pp. 2516-2539.

17. Dougherty T.J., Gomer C.J., Henderson B.W., et al. Photodynamic Therapy // *J. Nat. Cancer Ins.* – 1998. – Vol. 90, No. 12. – P. 889-905.
18. Agostinis P, Berg K., Cengel K.A., et al. Photodynamic Therapy of Cancer: An Update // *CA Cancer J. Clin.* – 2011. – Vol. 61(4). – P. 250-281.
19. Farhi D., Bedane C., Savary J., Basset-Seguain N. The France-PDT study: a national prospective observational cohort survey on the use of methyl-aminolevulinate photodynamic therapy in France, with up to 6-month follow-up // *Eur. J. Dermatol.* – 2013. – Vol. 23, No. 1. – P. 68-76.
20. de Vijlder H.C., Sterenborg H.J., Neumann H.A., et al. Light fractionation significantly improves the response of superficial basal cell carcinoma to aminolaevulinic acid photodynamic therapy: five-year follow-up of a randomized, prospective trial // *Acta Derm. Venereol.* – 2012. – Vol. 92, No. 6. – P. 641-647.
21. Lindberg-Larsen R., Sølvsten H., Kragballe K. Evaluation of recurrence after photodynamic therapy with topical methylaminolaevulinate for 157 basal cell carcinomas in 90 patients // *Acta Derm. Venereol.* – 2012. – Vol. 92, No. 2. – P. 144-147.
22. Странадко Е.Ф., Волгин В.Н., Рябов М.В. Фотодинамическая терапия базальноклеточного рака кожи с применением фотогема // *Клин. дерматол. венерол.* – 2008. – № 6. – С. 28-33.
23. Филоненко Е.В. Физические методы в лечении больных раком кожи // *Медицинские технологии. Оценка и выбор.* – 2012. – № 2(8). – С. 100-105.
24. Волгин В.Н., Соколова Т.В., Колбина М.С. Фотодинамическая терапия с применением аппликационной формы фотодитазина у больного с множественными базалиомами // *Клин. Дерматол. Венерол.* – 2011. – № 1. – С. 72-76.
25. Странадко Е.Ф., Волгин В.Н., Ламоткин И.А. и соавт. Фотодинамическая терапия базальноклеточного рака кожи с фотосенсибилизатором фотодитазин // *Рос. биотер. журн.* – 2008. – Т. 7, № 4. – С. 7-11.
26. Кочнева Е.В., Привалов В.А., Лаппа А.В. Результаты II фазы клинического исследования фотосенсибилизатора II поколения «Радахлорин» раствор для внутривенного введения 0,35% у больных базальноклеточным раком кожи // *Изв. Челябин. научн. центра.* – 2004. – Вып. 2, № 23. – С. 167-171.
27. Цыб А.Ф., Каплан М.А., Романко Ю.С., Попучиев В.В. Клинические аспекты фотодинамической терапии. – Калуга: Издательство научной литературы Н.Ф. Бочкаревой, 2009. – С. 50-68.
28. Каплан М.А., Капинус В.Н., Попучиев В.В. и соавт. Фотодинамическая терапия: результаты и перспективы // *Радиация и риск.* – 2013. – Т. 22, № 3. – С. 115-123.
29. Таранец Т.А., Сухова Т.Е., Романко Ю.С. Фотодинамическая терапия базально-клеточного рака кожи с локальным и внутривенным использованием фотосенсибилизатора хлоринового ряда «Фотолон» // *Альманах клин. мед.* – 2007. – № 15. – С. 283-287.
17. Dougherty T.J., Gomer C.J., Henderson B.W., Jori G., Kessel D., Korbek M., Moan J., Peng Q. Photodynamic Therapy, *J. Nat. Cancer Ins.*, 1998, Vol. 90, No. 12, pp. 889-905.
18. Agostinis P, Berg K., Cengel K.A., Foster T.H., Girotti A.W., Gollnick S.O., Hahn S.M., Hamblin M.R., Juzeniene A., Kessel D., Korbek M., Moan J., Mroz P., Nowis D., Piette J., Wilson B.C., Golab J. Photodynamic Therapy of Cancer: An Update, *CA Cancer J. Clin.*, 2011, Vol. 61(4), pp. 250-281.
19. Farhi D., Bedane C., Savary J., Basset-Seguain N. The France-PDT study: a national prospective observational cohort survey on the use of methyl-aminolevulinate photodynamic therapy in France, with up to 6-month follow-up, *Eur. J. Dermatol.*, 2013, Vol. 23, No. 1, pp. 68-76.
20. de Vijlder H.C., Sterenborg H.J., Neumann H.A., Robinson D.J., de Haas E.R. Light fractionation significantly improves the response of superficial basal cell carcinoma to aminolaevulinic acid photodynamic therapy: five-year follow-up of a randomized, prospective trial, *Acta Derm. Venereol.*, 2012, Vol. 92, No. 6, pp. 641-647.
21. Lindberg-Larsen R., Sølvsten H., Kragballe K. Evaluation of recurrence after photodynamic therapy with topical methylaminolaevulinate for 157 basal cell carcinomas in 90 patients, *Acta Derm. Venereol.*, 2012, Vol. 92, No. 2, pp. 144-147.
22. Stranadko E.F., Volgin V.N., Ryabov M.V. Photodynamic therapy for basal cell skin carcinoma with photogem, *Klin. dermatol. venerol.*, 2008, No. 6, pp. 28-33. (in Russian).
23. Filonenko E.V. Physical methods in the treatment of patients with skin cancer, *Meditsinskie tekhnologii. Otsenka i vybor*, 2012, No. 2(8), pp. 100-105. (in Russian).
24. Volgin V.N., Sokolova T.V., Kolbina M.S. Photodynamic therapy with application form of fotoditazin in the patient with multiple basal cell carcinoma, *Klin. dermatol. venerol.*, 2011, No. 1, pp. 72-76. (in Russian).
25. Stranadko E.F., Volgin V.N., Lamotkin I.A., Ryabov M.V., Sadovskaya M.V. Photodynamic therapy for basal cell skin carcinoma with photosensitizer fotoditazin, *Ros. bioter. zhurn.*, 2008, Vol. 7, No. 4, pp. 7-11. (in Russian).
26. Kochneva E.V., Privalov V.A., Lappa A.V. Results of phase II clinical trial of the photosensitizer of II generation «Radachlorin» solution for intravenous injection 0,35% in patients with basal cell skin carcinoma, *Izv. Chelyab. nauchn. tsentra*, 2004, Is. 2, No. 23, pp. 167-171. (in Russian).
27. Tsyb A.F., Kaplan M.A., Romanko Yu.S., Popuchiev V.V. *Klinicheskie aspekty fotodinamicheskoi terapii* [Clinical aspects of photodynamic therapy]. Kaluga, Izdatel'stvo nauchnoi literatury N.F. Bochkarevoi Publ., 2009, pp. 50-68.
28. Kaplan M.A., Kapinus V.N., Popuchiev V.V., Yaroslavtseva-Isaeva E.V., Spichenkova I.S., Shubina A.M., Borgul' O.V., Goranskaya E.V. Photodynamic therapy: results and opportunities, *Radiatsiya i risk*, 2013, Vol. 22, No. 3, pp. 115-123. (in Russian).
29. Taranets T.A., Sukhova T.E., Romanko Yu.S. Photodynamic therapy for basal cell skin carcinoma with local and intravenous administration of chlorine photosensitizer «Fotolon», *Al'manakh klin. med.*, 2007, No. 15, pp. 283-287. (in Russian).

ФЛУОРЕСЦЕНТНАЯ ДИАГНОСТИКА РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ С ПРЕПАРАТОМ ГЕКСАСЕНС – РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВОГО КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Е.В. Филоненко^{1,2}, А.Д. Каприн¹, Б.Я. Алексеев¹, В.И. Иванова-Радкевич^{3,4},
Е.К. Словоходов⁵, В.Л. Филинов⁶, А.Н. Урлова¹

¹Национальный медицинский исследовательский радиологический центр Минздрава России, Москва, Россия

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

³Российский Университет дружбы народов, Москва, Россия

⁴Научно-исследовательский институт органических полупродуктов и красителей, Москва, Россия

⁵Городская клиническая больница №40, Москва, Россия

⁶Московский онкологический клинический диспансер №1, Москва, Россия

Резюме

В работе представлены результаты многоцентрового клинического исследования, в котором была изучена диагностическая эффективность флуоресцентной диагностики рака мочевого пузыря с препаратом гексасенс (ФГУП «ГНЦ «НИОПИК», Россия) на основе гексилэфира 5-аминолевулиновой кислоты в сравнении со стандартной цистоскопией. В исследование были включены 124 пациента. Всем пациентам была выполнена внутрипузырная инстилляционная 50 мл 0,2%-го раствора препарата гексасенс. Время экспозиции 1-2 ч. После удаления раствора препарата из мочевого пузыря каждому пациенту проводили стандартную цистоскопию, а затем флуоресцентную диагностику. При проведении локальной флуоресцентной спектроскопии показано, что внутрипузырная инстилляционная 50 мл 0,2%-го раствора препарата гексасенс индуцирует избирательное накопление фотоактивного протопорфирина IX в опухолевых очагах по сравнению со здоровой слизистой мочевого пузыря. В течение 1 ч после проведения внутрипузырной инстилляционной 50 мл 0,2%-го раствора препарата гексасенс уровень флуоресценции гексасенс-индуцированного протопорфирина IX в опухоли превышал уровень его флуоресценции в окружающей здоровой слизистой в среднем в 5,8 раз. По сравнению с результатами стандартной цистоскопии флуоресцентная диагностика повысила чувствительность диагностики на 24,4% (с 75,6% до 100%), точность диагностики – на 15,2% (с 83,3% до 98,5%) и отрицательную прогностическую ценность – на 33,5% (с 66,5% до 100%). Проведение флуоресцентной диагностики позволило у 27,4% пациентов дополнительно выявить опухолевые очаги, не определяемые в белом свете. У 4,0% пациентов в процессе флуоресцентной диагностики была зарегистрирована ложноположительная флуоресценция слизистой мочевого пузыря, обусловленная, вероятно, воспалительными процессами. Ни у одного из пациентов, получивших активную дозу препарата гексасенс, не было отмечено развития нежелательных реакций, изменения общего самочувствия, показателей анализов крови и мочи. По результатам исследования флуоресцентная диагностика рака мочевого пузыря с препаратом гексасенс рекомендована к применению в клинической практике.

Ключевые слова: гексасенс, гексилэвифир 5-аминолевулиновой кислоты, рак мочевого пузыря, флуоресцентная диагностика.

Контакты: Иванова-Радкевич В.И., e-mail: ivanova_radkevich_vi@pfur.ru

Для цитирования: Филоненко Е.В., Каприн А.Д., Алексеев Б.Я., Иванова-Радкевич В.И., Словоходов Е.К., Филинов В.Л., Урлова А.Н. Флуоресцентная диагностика рака мочевого пузыря с препаратом гексасенс – результаты многоцентрового клинического исследования // Biomedical Photonics. – 2017. – Т. 6, № 1. – С. 20-27.

FLUORESCENCE DIAGNOSIS OF BLADDER CANCER WITH AGENT HEXASENS – THE RESULTS OF MULTICENTER TRIAL

Filonenko E.V.^{1,2}, Kaprin A.D.¹, Alekseev B.Ya.¹, Ivanova-Radkevich V.I.^{3,4}, Slovokhodov E.K.⁵, Filinov V.L.⁶, Urlova A.N.¹

¹National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

²Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

³Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

⁴State Scientific Center Scientific Research Institute Organic Intermediates and Dyes, Moscow, Russia

⁵City Clinical hospital №40, Moscow, Russia

⁶Oncological clinical dispensary №1, Moscow, Russia

Abstract

The results of multicenter trial for efficacy of fluorescence diagnosis for bladder cancer with agent hexasens (SSC Scientific Research Institute Organic Intermediates and Dyes, Russia) based on hexyl ester of 5-aminolevulinic acid compared with routine cystoscopy are represented in the article. The study included 124 patients. All patients had intravesical instillation of 50 ml of 0,2% hexasens. The exposure time accounted for 1-2 h. After removal of the drug from bladder standard cystoscopy followed by fluorescence diagnosis was performed in every patient. During the local fluorescence spectroscopy the intravesical instillation of the agent hexasens was shown to induce selective accumulation of photoactive protoporphyrin IX in tumor cells comparing with intact bladder mucosa. During 1 h after intravesical instillation of hexasens solution the level of fluorescence of hexasens-induced protoporphyrin IX in the tumor was higher than that in surrounding intact mucosa at average in 5.8 fold. As compared with results of standard cystoscopy, fluorescence diagnosis improved the sensitivity of the method by 24.4% (from 75.6% to 100%), the accuracy – by 15.2% (from 83.3% to 98.5%) and negative predictive value – by 33.5% (from 66.5% to 100%). Fluorescence diagnosis gave an opportunity to detect additional tumor foci, which were invisible in white light, in 27.4% of patients. For fluorescence diagnosis in 4.0% of patients false-positive fluorescence of bladder mucosa was detected that was probably due to inflammation. None of patients received active dose of the drug hexasens had adverse reactions, changes in general well-being and blood and urine parameters. According to the results of the study fluorescence diagnosis with hexasens for bladder cancer is recommended for use in clinical practice.

Keywords: hexasens, hexyl ester of 5-aminolevulinic acid, bladder cancer, fluorescence diagnosis.

Contacts: Ivanova-Radkevich V.I., e-mail: ivanova_radkevich_vi@pfur.ru

For citations: Filonenko E.V., Kaprin A.D., Alekseev B.Ya., Ivanova-Radkevich V.I., Slovochodov E.K., Filinov V.L., Urlova A.N. Fluorescence diagnosis of bladder cancer with agent hexasens – the results of multicenter trial, *Biomedical Photonics*, 2017, T. 6, No. 1, pp. 20-27 (in Russian).

Введение

В структуре онкологической заболеваемости опухоли мочевого пузыря составляют около 4%. Эта нозология занимает среди онкоурологических заболеваний в России второе место (70%) по частоте встречаемости и третье место по смертности [1-3].

Ежегодно в нашей стране регистрируют свыше 13 тыс. больных с впервые в жизни установленным диагнозом рака мочевого пузыря (РМП). Более 95% опухолей мочевого пузыря имеют эпителиальное происхождение, включая переходноклеточный рак (более 90%), плоскоклеточный рак (6–8%), аденокарциному (2%) и недифференцированный рак (менее 1%). У мужчин опухоли мочевого пузыря встречаются в 3-4 раза чаще, чем у женщин [4-6].

Ежегодно в мире раком мочевого пузыря заболевают 335,8 тыс. человек и 132,4 тыс. умирает. При этом смертность от РМП в России превышает мировой показатель на 19,8% [7].

Чрезвычайно важной задачей является ранняя диагностика РМП. Следует отметить, что в настоящее время в России только у 45% больных РМП диагностируют на ранней стадии и частота выявления поверхностной формы РМП (I стадия) составляет не более 30%. В то же время за рубежом этот показатель достигает 80% [3,8].

При диагностике немышечно-инвазивного РМП ставятся следующие задачи: определение глубины инвазии, выявление очагов *carcinoma in situ* и комплексное определение факторов прогноза. Для их решения в большинстве клиник нашей страны используют рутинную цистоскопию с гистологическим

исследованием и ультразвуковое трансректальное (трансвагинальное) исследование, что, как правило, не позволяет выявить очаги *carcinoma in situ*, не дает достаточно полной количественной и прогностической характеристик опухолям T_a и T₁ и в ряде случаев не позволяет определить истинные границы опухолевого поражения. Неадекватная оценка опухолевого поражения слизистой мочевого пузыря при использовании обычной цистоскопии в белом свете приводит к частым рецидивам после трансуретральной резекции и продолженному росту опухоли ввиду нерадикально проведенного лечения, что, в свою очередь, ведет к прогрессированию опухолевого процесса. Значительный прогресс в ранней диагностике поверхностного РМП был достигнут благодаря применению метода флуоресцентной диагностики (ФД).

ФД – современный метод диагностики опухолевых заболеваний, основанный на введении в организм человека (местно или системно) специфического препарата – фотосенсибилизатора, избирательно накапливающегося в опухолевой ткани и начинающего флуоресцировать при облучении видимым светом определенной длины волны. По видимой или фиксируемой с помощью специальной аппаратуры флуоресценции можно уточнить границы опухолевого новообразования и обнаружить очаги, невидимые невооруженным глазом в белом свете [9-11].

Чаще всего для проведения ФД РМП как в России, так и за рубежом применяют препараты на основе 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК). 5-АЛК является эндогенным соединением, одним из промежуточных продуктов синтеза гема. Ее из-

быточное введение в организм приводит к повышенному образованию предшественника гема – эндогенного фотоактивного протопорфирина IX (ППИХ). В здоровых тканях ППИХ быстро утилизируется, превращаясь в гем под действием фермента феррохелатазы. В опухолевых клетках наблюдается дефицит феррохелатазы, в связи с чем происходит временное, но значительное повышение уровня ППИХ. Так, например, при внутривезикулярном введении экзогенной 5-АЛК в клетках переходноклеточного РМП в течение первых часов регистрируется в 10 раз большее количество эндогенного ППИХ, чем в нормальной слизистой мочевого пузыря [12]. Поскольку ППИХ интенсивно флуоресцирует в красной области спектра с максимумом на 635 нм, результатом его накопления является возможность выявления опухолей и уточнение границ их распространенности по характерной флуоресценции 5-АЛК-индуцированного ППИХ. Как показали клинические исследования, чувствительность метода ФД с препаратами на основе 5-АЛК достигает более 90%, что намного превышает максимальную чувствительность рутинной цистоскопии (до 50%). Вместе с тем, высокая чувствительность метода сопровождается более низкой специфичностью (50-65%), что снижает его диагностическую точность [13,14].

С целью увеличения липофильности молекулы 5-АЛК и, следовательно, повышения ее проникновения внутрь тканей при местном применении и накопления в клетках, разработаны препараты на основе эфиров 5-АЛК. Будучи более гидрофобными, чем 5-АЛК, эфиры лучше преодолевают биологические мембраны, что способствует их более быстрому и большому накоплению в клетках и включению в биосинтез как предшественников ППИХ. В настоящее время в мире изучаются препараты метилового, гексилового и бензилового эфиров (в частности, препараты *metvix*, *hexvix*, *benzvix*). В организме эфиры 5-АЛК подвергаются метаболической трансформации до 5-АЛК. Метильный и гексиловый эфиры применяются для фотодинамической терапии и диагностики базальноклеточного рака различных локализаций, поверхностных опухолей мочевого пузыря. Бензиловый эфир показал высокую активность при проведении фотодинамической терапии и диагностики ранних опухолей пищевода и желудочно-кишечного тракта [15-18].

В России в ГНЦ «НИОПИК» совместно с МНИОИ им. П.А. Герцена на основе гексилового эфира 5-АЛК, синтезированного по оригинальной технологии, разработан препарат гексасенс [19].

На стадии доклинического изучения биологических свойств препарата гексасенс было установлено, что гексиловый эфир 5-АЛК эффективно индуцирует синтез ППИХ в опухолях экспериментальных живот-

ных как при системном, так и при местном путях введения; при внутривезикулярном применении у кролика в концентрациях от 0,001% до 0,2% гексиловый эфир 5-АЛК индуцирует синтез эндогенного ППИХ в эпителии мочевого пузыря при значительно более низких концентрациях, чем его аналог – 5-АЛК (концентрация 3%), и не оказывает местнораздражающего действия. Изучение биораспределения индуцированных порфиринов во внутренних органах кролика (легком, печени, почках, селезенке, тонкой кишке) при внутривезикулярном введении гексасенс в концентрации 0,01% и 0,001% показало, что специфическая флуоресценция эндогенного ППИХ во внутренних органах кролика отсутствовала. Это свидетельствует о том, что гексиловый эфир 5-АЛК при внутривезикулярном применении (экспозиция 2 ч) не поступает в системный кровоток [20,21].

Целью работы являлось установление безопасности и эффективности флуоресцентной диагностики с препаратом гексасенс рака мочевого пузыря в сравнении с методикой стандартной цистоскопии в белом свете.

Материал и методы

На базе трех исследовательских центров проведено сравнительное клиническое исследование диагностической эффективности флуоресцентной диагностики и стандартной цистоскопии в белом свете рака мочевого пузыря (протокол клинических исследований №02-(ФД-ГЭ)-2014 «Контролируемое открытое исследование диагностической эффективности препарата гексасенс – фотосенсибилизатора для флуоресцентной диагностики рака мочевого пузыря», разрешение Министерства здравоохранения РФ № 304 от 09.06.2015 сроком действия до 01.04.2016 г.).

В исследование были включены 124 пациента с верифицированным диагнозом переходноклеточный рак мочевого пузыря в стадии T1N0M0, в том числе 84 мужчины и 40 женщин. Средний возраст составил 56 ± 12 (от 22 до 70) лет. У 48 пациентов до включения в исследования была диагностирована первичная опухоль мочевого пузыря, у 76 – рецидив после предшествующего лечения. Степень дифференцировки опухоли была определена как G1 у 58 пациентов, как G2 – у 35 пациентов, как G3 – у 31 пациентов.

Порошок препарата гексасенс (ФГУП «ГНЦ «НИОПИК», Россия) в дозе 100 мг, растворенный непосредственно перед применением в 50 мл изотонического раствора хлорида натрия до концентрации 0,2%, вводили по катетеру в мочевой пузырь больного. Экспозиция раствора препарата в мочевом пузыре составляла 1-2 ч.

Диагностику проводили в течение 1 ч после удаления раствора препарата из мочевого пузыря.

Осмотр слизистой мочевого пузыря выполняли в двух режимах: в режиме белого света (стандарт-

ная цистоскопия) и в режиме флуоресценции (флуоресцентная цистоскопия) с помощью жесткого цистоскопа и флуоресцентной оптики. Для проведения флуоресцентной цистоскопии использовали инструментарий и аппаратуру фирмы «Карл Шторц, D-Light» (Германия) с длиной волны излучения 420 нм.

Регистрировали все очаги, подозрительные на наличие опухолевого процесса в белом свете, и все очаги флуоресценции.

После окончания флуоресцентной диагностики пациенту выполняли трансуретральную резекцию мочевого пузыря, в ходе которой удаляли все очаги, подозрительные на наличие опухолевого процесса в белом свете или в режиме флуоресценции. Также у каждого пациента брали контрольную «слепую» биопсию из визуально неизменной и нефлуоресцирующей слизистой. Весь удаленный материал направляли на морфологическое исследование.

Таким образом, у каждого пациента были взяты для морфологического исследования следующие очаги:

– все очаги, подозрительные на наличие злокачественного процесса при стандартной цистоскопии (как флуоресцирующие, так и не флуоресцирующие);

– очаги дополнительной флуоресценции (при наличии);

– контрольные очаги (нефлуоресцирующие и определяемые в белом свете, как неизменная слизистая – для взятия контрольной «слепой» биопсии – 1 очаг у каждого пациента).

В соответствии с классификацией, разработанной в МНИОИ им. П.А. Герцена каждый исследованный очаг был промаркирован по подозрению на опухолевый процесс при цистоскопии в белом свете (V⁺ – подозрение на опухоль, V⁻ – визуально здоровая слизистая), по наличию флуоресценции (F⁺ – есть флуоресценция, F⁻ – нет флуоресценции), по результатам биопсии (T⁺ – есть опухоль, T⁻ – нет опухоли) [22,23].

Результат диагностики каждого исследованного очага методами стандартной цистоскопии и ФД оценивали согласно табл. 1-2.

Таблица 1

Оценка соответствия результатов стандартной цистоскопии и морфологического исследования

Table 1

Assessment of correlation of standard cystoscopy with morphological data

Результат стандартной цистоскопии Result of standard cystoscopy	Результат морфологического исследования Result of morphological study	Оценка результата стандартной цистоскопии Assessment of standard cystoscopy result
V ⁺	T ⁺	Истиноположительный результат (ИП) True-positive (TP)
	T ⁻	Ложноположительный результат (ЛП) False-positive (FP)
V ⁻	T ⁺	Ложноотрицательный результат (ЛО) False-negative (FN)
	T ⁻	Истиноотрицательный результат (ИО) True-negative (TN)

Таблица 2

Оценка соответствия результатов ФД и морфологического исследования

Table 2

Assessment of correlation of FD with morphological data

Результат ФД Result of FD	Результат морфологического исследования Result of morphological study	Оценка результата ФД Assessment of result of FD
F ⁺	T ⁺	Истиноположительный результат (ИП) True-positive (TP)
	T ⁻	Ложноположительный результат (ЛП) False-positive (FP)
F ⁻	T ⁺	Ложноотрицательный результат (ЛО) False-negative (FN)
	T ⁻	Истиноотрицательный результат (ИО) True-negative (TN)

Далее рассчитывали значения специфичности, чувствительности, точности, положительной и отрицательной прогностической ценности для каждого режима диагностики по формулам:

$$\text{Чувствительность} = \frac{\text{ИП}}{\text{ИП}+\text{ЛО}} * 100\%$$

$$\text{Специфичность} = \frac{\text{ИО}}{\text{ЛП}+\text{ИО}} * 100\%$$

$$\text{Точность} = \frac{\text{ИП}+\text{ИО}}{\text{ИП}+\text{ЛО}+\text{ИО}+\text{ЛП}} * 100\%$$

$$\text{Положительная прогностическая ценность} = \frac{\text{ИП}}{\text{ИП}+\text{ЛП}} * 100\%$$

$$\text{Отрицательная прогностическая ценность} = \frac{\text{ИО}}{\text{ИО}+\text{ЛО}} * 100\%$$

Эффективность двух методов диагностики сравнивали по значениям указанных диагностических параметров.

Дополнительно 38 пациентам была проведена локальная флуоресцентная спектроскопия для оценки уровня накопления гексасенс-индуцированного фотоактивного протопорфирина IX (ППИХ) в опухолевой ткани и неизменной слизистой оболочке мочевого пузыря. Исследование проводили в течение 1 ч после удаления из мочевого пузыря раствора препарата. У каждого пациента было зафиксировано и сохранено от 6 до 13 спектров флуоресценции в опухолевой ткани и здоровой слизистой. По каждому спектру определяли величину диагностического параметра, отражающего уровень синтеза и накопления ППИХ, и высчитывали средние значения и стандартные отклонения диагностического параметра в опухолевой и здоровой тканях для каждого пациента. Селективность накопления ППИХ оценивали по коэффициенту флуоресцентной контрастности, который рассчитывали как отношение среднего диагностического параметра в опухолевой ткани к среднему диагностическому параметру в неизменной слизистой.

Пациенты находились под наблюдением в течение 1 мес после проведения диагностики. Безопасность проведения флуоресцентной диагностики с препаратом гексасенс оценивали на основании динамики показателей анализов крови, мочи, выраженности и частоте возникновения нежелательных реакций.

Результаты и обсуждение

Суммарное количество исследованных очагов у всех пациентов составило 396. Среднее количество

исследованных очагов у одного пациента – 3,2. При проведении стандартной цистоскопии в белом свете у 124 пациентов было выявлено 202 очага, подозрительных на наличие опухолевого процесса. При проведении ФД все эти очаги флуоресцировали. Морфологически в 201 из 202 очагов было подтверждено наличие опухолевого процесса, и эти очаги были оценены, как истинноположительные и для ФД, и для стандартной цистоскопии. В 1 очаге, подозрительном на наличие опухолевого процесса в белом свете и флуоресцирующем при ФД, опухолевый процесс не был подтвержден, при морфологическом исследовании были выявлены воспалительные изменения слизистой оболочки. Этот очаг был оценен, как ложноположительный и для ФД, и для стандартной цистоскопии.

При проведении ФД у 36 пациентов было дополнительно выявлено 70 очагов флуоресценции в участках слизистой мочевого пузыря, неизменной в белом свете. Морфологическое исследование подтвердило наличие в 65 из них опухолевого процесса, и эти очаги были оценены, как истинноположительные для ФД, и как ложноотрицательные для стандартной цистоскопии. В 5 из 70 дополнительно выявленных флуоресцирующих очагов не был подтвержден опухолевый процесс. Эти очаги были оценены, как ложноположительные для ФД, и как истинноотрицательные для стандартной цистоскопии.

Дополнительно у каждого пациента было взято по одной контрольной биопсии из неизменной визуально и нефлуоресцирующей слизистой мочевого пузыря. Ни в одном из этих очагов не было обнаружено опухолевых клеток, и все они были оценены, как истинноотрицательные для обоих видов диагностики.

Полученные результаты приведены в табл. 3.

Как видно из данных, представленных в табл. 3, проведение ФД позволило повысить чувствительность стандартной диагностики на 24,4% (с 75,6% до 100%), точность диагностики – на 15,2% (с 83,3% до 98,5%) и отрицательную прогностическую ценность – на 33,5% (с 66,5% до 100%).

Вместе с тем при проведении ФД количество ложноположительных результатов было выше (6 очагов у 5 пациентов), чем при проведении стандартной цистоскопии (1 очаг у 1 пациента). Это связано с повышенным накоплением ППИХ в очагах воспаления. В результате показатели специфичности и положительной прогностической ценности ФД оказались несколько ниже (95,4% и 97,8%, соответственно), чем для стандартной цистоскопии в белом свете (99,2% и 99,5%, соответственно).

В данном исследовании клинически значимой была принята разница в одноименных показателях для разных режимов диагностики более 10%. Следовательно, по показателям чувствительности, точности и отрицательной прогностической ценности эффективность метода ФД достоверно превышала

Таблица 3

Показатели диагностической эффективности ФД и стандартной цистоскопии в белом свете

Table 3

Parameters of diagnosis efficacy of FD and standard cystoscopy in white light

Параметр Parameter	ФД FD	Цистоскопия в белом свете Cystoscopy in white light
Всего исследованных очагов Total number of studied foci	396	396
Количество ИП результатов Number of TP results	266	201
Количество ИО результатов Number of TN results	124	129
Количество ЛП результатов Number of FP results	6	1
Количество ЛО результатов Number of FN results	0	65
Специфичность Specificity	95,4%	99,2%
Чувствительность Sensitivity	100%	75,6%
Точность Accuracy	98,5%	83,3%
Положительная прогностическая ценность Positive predictive value	97,8%	99,5%
Отрицательная прогностическая ценность Negative predictive value	100%	66,5%

ИП – истинноположительный
 ИО – истинноотрицательный
 ЛП – ложноположительный
 ЛО – ложноотрицательный
 TP – True-positive
 TN – True-negative
 FP – False-positive
 FN – False-negative

эффективность стандартной цистоскопии в белом свете. Разница в показателях специфичности и положительной прогностической ценности была менее 10% (3,8% и 1,7%, соответственно) и, следовательно, не считается клинически значимой.

Следует отметить, что показатель чувствительности (и его высокие значения для метода ФД по сравнению со стандартной цистоскопией) является очень важным параметром для предоперационной диагностики, поскольку характеризует возможность выявления опухолевых очагов, не определяемых при проведении стандартной цистоскопии, и возможность более полного хирургического удаления опухоли. В настоящем исследовании при проведении ФД у 34 (27,4%) из 124 пациентов было дополнительно выявлено 65 флуоресцирующих очагов, не определяемых в белом свете, в которых при морфологическом исследовании был подтвержден опухолевый процесс.

Дополнительно 38 из 124 пациентов была выполнена локальная флуоресцентная спектроскопия с целью

определения накопления гексасенс-индуцированного ППІХ в опухоли и здоровой слизистой мочевого пузыря. Средние значения содержания гексасенс-индуцированного ППІХ в опухолевой ткани составили от 18,0 до 20,2 усл. ед., в нормальной ткани – от 2,5 до 4,2 усл. ед. Среднее значение коэффициента флуоресцентной контрастности составило $5,8 \pm 1,0$ (от 4,3 до 7,6). Полученные результаты свидетельствуют о высокой селективности накопления фотоактивного гексасенс-индуцированного ППІХ в опухолевых тканях мочевого пузыря.

В ходе проведения исследования оценивали безопасность изучаемой методики ФД с препаратом гексасенс. Непосредственно в процессе введения раствора препарата гексасенс по катетеру в мочевой пузырь больного, а также после введения препарата жалоб и нежелательных реакций отмечено не было. У всех пациентов на протяжении всего времени экспозиции раствора препарата в мочевом пузыре (1-2 ч) не выявлено каких-либо неприятных ощущений или неудобств, кроме субъективных сложностей

с необходимостью длительного удержания в мочевом пузыре раствора препарата. Во время, после проведения сеанса ФД и при проведении контрольных визитов побочных реакций не зарегистрировано. В течение 1 мес наблюдения за пациентами, включенными в исследование, не было выявлено значимых изменений в их общем состоянии, артериальном давлении, частоте сердечных сокращений и температуре тела. Не наблюдалось развития аллергических, местных и общих токсических реакций, обострения сопутствующих заболеваний. В клинических и биохимических анализах мочи и крови пациентов не отмечено каких-либо значительных (выходящих за пределы возрастной нормы) отклонений.

Заключение

В клинических исследованиях, включающих 124 пациента, показана эффективность и безопасность ФД с препаратом гексасенс рака мочевого пузыря.

После внутривезикулярной инстилляции раствора препарата в течение 1-2 ч и при последующем освещении слизистой мочевого пузыря в синей области спектра опухолевые очаги легко обнаруживаются благодаря их флуоресценции за счет более высокого накопления ППІХ. Локальная флуоресцентная спектроскопия показала значительно большую флуоресценцию ППІХ (в 4,3-7,6 раз) в злокачественном уротелии по сравнению с неизменной слизистой мочевого пузыря после инстилляции раствора гексасенса.

В ходе исследования были проанализированы на предмет наличия опухолевого процесса 396 очагов. Из них в 201 очаге, подозрительном на наличие опухолевого процесса в белом свете и флуоресцирующем при проведении ФД, был морфологически подтвержден опухолевый процесс; в 1 очаге, подо-

зрительном на наличие опухолевого процесса в белом свете и флуоресцирующем при проведении ФД, при морфологическом исследовании не было обнаружено опухоли; в 65 дополнительно выявленных во время проведения ФД флуоресцирующих очагах был подтвержден опухолевый процесс; в 5 дополнительно выявленных во время проведения ФД флуоресцирующих очагах опухолевого процесса не обнаружено; в 124 очагах визуально неизменной и нефлуоресцирующей слизистой, из которой брали «слепую» биопсию, опухолевый процесс отсутствовал.

В проведенных исследованиях чувствительность стандартной цистоскопии при раке мочевого пузыря составила 75,6%, специфичность – 99,2%, точность – 83,3%, положительная прогностическая ценность – 99,5%, отрицательная прогностическая ценность – 66,5%. При проведении ФД с препаратом гексасенс получены следующие результаты: чувствительность ФД – 100,0%, специфичность – 95,4%, точность – 98,5%, положительная прогностическая ценность – 97,8% и отрицательная прогностическая ценность – 100%. Таким образом, чувствительность, точность и отрицательная прогностическая ценность ФД рака мочевого пузыря были клинически значимо ($\geq 10\%$) выше, чем при проведении стандартной цистоскопии.

ФД у 27,4% пациентов позволила более радикально произвести хирургическое вмешательство за счет обнаружения на слизистой мочевого пузыря опухолевых очагов, не определяемых при проведении стандартной цистоскопии.

Исследования подтвердили безопасность применения препарата гексасенс для проведения ФД рака мочевого пузыря. По результатам исследования флуоресцентная диагностика рака мочевого пузыря с препаратом гексасенс рекомендована к применению в клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глыбочко П.В., Зуев В.В., Попков В.М. и соавт. Возможности лучевых методов исследования в диагностике рака мочевого пузыря // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – Т. 7, № 1. – С. 148-151.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2004 г. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2006. – № 3, Прил. 1.
3. Григорьев Е.Г., Фролова И.Г., Усынн Е.А. и соавт. Рак мочевого пузыря: возможности лучевых методов диагностики (обзор литературы) // Сибирский онкологический журнал. – 2013. – № 3(57). – С. 75-81.
4. Аль-шукри С.К., Ткачук В.Н. Опухоли мочеполовых органов: руководство для врачей. – СПб.: Питер, 2000. – 320 с.
5. Воробьев А.В. Классификация и диагностика рака мочевого пузыря, вопросы дифференциальной диагностики // Практическая онкология. – 2003. – Т. 4, № 4. – С. 196-203.
6. Murphy W.M., Grignon D.J., Perlman E.J. Tumors of the kidney, bladder, and related urinary structures. American Registry of Pathology. – Washington, 2004. – 394 p.

REFERENCES

1. Glybochko P.V., Zuev V.V., Popkov V.M., Chekhonatskaya M.L., Ponukalin A.N. Opportunities of radiological methods for examination in diagnostics of urinary bladder cancer, *Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal*, 2011, Vol. 7, No. 1, pp. 148-151. (in Russian).
2. Davydov M.I., Aksel' E.M. Statistics of malignant neoplasms in Russia and CIS countries in 2004, *Vestnik RONTs im. N.N. Blokhina RAMN*, 2006, No. 3, Is. 1. (in Russian).
3. Grigor'ev E.G., Frolova I.G., Usynin E.A., Velichko S.A., Okunev V.V. Bladder cancer: role of diagnostic imaging techniques (literature review), *Sibirskii onkologicheskii zhurnal*, 2013, No. 3(57), pp. 75-81. (in Russian).
4. Al'-shukri C.K., Tkachuk B.H. *Opukholi mocheopolovykh organov: rukovodstvo dlya vrachei* [Genitourinary tumors: guidelines for physicians]. Saint-Peterburg: Piter Publ., 2000. 320 p.
5. Vorob'ev A.V. Classification and diagnosis of bladder cancer, issues of differential diagnosis, *Prakticheskaya onkologiya*, 2003, Vol. 4, No. 4, pp. 196-203. (in Russian).
6. Murphy W.M., Grignon D.J., Perlman E.J. *Tumors of the kidney, bladder, and related urinary structures. American Registry of Pathology*. Washington, 2004. 394 p.

7. Коробкин А.С., Терновой С.К., Пушкарь Д.Ю. Комплексная диагностика рака мочевого пузыря // REJR. – 2012. – Т. 2, № 4. – С. 74-78.
8. Аполихин О.И., Сивков А.В., Бешлиев Д.А. Анализ уронефрологической заболеваемости в РФ по данным официальной статистики // Экспериментальная и клиническая урология. 2010. – № 1. – С. 4-11.
9. Филоненко Е.В., Серова Е.Г. Фотодинамическая терапия в клинической практике // Biomedical Photonics. – 2016. – Т. 5, № 2. – С. 26-37.
10. Filonenko E.V., Kaprin A.D., Alekseev B.Ya., et al. 5-Aminolevulinic acid in intraoperative photodynamic therapy of bladder cancer (results of multicenter trial) // Photodiagnosis and Photodynamic Therapy. – 2016. – Vol. 16. – P. 106-109.
11. Странадко Е.Ф. Основные этапы развития фотодинамической терапии в России // Biomedical photonics. – 2015. – Т. 4, № 1. – С. 3-10.
12. Datta S.N., Loh C.S., MacRobert A.J., et al. Quantitative studies of the kinetics of 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence in bladder transitional cell carcinoma // Br J Cancer. – 1998. – Vol. 78. – P. 1113-1118.
13. Zaak D., Kriegmair M., Stepp H., et al. Endoscopic detection of transitional cell carcinoma with 5-aminolevulinic acid: results of 1012 fluorescence endoscopies // Urology. – 2001. – Vol. 57, No. 4. – P. 690-694.
14. Русаков И.Г., Соколов В.В., Булгакова Н.Н. и соавт. Флуоресцентные методы диагностики и поверхностный рак мочевого пузыря: современное состояние проблемы // Урология. – 2008. – № 3. – С. 67-71.
15. Fotinos N., Campo M.A., Popowycz F., et al. 5-Aminolevulinic acid derivatives in photomedicine: Characteristics, application and perspectives // Photochem Photobiol. – 2006. – Vol. 82, No. 4. – P. 994-1015.
16. Geavlete B., Mulfescu R., Georgescu D., Geavlete P. Hexvix induced fluorescence blue light cystoscopy - a new perspective in superficial bladder tumors diagnosis // Chirurgia (Bucur). – 2008 – Vol. 103(5). – P. 559-564.
17. Jocham D., Witjes F., Wagner S., et al. Improved detection and treatment of bladder cancer using hexaminolevulinate imaging: a prospective, phase III multicenter study // Journal of Urology. – 2005. – Vol. 174. – P. 862-866.
18. Jichlinski P., Guillou L., Karlsen S., et al. Hexyl aminolevulinate fluorescence cystoscopy: a new diagnostic tool for the photodiagnosis of superficial bladder cancer – a multicenter study // Journal of Urology. – 2003. – Vol. 170. – P. 226-229.
19. Якубовская Р.И., Лукьянец Е.А., Негримовский В.М. и соавт. Новый отечественный препарат гексасенс для флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии злокачественных новообразований // Российский биотерапевтический журнал. – 2008. – Т. 7, № 1. – С. 27-28.
20. Якубовская Р.И., Казачкина Н.И., Плютинская А.Д. и соавт. Новый отечественный препарат гексасенс для флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии злокачественных новообразований (доклиническое изучение) // Российский онкологический журнал. – 2009. – № 2. – С. 17-22.
21. Панкратов А.А., Венедиктова Ю.Б., Андреева Т.А. и соавт. Оценка общетоксических свойств препарата гексасенс на мелких лабораторных животных // Российский онкологический журнал. – 2010. – № 3. – С. 19-21.
22. Филоненко Е.В., Гришаева А.Б. Методологические аспекты флуоресцентной диагностики злокачественных опухолей с препаратом аласенс // Российский онкологический журнал. – 2011. – № 5. – С. 30-33.
23. Филоненко Е.В., Пак Д.Д., Яникова А.Г. Флуоресцентная диагностика метастатического поражения регионарных лимфатических узлов при хирургическом лечении рака молочной железы // Оптика и спектроскопия. – 2013. – Т. 114, № 6. – С. 1026-1031.
7. Korobkin A.S., Ternovoi S.K., Pushkar' D.Yu. Multimodal diagnosis of bladder cancer, REJR, 2012, Vol. 2, No. 4, pp. 74-78. (in Russian).
8. Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Beshliev D.A. Analysis of urological morbidity in the Russian Federation according to official statistics, Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya, 2010, No. 1, pp. 4-11. (in Russian).
9. Filonenko E.V., Serova E.G. Photodynamic therapy in clinical practice, Biomedical Photonics, 2016, Vol. 5, No. 2, pp. 26-37. (in Russian).
10. Filonenko E.V., Kaprin A.D., Alekseev B.Ya., Apolikhin O.I., Slovochodov E.K., Ivanova-Radkevich V.I., Urlova A.N. 5-Aminolevulinic acid in intraoperative photodynamic therapy of bladder cancer (results of multicenter trial), Photodiagnosis and Photodynamic Therapy, 2016, Vol. 16, pp. 106-109.
11. Stranadko E.F. Main stages of development of photodynamic therapy in Russia, Biomedical photonics, 2015, Vol. 4, No. 1, pp. 3-10. (in Russian).
12. Datta S.N., Loh C.S., MacRobert A.J., Whatley S.D., Matthews P.N. Quantitative studies of the kinetics of 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence in bladder transitional cell carcinoma, Br J Cancer, 1998, Vol. 78, pp. 1113-1118.
13. Zaak D., Kriegmair M., Stepp H., Baumgartner R., Oberneder R., Schneede P., Corvin S., Frimberger D., Knüchel R., Hofstetter A. Endoscopic detection of transitional cell carcinoma with 5-aminolevulinic acid: results of 1012 fluorescence endoscopies, Urology, 2001, Vol. 57, No. 4, pp. 690-694.
14. Rusakov I.G., Sokolov V.V., Bulgakova N.N., Ul'yanov R.V., Teplov A.A. Fluorescent diagnostic methods and superficial cancer of the urinary bladder: current status, Urologiya, 2008, No. 3, pp. 67-71. (in Russian).
15. Fotinos N., Campo M.A., Popowycz F., Gurny R., Lange N. 5-Aminolevulinic acid derivatives in photomedicine: Characteristics, application and perspectives, Photochem Photobiol, 2006, Vol. 82, No. 4, pp. 994-1015.
16. Geavlete B., Mulfescu R., Georgescu D., Geavlete P. Hexvix induced fluorescence blue light cystoscopy - a new perspective in superficial bladder tumors diagnosis, Chirurgia (Bucur), 2008, Vol. 103(5), pp. 559-564.
17. Jocham D., Witjes F., Wagner S., Zeylemaker B., van Moorselaar J., Grimm M.O., Muschter R., Popken G., König F., Knüchel R., Kurth K.H. Improved detection and treatment of bladder cancer using hexaminolevulinate imaging: a prospective, phase III multicenter study, Journal of Urology, 2005, Vol. 174, pp. 862-866.
18. Jichlinski P., Guillou L., Karlsen S., Malmström P.U., Jocham D., Brennhovd B., Johansson E., Gärtner T., Lange N., van den Bergh H., Leisinger H.J. Hexyl aminolevulinate fluorescence cystoscopy: a new diagnostic tool for the photodiagnosis of superficial bladder cancer – a multicenter study, Journal of Urology, 2003, Vol. 170, pp. 226-229.
19. Yakubovskaya R.I., Luk'yanets E.A., Negrimovskii V.M., Pankratov A.A., Kazachkina N.I., Venediktova Yu.B., Plyutinskaya A.D., Andreeva T.N., Nemtsova E.R., Chissov V.I., Vorozhtsov G.N. New domestic agent hexasens for fluorescence diagnosis and photodynamic therapy of malignant neoplasms, Rossiiskii bioterapevticheskii zhurnal, 2008, Vol. 7, No. 1, pp. 27-28. (in Russian).
20. Yakubovskaya R.I., Kazachkina N.I., Plyutinskaya A.D., Pankratov A.A., Andreeva T.N., Venediktova Yu.B., Karmakova T.A., Nemtsova E.R., Chissov V.I., Luk'yanets E.A., Negrimovskii V.M., Ponomarenko E.M., Mizin V.M., Pleshkov G.M., Vorozhtsov G.N. New domestic agent hexasens for fluorescence diagnosis and photodynamic therapy of malignant neoplasms (pre-clinical study), Rossiiskii onkologicheskii zhurnal, 2009, No. 2, pp. 17-22. (in Russian).
21. Pankratov A.A., Venediktova Yu.B., Andreeva T.A., Yakubovskaya R.I., Raikhlin N.T. Assessment of general toxicological properties of agent hexasens on small laboratory animals, Rossiiskii onkologicheskii zhurnal, 2010, No. 3, pp. 19-21. (in Russian).
22. Filonenko E.V., Grishaeva A.B. Methodological aspects of the fluorescence diagnosis of malignancies by using alasens, Rossiiskii onkologicheskii zhurnal, 2011, No. 5, pp. 30-33. (in Russian).
23. Filonenko E.V., Pak D.D., Yanikova A.G. Fluorescence diagnostics of metastatic lesion of regional lymph nodes upon surgical treatment of breast cancer, Optika i spektroskopiya, 2013, Vol. 114, No. 6, pp. 1026-1031. (in Russian).

ФИЗИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ РЕАБИЛИТАЦИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В.Э. Тишакова¹, Е.В. Филоненко^{1,2}, В.И. Чиссов^{1,2}, Н.А. Ефименко³, А.Н. Урлова²

¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

²Национальный медицинский исследовательский радиологический центр Минздрава России, Москва, Россия

³Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко, Москва, Россия

Резюме

Согласно мировой статистике, рак молочной железы является наиболее распространенным злокачественным новообразованием у женщин. Несмотря на успешность существующих методов лечения, постоперационный период у большинства пациенток характеризуется развитием постмастэктомического синдрома, что приводит к затруднению повседневной активности, сложностям социальной адаптации и, как следствие, снижению качества жизни. В данном обзоре детально рассмотрены причины, факторы риска, особенности клинических и патогенетических проявлений постмастэктомического синдрома. Описаны различные подходы к классификации постмастэктомического синдрома, методам его клинической и инструментальной диагностики. На основе более 40 работ отечественных и зарубежных авторов изучен и подробно освещен вопрос выбора рациональной тактики лечения синдрома. Значительная часть обзора посвящена применению физических методов лечения постмастэктомического синдрома. Отмечено, что всё больше клиницистов отдает предпочтение методам консервативного лечения, особое место среди которых занимают лечебная гимнастика, комплексная дренирующая терапия и компрессионная терапия. В то же время отсутствие общепринятых алгоритмов лечения усложняет задачу клиницистов. Таким образом, их разработка с акцентом на персонализированный подход к каждому больному является актуальной задачей современной реабилитологии в хирургии рака молочной железы.

Ключевые слова: мастэктомия, постмастэктомический синдром, лимфедема, реабилитация.

Контакты: Филоненко Е.В., e-mail: derkul23@yandex.ru

Для цитирования: Тишакова В.Э., Филоненко Е.В., Чиссов В.И., Ефименко Н.А., Урлова А.Н. Физические методы реабилитации онкологических больных после комбинированного лечения рака молочной железы // *Biomedical Photonics*. – 2017. – Т. 6, № 1. – С. 28-37.

PHYSICAL METHODS OF REHABILITATION IN CANCER PATIENTS AFTER COMBINED MODALITY TREATMENT FOR BREAST CANCER

Tishakova V.E.¹, Filonenko E.V.^{1,2}, Chissov V.I.^{1,2}, Efimenko N.A.³, Urlova A.N.²

¹Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

²National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

³Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russia

Abstract

According to worldwide statistics breast cancer is the most common cancer in women. Despite the success in current methods of treatment post-operative period in major of patients is characterized by post-mastectomy syndrome which leads to impairment in daily activities, difficulties in social adaptation and consequently to decrease of the quality of life. The specific causes, risk factors, characteristics of clinical and pathogenetic manifestations of post-mastectomy syndrome are described in detail in this review. Different approaches to post-mastectomy syndrome classification, its clinical and instrumental diagnosis are defined. Based on more than 40 publications of Russian and foreign authors, the issue of selection of appropriate treatment tactics for the syndrome is investigated and discussed in detail. A considerable part of the review is focused on the use of physical methods of treating the post-mastectomy syndrome. It is observed that an increasing number of specialists gives preference to methods of conservative treatment special of which are medical gymnastics, complex decongestive therapy and compression therapy. On the other hand, the absence of the unified treatment algorithms is challenging for clinicians. Therefore, its development with the focus on patient-specific approach is a crucial task for modern rehabilitology in breast cancer surgery.

Key words: mastectomy, post-mastectomy syndrome, lymphedema, rehabilitation.

Contacts: Filonenko E.V., e-mail: derkul23@yandex.ru

For citations: Tishakova V.E., Filonenko E.V., Chissov V.I., Efimenko N.A., Urlova A.N. Physical methods of rehabilitation in cancer patients after combined modality treatment for breast cancer, *Biomedical Photonics*, 2017, T. 6, No. 1, pp. 28-37 (in Russian).

Введение

В настоящее время злокачественные новообразования являются в России второй по значимости после заболеваний сердечно-сосудистой системы причиной смертности населения. Заболеваемость, инвалидизация и смертность вследствие онкологических заболеваний имеют не только медицинское, но и огромное социальное и экономическое значение [1]. Рак молочной железы – наиболее распространённое злокачественное новообразование у женщин во всём мире. Заболеваемость раком молочной железы составляет 66,4 и 27,3 случаев на 100 тыс. населения в развитых и развивающихся странах соответственно. Установлено, что в США раком молочной железы в течение жизни болеет каждая восьмая женщина. В России показатели первичной и накопленной заболеваемости составляют соответственно 39,3 и 381,2 на 100 тыс. [2].

Несмотря на сохраняющиеся тенденции к высокой заболеваемости онкологической патологией в России и во всем мире, в настоящее время отмечаются определённые успехи в области комбинированного лечения рака молочной железы, что выражается в увеличении выживаемости этих пациентов и продолжительности их жизни [3-6]. В связи с этим большое внимание в настоящее время уделяется такому показателю как «качество жизни». Многие пациенты после радикального и комбинированного лечения злокачественных новообразований имеют нарушения повседневной активности, трудности социальной адаптации, связанные не только с собственно злокачественным заболеванием, но и с последствиями проведённого агрессивного лечения. Реабилитация является основным подходом к улучшению качества жизни таких пациентов и их интеграции в общество [7].

Постмастэктомический синдром (ПМЭС) является основным осложнением радикального лечения рака молочной железы. Под этим термином понимают совокупность различных и взаимосвязанных клинических проявлений и нарушений органического и функционального характера, неизбежно возникающих у всех без исключения больных раком молочной железы после проведенного им радикального лечения. В исследовании, проведенном О.Ж. Wilholm и соавт. В 2008 г., показано, что частота возникновения ПМЭС составляет 23,9%. Основные проявления ПМЭС – нарушения венозного и лимфатического оттока, рубцовые изменения, ограничивающие подвижность в плечевом суставе, брахиоплексит и другие признаки поражения нервно-мышечного аппарата верхней конечности. Результатом указанных изменения являются болевой синдром, лимфатические и венозные отеки, ограничение подвижности и другие изменения, приводящие к снижению качества жизни, нарушению трудовой и социальной адаптации пациенток после радикального лечения [7,8]. Несмотря на длительное

изучение патогенетических механизмов формирования разных проявлений ПМЭС и наличие большого количества методов его коррекции и реабилитации таких пациентов, до настоящего времени проблема ПМЭС далека от своего разрешения [9-11].

Показано, что те или иные проявления ПМЭС неизбежно возникают у всех женщин после проведения радикальной мастэктомии [12]. Несмотря на то, что в последние годы наблюдается сокращения объёма хирургического лечения рака молочной железы в пользу менее травматичных и более функциональных вмешательств, важным этапом любого хирургического лечения является лимфодиссекция, что неизбежно приводит к нарушениям лимфатического оттока разной степени выраженности [13]. В связи с этим проблема ПМЭС сохраняет свою актуальность и в настоящее время.

Постмастэктомический отек верхней конечности – наиболее частое проявление ПМЭС, частота которого в структуре ПМЭС колеблется от 2% до 90% случаев [14]. Показано, что развитие ПМЭС приводит к стойкому снижению трудоспособности у 34-43% прооперированных больных. В мире в настоящее время насчитывается около 20 млн. больных с послеоперационной лимфедемой. Весьма значительными являются и экономические потери, связанные с этим осложнением [15]. Несмотря на отсутствие подобных статистических данных в России, можно предположить, что данная проблема также является весьма актуальной, учитывая высокую частоту встречаемости рака молочной железы. У половины больных после радикальной мастэктомии наблюдается ограничение объема движений в плечевом суставе, у значительной части пациентов также выявляются проявления повреждения нервных стволов плечевого сплетения. Основной причиной развития нарушений венозного оттока, грубых рубцов и брахиоплексита, а также повреждения нервных пучков является образование грубой фиброзной ткани в подмышечной, подключичной, подлопаточной областях. Риск развития фиброзных изменений увеличивается при длительности лимфорее, инфекционно-воспалительных осложнениях в раннем послеоперационном периоде, расхождении краев раны и других хирургических осложнениях. Немаловажным фактором прогрессирования фиброгенеза является также проводимая в послеоперационном периоде лучевая терапия. Грубые рубцы обуславливают ограничение функции верхней конечности в области плечевого сустава – образование приводящих контрактур плеча [7,16].

В настоящее время термин ПМЭС используется для обозначения всего комплекса клинических и патогенетических изменений, связанных с проведением мастэктомии. Выделено несколько клинических вариантов ПМЭС:

1) отечный (в виде лимфатического и/или венозного отека верхней конечности);

2) нейропатический (преобладание клинических проявлений компрессии нервов плечевого сплетения или нейропатического болевого синдрома, персистирующего в течение длительного времени после выполнения вмешательства);

3) церебральный (признаки нарушения кровообращения в вертебрально-базиллярном бассейне);

4) патобиомеханический (сколиоз, функциональные суставные блокады в области шейного и грудного отделов позвоночника, регионарный дисбаланс мышц шейно-грудного отдела, признаки повреждения суставно-мышечного и связочного аппарата плечевого сустава, в том числе, вследствие повреждения структур периферической нервной системы);

5) смешанный.

Постмастэктомический отёк верхней конечности рассматривается как ведущее клиническое проявление ПМЭС, частота развития которого, по данным разных авторов, составляет около 50% с колебаниями от 15,9% до 100% [17]. Развитие данного осложнения связано с проведением лимфаденэктомии с пропорциональным увеличением риска развития по мере увеличения числа удалённых лимфатических узлов. Ко второму фактору патогенеза постмастэктомической лимфедемы относится разрастание фиброзной ткани на месте удалённых лимфатических узлов и подкожной жировой клетчатки, что, в свою очередь, приводит к облитерации мелких лимфатических и венозных сосудов и дополнительно затрудняет лимфатический и венозный отток. Развитие и прогрессирование отёка при ПМЭС также обусловлено высоким содержанием белка (более 10 г/л) в интерстициальной жидкости, что также является фактором активации хронического иммунного воспаления и дополнительного повреждения сосудистой стенки. При ПМЭС в лимфатических сосудах происходит ряд преобразований: дилатационная застойная лимфангиопатия, пролиферативная лимфангиопатия, облитеративный лимфангиит и гипертрофическая лимфангиопатия. Указанная динамика является основной причиной прогрессирования отёчного синдрома с течением времени [7,17].

Помимо лимфаденэктомии, важную роль в развитии отёчного синдрома при ПМЭС играет проводимая терапия, являющаяся причиной так называемых лучевых или пострадиационных отеков. Показано, что проведение лучевой терапии приводит к увеличению риска развития ПМЭС в 3 раза и более, а у пациентов после лучевой терапии частота развития ПМЭС превышает 70%. Предполагается, что проведение лучевой терапии снижает регенеративные способности лимфатической системы к формированию альтернативных и коллатеральных путей лимфатического оттока от верхней конечности. Кроме того, проведение лучевой терапии оказывает прокоагулянтное воздействие на систему свёртывания крови, увеличивая агрегацию тромбоцитов и активность плазменной коагуляции. Большое значение в развитии ПМЭС также

имеет проводимая в послеоперационном периоде полихимиотерапия, а также гнойно-воспалительные и инфекционные осложнения в раннем послеоперационном периоде [14].

По данным R.A. Vieira и соавт., опубликованным в 2016 г., наиболее значимыми факторами риска развития лимфедемы после проведения мастэктомии являются проведение радиотерапии в подмышечной области, адьювантной полихимиотерапии, удаление более 15 лимфатических узлов во время оперативного вмешательства.

Предложено несколько классификаций отёчного синдрома после мастэктомии. Так, по степени выраженности отеки могут быть классифицированы на лёгкие (увеличение длины окружности плеча над локтевым суставом до 2 см), средние (от 2 см до 6 см) и тяжёлые (более 6 см). Клиническая классификация лимфедемы Т.В. Савченко предполагает выделение 4 степеней заболевания:

- I степень – преходящий отек локализуется в дистальном отделе конечности, разница окружностей больной и здоровой конечностей не превышает 2 см. Отек проходит почти полностью после ночного отдыха, но возобновляется к вечеру после физической нагрузки. Кожа внешне не изменена, легко берется в складку;

- II степень – отек распространяется выше, при пальпации он плотный, после отдыха уменьшается. Окружность больной конечности по сравнению со здоровой увеличена на 4-6 см. Кожа утолщена, в складку берется с трудом. Иногда отмечается индурация тканей в нижней трети конечности.

- III степень – отек постоянный, разница в окружности сегмента конечности превышает 6 – 10 см, кожа ставится сухой, напоминает лимонную корку, ее не удается взять в складку, может отмечаться мацерация кожи межпальцевых промежутков;

- IV степень – у больных на фоне резко выраженной деформации конечности (слоновость) отмечаются трофические нарушения. Отек плотный, кожа и подкожная клетчатка представляют собой грубую фиброзную ткань. У больных наблюдаются гиперкератоз кожи, папилломатозные разрастания, изъязвления, трещины кожи и лимфорея.

Классификация клинических проявлений заболевания и степени выраженности склероза тканей предполагает выделение 3 клинических форм лимфедемы: 1) мягкая форма, при которой происходит разрастание плотной соединительной ткани между жировыми дольками; 2) твердая форма, при которой наступает полное замещение жировой клетчатки плотной соединительной тканью; 3) смешанная, переходная форма, при которой встречается чередование плотных участков, характерных для твердой формы с участками мягкой формы. Мягкая форма соответствует начальным стадиям развития лимфедемы, твердая – поздним, запущенным случаям. Смешанная форма

наблюдается как переходная между мягкой и твердой формами [18].

Хронический персистирующий в течение длительного времени болевой синдром является одним из характерных признаков ПМЭС. В большинстве случаев боль носит ноющий характер, может быть локализована в области плечевого сустава и руке. В части случаев болевой синдром отвечает всем характеристикам нейропатической боли. По мнению большинства авторов, болевой синдром в большинстве случаев носит смешанный характер и обусловлен сочетанием ноцицептивной, преимущественно скелетно-мышечной боли, нейропатической и психогенной боли [19-21]. Важная роль психогенных факторов в генезе постмастэктомического болевого синдрома подтверждается статистически значимой корреляционной связью между выраженностью боли и степенью выраженности тревожно-депрессивных расстройств [22,23].

Впервые персистирующая боль после проведения радикальной мастэктомии была описана W.C. Wood и соавт. в 1970-х гг. Согласно современному определению, персистирующая боль после мастэктомии определяется как хроническая боль, локализованная в области передней поверхности грудной клетки, подмышечной впадине, области плечевого сустава или ипсилатеральной операции руке, которая появляется после проведения мастэктомии и сохраняется более 3 мес [24,25]. Болевой синдром после проведения радикальной мастэктомии может начинаться в разные сроки – спустя несколько часов, дней, недель или месяцев после операции, что определяется многофакторностью его этиологии и требует дифференцированного подхода к проведению лечебно-диагностических вмешательств. Важно отметить, что боль в структуре ПМЭС сохраняется в течение 3 мес и более. Последний срок позволяет отнести такую боль к вариантам хронического болевого синдрома, что определяет особенности её патогенеза, тесную связь с изменением центральных структур, участвующих в восприятии боли, а также требует особых подходов к проведению лечебных мероприятий. Распространённость болевого синдрома после проведения мастэктомии, по данным разных авторов, составляет 20-50% [25].

V.F. Jung и соавт. предложили классификацию персистирующей боли после проведения мастэктомии, согласно которой целесообразно выделять 4 варианта болевых синдромов:

- фантомные боли, локализованные в области груди, в месте удаленной молочной железы;
- боль по типу межрёберной невралгии, обусловленная повреждением соответствующих нервов во время оперативного вмешательства. Показано, что этот вариант болевого синдрома встречается с равной частотой независимо от объёма оперативного вмешательства;
- болевой синдром, связанный с формированием невром в месте повреждения нервных пучков;

- болевой синдром, обусловленный повреждением других нервов.

В нескольких исследованиях показано, что факторами риска развития болевого синдрома после проведения мастэктомии являются возраст (молодой возраст является фактором риска), наличие избыточной массы тела, отсутствие поддержки со стороны членов семьи, выраженная боль в послеоперационном периоде [25,26]. Установлено, что собственно объём операции не является решающим фактором в развитии болевого синдрома, который со схожей частотой регистрируется после как радикальных, так и после органосохраняющих операции. Значительно большее значение имеет выполнение во время операции лимфодиссекции, которая в настоящее время является неотъемлемым компонентом всех операций по поводу рака молочной железы [27]. В крупном многоцентровом исследовании показано, что частоту возникновения хронической боли после проведения мастэктомии можно снизить путем проведения селективной лимфодиссекции. Фактором риска также является проведение адъювантной радиотерапии после оперативного вмешательства.

Клиническая диагностика ПМЭС основана на осмотре и пальпации отёчной конечности. При сборе жалоб и анамнеза важно определить сроки появления отёков. Следует обращать внимание на постоянство отёков в течение суток, наличие трофических и других изменений кожи, ограничения подвижности в плечевом суставе, наличие чувствительных нарушений. Пальпация позволяет более точно определить распространённость отека, изменения местной температуры, наличие расширения подкожных вен, увеличенных регионарных лимфатических узлов.

Среди методов инструментальной диагностики ПМЭС используются лимфография, лимфосцинтиграфия, флебография, ультразвуковые методы исследования, компьютерная и магнитно-резонансная томография. В большинстве случаев эти методы имеют вспомогательное значение и могут использоваться, в частности, для уточнения вида планируемого хирургического вмешательства. Динамическая лимфосцинтиграфия является одним из ведущих методов прижизненного малоинвазивного исследования состояния лимфатических сосудов. С помощью этого метода можно определить индивидуальные особенности лимфатического оттока и выбрать адекватные методы коррекции, определить и уточнить показания к микрохирургическим операциям. У пациентов с ПМЭС наиболее часто при проведении лимфосцинтиграфии выявляется коллекторный тип лимфооттока, реже – диффузный и совсем редко – узловый. Флебография и ультразвуковые исследования используются преимущественно для оценки состояния венозного оттока и исключения стенозирующего поражения. Ультразвуковое исследование мягких тканей верхних

конечностей, а также компьютерная и магнитно-резонансная томография позволяют визуализировать степень отека и выраженность фиброзных изменений в коже и подкожной клетчатке. При компьютерной томографии вследствие возможности определения плотности ткани в абсолютных значениях возможно определение степени отека. Методы также используются для объективной динамической оценки отёчного синдрома и выраженности фиброзных изменений на фоне проводимой терапии. Магнитно-резонансная томография может использоваться на ранних стадиях заболевания для верификации надфасциальных и подфасциальных отеков [8].

До настоящего времени выбор рациональной тактики лечения ПМЭС остаётся сложной задачей, что связано со сложностью и комплексностью патогенеза этого состояния, особенностями течения и эволюцией клинических и патологических изменений, необходимостью учитывать также динамику основного заболевания и тип проведённого оперативного вмешательства. Отсутствуют общепринятые алгоритмы выбора методов консервативного и оперативного лечения.

Хирургическое лечение лимфатического отека конечности может проводиться по трем направлениям:

- резекционное, представляющее собой применение частичного или радикального удаления избыточных тканей;
- дренирующее, предполагающее создание различными способами новых путей оттока лимфы;
- комбинированное, подразумевающее сочетание резекционного и дренирующего способов лечения.

Одним из первых способов лечения тяжелого лимфатического отека было резекционное вмешательство, представляющее собой применение частичного или радикального удаления избыточных тканей. Эта агрессивная операция, известная как операция Чарльза, предполагает резекцию кожи и мягких тканей над глубокими фасциями в области лимфедемы с последующим закрытием иссеченного участка кожным трансплантатом [28].

Впервые техника хирургического лечения лимфедемы верхней конечности была описана M.D. Sistrunk в 1927 г. [29]. Этот способ был модификацией операции Kondoleon, при которой избыток кожи и мягких тканей вырезают с помощью веретенообразного разреза по медиальной стороне конечности [30]. M.D. Sistrunk добавил обширное удаление глубокой фасции к операции Kondoleon, ожидая создание спонтанного анастомоза между поверхностными и глубокими лимфатическими сосудами. Тем не менее, нет никаких объективных доказательств того, что хирургические попытки создания подобных анастомозов увенчались успехом. Несмотря на то, что резекционные операции являются наиболее простым хирургическим подходом к уменьшению размера лимфатического отека верхних конечностей, они приводят к

формированию обширных рубцов и в последующем вызывают выраженный болевой синдром [31].

Липосакция, при которой отсасывают подкожный жир с помощью небольшой металлической канюли, соединенной с вакуумным аппаратом, первоначально использовалась для изменения контуров тела, но также используется при лечении лимфедемы. P.E. O'Brien и его коллеги продемонстрировали эффективность липосакции для пациентов с лимфедемой. Авторами было показано, что липосакция эффективно уменьшает объем гипертрофированной жировой ткани, но имеет потенциальный риск повреждения остаточных лимфатических сосудов, что в последующем приводит к усугублению лимфатических отеков [32].

R.G. Baumeister и S. Siuda [33] первыми сообщили о новом подходе к лечению лимфедемы верхней конечности, при котором нормальные лимфатические сосуды от медиальной поверхности бедра использовались в качестве композитного трансплантата. Лимфатические сосуды на каждом конце трансплантата анастомозировались с сосудами области шеи и верхней части руки. Уменьшение объема пораженной верхней конечности наблюдалось у пациентов в течение 3 лет после операции. Однако у части пациентов наблюдалось формирование лимфедемы в месте забора трансплантата.

Таким образом, хирургическое лечение лимфедемы относится к тяжелым и длительным вмешательствам, которые травматичны, сопровождаются значительной кровопотерей и выполняются в обширной болевой рецепторной зоне. Хирургические вмешательства резекционного характера в настоящее время могут быть использованы лишь на поздних стадиях заболевания при достоверной информации о полной безвозвратной утрате функции лимфатических сосудов [33].

С целью устранения грубых рубцов в подмышечной и подключичной области, влекущих за собой развитие приводящей контрактуры плеча, применяют операцию иссечения данных рубцов с замещением дефекта торакодorzальным лоскутом.

Для лечения брахиоплексита можно использовать тотальный микрохирургический невролиз плечевого сплетения с последующим укрытием его торакодорзальным лоскутом или большим сальником, перемещенным на микрососудистых анастомозах. Болевой синдром ликвидируется у 92,3% больных, в связи с чем операция невролиза плечевого сплетения с укрытием его хорошо васкуляризованными тканями показана при любом сроке длительности заболевания. Сочетание данной техники операции с невролизом представляется целесообразным на ранних стадиях развития лучевых невропатий [31].

Учитывая многостадийность и травматичность указанных методов лечения, не всегда дающих положительные косметические и функциональные ре-

зультаты, большинство клиницистов отдает предпочтение консервативным методам.

В настоящее время большинство авторов рекомендуют придерживаться консервативной тактики лечения пациентов с ПМЭС в начальных стадиях заболевания, когда в развитии клинической картины заболевания доминируют функциональные нарушения. Предложено большое количество методов консервативной терапии ПМЭС [8,34]:

- механические методы – лечебная гимнастика, массаж, компрессионная терапия, контроль массы тела и другие;
- физические методы – различные виды физиотерапевтического воздействия (амплипульс, электрофорез, электростимуляция, пневмокомпрессия, баротерапия, ультрафиолетовое облучение крови);
- фармакологические методы – использование препаратов, способствующих улучшению лимфотока, нормализации сократительной активности лимфатических сосудов, профилактике рецидивов рожистого воспаления, улучшению венозного оттока, коррекции воспалительных и трофических изменений тканей и т.д.).

Среди методов механического воздействия одним из наиболее распространённых является лечебная гимнастика. Предполагается, что в основе эффективности данного метода реабилитации лежит активация внемлимфатических сил и связанное с этим увеличение лимфатического и венозного оттока. Выполнение физических упражнений способствует не только уменьшению выраженности отека, но и увеличению объёма активных и пассивных движений в плечевом суставе, укреплению мышечного аппарата. Предложено несколько комплексов упражнений при ПМЭС. По данным А.Р. Gautam и соавт., опубликованным в 2011 г. [35], выполнение в течение 8 нед в домашних условиях индивидуально подобранного комплекса физических упражнений способствует статистически значимому увеличению объёма активных движений в плечевом суставе и улучшению качества жизни пациенток.

В исследовании А.В. Братик и Т.Н. Цыгановой в 2012 г. оценивалась эффективность интервальной гипоксической тренировки при ПМЭС. Сеанс интервальной гипоксической тренировки включал кратковременное вдыхание (в течение 5 мин) гипоксической смеси, содержащей 11-16% кислорода, повторяющееся 4-6 раз за один сеанс при нормальном атмосферном давлении и вдыхании воздуха (5 мин) с 20,9% O₂ (нормоксические интервалы между гипоксическими воздействиями). В исследовании было включено 88 пациентов с ПМЭС. Было показано, что проведение интервальной гипоксической тренировки приводит к статистически значимому уменьшению выраженности болевого синдрома по сравнению с применением только стандартной терапии [36].

В настоящее время одним из основных подходов к терапии отёчного синдрома при ПМЭС явля-

ется комплексная дренирующая терапия (complex decongestive therapy – CDT), включающая в себя мануальный лимфатический дренаж, пневмокомпрессионное лечение, индивидуальные физические упражнения и уход за кожей. Предполагается, что такая комбинация методов является оптимальной, так как способствует воздействию на несколько звеньев патогенеза развития ПМЭС.

Лимфатический дренажный массаж в составе CDT представляет собой ручной массаж, проводимый в 3 этапа [37]:

- энергичное растирание и разминание мышц плечевого пояса и длинных мышц спины, что способствует повышению тонуса мышц и кровеносных сосудов, ускорения венозного оттока;
- легкое растирание и поглаживание плеча и области плечевого сустава в проксимальном направлении от локтя, затем – предплечья и кисти в медленном темпе;
- плоскостное поглаживание всей конечности от пальцев до плечевого сустава.

Вторым важнейшим направлением CDT является компрессионная терапия, обычно реализуемая в виде прерывистой пневматической компрессии тканей (intermittent pneumatic compression, IPC). С патогенетической точки зрения пневмокомпрессия позволяет уменьшить образование лимфы за счет снижения капиллярной фильтрации, снизить гидростатическое давление и тканевое напряжение, что позволяет улучшить венозный и лимфатический отток, особенно в капиллярном и прекапиллярном сегментах русла, а также сохранить эластичность кожи и подкожной жировой клетчатки. Создаваемое при проведении IPC прерывистое давление, нарастающее от периферии к центру, обеспечивает вытеснение лимфы из межклеточного пространства в сохраненные лимфатические протоки, обеспечивая улучшение коллатерального лимфооттока. Среди важных преимуществ метода необходимо отметить быстроту наступления эффекта. Так, значительное уменьшение объёма поражённой конечности наблюдается уже после 4-5 сеансов пневмокомпрессии. Показано, что пневмокомпрессия наиболее эффективна лишь на начальных этапах развития ПМЭС, в первые несколько лет. При так называемых плотных отёках эффективность этого метода существенно ограничена. Большинство авторов предлагают проведение пневмокомпрессии после лимфатического дренажного массажа в составе CDT.

В последние годы CDT эффективно комбинируют с другими методами физической терапии ПМЭС, в частности кинезиотейпированием. В 2014 г. N.O. Rekuavas и соавт. опубликовали результаты рандомизированного контролируемого исследования, в котором было показано, что добавление тейпирования к CDT является эффективным методом улучшения результатов лечения ПМЭС. В исследовании было включено 40 пациентов, рандомизированных в 3 группы: паци-

ентам первой группы проводилась стандартная CDT с использованием биндажа, пациентам второй группы в дополнение к CDT с использованием биндажа выполнялось тейпирование поражённой конечности, пациентам третьей группы – только тейпирование. Было показано, что проведение только CDT с использованием биндажа приводит к статистически значимому уменьшению объёма поражённой конечности, однако данный эффект сохранялся только во время лечения. Добавление тейпирования в сочетании с CDT позволяло добиться более продолжительного эффекта, который сохранялся на протяжении не менее 10 сут после окончания курса лечения.

Одним из относительно простых и эффективных способов лечения отёков при ПМЭС является компрессионная терапия с использованием эластичных бинтов или компрессионного трикотажа. В послеоперационном периоде при начальных стадиях, а также при редком и обратимом отёке достаточно использование изделий I компрессионного класса (давление – 20-25 мм рт.ст.), в случаях преходящего и мягкого отека (I, II стадии постмастэктомического отека конечности) используют изделия I-II классов (давление 25-35 мм рт.ст.), при плотном отеке (III стадия) – III класс компрессии (давление – 35-45 мм рт.ст.), при деформирующей (IV) стадии с явлениями фибредемы – IV класс компрессии (давление более 49 мм рт.ст.) [38]. В исследовании, проведённом М.В. Ермошенковой и соавт. в 2012 г., показана эффективность применения компрессионной терапии в лечении ПМЭС. В исследование были включены 30 пациенток с ПМЭС, у всех была диагностирована лимфедема II стадии. В качестве метода терапии использовалось ношение компрессионного рукава с давлением 26-32 мм рт.ст. в течение 3 нед. После проведения курса лечения зафиксировано статистически значимое уменьшение разницы окружностей между поражённой и здоровой верхними конечностями на всех уровнях измерений, а также снижение толщины подкожной клетчатки. К концу исследования произошло заметное снижение числа пациенток с субъективными симптомами ПМЭС [38].

Для оценки эффективности различных методов лечения лимфатических отеков при ПМЭС в 2016 г. был проведён мета-анализ клинических исследований, посвящённых использованию различных методов реабилитации. В мета-анализ были включены результаты 9 рандомизированных и 19 наблюдательных сравнительных исследований. Оценивалась эффективность таких методов, как компрессионная технология, использование компрессионных рукавов, биндажей и физических упражнений. Результаты мета-анализа продемонстрировали, что пневмокомпрессия обладает эффектом в отношении отёчного синдрома при использовании в остром периоде. Кроме того, была показана эффективность применения физических упражнений для уменьшения выражен-

ности отеков. Компрессионные рукава не обладают достаточной эффективностью в отношении выраженности отёчного синдрома, однако обладают способностью предотвращать развитие дополнительного отёка [39].

В настоящее время для лечения ПМЭС широко используют различные методы физиотерапевтического лечения. Применяют амплипульс-терапию, электрофорез с различными ферментными препаратами (лидазой или трипсином), электростимуляцию лимфатических сосудов, фотоматричную терапию, низкоинтенсивное лазерное и ультрафиолетовое облучение крови, гипербарическую оксигенацию [10]. Амплипульс-терапия и электрофорез эффективны лишь при начальных отеках и лимфедеме I-II стадии. Основанием для включения в программу комплексной реабилитации пациентов электростимуляции лимфатических сосудов может быть выявление при проведении лимфосцинтиграфии лимфатических узлов с сократительными свойствами. Проведение фотоматричной терапии позволяет уменьшить выраженность болевого синдрома, выраженность отека мягких тканей, увеличить объём активных движений и уменьшить выраженность чувствительных нарушений.

В настоящее время возможности фармакотерапии ПМЭС существенно ограничены. Применяют традиционные лекарственные препараты, такие как троксевазин, солкосерил, а также средства, улучшающие реологические свойства крови (пентоксифиллин) и влияющие на сосудистую стенку (никотиновая кислота, спазмолитики). В последние годы активно применяются различные бензопироны – кумарин, детралекс и другие. Эффект этих препаратов связан со способностью уменьшать все виды высокомолекулярных отёков вследствие увеличения активности макрофагов и системы протеолиза. В нескольких клинических исследованиях показано, что применение препаратов этой группы способствует уменьшению выраженности отёчного синдрома при ПМЭС в 80-90% случаев [40].

Особую проблему представляет лечение болевого синдрома, возникающего в структуре ПМЭС. Болевой синдром у пациентов с ПМЭС может быть обусловлен брахиальной плексопатией, поражением отдельных нервов (моновневропатия), цервикальной радикулопатией, поражением суставно-связочного аппарата плечевого сустава, адгезивным капсулитом, эпикондилитом и другими причинами. В большинстве случаев боль имеет нейропатический характер, что требует применения в составе комплексной терапии антидепрессантов (трициклические антидепрессанты и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина) и антиконвульсантов (таких как прегабалин и габапентин) [24]. Имеются сообщения об эффективности применения при болевом синдроме методов физиотерапии, например,

магнитотерапии, низкочастотной электронейромиостимуляции, новокаиновых блокад. При болях суставно-мышечного происхождения эффективны нестероидные противовоспалительные средства.

В настоящее время не вызывает сомнений, что терапия ПМЭС должна быть комплексной, воздействовать на различные звенья патогенетического процесса, но в то же время выбор конкретных лечебных и реабилитационных мероприятий должен осуществляться на основании клинической картины заболевания, особенностей и степени выраженности отека, его характеристик, а также наличия сопутствующих заболеваний в каждом конкретном случае. До настоящего времени работы, изучающие возможность персонализированного подхода к выбору методов реабилитации пациентов с ПМЭС, немногочисленны [41]. Интересные данные были получены в исследовании, проведенном С.В. Стражевым и соавт. в 2012 г. [42]. Было показано, что стандартная терапия ПМЭС способствует незначительному, но достоверному изменению ряда показателей (снижению отека верхней конечности на стороне операции на 4-6%, уменьшению ее тугоподвижности на 8-12%, увеличению силы кисти «больной» верхней конечности в среднем на 6 кг, уменьшению болевого синдрома и уровня депрессии на 15-18%). Это сопровождается незначительным, но статистически значимым улучшением качества жизни пациентов на 5-7%. Эффект такого стандартного курса сохраняется около полугода. При дополнении стандартной терапии пневмокомпрессией существенно улучшается положительная динамика параметров, характеризующих степень отека верхней конечности на стороне радикальной операции (на 15-28%), увеличивается сила кисти в среднем на 15 кг, увеличивается скорость кровотока в магистральных артериях верхней конечности, вовлеченной в патологический процесс, значительно снижается уровень болевого синдрома и депрессии на 50-62%. В дополнение к этому отмечается улучшение показателей системы гемостаза и свёртывания крови. Длительность эффекта составляет 3-6 мес. Дополнительное использование магнитотерапии позволяет добиться значительного регресса болевого синдрома (до 75%), увеличить силу в конечности и снизить выраженность болевого синдрома, а также добиться увеличения объема активных движений в плечевом суставе на поражённой стороне. Качество жизни при этом увеличивается на 16-19%. При использовании психокоррекционных методик в дополнение к стандартной терапии отмечается значительное статистически значимое уменьшение выраженности симптомов депрессии, уменьшение болевого синдрома и улучшение качества жизни на 14,5%. Светодиодная матричная терапия, практически не оказывая влияние на выраженность отека верхней конечности, приводит к уменьшению выраженности болевого син-

дрома и признаков депрессии, а также улучшению качества жизни по отдельным показателям. Кроме того, при применении светодиодной матричной терапии отмечено улучшение показателей системы гемостаза. Максимальная эффективность программ реабилитации была отмечена при совместном применении стандартной реабилитации с физиотерапевтическими методиками. При этом отмечено увеличение эффекта на 20-25% по сравнению с использованием отдельных методов, а также увеличение продолжительности сохранения лечебного эффекта до 12 мес [42].

Важно отметить, что различные физиотерапевтические методы обладают разным спектром клинического эффекта, что позволяет использовать их дифференцированно, в зависимости от выявляемых у пациента нарушений. Так, магнитотерапия характеризуется выраженным анальгетическим эффектом, что, вероятно, вторично сопровождается уменьшением выраженности депрессии и улучшением качества жизни. При преобладающих психологических расстройствах целесообразно использование методов психотерапии. Светодиодная матричная терапия также оказывает преимущественное влияние на выраженность болевого синдрома, в то время как пневмокомпрессия позволяет прежде всего эффективно уменьшить выраженность отёчного синдрома.

Заключение

Таким образом, несмотря на увеличение эффективности комбинированной терапии рака молочной железы, по-прежнему серьёзной проблемой остаётся частое развитие после такого лечения различных осложнений, среди которых ведущее значение имеет постмастэктомический синдром. В настоящее время не вызывает сомнений, что развитие этого синдрома обусловлено несколькими взаимосвязанными факторами, изменениями со стороны лимфатической, венозной и нервной систем с вовлечением в патологический процесс мягких тканей и мышц. Сказанное выше требует разработки комплексных методов лечения и реабилитации пациентов с постмастэктомическим синдромом. К настоящему времени предложено большое количество способов хирургического и консервативного лечения постмастэктомического синдрома, однако отсутствуют общепринятые программы и алгоритмы выбора оптимальной комбинации методов. Не проводились исследования, посвящённые сравнению различных методов физической реабилитации пациентов с постмастэктомическим синдромом. В то же время вклад отдельных патогенетических факторов и влияние отдельных симптомов на снижение качества жизни пациентов в каждом конкретном случае может существенно варьировать, что делает необходимым разработку индивидуально-го плана реабилитации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Филоненко Е.В., Сарибекян Э.К., Иванова-Радкевич В.И. Возможности интраоперационной фотодинамической терапии в лечении местнораспространенного рака молочной железы // *Biomedical Photonics*. – 2016. – Т. 5, № 1. – С. 9-14.
2. Клиническая маммология. Современное состояние проблемы / Под ред. Е.Б. Камповой-Полевой, С.С. Чистякова. – М.: Гэотар-Медиа, 2006. – 512 с.
3. Горанская Е.В., Каплан М.А., Капинус В.Н. и соавт. Фотодинамическая терапия в лечении метастатического рака молочной железы // *Biomedical Photonics*. – 2014. – Т. 3, № 2. – С. 15-17.
4. Каплан М.А., Шубина А.М., Замулаева И.А. и соавт. Системная фотодинамическая терапия с фотосенсибилизатором фотолон в лечении онкологических больных с регионарными и отдаленными метастазами // *Biomedical Photonics*. – 2014. – Т. 3, № 4. – С. 18-23.
5. Сарибекян Э.К., Пак Д.Д. Пример успешного применения интраоперационной фотодинамической терапии как этапа комбинированного лечения большой раком молочной железы IIIb стадии // *Biomedical Photonics*. – 2013. – Т. 2, № 2. – С. 23-25.
6. Пак Д.Д., Филоненко Е.В., Сарибекян Э.К. Интраоперационная фотодинамическая терапия больных местнораспространенным раком молочной железы IIIb и IIIc стадий // *Biomedical Photonics*. – 2013. – Т. 2, № 1. – С. 25-30.
7. Fu M.R. Breast cancer-related lymphedema: Symptoms, diagnosis, risk reduction, and management // *World J Clin Oncol*. – 2014. – Vol. 5, No. 3. – P. 241-247.
8. Armer J.M. The problem of post-breast cancer lymphedema: impact and measurement issues // *Cancer Invest*. – 2005. – Vol. 23. – P. 76-83.
9. Дымарский Л.Ю. Рак молочной железы. – М.: Медицина, 1980. – 192 с.
10. Баженова А.П., Островцев Л.Д., Хаханашвили Г.Н. Рак молочной железы. – М.: Медицина, 1985. – 266 с.
11. Летыгин В.П. Первичные опухоли молочной железы: Практическое руководство для врачей. – М.: Миклош, 2004. – 331 с.
12. Tiwari P, Coriddi M., Salani R., Povoski S.P. Breast and gynecologic cancer-related extremity lymphedema: a review of diagnostic modalities and management options // *World J Surg Oncol*. – 2013. – Vol. 11. – P. 237.
13. Leung N., Furniss D., Giele H. Modern surgical management of breast cancer therapy related upper limb and breast lymphoedema // *Maturitas*. – 2015. – Vol. 80(4). – P. 384-390.
14. Dunne M., Keenan K. CE: Late and Long-Term Sequelae of Breast Cancer Treatment // *Am J Nurs*. – 2016. – Vol. 116, No. 6. – P. 36-45.
15. Boyages J., Xu Y., Kalfa S., et al. Financial cost of lymphedema borne by women with breast cancer // *Psychooncology*. – 2016. doi: 10.1002/pon.4239
16. Kilbreath S.L., Refshauge K.M., Beith J.M., et al. Risk factors for lymphoedema in women with breast cancer: A large prospective cohort // *Breast*. – 2016. – Vol. 28. – P. 29-36.
17. Стаханов М.Л., Вельшер Л.З., Савин А.А. Постмастэктомический синдром: патогенез, классификация // *Рос онкол журн*. – 2006. – № 1. – С. 24-32.
18. Ермошенкова М.В. Роль компрессионной терапии в лечении постмастэктомического отека // *Флебология*. – 2012. – № 3. – С. 52-55.
19. Granek I., Ashikari R., Foley K. The post-mastectomy pain syndrome: clinical and anatomical correlates // *American Society of Clinical Oncology*. – 1984. – Vol. 3. – P. 122.
20. Smith W.C., Bourne D., Squair J. et al. A retrospective cohort study of post mastectomy pain syndrome // *Pain*. – 1999. – Vol. 83. – P. 91-95.
21. Wascher R. Postmastectomy pain syndromes: a surgeon's perspective. Available at: <http://www.cancersupportivecare.com/surgerypain.html>.
22. Caffo O., Amichetti M., Ferro A., Galligioni E. Pain and quality of life after surgery for breast cancer // *Breast Cancer Res Treat*. – 2003. – Vol. 80(1). – P. 39-48.

REFERENCES

1. Filonenko E.V., Saribekyan E.K., Ivanova-Radkevich V.I. Capabilities of intraoperative photodynamic therapy for treatment of locally advanced breast cancer, *Biomedical Photonics*, 2016, Vol. 5, No.1, pp. 9-14. (in Russian).
2. *Klinicheskaya mammologiya. Sovremennoe sostoyanie problemy* [Clinical mammology. mammoiology. Current status of the problem], by eds Kamпова-Polevaya E.B., Chistyakov S.S. Moscow, Geotar-media Publ., 2006. 512 p.
3. Goranskaya E.V., Kaplan M.A., Kapinus V.N., Yaroslavtseva E.V., Spichenkova I.S., Shubina A.M., Borgul' O.V., Ragulin Yu.A., Taibova M.V. Photodynamic therapy for metastatic breast cancer, *Biomedical Photonics*, 2014, Vol. 3, No. 2, pp. 15-17. (in Russian).
4. Kaplan M.A., Shubina A.M., Zamulaeva I.A., Selivanova E.I., Kuz'mina E.G., Tkachenko N.P., Zakurdyayeva I.G., Kapinus V.N., Goranskaya E.V. Systemic photodynamic therapy with photosensitizer photolon in the treatment of cancer patients with regional and distant metastases, *Biomedical Photonics*, 2014, Vol. 3, No. 4, pp. 18-23. (in Russian).
5. Saribekyan E.K., Pak D.D. A case report of successful intraoperative photodynamic therapy as the step of combined modality treatment in patient with stage IIIb breast cancer, *Biomedical Photonics*, 2013, Vol. 2, No. 2, pp. 23-25. (in Russian).
6. Pak D.D., Filonenko E.V., Saribekyan E.K. Intraoperative photodynamic therapy in patients with IIIb and IIIc stages of locally advanced breast cancer, *Biomedical Photonics*, 2013, Vol. 2, No. 1, pp. 25-30. (in Russian).
7. Fu M.R. Breast cancer-related lymphedema: Symptoms, diagnosis, risk reduction, and management, *World J Clin Oncol*, 2014, Vol. 5, No. 3, pp. 241-247.
8. Armer J.M. The problem of post-breast cancer lymphedema: impact and measurement issues, *Cancer Invest*, 2005, Vol. 23, pp. 76-83.
9. Dymarskii L.Yu. *Rak molochnoi zhelezy* [Breast cancer]. Moscow, Meditsina Publ., 1980. 192 p.
10. Bazhenova A.P., Ostrovtssev L.D., Khakhanashvili G.N. *Rak molochnoi zhelezy* [Breast cancer]. Moscow, Meditsina Publ., 1985. 266 p.
11. Letyagin V.P. *Pervichnye opukholi molochnoi zhelezy: Prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachei* [Primary breast tumors: Practice guidelines for physicians]. Moscow, Miclosh Publ., 2004. 331 p.
12. Tiwari P, Coriddi M., Salani R., Povoski S.P. Breast and gynecologic cancer-related extremity lymphedema: a review of diagnostic modalities and management options, *World J Surg Oncol*, 2013, Vol. 11, pp. 237.
13. Leung N., Furniss D., Giele H. Modern surgical management of breast cancer therapy related upper limb and breast lymphoedema, *Maturitas*, 2015, Vol. 80(4), pp. 384-390.
14. Dunne M., Keenan K. CE: Late and Long-Term Sequelae of Breast Cancer Treatment, *Am J Nurs*, 2016, Vol. 116, No. 6, pp. 36-45.
15. Boyages J., Xu Y., Kalfa S., Koelmeyer L., Parkinson B., Mackie H., Viveros H., Gollan P., Taksal L. Financial cost of lymphedema borne by women with breast cancer, *Psychooncology*, 2016. doi: 10.1002/pon.4239
16. Kilbreath S.L., Refshauge K.M., Beith J.M., Ward L.C., Ung O.A., Dylke E.S., French J.R., Yee J., Koelmeyer L., Gaitatzis K. Risk factors for lymphoedema in women with breast cancer: A large prospective cohort, *Breast*, 2016, Vol. 28, pp. 29-36.
17. Stakhanov M.L., Vel'sher L.Z., Savin A.A. Post-mastectomy syndrome: natural history, classification, *Ros onkol zhurn*, 2006, No. 1, pp. 24-32. (in Russian).
18. Ermoshenkova M.V. Role of compression therapy in the treatment of post-mastectomy edema, *Flebologiya*, 2012, No. 3, pp. 52-55. (in Russian).
19. Granek I., Ashikari R., Foley K. The post-mastectomy pain syndrome: clinical and anatomical correlates, *American Society of Clinical Oncology*, 1984, Vol. 3, pp. 122.
20. Smith W.C., Bourne D., Squair J., Phillips D.O., Chambers W.A. A retrospective cohort study of post mastectomy pain syndrome, *Pain*, 1999, Vol. 83, pp. 91-95.
21. Wascher R. *Postmastectomy pain syndromes: a surgeon's perspective*. Available at: <http://www.cancersupportivecare.com/surgerypain.html>.
22. Caffo O., Amichetti M., Ferro A., Galligioni E. Pain and quality of life after surgery for breast cancer, *Breast Cancer Res Treat*, 2003, Vol. 80(1), pp. 39-48.
23. Stubblefield M.D., Keole N. Upper body pain and functional disorders in patients with breast cancer, *PMR*, 2014, Vol. 6(2), pp. 170-183.

23. Stubblefield M.D., Keole N. Upper body pain and functional disorders in patients with breast cancer // *PMR*. – 2014. – Vol. 6(2). – P. 170-183.
24. Labrèze L., Dixmérias-Iskandar F., Monnin D., et al. Postmastectomy pain syndrome evidence based guidelines and decision trees // *Bull Cancer*. – 2007. – Vol. 94. – P. 275-285.
25. Carpenter J.S., Andrykowski M.A., Sloan P., Cunningham L., Cordova M.J., Studts J.L., McGrath P.C., Sloan D., Kenady D.E. Postmastectomy/postlumpectomy pain in breast cancer survivors, *J Clin Epidemiol*, 1998, Vol. 51, pp. 1285-1292.
26. Poleshuck E.L., Katz J., Andrus C.H., et al. Risk factors for chronic pain following breast cancer surgery: a prospective study // *J Pain*. – 2006. – Vol. 7. – P. 626-634.
27. Paredes J.P., Puentes J.L., Potel J. Variations in sensitivity after sectioning the intercostobrachial nerve // *Am J Surg*. – 1990. – Vol. 160. – P. 525-528.
28. Fisher B., Montague E., Redmond C., et al. Comparison of radical mastectomy with alternative treatments for primary breast cancer: A first report of results from a prospective randomized clinical trial // *Cancer*. – 1977. – Vol. 39. – P. 2827-2839.
29. Sistrunk W.E. Contribution to plastic surgery: Removal of scars by stages; an open operation for extensive laceration of the anal sphincter; the Kondoleon operation for elephantiasis // *Ann Surg*. – 1927. – Vol. 85. – P. 185-193.
30. Kondoleon E. Die operative Behandlung der elephantiasischen Odema // *Zentralbl Chir*. – 1912. – No. 39. – P. 1022-1031.
31. Suami H., Chang D.W. Overview of surgical treatments for breast cancer-related lymphedema // *Plast Reconstr Surg*. – 2010. – Vol. 126(6). – P. 1853-1863.
32. O'Brien B.M., Khazanchi R.K., Kumar P.A., et al. Liposuction in the treatment of lymphoedema; a preliminary report // *Br J Plast Surg*. – 1989. – Vol. 42. – P. 530-533.
33. Baumeister R.G., Siuda S. Treatment of lymphedemas by microsurgical lymphatic grafting: What is proved? // *Plast Reconstr Surg*. – 1990. – Vol. 85. – P. 64-74.
34. Вельпер Л.З., Стаханов М.Л., Стулин И.Д. и соавт. Постмастэктомический синдром как мультидисциплинарная медицина // *Онкохирургия*. – 2008. – № 1. – С. 29-33.
35. Gautam A.P., Maiya A.G., Vidyasagar M.S. Effect of home-based exercise program on lymphedema and quality of life in female postmastectomy patients: pre-post intervention study // *J Rehabil Res Dev*. – 2011. – Vol. 48(10). – P. 1261-1268.
36. Братик А.В., Цыганова Т.Н. Интервальная гипоксическая тренировка в восстановительном лечении больных с постмастэктомическим синдромом // *Вестник новых медицинских технологий*. – 2012. – № 1. – С. 75.
37. Huang T.W., Tseng S.H., Lin C.C., et al. Effects of manual lymphatic drainage on breast cancer-related lymphedema: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials // *World J Surg Oncol*. – 2013. – Vol. 11. – P. 15.
38. Partsch H., Damstra R.J., Mosti G. Dose finding for an optimal compression pressure to reduce chronic edema of the extremities // *Int Angiol*. – 2011. – Vol. 30(6). – P. 527-533.
39. Rogan S., Taeymans J., Luginbuehl H., Aebi M., Mahnig S., Gebruers N. Therapy modalities to reduce lymphoedema in female breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis, *Breast Cancer Res Treat*, 2016, Vol. 159(1), pp. 1-14.
40. Merchant S.J., Chen S.L. Prevention and management of lymphedema after breast cancer treatment // *Breast J*. – 2015. – Vol. 21(3). – P. 276-84.
41. Никитина Е.В., Желтова Е.В. Индивидуальная программа реабилитации женщин, инвалидизированных в результате радикального лечения рака молочной железы. Конгресс лимфологов России: Сборник материалов. – М., 2000. – 154 с.
42. Стражев С.В., Фролков В.К., Братик А.В., Колесникова И.В. Сравнительная эффективность различных методов восстановительной медицины в реабилитации пациентов с постмастэктомическим синдромом // *Справочник врача общей практики*. – 2012. – № 6. – С. 27-33.
24. Labrèze L., Dixmérias-Iskandar F., Monnin D., Bussièeres E., Delahaye E., Bernard D., Lakdja F. Postmastectomy pain syndrome evidence based guidelines and decision trees, *Bull Cancer*, 2007, Vol. 94, pp. 275-285.
25. Carpenter J.S., Andrykowski M.A., Sloan P., Cunningham L., Cordova M.J., Studts J.L., McGrath P.C., Sloan D., Kenady D.E. Postmastectomy/postlumpectomy pain in breast cancer survivors, *J Clin Epidemiol*, 1998, Vol. 51, pp. 1285-1292.
26. Poleshuck E.L., Katz J., Andrus C.H., Hogan L.A., Jung B.F., Kulick D.I., Dworkin R.H. Risk factors for chronic pain following breast cancer surgery: a prospective study, *J Pain*, 2006, Vol. 7, pp. 626-634.
27. Paredes J.P., Puentes J.L., Potel J. Variations in sensitivity after sectioning the intercostobrachial nerve, *Am J Surg*, 1990, Vol. 160, pp. 525-528.
28. Fisher B., Montague E., Redmond C., Barton B., Borland D., Fisher E.R., Deutsch M., Schwarz G., Margolese R., Donegan W., Volk H., Konvolinka C., Gardner B., Cohn I. Jr, Lesnick G., Cruz A.B., Lawrence W., Nealon T., Butcher H., Lawton R. Comparison of radical mastectomy with alternative treatments for primary breast cancer: A first report of results from a prospective randomized clinical trial, *Cancer*, 1977, Vol. 39, pp. 2827-2839.
29. Sistrunk W.E. Contribution to plastic surgery: Removal of scars by stages; an open operation for extensive laceration of the anal sphincter; the Kondoleon operation for elephantiasis, *Ann Surg*, 1927, Vol. 85, pp. 185-193.
30. Kondoleon E. Die operative Behandlung der elephantiasischen Odema, *Zentralbl Chir*, 1912, No. 39, pp. 1022-1031.
31. Suami H., Chang D.W. Overview of surgical treatments for breast cancer-related lymphedema, *Plast Reconstr Surg*, 2010, Vol. 126(6), pp. 1853-1863.
32. O'Brien B.M., Khazanchi R.K., Kumar P.A., Dvir E., Pederson W.C. Liposuction in the treatment of lymphoedema; a preliminary report, *Br J Plast Surg*, 1989, Vol. 42, pp. 530-533.
33. Baumeister R.G., Siuda S. Treatment of lymphedemas by microsurgical lymphatic grafting: What is proved?, *Plast Reconstr Surg*, 1990, Vol. 85, pp. 64-74.
34. Velyper L.Z., Stakhanov M.L., Stulin I.D., Savin A.A., Strazhev C.B. Post-mastectomy syndrome as multimodality medicine, *Onkologhiurgiya*, 2008, No. 1, pp. 29-33. (in Russian).
35. Gautam A.P., Maiya A.G., Vidyasagar M.S. Effect of home-based exercise program on lymphedema and quality of life in female postmastectomy patients: pre-post intervention study, *J Rehabil Res Dev*, 2011, Vol. 48(10), pp. 1261-1268.
36. Bratik A.V., Tsyganova T.N. Interval hypoxic training in medical rehabilitation of patients with post-mastectomy syndrome, *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii*, 2012, No. 1, p. 75. (in Russian).
37. Huang T.W., Tseng S.H., Lin C.C., Bai C.H., Chen C.S., Hung C.S., Wu C.H., Tam K.W. Effects of manual lymphatic drainage on breast cancer-related lymphedema: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials, *World J Surg Oncol*, 2013, Vol. 11, p. 15.
38. Partsch H., Damstra R.J., Mosti G. Dose finding for an optimal compression pressure to reduce chronic edema of the extremities, *Int Angiol*, 2011, Vol. 30(6), pp. 527-533.
39. Rogan S., Taeymans J., Luginbuehl H., Aebi M., Mahnig S., Gebruers N. Therapy modalities to reduce lymphoedema in female breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis, *Breast Cancer Res Treat*, 2016, Vol. 159(1), pp. 1-14.
40. Merchant S.J., Chen S.L. Prevention and management of lymphedema after breast cancer treatment, *Breast J*, 2015, Vol. 21(3), pp. 276-84.
41. Nikitina E.V., Zheltova E.V. *Individual'naya programma reabilitatsii zhenshchin, invalidizirovannykh v rezul'tate radikal'nogo lecheniya raka molochnoi zhelezy. Kongress limfologov Rossii: Sbornik materialov* [Individual program of rehabilitation of women disabled due to definitive treatment for breast cancer. Congress of Russian lymphologists: Book of abstracts]. Moscow, 2000. 154 p.
42. Strazhev C.B., Frolkov V.K., Bratik A.B., Kolesnikova I.V. Comparative efficiency of different methods of medical rehabilitation of patients with post-mastectomy syndrome, *Spravochnik vracha obshchei praktiki*, 2012, No. 6, pp. 27-33. (in Russian).

ФЛУОРЕСЦЕНТНАЯ ДИАГНОСТИКА ПРИ РЕЦИДИВЕ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Р.В. Ульянов, А.Д. Каприн

Национальный медицинский исследовательский радиологический центр Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

В статье описано клиническое наблюдение успешного применения локальной флуоресцентной спектроскопии в комбинации с методикой флуоресцентной визуализации с препаратом на основе 5-аминолевулиновой кислоты при цистоскопии в диагностике рецидива рака мочевого пузыря. Результаты гистологического исследования флуоресцирующих очагов подтвердили наличие опухолевого процесса (уротелиальная карцинома G1) во всех очагах с высокими значениями диагностического параметра. Во флуоресцирующем очаге с низкими значениями диагностического параметра выявлен очаг воспаления.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, флуоресцентная диагностика, локальная флуоресцентная спектроскопия, 5-аминолевулиновая кислота.

Контакты: Ульянов Р.В., e-mail: uyanovromval@mail.ru

Для цитирования: Ульянов Р.В., Каприн А.Д. Флуоресцентная диагностика при рецидиве рака мочевого пузыря // *Biomedical Photonics*. – 2017. – Т. 6, № 1. – С. 38-40.

FLUORESCENCE DIAGNOSIS FOR RECURRENT BLADDER CANCER

Ulyanov R.V., Kaprin A.D.

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

Abstract

The clinical case of successful use of local fluorescence spectroscopy combined with fluorescence imaging during cystoscopy for diagnosis of recurrent bladder cancer is represented in the article. Histological study of fluorescent foci confirmed tumor growth (urothelial carcinoma) in all areas with high levels of diagnostic parameter. In the fluorescent focus with low diagnostic parameter inflammation was detected.

Key words: bladder cancer, fluorescence diagnosis, local fluorescence spectroscopy, 5-aminolevulinic acid.

Contacts: Ulyanov R.V., e-mail: uyanovromval@mail.ru

For citations: Ulyanov R.V., Kaprin A.D. Fluorescence diagnosis for recurrent bladder cancer, *Biomedical Photonics*, 2017, T. 6, No. 1, pp. 38-40 (in Russian).

Введение

В России в 2014 г. заболеваемость раком мочевого пузыря (РМП) составила 10,2 на 100 тыс. населения, занимая 13-е место в общей структуре заболеваемости. Смертность при РМП составила 4,15 на 100 тыс. населения. К моменту постановки диагноза I ст. заболевания выявляют у 41,3% пациентов, II ст. – у 30%, III ст. – у 16,2%, IV ст. – у 9,8% [1]. Приблизительно 75% всех злокачественных новообразований мочевого пузыря представлены немышечно-инвазивным раком [2]. У половины пациентов с немышечно-инвазивным РМП после трансуретральной резекции (ТУР) развивается рецидив заболевания. После повторных рецидивов в 5–25% случаев наблюдают прогрессирование до мышечно-инвазивного рака [3].

Среди рецидивов РМП различают истинные, обусловленные агрессивным течением опухолевого за-

болевания и имплантацией плавающих раковых клеток, или ложные, т.е. небольшие, плоские опухоли или рак *in situ*, пропущенные при первичной операции [4].

Небольшие, плоские очаги или рак *in situ* обычно невозможно обнаружить с помощью ультразвукового исследования, компьютерной или магнитно-резонансной томографии. В связи с этим, стандартным методом диагностики немышечно-инвазивного РМП является цистоскопия в белом свете. Однако, по данным различных авторов, этот метод более чем в 40% случаев оказывается неэффективным и не подходит для выявления небольших сателлитных опухолей или контроля краев резекции [5,6]. Остаточные опухоли обнаруживают через 4–6 нед после первичной операции при 40–70% повторных ТУР [7,8]. Одним из методов, направленных на повышение диагностической ценности цистоскопии, является флуоресцент-

ная диагностика (ФД). По данным различных авторов, чувствительность ФД рака мочевого пузыря достигает 90%, при этом специфичность метода не превышает 65% [9-12]. В МНИОИ им. П.А. Герцена разработана методика ФД рака мочевого пузыря с препаратом аласенс на основе 5-аминолевулиновой кислоты, сочетающая флуоресцентную визуализацию с локальной флуоресцентной спектроскопией, при этом специфичность метода достигает 85%.

Представлено клиническое наблюдение успешного применения локальной флуоресцентной спектроскопии в комбинации с методикой флуоресцентной визуализации при цистоскопии в диагностике рака мочевого пузыря.

Пациентке Ч., 58 лет, по поводу рака мочевого пузыря I ст. T1N0M0 21.10.2015 была выполнена ТУР мочевого пузыря. Через 9 мес пациентку стало беспокоить учащенное мочеиспускание, в связи с чем она повторно обратилась в МНИОИ им. П.А. Герцена. По данным УЗИ мочевого пузыря от 03.09.2016: контуры мочевого пузыря ровные, четкие, УЗ-признаки конкрементов в области дна мочевого пузыря. Мочеточниковые выбросы зафиксированы с обеих сторон. В области шейки мочевого пузыря визуализируется эхопозитивное объемное образование, с четкими неровными контурами, размерами 12х13х20 мм, с цветовыми локусами при цветовом доплеровском картировании, с низкорезистивным кровотоком, в области дна – экзофитное опухолевое образование 15х10х12мм. Пациентке выполнена цистоскопия в белом свете с флуоресцентной визуализацией и локальной флуоресцентной спектроскопией с препара-

том аласенс (ФГУП «ГНЦ «НИОПИК», Россия, регистрационное удостоверение ЛП-001848 от 21.09.2012) по разработанной методике. При цистоскопии в белом свете (рис. а) получены следующие данные: емкость мочевого пузыря 300 мл. Слизистая мочевого пузыря розовая, гладкая, расправляется при наполнении. В области устья левого мочеточника и по задней стенке – рубец (состояние после ТУР) с наложениями фибрина. В области шейки мочевого пузыря слизистая оболочка не гиперемирована. Выше рубца папиллярное опухолевое экзофитное образование без признаков инвазивного роста размером до 1 см. В области дна мочевого пузыря располагается конкремент с наложениями фибрина размером около 0,6 см. В дне мочевого пузыря ближе к передней стенке располагается папиллярное опухолевое экзофитное образование без признаков инвазивного роста размером 1,5 см. Третье образование размером 0,5 см – по ходу межмочеточниковой складки. Устья мочеточников визуализируются, щелевидные, из них порционно поступает моча. Остальные осмотренные участки без особенностей.

При осмотре в синем свете (рис. б) яркая красная флуоресценция зарегистрирована во всех трех подозрительных на опухоль участках, границы флуоресценции совпадают с границами патологических очагов, выявленных в белом свете. Дополнительно визуализируется флуоресценция в области рубца. Отмечена также слабо-розовая флуоресценция в области дна мочевого пузыря. При флуоресцентной спектроскопии выполнена запись 27 спектров (по 5 спектров с 5 подозрительных очагов, 2 спектра

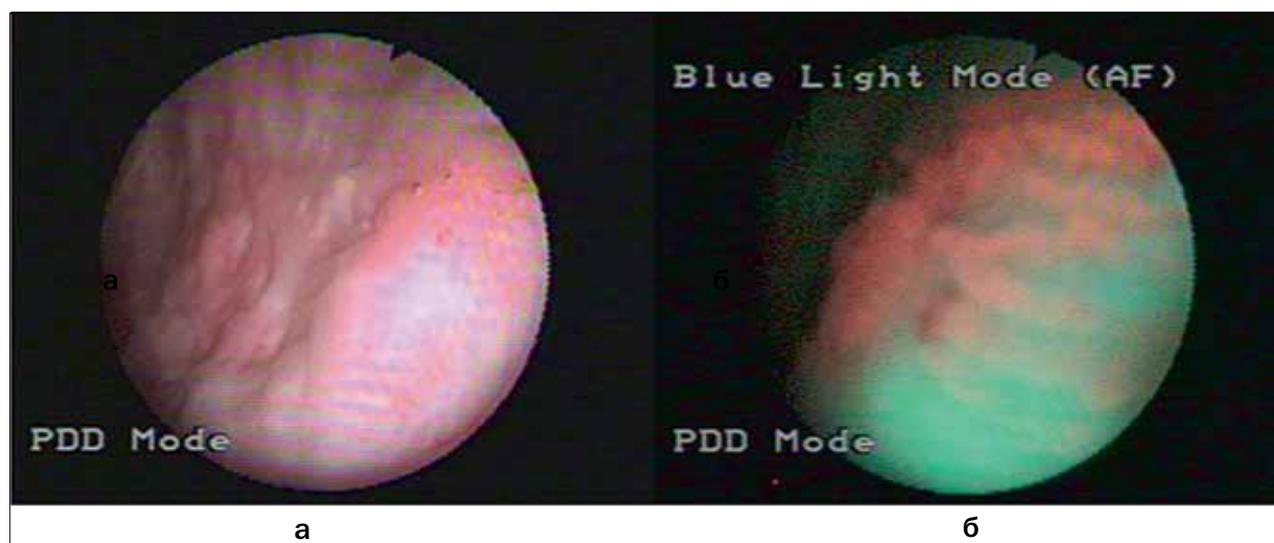


Рис. Флуоресцентная диагностика рецидива рака мочевого пузыря:

а – осмотр в белом свете;

б – осмотр в синем свете

Fig. Fluorescence diagnosis for the recurrence of a bladder cancer:

а – examination in a white light;

б – examination in a blue light

с интактной слизистой оболочки). Во всех очагах, подозрительных на наличие рака, и в очаге флуоресценции в области рубца рассчитанный диагностический параметр превышал пороговое значение (>4); в очаге флуоресценции в области дна мочевого пузыря диагностический параметр был меньше порогового значения (<4). Из всех патологических очагов взята биопсия. По данным планового гистологического исследования № АА355-59/Б: во всех очагах с высокими значениями диагностического параметра – урот-

лиальная карцинома G1, в очаге в области дна мочевого пузыря, с низкими значениями диагностического параметра – очаг воспаления.

Заключение

Таким образом, клинический пример подтвердил, что флуоресцентная диагностика с препаратом на основе 5-аминолевулиновой кислоты позволяет выявить очаги рецидива рака мочевого пузыря, невидимые в белом свете.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2014 г. (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприн, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2016. – 250 с.
2. Kamat A.M., Bağcıoğlu M., Huri E. What is new in non-muscle-invasive bladder cancer in 2016? // *Turkish Journal of Urology*. – 2017. – Vol. 43(1). – P. 9-13.
3. Cookson M.S., Herr H.W., Zhang Z.F., et al. The treated natural history of high risk superficial bladder cancer: 15-year outcome // *J Urol*. – 1997. – Vol. 158. – P. 62-67.
4. Shadpour P., Emami M., Haghdani S. A Comparison of the Progression and Recurrence Risk Index in Non-Muscle-Invasive Bladder Tumors Detected by Narrow-Band Imaging Versus White Light Cystoscopy, Based on the EORTC Scoring System // *Nephrourol Mon.* – 2016. – Vol. 8. – e33240.
5. Isfoss B.L. The sensitivity of fluorescent-light cystoscopy for the detection of carcinoma in situ (CIS) of the bladder: a meta-analysis with comments on gold standard // *BJU Int.* – 2011. – Vol. 108. – P. 1703-1707.
6. Lerner S.P., Liu H., Wu M.-F., et al. Fluorescence and white light cystoscopy for detection of carcinoma in situ of the urinary bladder // *Urol Oncol.* – 2012. – Vol. 30. – P. 285-289.
7. Adiyat K.T., Katkooi D., Soloway C.T., et al. 'Complete transurethral resection of bladder tumor' are the guidelines being followed? // *Urology*. – 2010. – Vol. 75. – P. 365-367.
8. Herr H.W. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors // *J Urol*. – 1999. – Vol. 162. – P.74-76.
9. Русаков И.Г., Теплов А.А., Ульянов Р.В., Филоненко Е.В. Флуоресцентная цистоскопия у больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря // *Biomedical Photonics*. – 2015. – Т. 4, № 3. – С. 29-35.
10. Филоненко Е.В. Флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия – обоснование применения и возможности в онкологии // *Biomedical Photonics*. – 2014. – Т. 3, № 1. – С. 3-7
11. Филоненко Е.В., Гришаева А.Б. Методологические аспекты флуоресцентной диагностики злокачественных опухолей с препаратом аласенс // *Российский онкологический журнал*. – 2011. – № 5. – С. 30-33.
12. Чиссов В.И., Соколов В.В., Булгакова (Жаркова) Н., Филоненко Е.В. Флуоресцентная эндоскопия, дермаскопия и спектрофотометрия в диагностике злокачественных опухолей основных локализаций // *Российский биотерапевтический журнал*. – 2003. – Т. 2, № 4. – С. 46-56.
13. Filonenko E.V., Kaprin A.D., Alekseev B.Y. et al. 5-Aminolevulinic acid in intraoperative photodynamic therapy of bladder cancer (results of multicenter trial) // *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. – 2016. – Vol. 16. – P. 106-109. doi: 10.1016/j.pdpdt.2016.09.009

REFERENCES

1. *Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2014 godu (zabolevaemost' i smertnost')* [Malignant neoplasms in Russia in 2014 (incidence and mortality)], by eds. Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V. Moscow, MNI OI im. P.A. Gertsena Publ., 2016. 250 p.
2. Kamat A.M., Bağcıoğlu M., Huri E. What is new in non-muscle-invasive bladder cancer in 2016? *Turkish Journal of Urology*, 2017, Vol. 43(1), pp. 9-13.
3. Cookson M.S., Herr H.W., Zhang Z.F., Soloway S., Sogani P.C., Fair W.R. The treated natural history of high risk superficial bladder cancer: 15-year outcome, *J Urol*, 1997, Vol. 158, pp. 62-67.
4. Shadpour P., Emami M., Haghdani S. A Comparison of the Progression and Recurrence Risk Index in Non-Muscle-Invasive Bladder Tumors Detected by Narrow-Band Imaging Versus White Light Cystoscopy, Based on the EORTC Scoring System, *Nephrourol Mon.*, 2016, Vol. 8. e33240.
5. Isfoss B.L. The sensitivity of fluorescent-light cystoscopy for the detection of carcinoma in situ (CIS) of the bladder: a meta-analysis with comments on gold standard, *BJU Int*, 2011, Vol. 108, pp. 1703-1707.
6. Lerner S.P., Liu H., Wu M.-F., Thomas Y.K., Witjes J.A. Fluorescence and white light cystoscopy for detection of carcinoma in situ of the urinary bladder, *Urol Oncol*, 2012, Vol. 30, pp. 285-289.
7. Adiyat K.T., Katkooi D., Soloway C.T., De los Santos R., Manoharan M., Soloway M.S. 'Complete transurethral resection of bladder tumor' are the guidelines being followed? *Urology*, 2010, Vol. 75, pp. 365-367.
8. Herr H.W. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors, *J Urol*, 1999, Vol. 162, pp. 74-76.
9. Rusakov I.G., Teplov A.A., Uljanov R.V., Filonenko E.V. Fluorescence cystoscopy in patients with non-muscle invasive bladder cancer, *Biomedical Photonics*, 2015, Vol. 4, No. 3, pp. 29-35. (In Russian)
10. Filonenko E.V. Fluorescence diagnostics and photodynamic therapy: justification of applications and opportunities in oncology, *Biomedical Photonics*, 2014, Vol. 3, No. 1, pp. 3-7. (In Russian)
11. Filonenko E.V., Grishaeva A.B. Methodological aspects of the fluorescence diagnosis of malignancies by using alasens, *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal*, 2011, No. 5, pp. 30-33. (In Russian)
12. Chissov V.I., Sokolov V.V., Bulgakova (Zharkova) N., Filonenko E.V. Fluorescence endoscopy, dermoscopy and spectrophotometry for diagnosis of malignant tumors, *Rossiiskii bioterapevticheskii zhurnal*, 2003, Vol. 2, No. 4, pp. 46-56. (In Russian)
13. Filonenko E.V., Kaprin A.D., Alekseev B.Y., Apolikhin O.I., Slovkhodov E.K., Ivanova-Radkevich V.I., Urlova A.N. 5-Aminolevulinic acid in intraoperative photodynamic therapy of bladder cancer (results of multicenter trial), *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 2016, Vol. 16, pp. 106-109. doi: 10.1016/j.pdpdt.2016.09.009

ПРЕСС-РЕЛИЗ III ЗИМНЕЙ ШКОЛЫ

Тема 2017: «ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В ОНКОДЕРМАТОЛОГИИ, ДЕРМАТОЛОГИИ И КОСМЕТОЛОГИИ»

С 6 по 10 февраля 2017 г. в Москве проходила III зимняя школа по флуоресцентной диагностике (ФД) и фотодинамической терапии (ФДТ), которая была посвящена вопросам применения фотодинамической терапии в онкодерматологии, дерматологии и косметологии. Организаторами школы традиционно выступили Национальная Фотодинамическая Ассоциация, ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ, Национальный Исследовательский Ядерный Университет «МИФИ» и ИОФ им. А.М. Прохорова РАН. Обучение было проведено на базе МНИОИ им. П.А. Герцена и ИОФ им. А.М. Прохорова РАН.

Зимняя школа по флуоресцентной диагностике и фотодинамической терапии широко известна как научно-практическое мероприятие для студентов, аспирантов, практикующих врачей и физиков, работающих в области биомедицинской фотоники и желающих повысить уровень квалификации по направлению использования методов флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии.

В 2017 г. в работе зимней школы приняли участие более 90 специалистов из России и Германии. География слушателей школы в этом году значительно расширилась. В частности, были представлены 7 из 9 федеральных округов РФ: Центрального (Москва, Обнинск, Калуга, Новомосковск, Балашиха, Подольск, Тула, Брянск), Северо-Западного (Санкт-Петербург), Дальневосточного (Петропавловск-Камчатский), Приволжского (Нижний Новгород, Саратов, Чебоксары,

Киров, Тольятти), Сибирского (Барнаул, Красноярск), Северо-Кавказского (Ставрополь) и Крымского (Симферополь). Среди слушателей школы были онкологи, дерматологи, косметологи, эндоскописты, радиологи, биофизики, биохимики и другие специалисты. В работе школы приняли участие представители практикующих лечебных организаций (онкологических клинических диспансеров из городов Москва, Санкт-Петербург, Брянск, Тула, Чебоксары; клинических больниц и медицинских центров Москвы, Санкт-Петербурга и других городов); научно-исследовательских институтов (МНИОИ им. П.А. Герцена, ГНЦ лазерной медицины ФМБА России, РОНЦ им. Н.Н. Блохина, НИЯУ МИФИ, ИОФ РАН, РМАПО, Институт прикладной физики РАН (Н. Новгород), НИИ Биомедицинских технологий ФГБОУ ВО Нижегородской Государственной Медицинской Академии Минздрава России); фармацевтических компаний (ООО «Вета-Гранд», ООО «Витамакс») и образовательных центров (ФГБУ МТУ (МИТХТ), Первый МГМУ имени И.М.Сеченова, Самарский Государственный Аэрокосмический университет, ННГУ им. Н.И. Лобачевского).

В программу школы входили цикл лекций и практические семинары, которые были проведены ведущими российскими и зарубежными специалистами в области ФД и ФДТ. Для специалистов-физиков и медицинских работников часть лекционных и практических занятий была проведена в совместном режиме, часть – разделена по специальностям. В рамках пер-





вой половины лекционного курса слушателям школы были предложены обзорные доклады, посвященные вопросам клинического применения фотодинамической терапии и флуоресцентной диагностики в лечении опухолевых и неопухолевых заболеваний кожи.

Лекции читали российские и зарубежные специалисты в области фотодинамической терапии и фотодиагностики, ряд лекций для слушателей школы были представлены на английском языке.

На практических занятиях слушателей знакомили с принципами и особенностями работы аппаратуры для фотодинамической терапии и флуоресцентной диагностики, а также обучали производить необходимые в процессе работы расчеты, в частности, опреде-



лять время проведения сеанса облучения. Наибольший интерес слушателей вызвало знакомство с методиками расчета концентрации фотосенсибилизатора в тканях.

Для врачей были организованы практические семинары, на которых были представлены конкретные методики фотодинамической терапии для лечения различных дерматологических заболеваний и косметологических дефектов кожи.

В перерывах между лекциями и практическими занятиями слушатели школы имели возможность задать лекторам и руководителям практических заня-



тий интересующие их вопросы, уточнить технические детали и особенности применения конкретных фотосенсибилизаторов, приборов и методик.

В рамках работы школы был проведен конкурс молодых ученых. Конкурсная комиссия оценивала короткие устные сообщения, подготовленные участниками конкурса по результатам собственных научных (экспериментальных или клинических) исследований в области ФД и ФДТ. Церемония награждения победителей проходила в последний день работы школы. Награды вручал директор ИОФ им. А.М. Прохорова РАН, академик-секретарь Отделения физики и астрономии РАН, академик РАН, профессор Щербаков Иван Александрович.

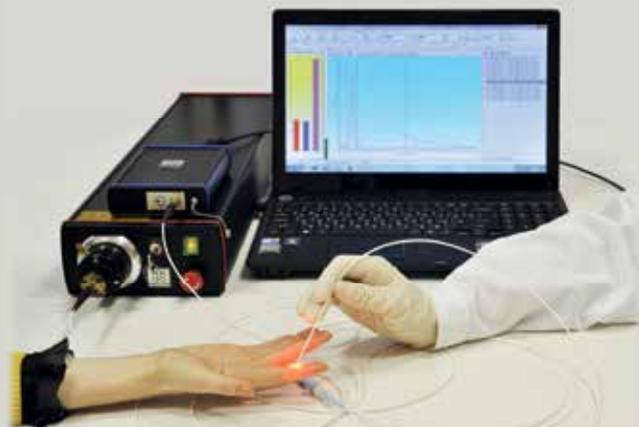
Кабинет для проведения фотодинамической терапии*

ЛЭСА-01-"БИОСПЕК"

Установка для локальной спектроскопии

Установка лазерная электронно-спектральная для флуоресцентной диагностики опухолей и контроля фотодинамической терапии

- Позволяет локально определять степень накопления фотосенсибилизатора в любых органах пациента, доступных для волоконно-оптического зонда
- Диаметр стандартного зонда 1.8 мм, подходит для эндоскопического и лапароскопического оборудования



Регистрационное удостоверение № ФСР 2008/03784 от 12.12.2008

Сертификат соответствия РОСС RU.ИМ32.Н00344 от 24.12.2012

ЛФТ-630/675-01-"БИОСПЕК"

Лазерная терапевтическая установка для фотодинамической терапии

Установка лазерная фото динамической терапии

- Длина волны 635, 662, или 675 нм оптимизирована для проведения терапии с использованием применяемых в РФ фотосенсибилизаторов.
- Установка комплектуется набором световодов для различных локализаций.



Регистрационное удостоверение № ФСР 2009/04649 от 26.03.2009

Сертификат соответствия РОСС RU.ИМ32.Н00345 от 24.12.2012

Видеоэндоскопические комплексы

Расширяем функциональность ваших видеоэндоскопических систем (эндоскопов, лапароскопов) с помощью адаптации к ним одной или нескольких сертифицированных установок собственного производства для наблюдения и анализа цифрового флуоресцентного изображения. Предлагаем аналогичные варианты дооснащения операционных микроскопов, кольпоскопов, щелевых ламп.

* - Соответствует Стандарту оснащения диагностических отделений онкологического диспансера (онкологической больницы) по Приложению № 12 к Порядку оказания медицинской помощи населению по профилю «онкология», утвержденному приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 915н от 15 ноября 2012 г. (оснащение других медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь больным с онкологическими заболеваниями, осуществляется с учетом данного стандарта).

ЗАО "БИОСПЕК"
Россия, 119991, Москва,
ул. Вавилова, д. 38, корп. 5



Тел./факс: 8-499-135-1489
E-mail: biospec@nsc.gpi.ru
<http://www.biospec.ru>



ФОТОДИТАЗИН® [fotoditazin]

фотосенсибилизатор хлоринового ряда

«ФОТОДИТАЗИН®» гель - РУ № ФСР 2012/130043 от 03.02.2012 г.

«ФОТОДИТАЗИН®» концентрат для приготовления раствора для инфузий - РУ № ЛС 001246 от 18.05.2012 г.



«ФОТОДИТАЗИН®» применяется для флюоресцентной диагностики и фотодинамической терапии онкологических заболеваний различных нозологических форм, а так же патологий не онкологического характера в следующих областях медицины:

- ▶ дерматология
- ▶ гинекология
- ▶ урология
- ▶ торакальная хирургия
- ▶ стоматология
- ▶ нейрохирургия
- ▶ офтальмология,
- ▶ травматология и ортопедия
- ▶ комбустиология
- ▶ гнойная хирургия
- ▶ ангиология

В соответствии с приказами МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ:

Приказ № 1629н от 29 декабря 2012 г.

«Об утверждении перечня видов высокотехнологичной медицинской помощи»

Приказ № 915н от 15 ноября 2012 г. «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «онкология»

ООО «ВЕТА-ГРАНД»

123056, Россия, г.Москва, ул. Красина, д.27, стр.2

тел.: +7(499)253-61-81, +7(499)250-40-00

e-mail: fotoditazin@mail.ru

www.fotoditazin.com
www.фотодитазин.рф