

ISSN 2413-9432

BIOMEDICAL

PHOTONICS

Том 9, № 1, 2020

В НОМЕРЕ:

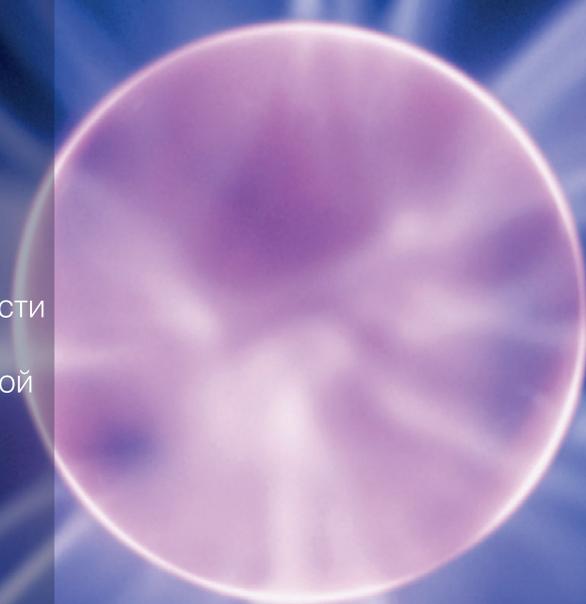
Паллиативное лечение с применением фотодинамической терапии пациентов со злокачественными новообразованиями панкреатобилиарной зоны, осложненными механической желтухой

Применение фотодинамической терапии в комплексном лечении гнойных заболеваний кисти

Опыт применения эксимерной лампы, оснащенной системой контроля UVB дозы, в дерматологии

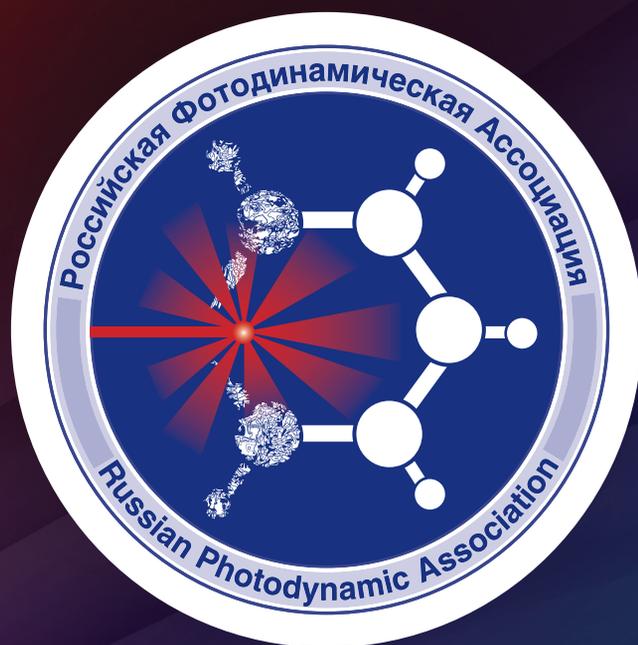
Использование контрастного усиления при ультразвуковом исследовании простых и сложных кист почек

Возможности фотодинамической терапии при эритроплазии Кейра



BMP

Российская Фотодинамическая Ассоциация



www.pdt-association.com

BIOMEDICAL PHOTONICS

BIOMEDICAL PHOTONICS –

научно-практический, рецензируемый, мультидисциплинарный журнал.

Выходит 4 раза в год.

Тираж – 1000 экз., ежеквартально.

Входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК РФ.

Индексируется в международной реферативной базе данных Scopus.

Издательство «Агентство МОРЭ».

Москва, Хохловский пер., д. 9

Редакция:

Зав. редакцией	Иванова-Радкевич В.И.
Научный редактор	проф. Мамонтов А.С.
Литературный редактор	Моисеева Р.Н.
Выпускающий редактор	Мачинская Е.А.
Переводчики	Урлова А.Н. Романишкин И.Д.
Компьютерный дизайн	Кренева Е.И.
Компьютерная верстка	Меркулова О.Е.

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 г. 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:

Российская 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., академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, генеральный директор Национального медицинского исследовательского центра радиологии 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 фотодинамической терапии Государственного научного центра лазерной медицины ФМБА (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)

Blondel V., профессор Университета Лотарингии, руководитель отделения Здравоохранение-Биология-Сигналы (SBS), (Нанси, Франция)

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:

Russian 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., Academician 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 FMBA (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)

Blondel V., PhD, professor at University of Lorraine, joint-Head of the Health-Biology-Signal Department (SBS) (Nancy, France)

Bolotina 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 journal is included into the List of peer-reviewed science press of the State Commission for Academic Degrees and Titles of Russian Federation
The journal is indexed in the international abstract and citation database – Scopus.

The publisher «Agentstvo MORE».
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.
Managing editor Machinskaya E.A.
Translators Urlova A.N.
Romanishkin I.D.
Computer design Kreneva E.I.
Desktop publishing Merkulova O.E.

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

Паллиативное лечение с применением фотодинамической терапии пациентов со злокачественными новообразованиями панкреатобилиарной зоны, осложненными механической желтухой

А.Е. Цеймах, А.Ф. Лазарев, Е.Л. Секержинская, В.А. Куртуков, А.Н. Мищенко, В.Н. Теплухин, Я.Н. Шойхет **4**

Применение фотодинамической терапии в комплексном лечении гнойных заболеваний кисти

Ю.Л. Чепурная, Г.Г. Мелконян, Н.Т. Гульмурадова, Т.А. Гаджикеримов, А.Ю. Суворов, С.В. Киселева **13**

Опыт применения эксимерной лампы, оснащённой системой контроля UVB дозы, в дерматологии

Д.В. Шитц, И.Е. Торшина, Н.В. Некрасова, Т.М. Бусько **21**

Использование контрастного усиления при ультразвуковом исследовании простых и сложных кист почек

Я.А. Соловьев, Л.А. Митина, Б.Я. Алексеев, С.О. Степанов, А.С. Калпинский, В.О. Димитров, Е.А. Назойкин **27**

ОБЗОРЫ

Возможности фотодинамической терапии при эритроплазии Кейра

А.Д. Каприн, В.И. Иванова-Радкевич, А.Н. Урлова, А.Т. Асратов, Ю.Ш. Гущина, L. Libo, C. Xiaojun, E.V. Филоненко **34**

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Фотодинамическая терапия при раке полового члена

Д.М. Ягудаев, Г.П. Генс, З.А. Кадыров, А.В. Тихоненко, Н.А. Калягина **42**

ORIGINAL ARTICLES

Palliative treatment with the use of photodynamic therapy of patients with malignant tumors of pancreatobiliary zone complicated by obstructive jaundice

Tseimakh A.E., Lazarev A.F., Sekerzhinskaya E.L., Kurtukov V.A., Mitshenko A.N., Teplukhin V.N., Shoykhet Ya. N. **4**

Application of photodynamic therapy in complex treatment of purulent diseases of the hand

Chepurnaya Yu. L., Melkonyan G.G., Gulmuradova N.T., Gadjikerimov T.A., Suvorov A.U., Kiseleva S.V. **13**

Experience of using an excimer lamp equipped with UVB dose control system in dermatology

Schitz D.V., Torshina I.E., Nekrasova N.V., Busko T.M. **21**

The use of contrast enhancement in the ultrasound diagnosis of simple and complex kidney cysts

Soloviev Ya.A., Mitina L.A., Alekseev B.Ya., Stepanov S.O., Kalpinskiy A.S., Dimitrov O.V., Nazoikin E.A. **27**

REVIEWS

Photodynamic therapy opportunities for the treatment of erythroplasia of Queyrat

Kaprin A.D., Ivanova-Radkevich V.I., Urlova A.N., Asratov A.T., Gushchina Yu.Sh., Libo L., Xiaojun C., Filonenko E.V. **34**

CASE REPORTS

Photodynamic therapy of penile cancer

Yagudaev D.M., Gens G.P., Kadyrov Z.A., Tikhonenko A.V., Kalyagina N.A. **42**

ПАЛЛИАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ С ПРИМЕНЕНИЕМ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ПАНКРЕАТОБИЛИАРНОЙ ЗОНЫ, ОСЛОЖНЕННЫМИ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ

А.Е. Цеймах¹, А.Ф. Лазарев^{1,2}, Е.Л. Секержинская², В.А. Куртуков³, А.Н. Мищенко³, В.Н. Теплухин³, Я.Н. Шойхет¹

¹Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Россия

²Алтайский филиал ФГБУ «НМИЦ РОНЦ Н.Н. Блохина» Минздрава РФ, Барнаул, Россия

³КГБУЗ «Городская больница № 5», Барнаул, Россия

Резюме

В работе представлены результаты комплексного паллиативного лечения с применением фотодинамической терапии (ФДТ) больных со злокачественными новообразованиями (ЗНО) панкреатобилиарной зоны, осложненными механической желтухой. В основной группе, включавшей 22 больных, было проведено паллиативное комплексное лечение с применением локальной и системной ФДТ новообразований панкреатобилиарной зоны, осложненных механической желтухой. В группе сравнения, состоявшей из 165 больных, было проведено паллиативное комплексное лечение осложнений без применения ФДТ. В качестве фотосенсибилизатора использовали препараты хлоринового ряда: фотодитазин (у 21 пациента) и радахлорин (1 пациент). Первым этапом проводили системную ФДТ. В процессе инфузии через периферический доступ в кубитальную вену надвенно проводили лазерное облучение крови монохроматическим светом с длиной волны 662–665 нм и световой дозой 1200–1400 Дж/см². По истечении 3–5 ч с момента окончания инфузии вторым этапом осуществлялась локальная внутривенная ФДТ путем облучения монохроматическим светом с длиной волны 662 нм и дозой света 220 Дж/см². На фоне применения локальной и системной ФДТ в основной группе в течение недели после лечения установлено статистически значимое уменьшение размеров опухолевого очага у больных с ЗНО поджелудочной железы по данным ультразвукового исследования брюшной полости, отмечено восстановление выведения желчи в кишечник у 100% больных с ЗНО желчевыводящих протоков и головки поджелудочной железы. Установлено увеличение медианы выживаемости пациентов опытной группы до 5,9 мес по сравнению с 4,7 мес в контрольной группе.

Ключевые слова: злокачественные новообразования панкреатобилиарной зоны, механическая желтуха, фотодинамическая терапия.

Для цитирования: Цеймах А.Е., Лазарев А.Ф., Секержинская Е.Л., Куртуков В.А., Мищенко А.Н., Теплухин В.Н., Шойхет Я.Н. Паллиативное лечение с применением фотодинамической терапии пациентов со злокачественными новообразованиями панкреатобилиарной зоны, осложненными механической желтухой // Biomedical Photonics. – 2020. – Т. 9, № 1. – С. 4–12. doi: 10.24931/2413–9432–2020–9–1–4–12

Контакты: Цеймах А. Е., e-mail: alevtsei@rambler.ru

PALLIATIVE TREATMENT WITH THE USE OF PHOTODYNAMIC THERAPY OF PATIENTS WITH MALIGNANT TUMORS OF PANCREATOBILIARY ZONE COMPLICATED BY OBSTRUCTIVE JAUNDICE

Tseimakh A.E.¹, Lazarev A.F.^{1,2}, Sekerzhinskaya E.L.², Kurtukov V.A.³, Mitschenko A.N.³, Teplukhin V.N.³, Shoykhet Ya.N.¹

¹Altai State Medical University, Barnaul, Russia

²Altai branch of FSBSI «N.N. Blokhin RCRC» Ministry of Health Russia, Barnaul, Russia

³KSBIH «State hospital № 5», Barnaul, Russia

Abstract

The paper presents the results of a complex palliative treatment using photodynamic therapy of patients with pancreaticobiliary malignancies complicated by obstructive jaundice. In the main group, which included 22 patients, palliative comprehensive treatment was performed using local and systemic photodynamic therapy of pancreaticobiliary neoplasms complicated by obstructive jaundice. In the comparison

group, consisting of 165 patients, palliative complex treatment of complications was performed without the use of photodynamic therapy. The used photosensitizers were chlorin-based fotoditazin (21 patients) and radachlorin (1 patient). The first step was a systemic PDT. In the course of infusion through a peripheral access into the cubital vein, blood was irradiated externally by laser with monochromatic light with a wavelength of 662–665 nm and a light dose of 1200–1400 J/cm². As the second stage of the treatment, 3–5 hours after the end of the infusion, an intraductal PDT was carried out by irradiation with monochromatic light with a wavelength of 662 nm and a light dose of 220 J/cm². After the use of local and systemic photodynamic therapy, a statistically significant decrease in the size of the tumor focus in patients with pancreatic malignant neoplasms was established within a week after treatment in the main group according to the ultrasound examination of the abdominal cavity. Restoration of bile excretion into the intestine was noted in 100% of patients with malignant neoplasms of the bile duct and head of the pancreas. We also note an increase in median survival of patients in the main group to 5.9 months compared with 4.7 months in the comparison group.

Keywords: malignant tumors of the pancreatobiliary zone, obstructive jaundice, photodynamic therapy.

For citations: Tseimakh A.E., Lazarev A.F., Sekerzhinskaya E.L., Kurtukov V.A., Mitschenko V.N., Teplukhin V.N., Shoykhet Ya.N. Palliative treatment with the use of photodynamic therapy of patients with malignant tumors of pancreatobiliary zone complicated by obstructive jaundice, *Biomedical Photonics*, 2020, vol. 9, no. 1, pp. 4–12. (in Russian) doi: 10.24931/2413–9432–2020–9–1–4–12

Contacts: Tseimakh A. E., e-mail: alevtsei@rambler.ru

Введение

Злокачественные новообразования (ЗНО) панкреатобилиарной зоны остаются значимой причиной смертности в структуре онкологических заболеваний населения России. Стандартизованный показатель распространенности ЗНО поджелудочной железы в 2018 г. составил 13,5 случая на 100 тыс. населения, а показатель распространенности ЗНО желчного пузыря и внепеченочных желчных протоков – 5,9 случая на 100 тыс. населения [1]. Прогностическая медиана выживаемости у нерезектабельных пациентов группы высокого риска хирургического лечения, согласно индексу соответствия Харреля, составляет 3,7 мес [2]. Показатель летальности больных в течение года с момента установления диагноза у больных со злокачественным заболеванием головки поджелудочной железы составил в 2018 г. 66,9%, желчного пузыря и внепеченочных желчных протоков – 65,6% [1].

Современным подходом к терапии пациентов с патологией панкреатобилиарной зоны является применение комбинированного метода, ведущая роль в котором отводится хирургическому лечению. При этом важнейшее значение имеет предотвращение осложнений злокачественных заболеваний панкреатобилиарной зоны, наиболее распространенными из которых являются механическая желтуха и гнойный холангит. На момент выявления и постановки диагноза менее 20% пациентов являются операбельными, поэтому у подавляющего большинства больных лечение носит паллиативный характер [3–7].

В последние годы для лечения больных с ЗНО панкреатобилиарной зоны стали использовать фотодинамическую терапию (ФДТ) [8, 9]. Первым клиническим исследованием эффективности ФДТ при лечении местно распространенных опухолей поджелудочной железы было проведенное в 2002 г. исследование S.G. Bown с соавт. Авторы применяли

фотосенсибилизатор (ФС) мезотетрагидроксибензил хлорин у 16 пациентов с диаметром опухоли от 2,5 до 6 см. Медиана выживаемости пациентов после ФДТ составила 9,5 мес, 1-летняя выживаемость с момента постановки диагноза – 44%. У 2 пациентов с инвазией опухоли в гастродуоденальную артерию наблюдали желудочно-кишечные кровотечения, купированные консервативно, у 3 больных развилась дуоденальная обструкция [10].

Значительный интерес представляет исследование M.T. Huggett с соавт., включавшее 15 больных локально прогрессирующим раком головки поджелудочной железы [11]. Средний размер опухоли составлял 4,0 см. В качестве ФС авторы использовали вертепорфин. В результате проведенного лечения признаков прогрессирования опухоли через 1 мес после ФДТ не было отмечено у 11 пациентов, через 3 мес – у 6 пациентов. Медиана выживаемости после ФДТ возросла с 3–6 мес до 8,8 мес, от момента постановки диагноза – до 15,5 мес. Среди побочных явлений после локальной ФДТ у 3 пациентов отмечены боли в животе легкой и средней степени тяжести, у 1 зарегистрирована диарея.

Более 80% больных раком головки поджелудочной железы и злокачественными заболеваниями желчевыводящих протоков имеют местное или отдаленное метастатическое поражение [3–7]. ФДТ в сочетании с хирургическим лечением обладает большим потенциалом в ликвидации осложнений, уменьшении размеров опухоли, а также в повышении выживаемости пациентов [8, 9].

Цель данного исследования заключалась в оценке эффективности ФДТ при проведении комплексного паллиативного лечения больных ЗНО панкреатобилиарной зоны, осложненными механической желтухой.

Материалы и методы

В сравнительное проспективное исследование включено 187 больных с механической желтухой опухолевого генеза, получивших лечение в период с 2013 по 2019 гг.

Основная группа включала 22 пациента с ЗНО панкреатобилиарной зоны, которым было проведено паллиативное комплексное лечение с ФДТ. Все пациенты подписали информированное согласие на проведение ФДТ. У 13 пациентов (59,1%) была установлена IV стадия заболевания, у 3 (13,6%) – III стадия, у 5 (22,7%) – IIa стадия, у 1 (4,6%) – Ib стадия. У 21 (95,5%) больного процесс признан неоперабельным, 1 (4,5%) больному было проведено условно радикальное оперативное лечение. У 18 больных с III, IIa, Ib стадией злокачественного процесса оперативные вмешательства были невозможны вследствие декомпенсации сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой, мочевыделительной систем, печеночной недостаточности. 1 больному было проведено 5 курсов ФДТ с интервалами от 1 до 6 мес, еще 1–2 курса с интервалом в 6 мес.

В группе сравнения, включавшей 165 пациентов с ЗНО панкреатобилиарной зоны, в период с 2013 по 2016 гг. было проведено паллиативное комплексное лечение без применения ФДТ. У 44 пациентов (26,67%) была диагностирована IV стадия заболевания, у 27 (16,36%) – III стадия, у 12 (7,27%) – IIb стадия, у 48 (29,09%) – IIa стадия, у 32 (19,39%) – Ib стадия, у 2 (1,21%) – Ia стадия.

Сравнительный анализ топографии ЗНО панкреатобилиарной зоны в обеих группах больных не выявил статистически значимых различий (табл. 1). Согласно парному t-тесту в сравниваемых группах не было выявлено статистически значимых различий по полу, возрасту, длительности анамнеза.

В основной группе у 5 (22,7%) пациентов была выявлена механическая желтуха легкой степени тяжести, у 6 (27,3%) – средней степени тяжести, у 11 (50,0%) – тяжелой степени тяжести. В группе сравнения было 36 (21,8%) пациентов с механической желтухой легкой степени тяжести, 33 (20,0%) – средней степени тяжести, 96 (58,2%) – тяжелой степени тяжести. Оценка тяжести желтухи проводилась согласно классификации механической желтухи по М.И. Быкову и соавт. [12].

В основной группе у 4 (18,2%) больных наблюдался лейкоцитоз крови, у 8 (36,4%) – гнойный холангит. У 9 (40,9%) пациентов были выявлены клинико-лабораторные признаки почечной дисфункции с подъемом креатинина выше 106 мкмоль/л у мужчин и 90 мкмоль/л у женщин, сопровождавшиеся у всех пациентов олигоурией.

Группа сравнения включала 75 (46,0%) пациентов с гнойным холангитом. У 73 (44,8%) пациентов наблюдался лейкоцитоз крови, у 27 (16,6%) были выявлены клинико-лабораторные признаки почечной дисфункции с подъемом креатинина выше 106 мкмоль/л у мужчин и 90 мкмоль/л у женщин, сопровождавшие-

Таблица 1

Топография злокачественных новообразований панкреатобилиарной зоны

Table 1

The pattern of the disease in patients with acute complications of tumors of the pancreatobiliary zone

Злокачественное новообразование Malignant neoplasm	Группа больных Group of patients				p
	основная (n – 22) main (n – 22)		сравнения comparison (n – 165)		
	абс. число abs. number	%	абс. число abs. number	%	
Желчных протоков, в том числе: Bile ducts, including:	5	22,73	60	36,81	> 0,1
внутрипеченочных intrahepatic	1	4,55	18	11,04	> 0,1
внепеченочных extrahepatic	1	4,55	21	12,88	> 0,1
желчного пузыря gallbladder	0	0,00	8	4,91	> 0,1
ампулы Фатерова сосочка Ampulla of Vater	3	13,64	13	7,98	> 0,1
Поджелудочной железы, в том числе: Pancreas, including:	17	77,27	105	64,42	> 0,1
головки head	17	77,27	104	63,80	> 0,1
тела и хвоста body and tail	0	0,00	1	0,61	> 0,1

Таблица 2

Сравнительная характеристика наибольших размеров злокачественных новообразований поджелудочной железы в двух группах до лечения по данным ультразвукового исследования брюшной полости (Me (Q₁; Q₃), в мм)

Table 2

Comparative characteristics of the largest sizes of pancreatic malignancies before treatment according to ultrasound examination of the abdominal cavity (Me (Q₁; Q₃), in mm)

Метод исследования Method of examination	Максимальный размер образования, мм Maximal size of tumor, mm		
	основная группа main group	группа сравнения comparison group	p
	Me (Q ₁ ; Q ₃)	Me (Q ₁ ; Q ₃)	
УЗИ Ultrasound	40,40 (35,38; 46,50)	42,66 (39,36; 45,95)	>0,1

Примечание: Me – медиана, Q₁, Q₃ – нижний и верхний квартили
 Note: Me is the median, Q₁, Q₃ are the lower and upper quartiles

ся у 25 (15,3%) больных олигоурией, у 2 (1,2%) – анурией.

По данным УЗИ брюшной полости наибольшие размеры ЗНО поджелудочной железы до лечения статистически значимо не отличались у пациентов сравниваемых групп (табл. 2).

Комплексное лечение в обеих группах включало в себя проведение паллиативных хирургических вмешательств, в том числе чрескожную катетеризацию желчных протоков (правого и левого долевого, наружно-внутреннее дренирование, антеградное и ретроградное стентирование и т.д.) под ультразвуковым и рентгенологическим контролем с целью купирования механической желтухи и наложения обходных билиодигестивных анастомозов, а также дезинтоксикационную, спазмолитическую, гепатопротекторную, инфузионную, антибактериальную терапию.

В основной группе 5 (22,7%) пациентам проводили однократное дренирование желчных протоков, 17 (77,37%) – двукратное. При первичном дренировании желчных протоков у 20 (91,0%) больных было проведено наружное дренирование желчных протоков (19 – справа, 1 – справа и слева), у 1 (4,5%) – наружное дренирование желчного пузыря, у 1 (4,5%) – билобарное наружное дренирование желчных протоков. Вторично 17 (77,3%) больным наружный дренаж был переведен в наружно-внутренний, 2 (9,1%) наложен гепатикоеюноанастомоз, 1 (4,5%) выполнена условно радикальная гастропанкреатодуоденальная резекция. В последующем у 11 (50,0%) больных выполнено антеградное стентирование желчных протоков. В послеоперационном периоде на 7–30-е сутки всем больным выполнена ФДТ.

В группе сравнения первично у 39 (23,6%) больных было проведено наружное дренирование желчных протоков, у 24 (14,5%) – наружное дренирование желчного пузыря, у 2 (1,2%) – билобарное наружное дренирование желчных протоков. У 80 (48,5%) боль-

ных наложен гепатикоеюноанастомоз, у 4 (2,4%) – холедохоеюноанастомоз, у 32 (19,4%) проведено сквозное транспеченочное дренирование желчных протоков. Вторично при повторном дренировании у 4 (2,4%) больных наружный дренаж переведен в наружно-внутренний.

У всех пациентов основной группы проведена паллиативная локальная и системная ФДТ с использованием следующих фотосенсибилизаторов:

1. 21 пациенту проведена ФДТ с использованием фотодитазина (ООО «ВЕТА-ГРАНД», Россия), в том числе у 20 больных однократный курс, у 1 – двукратный. Инфузию проводили внутривенно капельно из расчета 1 мг/кг массы тела. Рассчитанную дозу растворяли в 200–500 мл 0,9% физиологического раствора в зависимости от гемодинамических показателей пациента и вводили внутривенно капельно в течение 30–40 мин;
2. у 1 пациента ФДТ проведена с использованием радахлорина (ООО «РАДА-ФАРМА», Россия), выполнено 5 курсов. Инфузию проводили внутривенно капельно из расчета 1 мг/кг массы тела. Рассчитанную дозу растворяли в 200–500 мл 0,9% физиологического раствора в зависимости от гемодинамических показателей пациента и вводили внутривенно капельно в течение 30–40 мин.

Первым этапом проводили системную ФДТ. В процессе инфузии через периферический доступ в кубитальную вену надвенно проводили лазерное облучение крови монохроматическим светом с длиной волны 662–665 нм и экспозиционной дозой света 1200–1400 Дж/см² программным специализированным лазерным двухволновым аппаратом «ЛАМИ-Гелиос» (ООО «Новые хирургические технологии», Россия). В соответствии с ТУ 9444–001–53807582–2010 мощность излучения соответствовала 0,7 Вт, плотность мощности излучения – 0,22 Вт/см².

Таблица 3

Сравнительная характеристика наибольших размеров злокачественных новообразований головки поджелудочной железы у пациентов основной группы по данным ультразвукового исследования и МСКТ с внутривенным болюсным контрастированием брюшной полости в динамике (Me (Q1; Q3), в мм)

Table 3

Comparative characteristics of the largest sizes of malignant neoplasms of the head of the pancreas in the main group according to ultrasound and MSCT with intravenous bolus contrasting of the abdominal cavity in dynamics (Me (Q1; Q3), in mm)

Метод исследования Method of examination	Максимальный размер образования, мм Maximal size of tumor, mm		
	до ФДТ before PDT	3–7 дней после ФДТ 3–7 day after PDT	p
	Me (Q ₁ ; Q ₃)	Me (Q ₁ ; Q ₃)	
УЗИ Ultrasound	39,50 (33,50; 48,50)	35,50 (30,00; 44,00)	< 0,05
МСКТ с внутривенным болюсным контрастированием MSCT with intravenous bolus contrasting	39,00 (32,00; 44,78)	34,00 (27,50; 38,75)	0,438

Примечание: Me – медиана, Q₁, Q₃ – нижний и верхний квартили

Note: Me is the median, Q1, Q3 are the lower and upper quartiles

По истечении 3–5 ч с момента окончания инфузии вторым этапом осуществляли локальную ФДТ путем облучения монохроматическим светом с длиной волны 662 нм в дозе 220 Дж/см² программным специализированным лазерным двухволновым аппаратом «ЛАМИ-Гелиос» мощностью 0,7 Вт и плотностью мощности излучения 0,22 Вт/см² через чрескожный чреспеченочный антеградный доступ и/или эндоскопически при видеоэзофагодуоденоскопии через ретроградный доступ в зависимости от характера заболевания пациента: у пациентов с ЗНО вне- и внутрипеченочных желчевыводящих протоков и желчного пузыря только через антеградный доступ, у пациентов с ЗНО ампулы Фаттерова сосочка и поджелудочной железы сначала через антеградный, затем через ретроградный доступ.

Всем больным основной группы с ЗНО поджелудочной железы проводили диагностику размеров новообразования до ФДТ, а также в течение 1 нед после ФДТ с помощью инструментальных методов обследования: УЗИ, мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) с внутривенным болюсным контрастированием.

Для анализа характера распределения изучаемых показателей применяли критерий Шапиро-Уилка. Результаты тестирования показали ненормальное распределение всех изучаемых показателей. Статистическую оценку результатов проводили с использованием непараметрического критерия Вилкоксона для связанных выборок. Для анализа выживаемости больных в изучаемых группах применялся метод Каплан-Мейера, для сравнения кривых выживаемо-

сти применялся лог-ранговый критерий. Критический уровень значимости результатов исследования принимался $p < 0,05$. Статистические данные получены с использованием статистической программы SigmaPlot 11.0 (регистрационный номер 775050001).

Результаты и обсуждение

В обеих группах была купирована клиника механической желтухи. У всех больных основной группы при оценке проходимости билиарного дерева после ФДТ выведение желчи в кишечник было восстановлено, кал был окрашен, моча стала светло-желтой, прошел кожный зуд, снизилась желтушность кожных покровов, не было выявлено побочных эффектов аллергического происхождения и послеоперационных осложнений комплексного лечения. В группе сравнения среди 165 пациентов было выявлено 131 послеоперационное осложнение.

Анализ наибольших размеров ЗНО головки поджелудочной железы в основной группе по данным УЗИ и МСКТ с внутривенным болюсным контрастированием брюшной полости в динамике показал статистически значимое уменьшение размеров опухоли по результатам УЗИ брюшной полости с 39,50 мм до 35,50 мм (табл. 3).

При сравнительном исследовании выявлено статистически значимое уменьшение размеров новообразования по данным УЗИ органов брюшной полости через 1 нед после лечения, не выявлено статистически значимого уменьшения, либо увеличения размеров новообразования по данным МСКТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием.

В сравниваемых группах методом Каплан-Мейера была проведена сравнительная оценка выживаемости пациентов. Выявлена самая высокая средняя общая отдаленная выживаемость у пациентов основной группы, наблюдавших год и более (табл. 4). С помощью лог-рангового критерия было произведено сравнение кривых выживаемости изучаемых групп, показавшее, что средняя общая выживаемость в основной группе больных выше, чем в группе сравнения ($p < 0,05$) (рис. 1).

Таким образом, приведенные результаты подтверждают данные, полученные в результате исследования М.Т. Huggett с соавт. [11], касающиеся увеличения медианы выживаемости пациентов. Предложенная новая методика локальной и системной фотодинамической терапии в сочетании с комплексным лечением больных ЗНО панкреатобилиарной зоны позволила с высокой безопасностью и отсутствием хирургических осложнений добиться улучшения качества жизни пациента, увеличения показателя общей выживаемости и уменьшения риска развития осложнений за счет замедления роста новообразования. На данный момент ФДТ является терапией выбора у пациентов, которым не показано радикальное оперативное лечение и которые не смогут удовлетворительно перенести другие виды паллиативного лечения вследствие их высокой токсичности. Это особенно важно для пациентов с ЗНО панкреатобилиарной зоны, поскольку более 80% из них имеют местное или отдаленное метастатическое поражение. ФДТ имеет большой потенциал в сочетании с хирургическим методом в ликвидации осложнений, уменьшении размеров опухоли, повышении выживаемости; в отличие от химио- и лучевой терапии, ФДТ не ассоциируется с иммуносупрессией и риском системных осложнений.

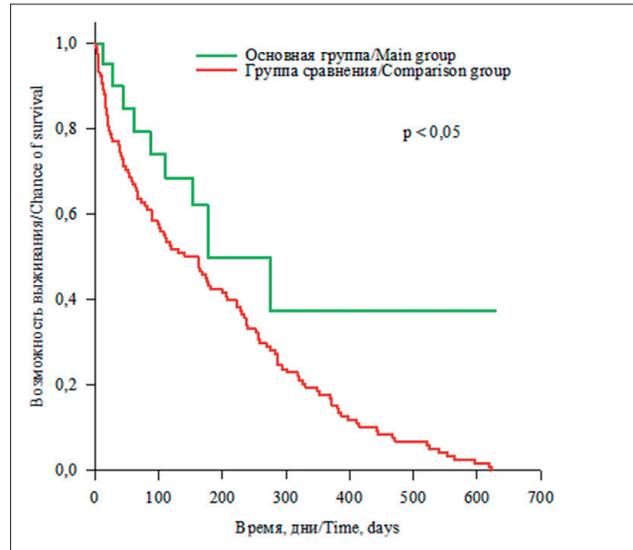


Рис. 1. Кривые выживаемости больных после комплексного лечения, включавшего фотодинамическую терапию (основная группа) и без нее (группа сравнения)
Fig. 1. Survival curves of patients after the complex treatment including photodynamic therapy (main group) and without it (comparison group)

Клиническое наблюдение

Больной 75 лет, поступил в базовую клинику кафедры факультетской хирургии имени профессора И. И. Неймарка и госпитальной хирургии с курсом хирургии ДПО с жалобами на потемнение мочи, обесцвеченный стул, желтушность кожных покровов, зуд, ноющие боли в правом подреберье.

Считает себя больным в течение 5 мес, когда заметил вышеописанные симптомы. Установлен механический характер желтухи опухолевого генеза. Больному произведено наружное дренирование желчных протоков под УЗ-контролем справа с холангиографией.

Таблица 4

Сравнительная характеристика групп больных со злокачественными новообразованиями панкреатобилиарной зоны по показателям выживаемости (Me (Q₁; Q₃), в днях)

Table 4
 Comparative characteristics of patient groups in terms of survival (Me (Q₁; Q₃), in days)

Группа Group	Медиана выживания, дни Median of survival, days	Стандартная ошибка Standard error	95% доверительный интервал 95% confidence interval	p
	Me (Q ₁ ; Q ₃)			
Основная Main (n – 22)	177 (275; 87)	59,09	61,17–292,83	0,042
Сравнения Comparison (n – 165)	141 (287; 38)	29,87	82,45–199,55	

Примечание: Me – медиана, Q₁, Q₃ – нижний и верхний квартили.
 Note: Me is the median, Q₁, Q₃ are the lower and upper quartiles.

По данным холангиографии выявлено расширение внутрипеченочных протоков, гепатикохоледоха с обрывом на уровне средней трети гепатикохоледоха. Механическая желтуха купирована.

Через 1 мес в больнице скорой медицинской помощи у больного проведена холецистэктомия в связи с острым деструктивным холециститом, холедохоли-экстракция, биопсия опухоли в гепатикохоледохе. Патологоанатомическое заключение по интраоперационной биопсии: рак слизистой оболочки общего желчного протока (аденокарцинома) Т3N1M0 (по интраоперационным данным).

В последующем больной поступил в базовую клинику кафедры факультетской хирургии имени профессора И. И. Неймарка и госпитальной хирургии с курсом хирургии ДПО в состоянии средней степени тяжести. Кожные покровы были желтушные, пульс – 70 уд/мин, АД – 110/60 мм рт. ст., размеры печени по Курлову – 9x8x6 см, перитонеальные симптомы – отрицательные, кал – ахоличный, моча – темно-желтого цвета.

Общий анализ крови при поступлении: гемоглобин – 154 г/л, гематокрит – 48,2%, лейкоциты – $4,8 \times 10^9$ /л, СОЭ – 10 мм/ч. Биохимический анализ крови при поступлении: билирубин общий – 118 мкмоль/л, непрямой – 5 мкмоль/л, прямой – 113 мкмоль/л, АСТ – 67 Ед/л, АЛТ – 128 Ед/л, щелочная фосфатаза – 449 Ед/л, альфа-амилаза – 85 мг/лхс, общий белок – 67 г/л, креатинин – 99 мкмоль/л, глюкоза натощак – 5,3 ммоль/л, натрий – 136 ммоль/л, калий – 4,9 ммоль/л.

При УЗИ органов брюшной полости установлено: печень – КВР – 170 мм; толщина правой доли – 136 мм;

ККР – 116 мм; толщина левой доли – 80 мм; толщина хвостатой доли – 23 мм. Объемных образований в печени не выявлено. Диаметр воротной вены – 12 мм; НПВ – 14 мм. Внутрипеченочные протоки расширены: сегментарные до 5 мм, долевые до 9 мм. Гепатикохоледох расширен до 15 мм, тупо обрывается на уровне головки поджелудочной железы, имеет нелинейный ход. Максимальный размер головки – 30 мм, тела – 20 мм, хвоста – 25 мм. Вирсунгов проток не расширен. Заключение: синдром билиарной гипертензии низкий уровень блока. Увеличение размеров печени.

Больному проведены антеградная и ретроградная холангиография до проведения комплексного лечения, где визуализируется опухолевая стриктура в области общего печеночного протока после зоны слияния долевых протоков (рис. 2а). Выполнены эндоскопическая папиллосфинктеротомия, стентирование холедоха, локальная и системная ФДТ. Осуществлена ретроградная холангиография и холедохоскопия после проведения комплексной терапии с использованием ФДТ с радахлорином по вышеизложенной методике (рис. 2б, в). На ретроградной холангиографии в динамике после проведенного комплексного лечения визуализируется восстановленный просвет общего желчного протока с восстановлением его границ и проходимости. На ретроградной холедохоскопии пациента после проведенного комплексного лечения визуализируется просвет общего желчного протока с восстановленной проходимостью и уменьшившимся в размерах новообразованием холедоха.

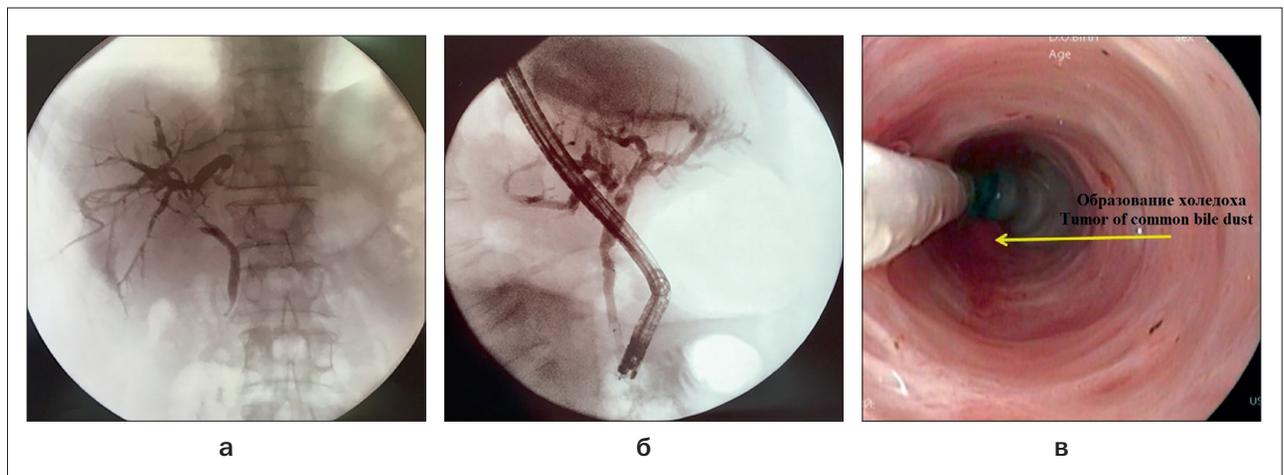


Рис. 2. Результаты исследований, полученные в ходе терапии пациента:

- а – антеградная и ретроградная холиангиография до проведения комплексного лечения с применением фотодинамической терапии;
- б – ретроградная холангиография после проведения комплексного лечения с применением фотодинамической терапии;
- в – холедохоскопия после проведения комплексного лечения с применением фотодинамической терапии

Fig. 2. The results of the study conducted during the patient's therapy

- а – antegrade and retrograde cholangiography before the complex treatment using photodynamic therapy;
- б – retrograde cholangiography after the complex treatment using photodynamic therapy;
- в – retrograde patient choledochoscopy after the complex treatment using photodynamic therapy

Общий анализ крови при выписке: гемоглобин – 140 г/л, гематокрит – 45,4%, лейкоциты – $5,48 \times 10^9$ /л, СОЭ – 34 мм/ч. Биохимический анализ крови при выписке: билирубин общий – 11 мкмоль/л, непрямой – 6 мкмоль/л, прямой – 5 мкмоль/л, АСТ – 14 Ед/л, АЛТ – 19 Ед/л, щелочная фосфатаза – 158 Ед/л, альфа-амилаза – 98 мг/лхс, общий белок – 67 г/л, мочевины – 5,2 ммоль/л, креатинин – 79 мкмоль/л, глюкоза натощак – 7,04 ммоль/л, натрий – 145 ммоль/л, калий 4,5 – ммоль/л.

Больной выписан на амбулаторное наблюдение и лечение в удовлетворительном состоянии.

Заключение

Паллиативное лечение с применением ФДТ ЗНО панкреатобилиарной зоны, осложненных механиче-

ской желтухой, позволило восстановить просвет желчевыводящих протоков, купирова клинику жизненно угрожающих осложнений.

Паллиативное лечение с применением ФДТ ЗНО головки поджелудочной железы, осложненных механической желтухой, позволило уменьшить наибольший размер новообразования в течение недели (по данным УЗИ органов брюшной полости), увеличить выживаемость больных, которым не показано радикальное хирургическое лечение.

Результаты нашего исследования свидетельствуют о перспективности дальнейшего изучения возможностей применения ФДТ в комплексном лечении данной тяжелой категории больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году/под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ» Минздрава России, 2019. – 236 с.
2. Hang J., Wu L., Zhu L., Sun Z., Wang G., Pan J., Zheng S., Xu K., Du J., Jiang H. Prediction of overall survival for metastatic pancreatic cancer: Development and validation of a prognostic nomogram with data from open clinical trial and real-world study//*Cancer Med.* – 2018. – Vol. 1, No. 7. – P. 2974–2984. doi: 10.1002/cam4.1573.
3. Клинические рекомендации. Рак желчевыводящей системы: [Электронный документ]. – URL: http://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines_adults%C2%A0-%20projects2018/rak_zhelchevyvodyashey_sistemy_pr2018.pdf. Проверено 15.11.2019
4. Клинические рекомендации. Рак поджелудочной железы: [Электронный документ]. – URL: http://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines_adults%C2%A0-%20projects2018/rak_podzheludochnoy_zhelezy_pr2018.pdf. Проверено 15.11.2019
5. Ducreux M., Cuhna A. Sa., Caramella C. et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up//*Annals of Oncology.* – 2015. – Vol. 26. – P. 56–68.
6. Valle J.W., Borbath I., Khan S.A. et al. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up//*Annals of Oncology.* – 2016. – Vol. 27. – P. 28–37.
7. Клинические рекомендации. Механическая желтуха: [Электронный документ]. – URL: <http://xn--9sdbbejx7bdduahu3a5d.xn--p1ai/stranica-pravlenija/klinicheskie-rekomendaci/urgentnaja-abdominalnaja-hirurgija/klinicheskie-rekomendaci-mehanicheskaja-zhelтуha.html>. Проверено 20.08.2019
8. Wei Li, Qingyong Ma, and Erxi Wu Perspectives on the Role of Photodynamic Therapy in the Treatment of Pancreatic Cancer//*International Journal of Photoenergy.* – 2012. – Vol. 637429. – P. 9.
9. Lu Y., Liu L., Wu J.C., Bie L.K., Gong B. Efficacy and safety of photodynamic therapy for unresectable cholangiocarcinoma: a meta-analysis//*Clin Res Hepatol Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 39. – P. 718–724.
10. Bown S.G., Rogowska A.Z., Whitelaw D.E. et al. Photodynamic therapy for cancer of the pancreas//*Gut.* – 2002. – Vol. 50, No. 4. – P. 549–557.

REFERENCES

1. *Sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2018 godu* [Status of oncological care for the population of Russia in 2018] by Kaprin A.D., Starinskogo V.V., Petrova G.V. as eds. Moscow, MNIOL im. P.A. Gertsena - filial FGBU «NMIRTs» Minzdrava Rossii Publ., 2019. 236 p.
2. Hang J., Wu L., Zhu L., Sun Z., Wang G., Pan J., Zheng S., Xu K., Du J., Jiang H. Prediction of overall survival for metastatic pancreatic cancer: Development and validation of a prognostic nomogram with data from open clinical trial and real-world study, *Cancer Med.*, 2018, vol. 1, no. 7, pp. 2974–2984. doi: 10.1002/cam4.1573.
3. *Klinicheskie rekomendatsii. Rak podzheludochnoy zhelezy* [Clinical guidelines. Biliary cancer]. Available at: http://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines_adults%C2%A0-%20projects2018/rak_zhelchevyvodyashey_sistemy_pr2018.pdf. (accessed 15.11.2019) (in Russian)
4. *Klinicheskie rekomendatsii. Rak podzheludochnoy zhelezy* [Clinical guidelines. Pancreatic cancer] Available at: http://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines_adults%C2%A0-%20projects2018/rak_podzheludochnoy_zhelezy_pr2018.pdf. (accessed 15.11.2019) (in Russian)
5. Ducreux M., Cuhna A. Sa., Caramella C., Hollebecque A., Burtin P., Goéré D., Seufferlein T., Haustermans K., Van Laethem J.L., Conroy T., Arnold D. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology*, 2015, vol. 26, pp. 56–68.
6. Valle J.W., Borbath I., Khan S.A., Huguet F., Gruenberger T., Arnold D. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology*, 2016, vol. 27, pp. 28–37.
7. *Klinicheskie rekomendatsii. Mekhanicheskaya zheltuha* [Clinical guidelines. Obstructive jaundice]. Available at: <http://xn--9sdbbejx7bdduahu3a5d.xn--p1ai/stranica-pravlenija/klinicheskie-rekomendaci/urgentnaja-abdominalnaja-hirurgija/klinicheskie-rekomendaci-mehanicheskaja-zhelтуha.html>. (accessed 15.11.2019) (in Russian)
8. Wei Li, Qingyong Ma, Erxi Wu Perspectives on the Role of Photodynamic Therapy in the Treatment of Pancreatic Cancer, *International Journal of Photoenergy*, 2012, vol. 637429, p. 9.
9. Lu Y., Liu L., Wu J.C., Bie L.K., Gong B. Efficacy and safety of photodynamic therapy for unresectable cholangiocarcinoma: a meta-analysis, *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2015, vol. 39, pp. 718–724.

11. Huggett M.T., Jermyn M., Gillams A. et al. Phase I/II study of verteporfin photodynamic therapy in locally advanced pancreatic cancer//*Br. J. Cancer.* – 2014. – Vol. 110. – P. 1698–1704.
12. Быков М.И., Завражнов А.А., Катрич А.Н., Петровский А.Н., Попов А.Ю. Синдром механической желтухи: оказание медицинской помощи больным в условиях Краснодарского края (региональные методические рекомендации). – Краснодар, 2016. – 42 с.
10. Bown S.G., Rogowska A.Z., Whitelaw D.E., Lees W.R., Lovat L.B., Ripley P., Jones L., Wyld P., Gillams A., Hatfield A.W. Photodynamic therapy for cancer of the pancreas, *Gut.*, 2002, vol. 50, no. 4, pp. 549–557
11. Huggett M.T., Jermyn M., Gillams A., Illing R., Mosse S., Novelli M., Kent E., Bown S.G., Hasan T., Pogue B.W., Pereira S.P. Phase I/II study of verteporfin photodynamic therapy in locally advanced pancreatic cancer, *Br. J. Cancer*, 2014, vol. 110, pp. 1698–1704.
12. Bykov M.I., Zavrazhnov A.A., Katrich A.N., Petrovskiy A.N., Popov A.Yu. *Sindrom mekhanicheskoy zheltuhi: okazanie meditsinskoy pomoshchi bol'nym v usloviyah Krasnodarskogo kraya (regional'nye metodicheskie rekomendatsii)* [Syndrome of obstructive jaundice: providing medical care to patients in Krasnodar Krai (regional guidelines)]. Krasnodar, 2016. 42 p.

ПРИМЕНЕНИЕ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ГНОЙНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИСТИ

Ю.Л. Чепурная¹, Г.Г. Мелконян^{1,2}, Н.Т. Гульмурадова^{1,3}, Т.А. Гаджикеримов¹,
А.Ю. Суворов¹, С.В. Киселева¹

¹Городская клиническая больница № 4, Москва, Россия

²Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования,
Москва, Россия

³Государственный научный центр лазерной медицины им. О.К. Скобелкина ФМБА, Москва,
Россия

Резюме

Многие годы не теряют актуальности вопросы лечения гнойных заболеваний кисти. Несмотря на прогресс в современной медицине, данная патология сохраняет свою распространенность и, что наиболее важно, часто встречается у пациентов трудоспособного возраста, что обуславливает социально-экономическую важность поиска новых подходов к лечению гнойных заболеваний данной локализации. На базе отделения гнойной хирургии ГБУЗ ГКБ № 4 проведено исследование и лечение двух групп больных: пациентов с флегмонами и панарициями кисти при открытом ведении послеоперационных ран при применении традиционных методик лечения (антибактериальная терапия, иммобилизация, повязки с антисептическими растворами и мазями, применение раневых ферментов) и с применением в послеоперационном периоде фотодинамической терапии (ФДТ). ФДТ выполняли на вторые-третьи сутки после вскрытия флегмоны или панариция с использованием полупроводникового лазерного аппарата «АТКУС-2» (АО «Полупроводниковые приборы», Россия) с выходной мощностью от 1 до 2 Вт, рабочей длиной волны $660 \pm 0,03$ нм и плотностью энергии от 20 до 25 Дж/см² после аппликации на обрабатываемую раневую область фотосенсибилизатора на основе хлорина е₆.

В статье описана методика проведения ФДТ у пациентов с гнойными заболеваниями кисти. Установлено, что оптимально проводить ФДТ в максимально ранние сроки после операционного периода, но не ранее, чем на вторые сутки после операции, так как перевязка в более ранние сроки особенно болезненна в условиях отсутствия швов и может привести к кровотечению из послеоперационной раны при удалении повязки. Проведена оценка эффективности лечения в исследуемых группах: выполнены сравнение сроков стационарного заживления в группах, проведен анализ динамики течения раневого процесса. При сравнении результатов терапии отмечено достоверное ускорение в 1,4 раза (на 5 суток) заживления послеоперационных ран у пациентов, у которых применялась ФДТ, по сравнению с лечением по общепринятой методике. Отмечено раннее появление грануляций и антибактериальный эффект ФДТ, что существенно улучшает результат лечения данной патологии. Это делает применение ФДТ актуальным и целесообразным в комплексном лечении гнойных заболеваний кисти.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, гнойные заболевания кисти, дренажно-промывная система, фотосенсибилизатор, некрэктомия.

Для цитирования: Чепурная Ю.Л., Мелконян Г.Г., Гульмурадова Н.Т., Гаджикеримов Т.А., Суворов А.Ю., Киселева С.В. Применение фотодинамической терапии в комплексном лечении гнойных заболеваний кисти//Biomedical Photonics.– 2020.– Т. 9, № 1.– С. 13–20. doi: 10.24931/2413-9432-2020-9-1-13-20

Контакты: Чепурная Ю.Л., e-mail: julya.chepurnaya@bk.ru

APPLICATION OF PHOTODYNAMIC THERAPY IN COMPLEX TREATMENT OF PURULENT DISEASES OF THE HAND

Chepurnaya Yu.L.¹, Melkonyan G.G.^{1,2}, Gulmuradova N.T.^{1,3}, Gadjikerimov T.A.¹,
Suvorov A.U.¹, Kiseleva S.V.¹

¹State Clinical hospital № 4, Moscow, Russia

²Russian Medical Academy of Continuing Professional education, Moscow, Russia

³The State Research and Clinical Center for Laser Medicine, Moscow, Russia

Abstract

For many years, the treatment of purulent diseases of the hand has stayed relevant. Despite the progress in modern medicine, this pathology retains its prevalence and, most importantly, is often found in patients of the working age, which determines the socio-economic importance

of the search for new approaches to the treatment of purulent diseases of this localization. In the purulent surgery department of State Clinical hospital № 4, a study and treatment of two groups of patients were carried out: patients with phlegmons and felons of the hand with open management of postoperative wounds using traditional treatment methods (antibiotic therapy, immobilization, dressings with antiseptic solutions and ointments, the use of wound enzymes) and with the use of photodynamic therapy (PDT) in the postoperative period. PDT was performed on the second or third day after opening the phlegmon or felon using an ATKUS-2 semiconductor laser (AO "Poluprovodnikovye pribory", Russia) with an output power of 1 to 2 W, an operating wavelength of 660 ± 0.03 nm and an energy density between 20 and 25 J/cm² after application of the photosensitizer based on chlorin e₆ to the treated wound area. The article describes the technique of PDT in patients with purulent diseases of the hand. It was found that it is optimal to perform PDT as early as possible after the operation period, but not earlier than on the second day after the operation, because earlier dressing is especially painful in the absence of sutures and can lead to bleeding from a postoperative wound when the dressing is removed. The effectiveness of treatment in the studied groups was evaluated: the terms of inpatient healing in the groups were compared; the dynamics of the course of the wound process was analyzed. When comparing the results of the two groups, a significant acceleration in the healing of the postoperative wounds was noted in patients for whom PDT was used – 5 days (1.4 times) faster compared to treatment according to the generally accepted technique. The early appearance of granulations and the antibacterial effect of this procedure are noted, which significantly improves the treatment outcome for this pathology. This makes the use of PDT relevant and appropriate in the complex treatment of purulent diseases of the hand

Keywords: photodynamic therapy, purulent diseases of the hand, drainage system, photosensitizer, necroectomy.

For citations: Chepurnaya Yu.L., Melkonyan G.G., Gulmuradova N.T., Gadjikerimov T.A., Suvorov A.U., Kiseleva S.V. Application of photodynamic therapy in complex treatment of purulent diseases of the hand, *Biomedical Photonics*, 2020, vol. 9, no. 1, pp. 13–20. (in Russian) doi: 10.24931/2413-9432-2020-9-1-13-20

Contacts: Chepurnaya Yu. L., e-mail: julya.chepurnaya@bk.ru

Введение

Проблема лечения панариция и флегмон кисти остается сложной и актуальной, несмотря на успехи современной медицинской науки. Среди первичных больных, обращающихся к хирургу с гнойными заболеваниями, больные с панарициями и флегмонами кисти составляют от 15% до 31% [1], при этом от 50% до 85,5% из них являются пациентами в трудоспособном возрасте. Отмечено, что мужчины болеют чаще, чем женщины [2]. Экономические потери, связанные с временной нетрудоспособностью, обусловленной гнойными заболеваниями пальцев и кисти, во много раз превосходят таковые при гнойных процессах другой локализации.

По данным литературы 17–60% больным с костным панарицием выполняется ампутация фаланг. До 48% мелких повреждений кисти осложняются нагноением, что выводит микротравму в один из ведущих факторов развития тяжелого гнойного процесса на пальцах и кисти [1, 2].

Очень часто боли при гнойно-воспалительной патологии кисти имеют постоянный характер, что резко ухудшает качество жизни пациентов. В связи с нарушением функции кисти и особенностями течения патологического процесса гнойные заболевания кисти резко снижают эффективность и качество профессиональной деятельности [3, 4].

При хирургическом лечении гнойной патологии пальцев и кисти методом выбора является разработанная и внедренная в 90-е гг. прошлого века кафедрой общей хирургии педиатрического факультета РНИМУ (под руководством проф. А.П. Чадаева) мето-

дика, главными принципами которой являются оптимальный доступ, адекватная некрэктомия и установка дренажно-промывной системы (ДПС) в рану с наложением первичных швов на кожу на этапе завершения оперативного вмешательства. Однако в случае обширных повреждений кисти нередко отсутствует возможность для полноценного закрытия раневого дефекта, поэтому возникает необходимость открытого ведения раны. Помимо этого, к наложению ДПС и ведению раны под первичными швами имеется ряд медицинских противопоказаний, например, укушенные и размозженные раны [1–5]. Открытое ведение ран кисти ведет к увеличению количества койко-дней в стационаре. При этом возрастает риск присоединения вторичной инфекции, возникает необходимость частых перевязок, которые в условиях отсутствия швов весьма болезненны. Таким образом, возникает необходимость поиска более новых и эффективных методов лечения ран в раннем послеоперационном периоде.

Одним из перспективных методов лечения гнойных ран различных локализаций является фотодинамическая терапия (ФДТ), широко используемая во всем мире для лечения гнойных заболеваний [6–9].

ФДТ – метод лечения онкологических заболеваний, а также некоторых заболеваний кожи (псориаз, ихтиоз, гнойничковые заболевания и др.) или инфекционных заболеваний, воспалительных заболеваний слизистых (в т.ч. хронического пародонтита), основанный на применении фотосенсибилизаторов и лазерного излучения определенной длины волны [10–16].

В начале XX столетия ученые О. Raab и Г. Tarpeiner обнаружили, что некоторые красители, в темноте безвредные или мало ядовитые для инфузорий, на свету очень быстро их убивают. Это явление было названо фотодинамическим эффектом. Наблюдается эффект только при наличии кислорода в окружающей среде [17, 18].

В отечественной и зарубежной литературе практически отсутствует информация о применении ФДТ в лечении гнойных заболеваний кисти.

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности терапии пациентов с гнойными заболеваниями кисти при открытом ведении послеоперационных ран с применением ФДТ и при использовании традиционной методики лечения.

Материалы и методы

Проведен анализ результатов лечения 86 пациентов с гнойными заболеваниями пальцев и кисти, поступивших в отделение гнойной хирургии ГКБ № 4 г. Москвы за период с декабря 2017 г. по декабрь 2018 г. Среди них преобладали мужчины – 60 (69,7%) человек. Возраст пациентов колебался от 19 до 64 лет, 78 (90,7%) относились к лицам трудоспособного возраста. Глубокие формы панариция имели место у 51 (59,3%) пациента, флегмоны кисти – у 31 (36,0%), флегмоны кисти с переходом на предплечье – у 4 (4,7%). У 90% больных преобладали повреждения правой кисти. Среди пациентов с сопутствующей патологией преобладали больные с сахарным диабетом II типа – 10 (20%), с заболеваниями сердечно-сосудистой системы – 8 (16%), с полиартериитом – 3 (6%), с системной красной волчанкой – 1 пациент. По причинному фактору преобладали травмы производственные – 45%, укушенные раны – 30%, производственные травмы – 10%, постинъекционные флегмоны – 5%, раны неясного генеза – 10%.

Больные в зависимости от способа лечения были распределены на две сопоставимые группы по возрасту и полу, формам заболевания, длительности заболевания до поступления в стационар. В основную группу вошли 43 пациента, которым после вскрытия гнойного очага проводили ФДТ; контрольную группу составили 43 пациента, лечение которых выполняли по общепринятой методике.

Всем пациентам до исследования проводили стандартное обследование, включавшее оценку клинико-лабораторных данных, рентгенографию поврежденной кисти, ультразвуковое исследование мягких тканей кисти. По показаниям проводилась вакцинация от столбняка (введение столбнячного анатоксина и противостолбнячной сыворотки по схеме), а также бактериологическое и гистологическое исследование компонентов раны в различные сроки лечения.

На первом этапе пациентам обеих групп выполняли хирургическое лечение. Проводили вскрытие

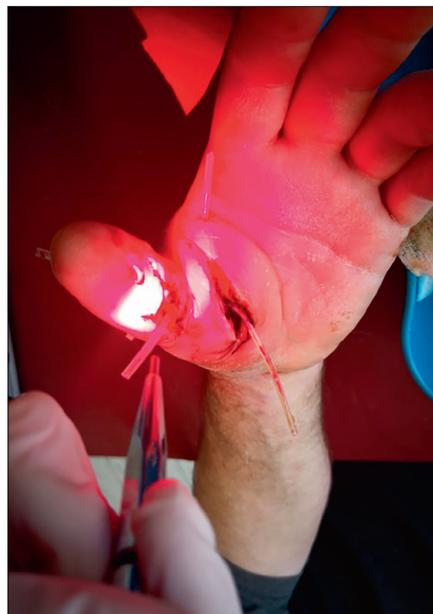


Рис. 1. Проведение сеанса фотодинамической терапии гнойной раны кисти

Fig. 1. Conducting a session of photodynamic therapy of the purulent wound of the hand

гнойного очага, некрэктомию и дренирование под местной проводниковой анестезией, соответствующей уровню инфекционного поражения.

Пациентам контрольной группы в дальнейшем проводили стандартное комбинированное лечение, включавшее антибактериальную терапию, прием анальгетиков, ежедневные перевязки с антисептиками, физиотерапевтическое лечение (УВЧ, УФО, магнитотерапия).

Пациентам основной группы в послеоперационном периоде проводили ФДТ. Сеанс ФДТ выполняли в максимально ранние сроки: на вторые (реже на третьи) сутки после вскрытия гнойного очага на фоне открытого ведения ран. В более ранние сроки послеоперационного периода назначение сеанса ФДТ не рекомендовано, так как сохраняется высокий риск кровотечения из раны при снятии повязки, кроме того, перевязки на первые сутки достаточно болезненны. Количество курсов ФДТ варьировало от 1 до 2, в зависимости от площади повреждения кисти и динамики очищения ран.

Сеанс ФДТ состоял из следующих этапов. На рану на 20–30 мин накладывали повязку с препаратом фотосенсибилизатора на основе хлорина e_6 (ФС). Количество ФС рассчитывали, исходя из дозировки 1 мл на 3–5 cm^2 обрабатываемой поверхности. Далее рану промывали физиологическим раствором для удаления остатков ФС. Активацию ФС проводили сразу после завершения экспозиции препарата и удаления остатков ФС путем светового воздействия на ра-

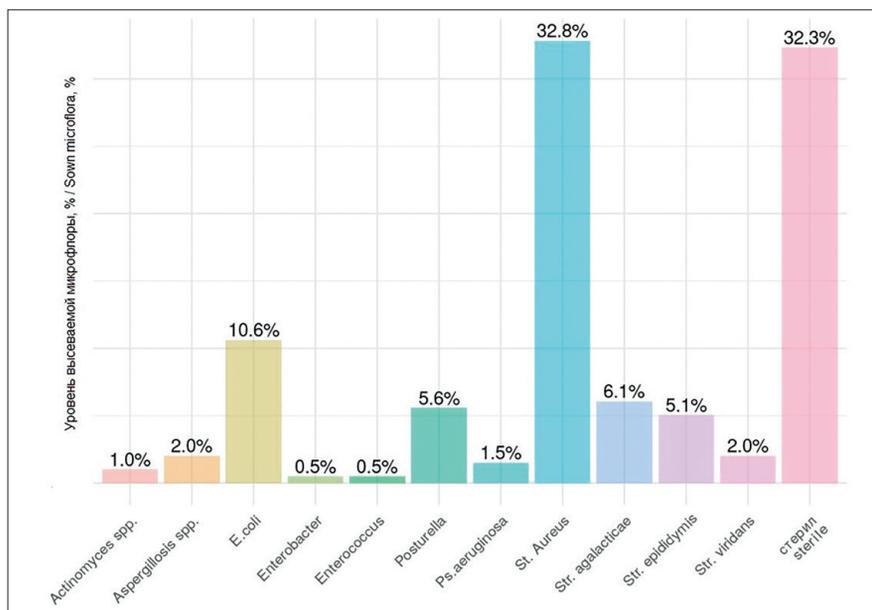


Рис. 2. Микрофлора раны при первичном посеве
Fig. 2. Wound microflora after the initial seeding

невую поверхность лазерным излучением с выходной мощностью 1–2 Вт, при длине волны $660 \pm 0,03$ нм, плотность энергии от 20 до 25 Дж/см² (рис. 1). Использовали аппарат «АТКУС-2» (АО «Полупроводниковые приборы», Россия). Время облучения при наружном подведении света с помощью световодов со шлифованным торцом определяли по формуле [19, 20]:

$$T(c) = E_s (\text{Дж/см}^2) / P_s (\text{Вт/см}^2),$$

где T – время облучения, E_s – требуемая световая доза (плотность энергии), P_s – плотность мощности.

При воздействии ФДТ отмечали очищение раны, снижение микроциркуляторных нарушений, усиление угнетенных ранее последовательных репаративных процессов: макрофагальной реакции, синтеза коллагена, рубцевания и эпителизация. Созревающая грануляционная ткань с вертикальными сосудами, фибробластами и выраженным фибриллогенезом определялась на 6–7 сут. Для оценки бактериального пейзажа раны осуществляли посев раневого содержимого в стерильную пробирку с питательной средой до и после сеанса ФДТ. Забор биологического материала осуществляли стерильным ватным тампоном с последующим переносом его на питательные среды в чашках Петри. Гистологическое исследование тканей краев раны проводили на 2-е, 3-и и 6-е сутки после сеанса ФДТ с целью оценки динамики воспаления, определения сроков начала появления грануляционной ткани.

Статистическую обработку полученных данных проводили методом вариационной статистики

с определением критерия Стьюдента, используя пакет прикладных программ Microsoft Office 2017 (Word, Excel), Проводили сравнение средних величин, включая определение погрешности измерений и достоверности различий сроков стационарного лечения, сроков заживления ран между исследуемыми группами. Различия оценивали как достоверные при $p < 0,05$.

Результаты

Сроки стационарного лечения пациентов с гнойными ранами кисти зависели от генеза раны, глубины поражения и сроков госпитализации от момента получения травмы. В группе традиционной терапии средняя продолжительность стационарного лечения составила 13 ± 1 сут, полное заживление раны наблюдали через 17 ± 1 сут после операции; 30% пациентов потребовалось проведение повторной некрэктомии, санации гнойно-некротического очага. У пациентов, которым в послеоперационном периоде выполняли ФДТ, сроки стационарного лечения составили 7 ± 1 сут. ($p = 0,03$), полное заживление раны отмечено через 12 сут.

При первичном бактериальном посеве раневого отделяемого при хирургической обработке ран у 1/3 пациентов (32,8%) высевался золотистый стафилококк, что подтверждено результатами лабораторных исследований и совпадает с ранее данными других авторов [1, 2, 21]. Результаты посевов с отсутствием роста микроорганизмов могут быть обусловлены анаэробной микрофлорой, высеять которую при обычных методиках забора посевов не представляется возможным.

При микробиологическом исследовании интраоперационных посевов до ФДТ получены следующие данные: *Staphylococcus aureus* – 32,8%; *Streptococcus agalacticae* – 6,1%; *Streptococcus epididymis* – 5,1%; *Streptococcus viridans* – 2,0%; *Esherichia Coli* – 10,6%; *Enterobacter* – 0,5%; *Enterococcus* – 0,5%; *Posturela* – 5,6%; отсутствие роста – 32,3% (рис. 2).

В части посевов ассоциированной микрофлорой являлась *Candida albians* (10,4%).

Путем бактериологического исследования выявлен антимикробный эффект ФДТ: в посевах, взятых после завершения курсов ФДТ, рост микроорганизмов, выявленных при первичных бактериологических исследованиях, отсутствовал во всех наблюдениях.

По клинической картине и данным гистологического исследования на 2-е и 3-и сутки после проведения ФДТ рана очищалась от гнойно-некротических масс, на 5-е сутки появлялась грануляционная ткань. При визуальном осмотре количество отделяемого в ране у пациентов после ФДТ существенно снижалось, гиперемия краев раны и отечность уменьшались на 2-е сутки после курса ФДТ, количество фибриновых наложений было существенно меньше, чем у пациентов контрольной группы, применение раневых ферментов в дальнейшем не требовалось.

У всех пациентов после ФДТ отмечался анальгезирующий эффект, выражавшийся в существенном снижении болевого синдрома при субъективной оценке по стандартной шкале боли. При второй перевязке в обеих группах болевой синдром составлял

8–9 баллов, сразу после сеанса ФДТ показатель снижался до 5–6 баллов и далее прогрессивно снижался до 1 балла при перевязке на 5-е сутки. У пациентов, которым ФДТ не проводили, на 5-е сутки болевой синдром сохранялся на уровне 4–5 баллов.

К преимуществам применения данной методики в лечении гнойных ран кисти также можно отнести отсутствие дополнительных деструктивных поражений тканей в ране, возможность воздействия на глубоко расположенные ткани.

Ампутация фаланг, повторная некрэктомия после ФДТ не потребовались. При проведении ФДТ практически отсутствовала кровоточивость при последующих перевязках.

Аллергических реакций на введение ФС не отмечено. Во время проведения сеанса ФДТ болевой синдром отсутствовал. В течение сеанса ФДТ и после него гипертермии, местной воспалительной реакции не отмечено.

В качестве примера эффективного применения ФДТ в лечении флегмоны кисти приводим следующее клиническое наблюдение.

Пациент К., 42 года.

Находился на стационарном лечении в отделении гнойной хирургии ГKB № 4 с 5 по 11.12.17 г. с диагнозом: флегмона тыла левой кисти.

Жалобы при поступлении: боли в левой кисти, гипертермия.

Со слов пациента за 3 дня до поступления в драке травмировал левую кисть, спустя сутки отметил появление воспалительных явлений. Госпитализирован



Рис. 3. Клиническая картина флегмоны левой кисти:
а – до операции;
б – после некрэктомии и вскрытия флегмоны;
в – через 2-е сут после проведения ФДТ;
г – на 12-е сутки после операции (амбулаторный этап лечения)

Fig. 3. The clinical picture of the phlegmon of the left hand:
а – before the operation;
б – after the necrectomy and phlegmon autopsy;
в – 2 days after the PDT;
г – on the 12th day after the operation (outpatient treatment)

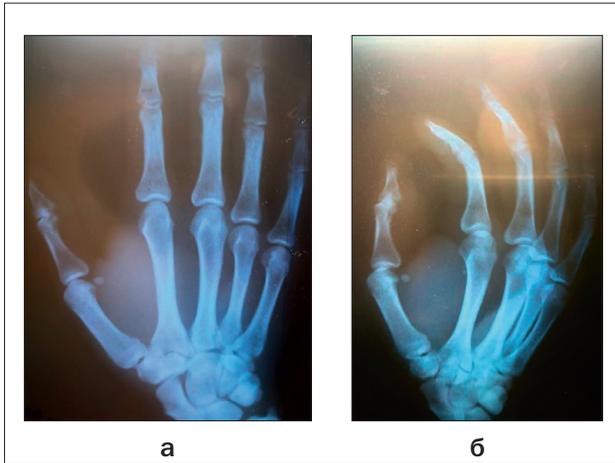


Рис. 4. Рентгенограмма при поступлении (а и б – разные проекции)
Fig. 4. X-ray upon admission (a and b – different projections)

в гнойное хирургическое отделение. При поступлении: гипертермия 38,9 °С, состояние средней тяжести.

Клиническая картина при поступлении (рис. 3а): тыл левой кисти отечен, гиперемирован, в проекции третьего межпястного промежутка имеется рана размерами 2.0x4.0 см, с выраженным перифокальным отеком и гиперемией. При пальпации тыла кисти имеется резкая болезненность, определяется флюктуация. Движения в третьем и четвертом пястно-фаланговых суставах ограничены, болезненны. Регионарные лимфоузлы не увеличены.

На рентгенограмме кисти от 05.12.17 г. (рис. 4) – костных деструктивных и травматических изменений не выявлено.

При УЗИ мягких тканей левой кисти, выполненном при поступлении, наблюдается инфильтрация тканей с множеством жидкостных скоплений.

Со стороны клинико-лабораторных данных: лейкоцитоз – до 25 тыс. г/л, эритроциты – 4.04 млн, гемоглобин – 136 г/л, гематокрит – 38%, сдвиг нейтрофильной формулы влево, СОЭ – 35 мм/час, уровень глюкозы в крови – 5.2 ммоль/л. В день поступления пациенту выполнена операция: разрезы, некрэктомия. Однако в послеоперационном периоде сохранялись воспалительные явления, гнойное отделяемое из раны, отек тыла кисти, гипертермия до 38,3 °С (рис. 3б).

При посеве из раны выявили золотистый стафилококк, кишечную палочку, чувствительные к цефалоспорином 3 и 4 поколения.

На 2-е сутки после операции (07.12.17 г.) пациенту назначено проведение ФДТ с ФС на основе хлорина е₆ с экспозицией 15 мин. Облучение раны производилось аппаратом «Аткус-2» в течение 4,5 мин при мощности лазерного излучения 2 Вт, длиной волны 660±0,03 нм, плотностью энергии 25 Дж/см². Во время сеанса пациент отмечал покалывание в области раны. После сеанса больной отметил снижение болевого синдрома, при визуальном осмотре после окончания сеанса ФДТ количество отделяемого из раны уменьшилось.

В образце тканей края раны до ФДТ имеются очаги некроза, отек тканей (рис. 3б). На 1-е сутки после

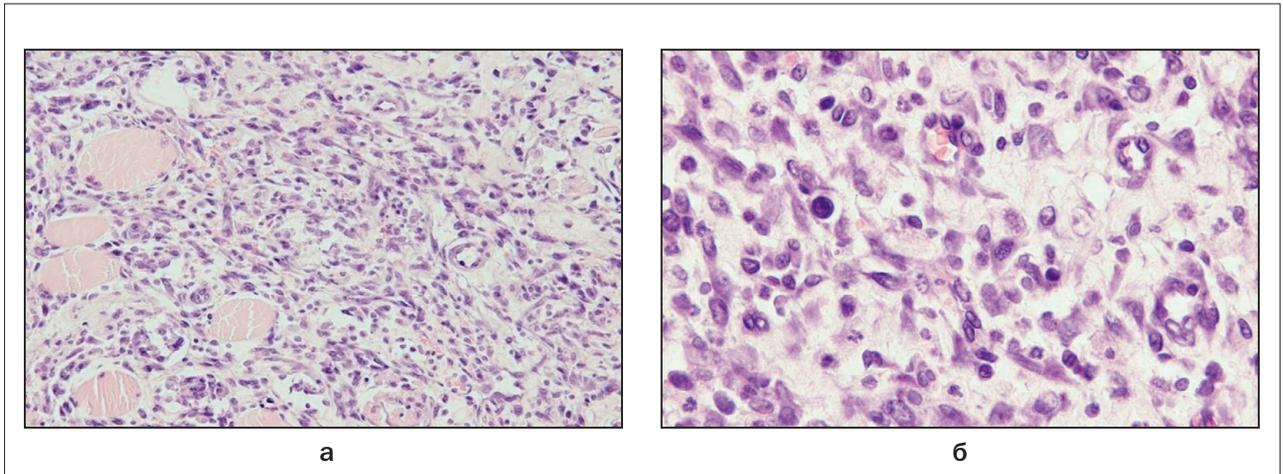


Рис. 5. Биоптат ткани, взятой из края раны пациента К. (окраска гематоксилином и эозином):
а – до курса ФДТ: фрагменты некротически измененных мышечных волокон и фибринозно-лейкоцитарного слоя; отек, полнокровие сосудов глубоких отделов раны, островки формирующейся грануляционной ткани (увеличение x120);
б – на вторые сутки после курса ФДТ: макрофаги и отдельные неориентированные фибробласты вблизи сосудистых элементов (увеличение x200)

Fig. 5. Tissue biopsy taken from the edge of the wound of patient K. (stained with hematoxylin and eosin):
а – before the PDT course: fragments of necrotic altered muscle fibers and fibrinous-leukocyte layer; edema, vascular congestion in the deep sections of the wound, islets of forming granular tissue (magnification x120);
б – on the second day after the PDT course: macrophages and individual non-oriented fibroblasts near vascular elements (magnification x200)

сеанса ФДТ при гистологическом исследовании отмечено уменьшение воспалительных явлений, на 2-е сутки в ране визуализировались свежие грануляции, гнойного отделяемого не обнаружено (рис. 3в), что также подтверждено результатами посева содержимого из раны.

В отделении пациент получал анальгезирующую терапию и ежедневные перевязки с наложением асептической повязки. Физиотерапия не проводилась.

Состояние при выписке: удовлетворительное. Послеоперационная рана без признаков воспаления, дно раны покрыто красными крупнозернистыми грануляциями, отделяемого нет, рана полностью очистилась. Края раны без воспаления, с признаками эпителизации. Пациент выписан на амбулаторное долечивание на 5-е сутки после операции. Пластическая

операция для закрытия раневых дефектов не потребовалась, раны зажили (рис. 3г).

Заключение

Разработанная методика применения ФДТ в комплексном лечении гнойных заболеваний кисти с открытым ведением ран положительно влияет на течение раневого процесса, способствует ускорению очищения и сокращению в 1,4 раза сроков заживления ран, снижению в 1,8 раза длительности стационарного лечения по сравнению с традиционной методикой, достижению хороших функциональных результатов. Новая методика использования ФДТ приводит к улучшению ближайших и отдаленных результатов лечения пациентов, что имеет важное социально-экономическое значение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Любский А.С., Алексеев М.С., Любский А.А., Гаджикеримов Т.А., Бровкин А.Е. Ошибки и осложнения при оказании медицинской помощи больным с гнойно-воспалительными заболеваниями пальцев и кисти//Лечащий врач. – 2000. – № 21. – С. 25–27.
2. Daigeler A., Lehnhardt M., Helwing M., Steinstraesser L., Homann H. H., Steinau H. U., Druetze D. Differential diagnosis of "sterile" phlegmonous hand infections//Chirurg. – 2006. – Vol. 77 (11). – P. 1040–5.
3. Goldstein-Ellie J., Citron D. M., Goldman P. J., Goldman R. J. National hospital survey of anaerobic culture and susceptibility methods: III//Anaerobe. – 2008. – Vol. 14 (2). – P. 68–72.
4. Зайцев Г.П. Острая гнойная инфекция кисти и пальцев рук (панариций). – М.: Медгиз, 1938. – 108 с.
5. Reichert B., Oeynhausens-Petsch P., Mailänder P. Hand infections resulting from underestimation of minimal injuries//Handchir Mikrochir Plast Chir. – 2007. – Vol. 39 (2). – P. 124–7.
6. Странадко Е.Ф. Основные этапы развития фотодинамической терапии в России//Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2015. – Т. 4, № 1. – С. 3–10.
7. Странадко Е.Ф., Коробов У.М., Толстых М.П. Фотодинамическая терапия при гнойных заболеваниях мягких тканей//Хирургия. – 2000. – № 9. – С. 67–70.
8. Плетнев С.Д. Лазеры в клинической медицине. Руководство для врачей/под ред. С.Д. Плетнева. – М.: Медицина, 1996. – 432 с.
9. Лукьянец Е.А. Поиск новых фотосенсибилизаторов для фотодинамической терапии//Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2013. – Т. 2, № 3. – С. 3–16.
10. Мачнева Т.В. Фотодинамический механизм терапевтического действия лазерного и светодиодного излучения/Автореф. дисс. д.м.н. – Москва, 2016. – 48 с.
11. Luz A. F., Pucelik B., Pereira M. M., Dąbrowski J. M., Arnaut L. G. Translating phototherapeutic indices from in vitro to in vivo photodynamic therapy with bacteriochlorins//Lasers in surgery and medicine. – 2018. – Vol. 50. – P. 451–459.
12. Karwicka M., Pucelik B., Gonet M., Elas M., Dąbrowski J. M. Effects of photodynamic therapy with redaporfin on tumor oxygenation and blood flow in a lung cancer mouse model//Sci rep. – 2019. – Vol. 9 (1). – 12655. doi: 10.1038/s41598-019-49064-6
13. Akimoto J. Photodynamic Therapy for Malignant Brain Tumors//Neurol Med Chir (Tokyo). – 2016. – Vol. 56 (4). – P. 151–157.

REFERENCES

1. Liubskii A. S., Alekseev M. S., Liubskii A. A., Gadzhikerimov T. A., Brovkin A. E. Errors and complications in the provision of medical care to patients with purulent-inflammatory diseases of the fingers and hand. *Lechashchii vrach*, 2000, no. 21, pp. 25–27. (in Russ.)
2. Daigeler A., Lehnhardt M., Helwing M., Steinstraesser L., Homann H. H., Steinau H. U., Druetze D. Differential diagnosis of "sterile" phlegmonous hand infections. *Chirurg*, 2006, vol. 77 (11), pp. 1040–5. (in German)
3. Goldstein-Ellie J., Citron D. M., Goldman P. J., Goldman R. J. National hospital survey of anaerobic culture and susceptibility methods: III. *Anaerobe*, 2008, vol. 14 (2), pp. 68–72.
4. Zaitsev G. P. *Ostraya gnoinaia infektsiia kisti i pal'tsev ruk (panarit-sii)* [Acute purulent infection of the hand and fingers (felon)]. Moscow, Medgiz Publ., 1938. 108 p.
5. Reichert B., Oeynhausens-Petsch P., Mailänder P. Hand infections resulting from underestimation of minimal injuries. *Handchir Mikrochir Plast Chir*, 2007, vol. 39 (2), pp. 124–7. (in German)
6. Stranadko E. F. The main stages of the development of photodynamic therapy in Russia. *Fotodinamicheskaia terapiia i fotodiagnostika*, 2015, vol. 4, no. 1, pp. 3–10. (in Russ.)
7. Stranadko E. F., Koraboev U. M., Tolstykh M. P. Photodynamic therapy for purulent soft tissue diseases. *Khirurgiia*, 2000, no. 9, pp. 67–70. (in Russ.)
8. Pletnev S. D. *Lazery v klinicheskoi meditsine. Rukovodstvo dlia vrachei* [Lasers in clinical medicine. Guide for doctors], by S. D. Pletnev as ed. Moscow, Meditsina Publ., 1996. 432 p.
9. Luk'ianets E. A. Search for new photosensitizers for photodynamic therapy. *Fotodinamicheskaia terapiia i fotodiagnostika*, 2013, vol. 2, no. 3, pp. 3–16. (in Russ.)
10. Machneva T. V. *Fotodinamicheskii mekhanizm terapevticheskogo deistviia lazernogo i svetodiodnogo izlucheniia*. Avtoref. diss. d. m. n. [Photodynamic mechanism of therapeutic effect of laser and LED radiation. Abstract of the dissertation for the title of Doctor of Medical Sciences]. Moscow, 2016. 48 p.
11. Luz A. F., Pucelik B., Pereira M. M., Dąbrowski J. M., Arnaut L. G. Translating phototherapeutic indices from in vitro to in vivo photodynamic therapy with bacteriochlorins. *Lasers in surgery and medicine*, 2018, vol. 50, pp. 451–459.
12. Karwicka M., Pucelik B., Gonet M., Elas M., Dąbrowski J. M. Effects of photodynamic therapy with redaporfin on tumor oxygenation and blood flow in a lung cancer mouse model. *Sci rep*, 2019, vol. 9 (1), 12655. doi: 10.1038/s41598-019-49064-6

14. Azzouzi A.-R., Lebdai S., Benzaghoul F., Stief C. Vascular-targeted photodynamic therapy with TOOKAD (®) Soluble in localized prostate cancer: standardization of the procedure//World Journal of Urology. – 2015. – Vol. 33. – P. 937–944.
15. Попова А. Е. Применение фотодинамической терапии в комплексном лечении хронического пародонтита//Российская стоматология. – 2012. – Т. 5, № 2. – С. 31–37.
16. Лукавенко А. А. Фотодинамическая терапия в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта/Автореф. дис. к. м. н. – Санкт-Петербург, 2011. – 18 с.
17. Максимова Н. В. Тихонов В. Э. Оценка эффективности фотодинамической антибактериальной терапии в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита у пациентов, нуждающихся в ортодонтическом лечении//В мире научных открытий. – 2016. № 11 (83). – С. 99–107.
18. Фурсов В. И. Жизнь и ее проявления. – Алма-Ата: Казахстан, 1968. – 94 с.
19. Гейниц А. В. Лазерная терапия в косметологии и дерматологии. – Москва, Тверь: Триада, 2010. – 400 с.
20. Гейниц А. В., Сорокатый А. Е., Ягудаев Д. М., Трухманов Р. С. Современный взгляд на механизм фотодинамической терапии. Фотосенсибилизаторы и их биодоступность//Урология. – 2006. – № 5. – С. 94–98.
21. Алексеев М. С. Хирургическое лечение глубоких форм панариция и флегмон кисти/Автореф. дис. д. м. н. – Москва, 2003. – 31 с.
13. Akimoto J. Photodynamic Therapy for Malignant Brain Tumors. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2016, vol. 56 (4), pp. 151–157.
14. Azzouzi A.-R., Lebdai S., Benzaghoul F., Stief C. Vascular-targeted photodynamic therapy with TOOKAD (®) Soluble in localized prostate cancer: standardization of the procedure. *World Journal of Urology*, 2015, vol. 33, pp. 937–944.
15. Popova A. E. The use of photodynamic therapy in the complex treatment of chronic periodontitis. *Rossiiskaia stomatologiya*, 2012, vol. 5, no. 2, pp. 31–37. (in Russ.)
16. Lukavenko A. A. *Fotodinamicheskaia terapiia v kompleksnom lechenii vospalitel'nykh zaboolevaniy parodonta*. Avtoref. dis. k. m. n. [Photodynamic therapy in the complex treatment of inflammatory periodontal diseases. Abstract of the dissertation for the title of Candidate of Medical Sciences]. Sankt-Peterburg, 2011. 18 p.
17. Maksimova N. V. Tikhonov V. E. Evaluation of the effectiveness of photodynamic antibiotic therapy in the complex treatment of chronic generalized periodontitis in patients in need of orthodontic treatment. *V mire nauchnykh otkrytii*, 2016, no. 11 (83), pp. 99–107. (in Russ.)
18. Fursov V. I. *Zhizn' i ee proiavleniia* [Life and its manifestations]. Alma-Ata, Kazakhstan, 1968. 94 p.
19. Geinits A. V. *Lazernaia terapiia v kosmetologii i dermatologii* [Laser therapy in cosmetology and dermatology]. Moscow, Tver', Triada Publ., 2010. 400 p.
20. Geinits A. V., Sorokatyi A. E., Iagudaev D. M., Trukhmanov R. S. A modern view of the mechanism of photodynamic therapy. Photosensitizers and their bioavailability. *Urologiya*, 2006, no. 5, pp. 94–98. (in Russ.)
21. Alekseev M. S. *Khirurgicheskoe lechenie glubokikh form panaritsiia i flegmon kisti*. Avtoref. dis. d. m. n. [Surgical treatment of deep forms of panaritium and phlegmon of the hand. Abstract of the dissertation for the title of Doctor of Medical Sciences]. Moscow, 2003. 31 p.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЭКСИМЕРНОЙ ЛАМПЫ, ОСНАЩЁННОЙ СИСТЕМОЙ КОНТРОЛЯ UVB ДОЗЫ, В ДЕРМАТОЛОГИИ

Д.В. Шитц¹, И.Е. Торшина², Н.В. Некрасова³, Т.М. Бусько²

¹Балтийский федеральный университет им. И. Канта, Калининград, Россия

²Смоленский государственный медицинский университет, Смоленск, Россия

³ГБУЗ «Центр специализированных видов медицинской помощи Калининградской области», Калининград, Россия

Резюме

UVB терапия считается относительно безопасным способом лечения кожных заболеваний с аутоиммунным компонентом в развитии в сравнении с медикаментозными методами, включая ПУВА терапию. Это обусловлено малой глубиной проникновения лучей данного диапазона длин волн в кожный покров, что обеспечивает сугубо локальное воздействие на организм человека. Эксимерные лампы являются альтернативой дорогостоящему эксимерному лазеру при фототерапии псориаза и витилиго. Однако для эффективной фототерапии с использованием UVB ламп необходимо учитывать расстояние от излучателя до кожи пациента. В данной работе сообщается о лечении больных с использованием эксимерной лампы, блок управления которой снабжён оптической системой контроля дозы ультрафиолетового излучения, что позволяет автоматически производить расчёт времени сеанса для заданной UVB дозы. В статье приведено описание результатов фотолечения с использованием эксимерной лампы нескольких случаев псориаза, витилиго и других форм дерматитов с хорошим терапевтическим и косметическим эффектом. При использовании эксимерной лампы не установлено ни одного случая обострения дерматологических заболеваний.

Ключевые слова: псориаз, витилиго, атопический дерматит, фототерапия, UVB, эксимерная лампа, доза ультрафиолетового излучения

Для цитирования: Шитц Д.В., Торшина И.Е., Некрасова Н.В., Бусько Т.М. Опыт применения эксимерной лампы, оснащённой системой контроля UVB дозы, в дерматологии//Biomedical Photonics.– 2020.– Т. 9, № 1.– С. 21–26. doi: 10.24931/2413–9432–2020–9–1–21–26

Контакты: Шитц Д.В., e-mail: DSchitz@kantiana.ru

EXPERIENCE OF USING AN EXCIMER LAMP EQUIPPED WITH UVB DOSE CONTROL SYSTEM IN DERMATOLOGY

Schitz D.V.¹, Torshina I.E.², Nekrasova N.V.³, Busko T.M.²

¹Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia

²Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

³Center for specialized types of medical care in the Kaliningrad region, Kaliningrad, Russia

Abstract

Intermediate ultraviolet (UVB) therapy is considered a relatively safe method of treating skin diseases with an autoimmune component in development compared to medical drug methods, including PUVA therapy. This is due to the small depth of penetration of the rays of this wavelength range into skin, which provides a purely local effect on the human body. Excimer lamps are an alternative to the expensive excimer laser for phototherapy of psoriasis or vitiligo. However, for effective phototherapy using UVB lamps, the distance from an emitter to a patient's skin must be considered. In this paper, we report on treatment of patients using an excimer lamp, the control unit of which is equipped with an optical system for controlling of ultraviolet radiation dose, which allows automatically calculating the time for a set UVB dose. The article describes the results of phototherapy using an excimer lamp of several cases of psoriasis, vitiligo and other forms of dermatitis with a good therapeutic and cosmetic effect. When using an excimer lamp, not a single case of exacerbation of dermatological diseases was established.

Keywords: psoriasis, vitiligo, atopic dermatitis, phototherapy, UVB, excimer lamp, UV dose

For citations: Schitz D.V., Torshina I.E., Nekrasova N.V., Busko T.M. Experience of using an excimer lamp equipped with UVB dose control system in dermatology, *Biomedical Photonics*, 2020, vol. 9, no. 1, pp. 21–26. (in Russian) doi: 10.24931/2413–9432–2020–9–1–21–26

Contacts: Schitz D.V., e-mail: DSchitz@kantiana.ru

Введение

В современной медицине при комплексном лечении и профилактике рецидивирования иммунозависимых дерматологических заболеваний традиционно используют медикаментозные иммунокорректирующие препараты. Хронический персистирующий характер дерматозов с иммунным компонентом в патогенезе требует длительного применения этой группы лекарственных средств. Однако, с учётом необходимости пожизненного их использования, имеется высокий риск развития широкого спектра побочных действий и синдрома толерантности к принимаемому препарату [1], поэтому на сегодняшний день ультрафиолетовая физиотерапия кожных заболеваний считается самым безопасным и популярным методом лечения различных форм псориаза [2], витилиго [3] и других форм дерматозов.

Экспериментальные исследования, проведённые в начале 80-х гг. прошлого века, показали высокую эффективность фототерапии с использованием ультрафиолетовых лучей UVB диапазона (280–315 нм) [4]. Было доказано, что лучи с длиной волны более 315 нм (UVA) малоэффективны при лечении псориаза, а коротковолновое излучение UVC диапазона вызывает мутации и является канцерогенным, поскольку в него попадают полосы поглощения ДНК и РНК [5]. UVB терапия является относительно безопасным методом лечения, благодаря минимальному воздействию излучения на организм человека. Лучи этого диапазона длин волн полностью рассеиваются в эпидермисе [6], инициируя фотобиологические реакции, способствующие оздоровлению кожного покрова [7].

Наряду со спектральным составом ультрафиолетового излучения важным параметром в процессе фототерапии, оказывающим значительное влияние на эффективность лечения, является уровень дозы ультрафиолета при облучении кожи пациента [8]. Оптимальной с точки зрения эффективности и безопасности фототерапии при лечении псориаза и/или витилиго, как правило, считается значение минимальной эритемной дозы (МЭД), определяющее уровень чувствительности кожи пациента к UVB излучению. Для определения МЭД пациента существует известная методика, описанная в работе P. Asawanonda et al. [8]. При использовании UVB дозы менее МЭД фотолечение может быть малоэффективным, а облучение кожи дозой уровня, превышающего МЭД, приведёт к ожогу кожи пациента, что может спровоцировать обострение болезни [9].

В качестве источника UVB излучения часто используют эксимерные лазеры, способные генерировать когерентное и направленное излучение на длине волны 308 нм. Лазерное излучение, продуцируемое за счёт распада эксиплексной XeCl^* -молекулы, имеет стабильные спектрально-энергетические характеристики и легко дозируется, поэтому эксимерные лазе-

ры традиционно используются в дерматологии [10]. К недостаткам XeCl -лазера относятся большие габариты и масса устройства, малая площадь излучающей поверхности, необходимость сервисного обслуживания и высокая цена установки, кроме того, газовая смесь лазера содержит опасную дозу хлора.

Для фототерапии обширных зон дерматологических заболеваний часто используют люминесцентные ртутные лампы низкого давления, излучающие узкополосный ультрафиолет с пиком полосы около 311 нм. Конфигурация UVB излучателей на основе таких ламп разнообразна: от портативных ламп для домашнего использования до ультрафиолетовых кабин. Однако ртутные UVB лампы характеризуются сильной зависимостью интенсивности излучения от температуры стенок кварцевой колбы и существенным спадом мощности излучения при относительно коротком сроке службы (не более 1 500 ч) [11], что существенно влияет на точность расчёта UVB дозы при их использовании.

Газовая рабочая смесь эксимерных ламп не содержит пары металлов, поэтому температура стенок колбы таких ламп мало влияет на их мощность излучения [12], а использование безэлектродной системы [13] эксимерной лампы может обеспечить срок службы излучателя более 8 000 ч [14]. Таким образом, эксимерные лампы не нуждаются в прогреве перед использованием и характеризуются высокой стабильностью ультрафиолетового излучения.

К сожалению, применение полупроводниковых светодиодов, разработанных для UVB фототерапии (UVB LED), не распространено широко, поскольку существуют проблемы быстрого спада мощности таких светодиодов и снижения эффективности работы полупроводникового прибора [15].

В отличие от лазера все лампы, разработанные для UVB терапии, имеют существенный спад интенсивности излучения при увеличении дистанции от излучателя до облучаемой поверхности, и для расчёта UVB дозы, получаемой пациентом в течение сеанса фототерапии, необходимо учитывать значение дистанции до кожи пациента. Очевидно, что точность определения и неизменность дистанции будет влиять на значение UVB дозы и эффективность лечения в целом.

Материалы и методы

Проведено лечение 91 пациента с зимней формой вульгарного (бляшечного) псориаза, из них 24 больных с I–III фототипами кожи (по Фитцпатрику), с витилиго – 55, с атопическим дерматитом – 12. Лечение проведено после получения от пациентов информированного согласия на лечение.

Всем больным лечение проведено с помощью эксимерной лампы [16], разработанной в Лаборатории оптических излучений Балтийского федерального



Рис. 1. Очаг псориаза на правой сгибательной внутренней поверхности верхней конечности:

а – до лечения;

б – после 6-го сеанса фототерапии

Fig. 1. Right bending inner surface of an upper limb:

а – before the treatment;

б – after the 6th session of phototherapy

университета им.И. Канта, где в качестве источника UVB лучей использовались два ХеСІ излучателя на основе барьерного разряда [17]. Отличительной особенностью данного прибора является возможность автоматически бесконтактным способом выполнять полный контроль уровня дозы ультрафиолетового излучения, получаемой пациентом.

Результаты

Результаты лечения больных псориазом

В группе пациентов с псориазом было 24 больных: 13 (54,2%) мужчин и 11 (44,8%) женщин. Средний возраст больных был равен 34 годам (от 21 до 48 лет).

Длительность заболевания псориазом составила от 1 года до 19 лет. Все пациенты получали терапию в амбулаторных условиях в соответствии с описанной методикой. Начальная UVB доза составляла от 0,1 до 0,3 Дж/см². Курс лечения включал 12 сеансов, проводимых через равные временные промежутки 3 раза в неделю: понедельник, среда, пятница или вторник, четверг, суббота. Каждую последующую дозу сеанса терапии увеличивали на 0,1 Дж/см², достигая дозы финального облучения в пределах 1,2–1,4 Дж/см². Положительные результаты в виде уплотнения бляшек и снижения активности воспаления наблюдали с 6-го сеанса терапии. Стойкий эффект, выражавшийся в сохранении стационарной стадии псориаза, сохранялся у всех пациентов в течение 8 мес наблюдения после завершения терапии.

Клиническое наблюдение № 1. Мужчина 54 лет. Диагноз: бляшечный псориаз. Значение индекса PASI до начала терапии составляло 18 (рис. 1а). После завершающего сеанса терапии эксимерной лампой объективно у больного было отмечено уменьшение эритемы, уплотнение бляшек и разрешение шелушения на их поверхности (рис. 1б). Значение индекса PASI составило 8. Наблюдение за больным в течение последующих 6 мес не выявило признаков рецидивирования псориаза: в бывших местах высыпаний сохранялась лёгкая дисхромия.

Клиническое наблюдение № 2. Мужчина 48 лет. Диагноз: псориаз обыкновенный, распространённая форма, прогрессирующая стадия. Анамнез заболевания: страдает псориазом в течение 20 лет, долгое время ежегодно получал узкополосную фототерапию на аппарате UV 1000 KL (Herbert Waldmann GmbH & Co, Германия) при длине волны 311 нм с временным



Рис. 2. Очаг псориаза на левой наружной поверхности верхней конечности:

а – до лечения;

б – после 12-го сеанса фототерапии

Fig. 2. Left outer surface of the upper limb:

а – before the treatment;

б – after the 12th session of phototherapy

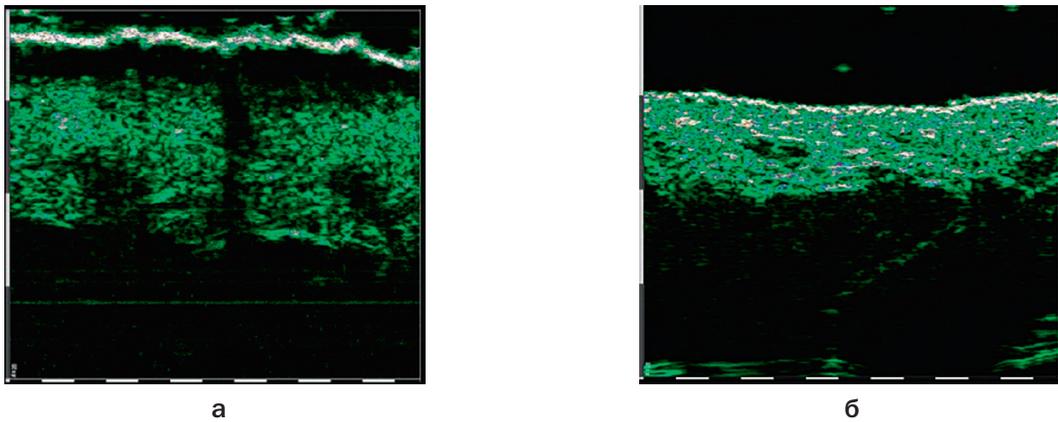


Рис. 3. Данные ультразвукового исследования псориатической бляшки:

а – до лечения;
б – спустя 1 мес после начала лечения

Fig. 3. Left outer surface of the upper limb:

а – before the treatment;
б – a month after the start of the treatment

эффектом. Получал лечение апремиластом в течение 1 года, без эффекта. Клиническая картина: процесс носит распространённый характер, на коже нижних конечностей и в области голени имеются множественные плоские папулезные элементы розово-красного цвета, величиной от булавочной головки до мелкой монеты, инфильтрированные, плотноватой консистенции, возвышающиеся над уровнем здоровой кожи, склонные к слиянию и периферическому росту, сгруппированные в бляшки (рис. 2а). Папулы обильно покрыты легко отделяющимися чешуйками серебристо-белого цвета. Изоморфная реакция и триада псориатических симптомов положительные.

После завершения серии сеансов облучений эксимерной лампой объективно у больного было отмечено значительное уплощение бляшек и разрешение шелушения на их поверхности (рис. 2б).

На рис. 3 показаны результаты ультразвукового исследования псориатической бляшки пациента до и через 1 мес после начала лечения. Исследования проводили с помощью аппарата DUB SkinScanner (Taberna pro medicum GmbH, Германия).

Результаты лечения больных витилиго

Вторая группа больных, включенных в исследование, была представлена 55 пациентами с витилиго, из них 28 (51%) мужчин и 27 (49%) женщин. Средний возраст больных соответствовал 33 годам (от 14 до 62 лет). Длительность заболевания составила от 8 мес до 12 лет. Все пациенты получили терапию в амбулаторных условиях. Сеансы проводили 3 раза в неделю с минимальной, индивидуально установленной экспозицией облучения. Начальная UVB доза

составляла от 0,2 до 0,5 Дж/см². Дозу каждого последующего сеанса терапии увеличивали на 0,1 Дж/см² таким образом, что доза заключительного сеанса облучения находилась в пределах 1,7–2,0 Дж/см². Общее количество сеансов было индивидуальным и не превышало 16. Сеансы проводили через равные временные промежутки 3 раза в неделю: понедельник, среда, пятница или вторник, четверг, суббота. Активная репигментация очагов витилиго начиналась у преобладающего числа больных с 4-го сеанса. Дальнейшее наблюдение за больными с витилиго показало стойкий положительный эффект, сохранявшийся в течение 12 мес.

Клиническое наблюдение № 3. Женщина 45 лет. Диагноз: витилиго. Анамнез заболевания: болеет в течение 20 лет. Лечение не получала. Клиническая картина: на коже верхних и нижних конечностей, в области предплечий и голени, имеются множественные депигментированные пятна молочно-белого цвета, неправильной формы с чёткими границами, склонные к периферическому росту и слиянию.

После завершения серии сеансов UVB терапии эксимерной лампой объективно у больной была отмечена значительная репигментация очагов поражения.

Результаты лечения больных атопическим дерматитом

Третью группу наблюдения составили 12 пациентов с атопическим дерматитом, из них 5 (42%) мужчин и 7 (58%) женщин. Средний возраст больных был равен 17 годам (от 12 до 26 лет). Длительность заболевания составила от года до 26 лет. Начальная

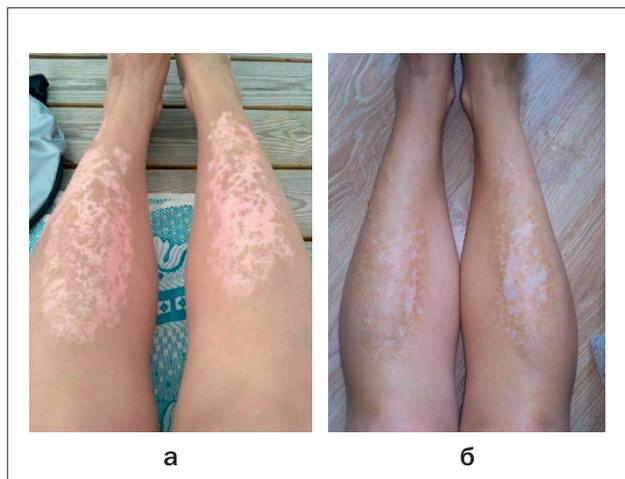


Рис. 4. Очаги витилиго на голенях:

а – до лечения;

б – после 15-го сеанса фототерапии

Fig. 4. Lower legs of a patient:

а – before the treatment;

б – after the 15th session of phototherapy

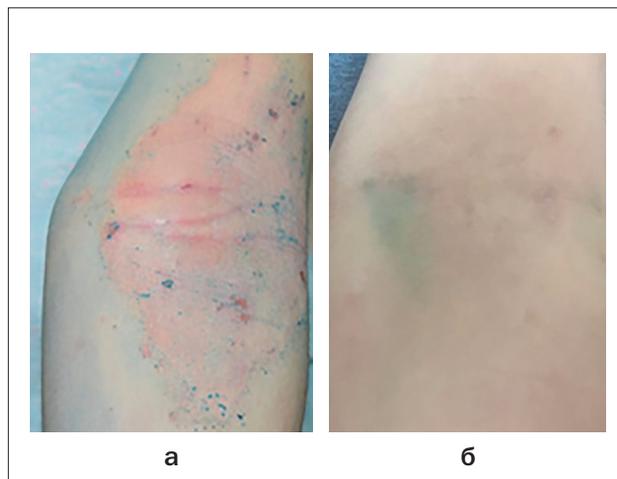


Рис. 5. Атопический дерматит на сгибательной стороне локтевого сустава:

а – до лечения;

б – после 10-го сеанса фототерапии

Fig. 5. Bending side of an elbow joint:

а – before the treatment;

б – after the 10th session of phototherapy

UVB доза для больных атопическим дерматитом составила от 0,1 до 0,2 Дж/см². Пациенты получали 10 сеансов терапии, которые проводились через равные временные промежутки 3 раза в неделю: понедельник, среда, пятница или вторник, четверг, суббота. Каждую последующую дозу терапии увеличивали на 0,1 Дж/см², доводя дозу последнего сеанса облучения до 1,0–1,1 Дж/см². Положительный эффект в виде сглаживания лихенизированных очагов наблюдался с 4–5-го сеансов облучения. Наблюдение за больными в течение года после завершения терапии не выявило эпизодов обострения дерматоза.

Клиническое наблюдение № 4. Девочка 13 лет. Диагноз: атопический дерматит, стадия обострения. Анамнез заболевания: атопический дерматит с раннего детства, обострения 2 раза в год в осенне-весенний период. Последнее обострение в течение 1,5 мес. Клиническая картина: процесс носит распространённый характер, на коже лица, шеи, верхних и нижних конечностей, туловища имеются множественные эритематозные, эритемо-папулёзные очаги красного цвета с нечёткими границами, симметричные, склонные к слиянию. На фоне эритемы имеются эрозии, покрытые серозными корочками (рис. 5а).

Выражены проявления лихенификации (кожа грубая на ощупь, утолщена, шелушится, кожный рисунок усилен). Имеются множественные экскориации. Дермографизм в очагах белый.

Результат лечения: снят воспалительный процесс, уменьшение шелушения, зуда, сухости кожного покрова (рис. 5б).

Заключение

Лечение пациентов с аутоиммунными кожными заболеваниями методом UVB терапии с использованием прибора с функцией автоматического выполнения контроля уровня дозы ультрафиолетового излучения, получаемой пациентом, является безопасным и эффективным. Нами не установлено ни одного случая обострения дерматологических заболеваний при использовании применяемой методики.

Короткий интервал проведения процедуры (от 10 сек до нескольких минут) позволяет активно использовать прибор в амбулаторных условиях у большого числа больных и характеризует метод применения эксимерной лампы, оснащённой системой контроля UVB дозы, как высоко рентабельный и экономически выгодный с учётом себестоимости процедуры.

ЛИТЕРАТУРА

1. Griffiths C.E.M., van de Kerkhof P., Czarnecka-Operacz M. Psoriasis and atopic dermatitis//*Dermatol Ther (Heidelb)*.– 2017.– Vol. 7, Suppl. 1.– P. 31–41. doi: 10.1007/s13555–016–0167–9
2. Abrouk M., Levin E., Brodsky M., et al. Excimer laser for the treatment of psoriasis: safety, efficacy, and patient acceptabil-

REFERENCES

1. Griffiths C.E.M., van de Kerkhof P., Czarnecka-Operacz M. Psoriasis and atopic dermatitis, *Dermatol Ther (Heidelb)*, 2017, vol. 7, suppl. 1, pp. 31–41. doi: 10.1007/s13555–016–0167–9
2. Abrouk M., Levin E., Brodsky M., Gandy J.R., Nakamura M., Zhu T.H., Farahnik B., Koo J., Bhutani T. Excimer laser for the

- ity//Psoriasis (Auckl).– 2016.– Vol. 6.– P. 165–173. doi: 10.2147/PTT.S105047
3. Chahar Y.S., Singh P.K., Sonkar V.K., et al. Impact on quality of life in vitiligo patients treated with narrowband ultraviolet B phototherapy//*Indian J. Dermatol.*– 2018.– Vol. 63 (5_).– P. 399–402. doi: 10.4103/ijd.IJD_121_17
 4. Parrish J.A., Jaencke K.E. Action spectrum for phototherapy of psoriasis//*J. Invest. Dermatol.*– 1981.– Vol. 76.– P. 359–62.
 5. Weatherhead S.C., Farr P.M., Reynolds N.J. Spectral effects of UV on psoriasis//*Photochem. Photobiol. Sci.*– 2013.– Vol. 12 (1).– P. 47–53. doi: 10.1039/c2pp25116g
 6. Meinhardt M., Krebs R., Anders A., et al. Wavelength-dependent penetration depths of ultraviolet radiation in human skin//*J. of Biomedical Opt.*– 2008.– Vol. 13 (4).– P. 044030. doi: 10.1117/1.2957970
 7. Reich A., Medrek K. Effects of narrow band UVB (311 nm) irradiation on epidermal cells//*Int.J. Mol. Sci.*– 2013.– Vol. 14 (4).– P. 8456–8466. doi: 10.3390/ijms14048456
 8. Heckman C.J., Chandler R., Kloss J.D., et al. Minimal erythema dose (MED) testing//*J. Visualized Exp.*– 2013. Vol. 75.– P. 50175. doi: 10.3791/50175
 9. Asawanonda P., Anderson R.R., Chang Y., Taylor C.R. 308-nm excimer laser for the treatment of psoriasis: a dose-response study//*Arch Dermatol.*– 2000.– Vol. 136 (5).– P. 619–24. doi: 10.1001/archderm.136.5.619
 10. Zhang P., Wu M.X. A clinical review of phototherapy for psoriasis//*Lasers Med. Sci.*– 2018.– Vol. 33 (1).– P. 173–80. doi: 10.1007/s10103-017-2360-1
 11. Effective Light Therapy for Photobiology and Phototherapy. Available at: <https://www.proflamps.ru/datasheets/PHILIPSUVB.pdf> (accessed 26.02.2020)
 12. Lomaev M.I., Skakun V.S., Sosnin E.A., et al. Excilamps: efficient sources of spontaneous UV and VUV radiation//*Physics-Uspekh.*– 2003.– Vol. 46 (2).– P. 193–210. doi: 10.1070/PU2003v046n02ABEH001308
 13. Erofeev M.V., Schitz D.V., Skakun V.S., et al. Compact dielectric barrier discharge excilamps//*Physica Scripta.*– 2010.– Vol. 82 (4).– P. 045403. doi: 10.1088/0031-8949/82/04/045403
 14. Sosnin E.A., Avdeev S.M., Tarasenko V.F., et al. KrCl barrier-discharge excilamps: energy characteristics and applications (review)//*Instr. and Exp. Techniq.*– 2015.– Vol. 58 (3).– P. 309–18. doi:10.7868/S003281621503012X
 15. Khan M.A., Maeda N., Jo M., et al. 13 mW operation of a 295–310 nm AlGaIn UV-B LED with a p-AlGaIn transparent contact layer for real world applications//*J. of Mat. Chem. C.*– 2018.– Vol. 7 (1).– P. 143–52. doi: 10.1039/C8TC03825B
 16. Schitz D., Ivankov A., Pismennyi V. Excimer Lamp for Dermatology//*IOP Conf. Series: Journal of Physics: Conf. Series.*– 2019.– Vol. 1172.– 012052.
 17. Lomaev M.I., Sosnin E.A., Tarasenko V.F., et al. Capacity and barrier discharge excilamps and their applications (review)//*Instruments and Experimental Techniques.*– 2006.– Vol. 49, No. 5.– P. 595–616.
- treatment of psoriasis: safety, efficacy, and patient acceptability, *Psoriasis (Auckl)*, 2016, vol. 6, pp. 165–173. doi: 10.2147/PTT.S105047
3. Chahar Y.S., Singh P.K., Sonkar V.K., Rajani I., Adil M. Impact on quality of life in vitiligo patients treated with narrowband ultraviolet B phototherapy, *Indian J. Dermatol*, 2018, vol. 63 (5), pp. 399–402. doi: 10.4103/ijd.IJD_121_17
 4. Parrish J.A., Jaencke K.E. Action spectrum for phototherapy of psoriasis, *J. Invest. Dermatol*, 1981, vol. 76, pp. 359–62.
 5. Weatherhead S.C., Farr P.M., Reynolds N.J. Spectral effects of UV on psoriasis, *Photochem. Photobiol. Sci.*, 2013, vol. 12 (1), pp. 47–53. doi: 10.1039/c2pp25116g
 6. Meinhardt M., Krebs R., Anders A., Heinrich U., Tronnier H. Wavelength-dependent penetration depths of ultraviolet radiation in human skin, *J. of Biomedical Opt*, 2008, vol. 13 (4), pp. 044030. doi: 10.1117/1.2957970
 7. Reich A., Medrek K. Effects of narrow band UVB (311 nm) irradiation on epidermal cells, *Int.J. Mol. Sci.*, 2013, vol. 14 (4), pp. 8456–8466. doi: 10.3390/ijms14048456
 8. Heckman C.J., Chandler R., Kloss J.D., Benson A., Rooney D., Munshi T., Darlow S.D., Perlis C., Manne S.L., Oslin D.W. Minimal erythema dose (MED) testing, *J. Visualized Exp.*, 2013, vol. 75, pp. 50175. doi: 10.3791/50175
 9. Asawanonda P., Anderson R.R., Chang Y., Taylor C.R. 308-nm excimer laser for the treatment of psoriasis: a dose-response study, *Arch Dermatol*, 2000, vol. 136 (5), pp. 619–24. doi: 10.1001/archderm.136.5.619
 10. Zhang P., Wu M.X. A clinical review of phototherapy for psoriasis, *Lasers Med. Sci.*, 2018, vol. 33 (1), pp. 173–80. doi: 10.1007/s10103-017-2360-1
 11. *Effective Light Therapy for Photobiology and Phototherapy.* Available at: <https://www.proflamps.ru/datasheets/PHILIPSUVB.pdf> (accessed 26.02.2020)
 12. Lomaev M.I., Skakun V.S., Sosnin E.A., Tarasenko V.F., Schitz D.V., Erofeev M.V. Excilamps: efficient sources of spontaneous UV and VUV radiation, *Physics-Uspekh*, 2003, vol. 46 (2), pp. 193–210. doi: 10.1070/PU2003v046n02ABEH001308
 13. Erofeev M.V., Schitz D.V., Skakun V.S., Sosnin E.A., Tarasenko V.F. Compact dielectric barrier discharge excilamps, *Physica Scripta*, 2010, vol. 82 (4), pp. 045403. doi: 10.1088/0031-8949/82/04/045403
 14. Sosnin E.A., Avdeev S.M., Tarasenko V.F., Skakun V.S., Schitz D.V. KrCl barrier-discharge excilamps: energy characteristics and applications (review), *Instr. and Exp. Techniq.*, 2015, vol. 58 (3), pp. 309–18. doi:10.7868/S003281621503012X
 15. Khan M.A., Maeda N., Jo M., Akamatsu Y., Tanabe R., Yamada Y., Hirayama H. 13 mW operation of a 295–310 nm AlGaIn UV-B LED with a p-AlGaIn transparent contact layer for real world applications, *J. of Mat. Chem.C.*, 2018, vol. 7 (1), pp. 143–52. doi: 10.1039/C8TC03825B
 16. Schitz D., Ivankov A., Pismennyi V. Excimer Lamp for Dermatology, *IOP Conf. Series: Journal of Physics: Conf. Series*, 2019, vol. 1172, 012052.
 17. Lomaev M.I., Sosnin E.A., Tarasenko V.F., Schitz D.V., Skakun V.S., Erofeev M.V., Lisenko A.A. Capacity and barrier discharge excilamps and their applications (review), *Instruments and Experimental Techniques*, 2006, vol. 49, no. 5, pp. 595–616.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОНТРАСТНОГО УСИЛЕНИЯ ПРИ УЛЬТРАЗВУКОВОМ ИССЛЕДОВАНИИ ПРОСТЫХ И СЛОЖНЫХ КИСТ ПОЧЕК

Я.А. Соловьев¹, Л.А. Митина¹, Б.Я. Алексеев¹, С.О. Степанов¹, А.С. Калпинский¹, В.О. Димитров¹, Е.А. Назойкин²

¹МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава РФ, Москва, Россия

²Московский государственный университет пищевых производств, Москва, Россия

Резюме

В развитых странах основными методами исследования и динамического наблюдения за кистозными образованиями почек являются КТ и МРТ, однако их применение невозможно у пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, а также при наличии в организме металлоконструкций, кардиостимуляторов и т.д. Дополнительно принимая во внимание высокую дозу лучевой нагрузки при использовании КТ, получаемой пациентом при динамическом наблюдении, является актуальной разработка альтернативных методик. К ним относится ультразвуковое исследование с применением контрастного усиления (КУУЗИ), которое может использоваться как альтернативный или дополнительный метод в первичной диагностике или в динамическом наблюдении кистозных образований почек. В статье авторы приводят собственный опыт применения при ультразвуковом исследовании контрастного препарата для диагностики и динамического наблюдения сложных кист почек, а также внедрения этой технологии для распределения пациентов по классификации М.А. Bosniak.

В основу исследования вошли результаты применения КУУЗИ у 28 пациентов с различными кистозными образованиями почек. Предварительно пациенты были разделены на две группы: первую составили 13 пациентов с простыми кистами, вторую – 15 пациентов с подозрением на сложные кисты. В результате исследования было получено следующее распределение пациентов по М.А. Bosniak: 15 отнесены к I категории, 7 – ко II, 3 – к III, 3 – к IV. Исследуемый метод КУУЗИ отличается простотой и эффективностью. Специфичность метода составила 78,57%, точность метода – 85,71%, прогностичность положительного результата – 81,25%, прогностичность отрицательного результата – 91,66%. КУУЗИ помогает быстро и качественно провести дифференциальную диагностику между простой кистой и сложной, а также классифицировать кисты по М.А. Bosniak.

Ключевые слова: УЗИ с контрастным усилением, контрастный препарат, классификация М.А. Bosniak.

Для цитирования: Соловьев Я.А., Митина Л.А., Алексеев Б.Я., Степанов С.О., Калпинский А.С., Димитров В.О., Назойкин Е.А. Использование контрастного усиления при ультразвуковом исследовании простых и сложных кист почек // Biomedical Photonics. – 2020. – Т. 9, № 1. – С. 27–33. doi: 10.24931/2413–9432–2020–9–1–27–33

Контакты: Соловьев Я.А., e-mail: yan.solovev@mail.ru

THE USE OF CONTRAST ENHANCEMENT IN THE ULTRASOUND DIAGNOSIS OF SIMPLE AND COMPLEX KIDNEY CYSTS

Soloviev Ya.A.¹, Mitina L.A.¹, Alekseev B.Ya.¹, Stepanov S.O.¹, Kalpinskiy A.S.¹, Dimitrov O.V.¹, Nazoikin E.A.²

¹P.A. Herzen Moscow Oncology Research Center – branch of FSBI NMRRC of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

²Moscow State University of Food Production, Moscow, Russia

Abstract

In developed countries, the main methods of research and dynamic monitoring of cystic kidney formations are CT and MRI, but their use is impossible in patients with severe concomitant diseases, as well as in the presence of metal structures, pacemakers, etc. Additionally, taking into account the high dose of radiation exposure when using CT obtained by the patient during dynamic observation, the development of alternative methods is relevant. These include, but not limited to, ultrasound using contrast enhancement, which can be used as an alternative or additional method in primary diagnosis or in the dynamic observation of cystic kidney formations. In the article, the authors provide their own experience with the use of an ultrasound contrast medium for the diagnosis and dynamic observation of complex kidney cysts, as well as the introduction of ultrasound observation using a contrast medium to classify patients according to Bosniak M.A.

The study included the results of the use of contrast enhanced ultrasound (CEUS) in 28 patients with various cystic formations of the kidneys. The patients were previously divided into two groups: the first consisted of 13 patients with simple cysts, the second – 15 with suspected complex cysts. As a result of the study, the patients were distributed as follows: 15 patients were classified as Bosniak type I, 7 patients – as type II, 3 - type III, 3 - type IV. The studied CEUS method is simple and effective. The specificity of the method was 78.57%, the accuracy of the method was 85.71%, the predictive value of the positive result was 81.25%, and the predictive value of the negative result was 91.66%. CEUS helps to quickly and accurately conduct differential diagnosis between a simple cyst and a complex one, as well as classify cysts according to M.A. Bosniak.

Keywords: contrast enhanced ultrasound, CEUS, contrast agent, Bosniak classification.

For citations: Soloviev Ya.A., Mitina L.A., Alekseev B.Ya., Stepanov S.O., Kalpinskiy A.S., Dimitrov O.V., Nazoikin E.A. The use of contrast enhancement in the diagnosis of simple and complex cysts kidneys, *Biomedical Photonics*, 2020, vol. 9, no. 1, pp. 27–33. (in Russian) doi: 10.24931/2413–9432–2020–9–1–27–33

Contacts: Soloviev Ya.A., e-mail: yan.solovev@mail.ru

Введение

Кистозное поражение почек является довольно распространенным заболеванием: частота встречаемости у людей возрастной категории до 40 лет колеблется от 5% до 20%, а у пациентов старше 60–70 лет превышает 30%. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) почек специалисты нередко сталкиваются со сложными кистами: их отличает наличие перегородок, кальцинатов, густого содержимого, солидного компонента, а также утолщенные стенки.

В настоящее время компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная томографии (МРТ) являются стандартом при проведении дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных образований почек. Внедрение и применение контрастного препарата позволяет визуализировать солидный компонент, перегородку, кальцинаты, иные включения, накапливающие контраст в кистозных образованиях, что дает возможность отобрать пациентов, требующих хирургического вмешательства. По степени выраженности перегородок и их расположения кисты делятся на 4 основные группы в соответствии с классификацией кист почек по М.А. Bosniak, принятой в 1986 г. Классификацию кист почек по М.А. Bosniak [1–3] в простом варианте можно представить в виде таблицы (табл. 1).

Авторы выделяют 4 категории кист почки на основании наличия множественных перегородок, наполнения контрастного препарата, а также наличия или отсутствия кальцинатов и солидного компонента [5]. Кисты, отнесенные к III и IV группе, требуют хирургического лечения, так как вероятность наличия в них злокачественного поражения велика и составляет соответственно 92% и 100% [6–9]. При КУУЗИ эти кисты накапливают контрастный препарат в стенках, перегородках, имеют солидный контрастируемый компонент или все перечисленные признаки одновременно.

Не так давно в УЗИ стали использоваться контрастные препараты (КП). Методика УЗИ с приме-

нием контрастного усиления (КУУЗИ) развивается. Технология нашла активное применение в диагностике заболеваний сердца и печени, и уже к 2008 г. были выпущены рекомендации по внепеченочному использованию КП [10–12].

Цель данной работы заключается в определении диагностической значимости использования контрастного препарата при УЗИ, а также для оценки возможности использования КУУЗИ для динамического наблюдения простых и сложных кист почек.

Материалы и методы

В период с 2017 по 2018 гг. при использовании контрастного усиления УЗИ нами было исследовано 28 пациентов с различными кистозными образованиями почек. У большей части пациентов с простыми кистами КУУЗИ проводили по поводу другого основного онкологического заболевания или для подтверждения наличия метастазов в печени. В исследование вошли кисты размерами от 15 мм до 35 мм. Кисты большего размера отсеивали. Не все пациенты с исследуемыми кистами были дообследованы с применением других методов диагностики, включая КТ с контрастированием и МРТ с контрастированием. Контрастирование при УЗИ выполняли с использованием КП SonoVue (Bracco Swiss S.A., Швейцария) на основе гексафторида серы на аппарате Philips Epiq 7 (Philips, Нидерланды) с использованием конвексного датчика 1–5 МГц. Первоначально всем пациентам проводили УЗИ почек без контраста, затем через локтевой катетер в вену вводили препарат SonoVue в объеме 2,4 мл. В процессе исследования проводили видеозапись в течение 3 мин. После исследования выполняли оценку органа и образований как визуально, так и с использованием программного обеспечения QLAB (Philips, Нидерланды).

Оценивали накопление контраста в неизменной ткани почки и в стенках кист, особое внимание

Таблица 1
Классификация кистозных образований почки по М.А. Bosniak [4]
Table 1
Classification of kidney cystic formations according to M.A. Bosniak [4]

Категория по Bosniak Category by Bosniak	Особенности Features	Результат исследования Study results
I	<p>Простая, доброкачественная с тонкой стенкой, не содержит септ, очагов обызвествлений и солидных компонентов. По плотности соответствует воде и не контрастируется.</p> <p><i>Simple benign with a thin wall, does not contain septa, foci of calcifications or solid components. The density corresponds to water and does not contrast</i></p>	<p>Доброкачественная киста.</p> <p><i>Benign cyst</i></p>
II	<p>Доброкачественная киста, в которой могут быть немногочисленные тонкие септы. В стенке или септах возможны мелкие очаги обызвествления. Гомогенное гипоинтенсивное по сравнению с паренхимой образование диаметром <3 см, с четкими границами, не накапливающее контраст.</p> <p><i>A benign cyst in which there may be a few thin septa. Small foci of calcification are possible in the wall or septa. Homogeneous hypointense (compared to parenchyma) formation with a diameter of <3 cm, with clear boundaries, without contrast</i></p>	<p>Доброкачественная киста.</p> <p><i>Benign cyst</i></p>
IIIF	<p>В кистах, относящихся к этой категории, может быть больше тонких септ. Возможно незначительное усиление септ и стенки кисты, а также минимальное утолщение их. В кисте могут быть относительно крупные очаги обызвествления, имеющие нодулярную структуру, но не накапливающие контрастное вещество. Мягкотканые элементы, усиливающие сигналы, отсутствуют. К этой категории относятся также расположенные полностью интратанально кистозные образования диаметром ≥3 см, не накапливающие контрастное вещество, имеющие четко очерченные границы и повышенную плотность.</p> <p><i>The cysts belonging to this category may contain more thin septa. A slight strengthening of the septa and cyst walls, as well as their minimal thickening. The cyst may contain relatively large foci of calcification with a nodular structure, but not accumulating contrast medium. Soft tissue features amplifying the signals are absent. This category also includes fully intrarenal cystic formations with a diameter of ≥3 cm that do not accumulate contrast medium and have clearly defined borders and increased density</i></p>	<p>Необходимо наблюдение большого.</p> <p>Иногда возможно злокачественное перерождение.</p> <p><i>Observation is necessary. Malignant degeneration is sometimes possible</i></p>
III	<p>Кистозные образования с неровными утолщенными стенками или септами, в которых может накапливаться контрастное вещество (контрастное усиление).</p> <p><i>Cystic formations with uneven thickened walls or septa, in which contrast medium can accumulate (contrast enhancement)</i></p>	<p>Показано хирургическое лечение или наблюдение в динамике. Более чем в 50% случаев кисты III категории бывают злокачественными.</p> <p><i>Surgical treatment or observation in dynamics. In more than 50% of cases, category III cysts are malignant</i></p>
IV	<p>Явно злокачественные кисты, содержащие мягкотканый компонент, для которого характерно контрастное усиление.</p> <p><i>Obviously malignant cysts containing a soft tissue component, which is characterized by contrast enhancement</i></p>	<p>Рекомендуется хирургическое удаление. В основном это злокачественные новообразования.</p> <p><i>Surgical removal is recommended. These are mainly malignant neoplasms</i></p>

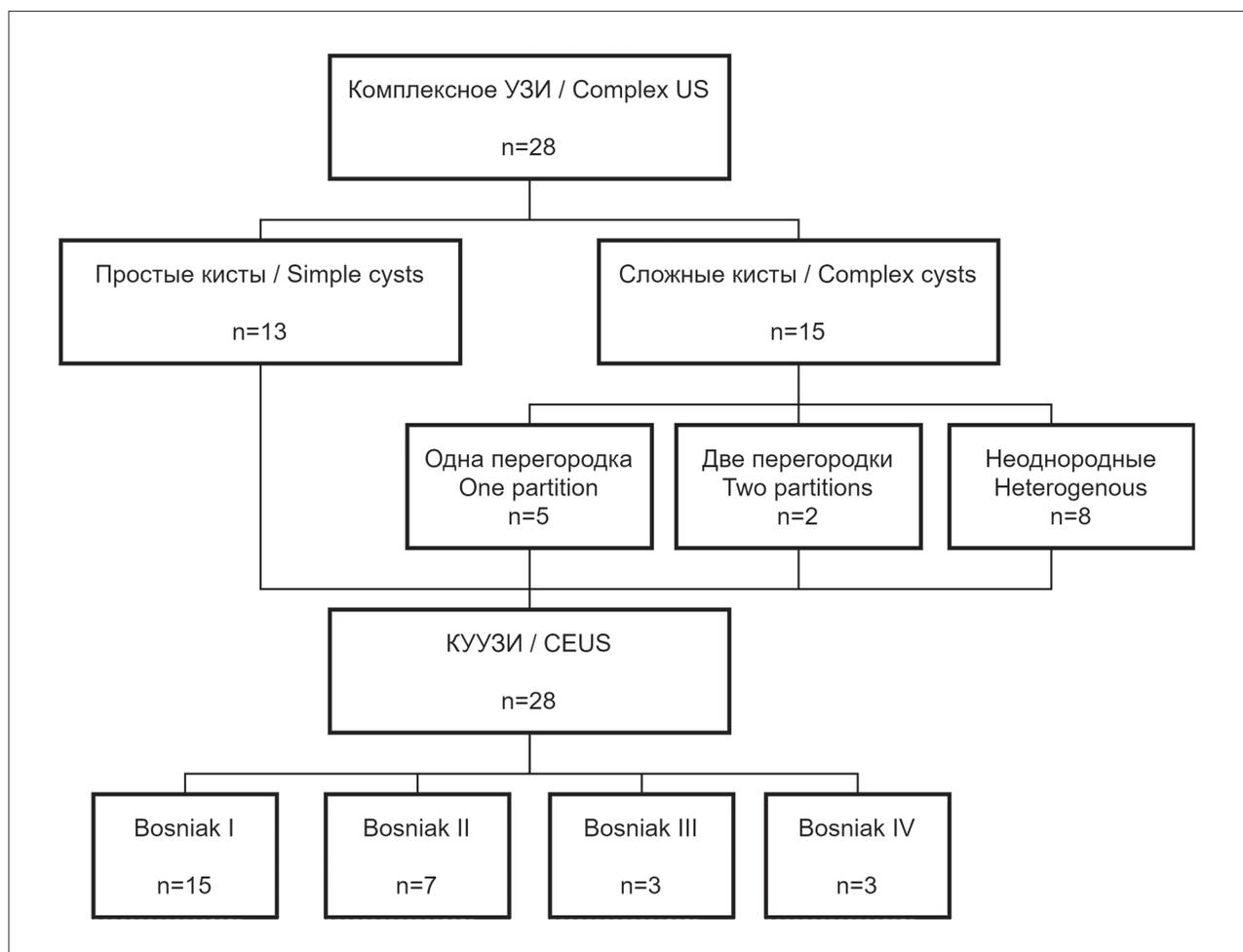


Рис. 1. Группы пациентов с кистами почек до и после КУУЗИ
Fig. 1. Groups of patients with renal cysts before and after CEUS

уделяли перегородкам в просвете анэхогенных образований, также сложным кистам, у которых в измененных перегородках и стенках в артериальную фазу появлялся кровоток.

Результаты и обсуждение

При исследовании нами условно были выделены следующие группы пациентов с использованием контрастного препарата в УЗ диагностике (рис. 1).

В первой группе, состоящей из 13 (46,42%) пациентов, КП вводили преимущественно для диагностики вторичного поражения печени. При исследовании случайно были выявлены простые кисты в почках. Кисты визуализировались как простые тонкостенные анэхогенные образования доброкачественного характера. Они не имели перегородок. Их содержимое было определено как жидкостное. При проведении КУУЗИ дополнительные включения в просвете кист не выявлены. Все 13 пациентов отнесены нами к I категории по классификации М.А. Bosniak.

Вторую группу составили 15 (53,58%) больных, у которых при выполнении УЗИ в серой шкале и других методов исследования почек четко визуализировались дополнительные структуры в кисте или же были подозрения на наличие перегородок.

В группе пациентов, у которых при УЗИ в стандартном режиме заподозрено наличие сложных кист, при КУУЗИ в 7 случаях в кисте была выявлена тонкая перегородка. Все образования имели четкие контуры, перегородки не контрастировали, у 5 пациентов в кистах визуализировалась одна тонкая перегородка, у 2 – по две перегородки. При выполнении КУУЗИ перегородки не накапливали контраст, но становились четко видны. Нами этот феномен оценен как «кажущееся ложное контрастирование». Все эти пациенты с единичными перегородками в кистах были отнесены ко II категории по классификации М.А. Bosniak.

У 3 пациентов при введении контраста была выявлена сложная киста с множественными перегородками, равномерно утолщенными, частично накапливающими контрастный препарат. Такой же результат был

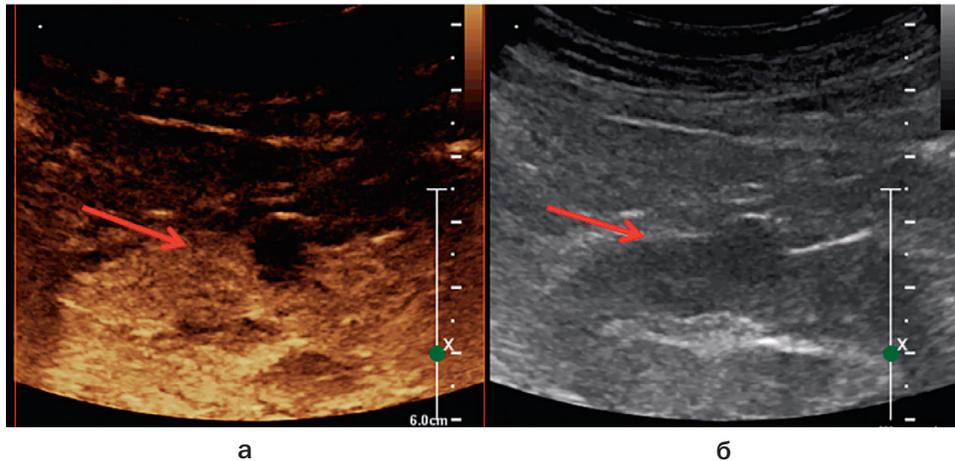


Рис. 2. Контрастирование в артериальную фазу простой кисты

При исследовании в стандартном режиме у пациента заподозрено солидное образование. При использовании контрастного препарата в артериальную фазу визуализировано неконтрастное образование, которое нами было описано как простая киста по классификации Bosniak I

Fig. 2 Left outer surface of the upper limb

When examined in standard mode, a solid formation was suspected. When using a contrast agent, a non-contrast formation is visualized in the arterial phase, which we ascribe to a simple cyst according to the Bosniak I classification

получен при КТ с контрастированием. В одном случае в перегородке выявлялся кальцинат размером до 2 мм. Все 3 пациента были отнесены к III категории по классификации М.А. Bosniak и отправлены под строгое динамическое наблюдение.

У 5 пациентов при УЗИ в стандартном режиме визуализировались кисты с толстыми искривленными перегородками и подозрением на наличие солидного компонента. Среди них в одном наблюдении в кисте визуализировалась неравномерно утолщенная капсула размером до 3,5 мм. Первоначально капсула была расценена нами как опухолевые изменения, однако она не отображала контраст как в артериальную, так и венозную фазу. У пациента отмечался субфебрилитет и умеренная болезненность в области поясницы слева. В связи с подозрением на воспалительные изменения было проведено хирургическое лечение. При гистологическом исследовании удаленного материала опухоли выявлено не было. По результатам УЗИ данный случай мы первоначально рассматривали как относящийся к категории III по Bosniak. После получения отрицательного гистологического заключения на наличие опухолевого процесса пациент был перераспределен в категорию I.

В другом наблюдении при УЗИ в стандартном режиме у пациента было заподозрено солидное образование с частично утолщенной капсулой. При КУУЗИ визуализирована простая киста, оставшаяся на протяжении всего исследования контрастно негативной. Данный случай был расценен нами как простая киста и классифицирован в категорию I по

Bosniak. Пациент оставлен под динамическое наблюдение (рис. 2).

В остальных трех наблюдениях как при сером шкальном изображении, так и при введении контраста, образования выглядели как кистозно-солидные опухоли с выраженным контрастированием в перегородках неправильной формы и солидными включениями. Эта группа пациентов была прооперирована. При гистологическом исследовании операционного материала диагностирован кистозный рак почки. Пациенты классифицированы в категорию IV по Bosniak (рис. 3, 4).

В итоге исследования мы получили следующие результаты распределения пациентов в соответствии с классификацией М.А. Bosniak: 15 отнесены к категории I, 7 – к категории II, 3 – к категории III, 3 – к категории IV (рис. 1).

При анализе результатов УЗИ в стандартном режиме у 2 пациентов из 28 обследованных было заподозрено наличие кисты с признаками сложной. Таким образом, чувствительность метода составила 92,85%. При проведении КУУЗИ контрастирование, включая ложное, зарегистрировано у 6 пациентов. Таким образом, специфичность метода составила 78,57%, точность 85,71%, прогностичность положительного результата – 81,25%, прогностичность отрицательного результата – 91,66%.

Заключение

Результаты исследования свидетельствуют, что УЗИ с контрастным усилением возможно проводить

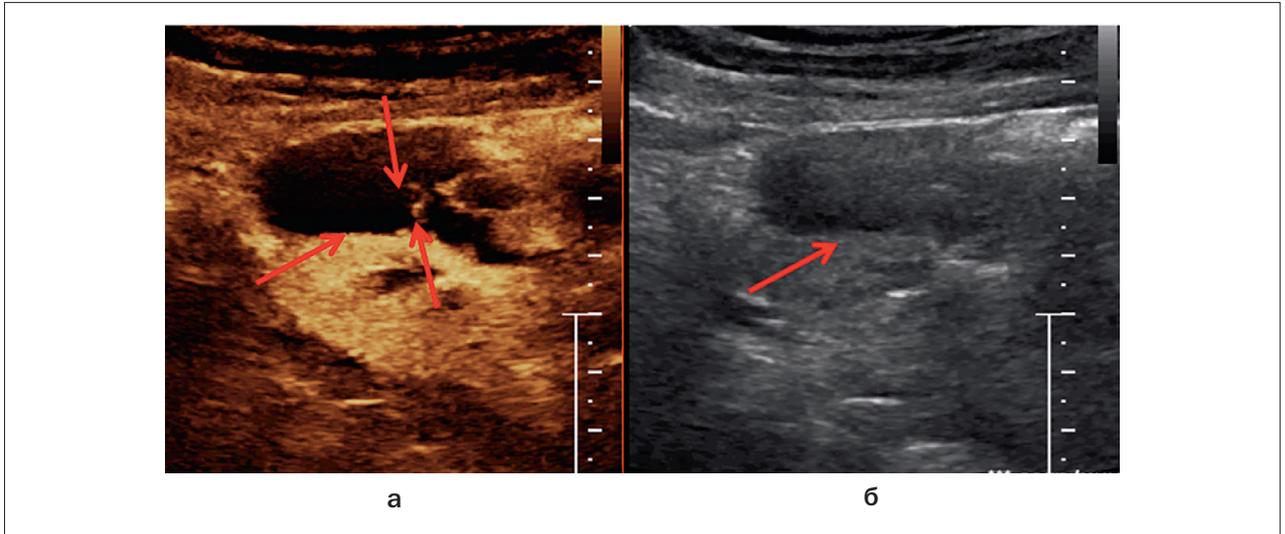


Рис. 3. Контрастирование сложной кисты. Артериальная фаза.

У пациента со сложной кистой и перегородками при многократном КТ исследовании возникало сомнение в постановке стадии по Bosniak. При использовании контрастного препарата SonoVue визуализируется сложная киста с тремя контрастируемыми перегородками. Нами эта сложная киста была расценена как Bosniak IV

Fig. 3. Complex cyst contrast. Arterial phase.

In a patient with a complex cyst and septa, multiple CT scans gave doubts to assigning a Bosniak stage. When using the SonoVue contrast agent, a complex cyst with three contrasting partitions can be seen. We classified this complex cyst as Bosniak IV

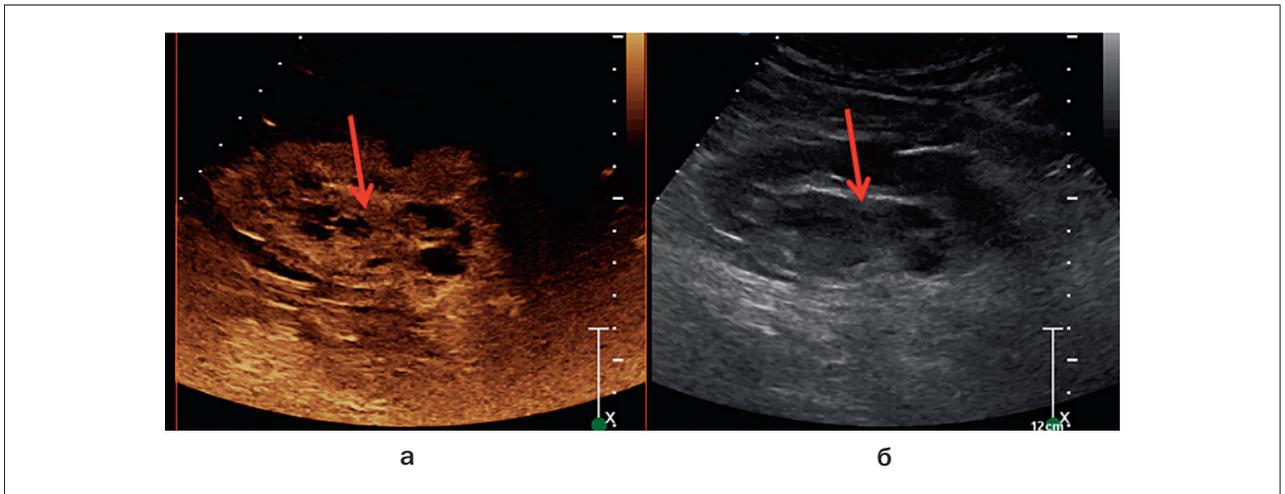


Рис. 4. Контрастирование опухоли почки с кистозным компонентом. Артериальная фаза.

У пациента с опухолью почки дополнительно при УЗИ с применением контрастного препарата визуализирован кистозный компонент с контрастируемыми перегородками.

Fig. 4. Kidney tumor with a cystic component contrast. Arterial phase.

In a patient with a kidney tumor, an additional cystic component with contrasting septa can be seen by using ultrasound with contrasting agent

как дополнительный метод исследования при получении сомнительных результатов или в качестве диагностики при динамическом наблюдении за сложными кистами почек. КУУЗИ позволяет выявлять в кистах почек перегородки, которые не удастся визуализировать при УЗИ в стандартном режиме. Методика помогает проводить быструю и эффективную дифференци-

альную диагностику между солидным образованием и обычной кистой. По накоплению контрастного препарата в кистах можно распределить пациентов по категориям согласно классификации М.А. Bosniak и принять решение о необходимости проведения хирургического лечения или постановке пациента под динамическое наблюдение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wasim A.S., Mumtaz F.J Limitations of CT scanning in Bosniak staging of renal cystic carcinoma // *Surg Case Rep.* – 2018. – Vol. 2018(4). – rjy052. doi: 10.1093/jscr/rjy052
2. Graumann O., Osther S.S., Karstoft J., Hørlyck A., Osther P.J. Evaluation of Bosniak category IIF complex renal cysts // *Insights Imaging.* – 2013. – Vol. 4(4). – P. 471–80. doi: 10.1007/s13244-013-0251-y
3. Israel G.M., Hindman N., Bosniak M.A. Evaluation of cystic renal masses: comparison of CT and MR imaging by using the Bosniak classification system // *Radiology.* – 2004. – Vol. 231(2). – P. 365–71.
4. Sevcenco S., Spick C., Helbich T.H., Heinz G., Shariat S.F., Klingler H.C., M. Rauchenwald, Baltzer P.A. Malignancy rates and diagnostic performance of the Bosniak classification for the diagnosis of cystic renal lesions in computed tomography – a systematic review and meta-analysis // *Eur Radiol.* – 2017. – Vol. 27(6). – P. 2239–2247. doi: 10.1007/s00330-016-4631-9
5. Warren K.S., McFarlane J. The Bosniak classification of renal cystic masses // *BJU Int.* – 2005. – Vol. 95(7). – P. 939–42. doi: 10.1111 / j.1464-410X.2005.05442.x
6. de Miranda C.M., Maranhão C.P., Dos Santos C.J., Padilha I.G., de Farias L.P., da Rocha M.S. Bosniak classification of renal cystic lesions according to multidetector computed tomography findings // *Radiol Bras.* – 2014. – Vol. 47(2). – P. 115–21. doi: 10.1590/S0100-39842014000200015
7. Qin X., Ye L., Zhang H., Dai B., Zhu Y., Shi G., Ye D. Complicated variation of simple renal cyst usually means malignancy: results from a cohort study // *World Journal of Surgical Oncology.* – 2014. – Vol. 12. – P. 316 doi.org/10.1186/1477-7819-12-316
8. Graumann O., Osther S.S., Osther P.J. Characterization of complex renal cysts: a critical evaluation of the Bosniak classification // *Scand J Urol Nephrol.* – 2011. – Vol. 45(2). – P. 84–90. doi: 10.3109/00365599.2010.533695
9. Clevert D.A., Minaifar N., Weckbach S., Jung E.M., Stock K., Reiser M., Staehler M. Multislice computed tomography versus contrast-enhanced ultrasound in evaluation of complex cystic renal masses using the Bosniak classification system // *Clin Hemorheol Microcirc.* – 2008. – Vol. 39(1–4). – P.171–8.
10. Sidhu P.S., Cantisani V., Dietrich C.F. et al. The EFSUMB Guidelines and Recommendations for the Clinical Practice of Contrast-Enhanced Ultrasound [CEUS] in Non-Hepatic Applications: Update 2017 [Long Version] // *Ultraschall Med.* – 2018. – Vol. 39(2). – P. 2–44.
11. Claudon M., Dietrich C.F., Choi B.I. Guidelines and Good Clinical Practice Recommendations for Contrast Enhanced Ultrasound [CEUS] in the Liver – Update 2012 // *Ultraschall Med.* – 2013. – Vol. 34(1). – P. 11–29.
12. Correas J.M., Tranquart F., Claudon M. Guidelines for contrast enhanced ultrasound [CEUS]—update 2008 // *J Radiol.* – 2009. – Vol. 90 (1 Pt 2). – P. 123–38.

REFERENCES

1. Wasim A.S., Mumtaz F.J Limitations of CT scanning in Bosniak staging of renal cystic carcinoma, *Surg Case Rep*, 2018, vol. 2018(4), rjy052. doi: 10.1093/jscr/rjy052
2. Graumann O., Osther S.S., Karstoft J., Hørlyck A., Osther P.J. Evaluation of Bosniak category IIF complex renal cysts, *Insights Imaging*, 2013, vol. 4(4), pp. 471–80. doi: 10.1007/s13244-013-0251-y
3. Israel G.M., Hindman N., Bosniak M.A. Evaluation of cystic renal masses: comparison of CT and MR imaging by using the Bosniak classification system, *Radiology*, 2004, vol. 231(2), pp. 365–71.
4. Sevcenco S., Spick C., Helbich T.H., Heinz G., Shariat S.F., Klingler H.C., M. Rauchenwald, Baltzer P.A. Malignancy rates and diagnostic performance of the Bosniak classification for the diagnosis of cystic renal lesions in computed tomography – a systematic review and meta-analysis, *Eur Radiol*, 2017, vol. 27(6), pp. 2239–2247. doi: 10.1007/s00330-016-4631-9
5. Warren K.S., McFarlane J. The Bosniak classification of renal cystic masses, *BJU Int*, 2005, vol. 95(7), pp. 939–42. doi: 10.1111 / j.1464-410X.2005.05442.x
6. de Miranda C.M., Maranhão C.P., Dos Santos C.J., Padilha I.G., de Farias L.P., da Rocha M.S. Bosniak classification of renal cystic lesions according to multidetector computed tomography findings, *Radiol Bras*, 2014, vol. 47(2), pp. 115–21. doi: 10.1590/S0100-39842014000200015
7. Qin X., Ye L., Zhang H., Dai B., Zhu Y., Shi G., Ye D. Complicated variation of simple renal cyst usually means malignancy: results from a cohort study, *World Journal of Surgical Oncology*, 2014, vol. 12, pp. 316 doi.org/10.1186/1477-7819-12-316
8. Graumann O., Osther S.S., Osther P.J. Characterization of complex renal cysts: a critical evaluation of the Bosniak classification, *Scand J Urol Nephrol*, 2011, vol. 45(2), pp. 84–90. doi: 10.3109/00365599.2010.533695
9. Clevert D.A., Minaifar N., Weckbach S., Jung E.M., Stock K., Reiser M., Staehler M. Multislice computed tomography versus contrast-enhanced ultrasound in evaluation of complex cystic renal masses using the Bosniak classification system, *Clin Hemorheol Microcirc*, 2008, vol. 39(1–4), pp. 171–8.
10. Sidhu P.S., Cantisani V., Dietrich C.F. et al. The EFSUMB Guidelines and Recommendations for the Clinical Practice of Contrast-Enhanced Ultrasound [CEUS] in Non-Hepatic Applications: Update 2017 [Long Version], *Ultraschall Med*, 2018, vol. 39(2), pp. 2–44.
11. Claudon M., Dietrich C.F., Choi B.I. Guidelines and Good Clinical Practice Recommendations for Contrast Enhanced Ultrasound [CEUS] in the Liver – Update 2012, *Ultraschall Med*, 2013, vol. 34(1), pp. 11–29.
12. Correas J.M., Tranquart F., Claudon M. Guidelines for contrast enhanced ultrasound [CEUS]—update 2008, *J Radiol*, 2009, vol. 90 (1 Pt 2), pp. 123–38.

ВОЗМОЖНОСТИ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЭРИТРОПЛАЗИИ КЕЙРА

А.Д. Каприн^{1,2}, В.И. Иванова-Радкевич², А.Н. Урлова¹, А.Т. Асратов¹, Ю.Ш. Гущина², L. Libo³, C. Xiaojun³, E.B. Филоненко¹

¹МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦР» Минздрава РФ, Москва, Россия

²Российский Университет дружбы народов, Москва, Россия

³Cancer Center, Integrated Hospital of Traditional Chinese Medicine, Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong, China

Резюме

Обзор посвящен анализу эффективности лечения эритроплазии Кейра методом фотодинамической терапии (ФДТ). Особое внимание уделено вопросам взаимосвязи эритроплазии Кейра с инфицированием вирусом папилломы человека (ВПЧ). Приведены данные исследований, подтверждающие корреляцию между развитием заболевания и инфицированием ВПЧ, отмечено, что в связи с небольшим количеством исследований сложно делать достоверные выводы о наличии и силе этой связи. Рассмотрены механизмы ФДТ, участвующие в реализации как противоопухолевого эффекта при лечении эритроплазии Кейра, так и противовирусного действия в отношении ВПЧ. Проанализированы данные 12 клинических исследований и наблюдений результатов ФДТ при эритроплазии Кейра, проведенных в последние годы. Установлено, что при лечении заболевания, как правило, используют местно один из двух фотосенсибилизаторов: 5-аминолевулиновую кислоту (5-АЛК) или ее метиловый эфир. Параметры лечения во всех исследованиях были близки: экспозиция мази продолжительностью от 3 до 5 ч с последующим облучением со световой дозой 37 - 105 Дж/см². Количество курсов ФДТ в разных исследованиях составляло от 1 до 19. Эффективность лечения широко варьировала в разных исследованиях и клинических наблюдениях. Большинство исследований демонстрировало высокую эффективность ФДТ с полной регрессией образования в 36 - 83% наблюдений и продолжительностью безрецидивного периода до 51 мес. Имелись и отдельные клинические наблюдения, в которых ФДТ оказалась неэффективной. Возможно, описанные результаты были связаны с неправильно подобранными режимами ФДТ или большой площадью поражения. Большинство авторов отмечают хороший косметический эффект ФДТ и полное отсутствие рубцов после проведенного лечения. Таким образом, ФДТ является эффективным и перспективным методом лечения эритроплазии Кейра, однако, требующим тщательной отработки режимов применения и более глубокого изучения противоопухолевого и противовирусного компонентов механизма действия.

Ключевые слова: 5-аминолевулиновая кислота, метиловый эфир 5-аминолевулиновой кислоты, фотодинамическая терапия, эритроплазия Кейра

Для цитирования: А.Д. Каприн, В.И. Иванова-Радкевич, А.Н. Урлова, А.Т. Асратов, Ю.Ш. Гущина, L. Libo, C. Xiaojun, E.B. Филоненко. Возможности фотодинамической терапии при эритроплазии Кейра // Biomedical Photonics. – 2020. – Т. 9, № 1. – С. 34–41. doi: 10.24931/2413–9432–2020–91–34–41

Контакты: Иванова-Радкевич В.И., e-mail: ivanova-radkevich-vi@rudn.ru

PHOTODYNAMIC THERAPY OPPORTUNITIES FOR THE TREATMENT OF ERYTHROPLASIA OF QUEYRAT

Kaprin A.D.^{1,2}, Ivanova-Radkevich V.I.², Urlova A.N.¹, Asratov A.T.¹, Gushchina Yu.Sh.², Libo L.³, Xiaojun C.³, Filonenko E.V.¹

¹P.A. Herzen Moscow Oncology Research Center – branch of FSBI NMRRС of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

²Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

³Cancer Center, Integrated Hospital of Traditional Chinese Medicine, Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong, China

Abstract

The review is dedicated to the analysis of the effectiveness of the treatment of erythroplasia of Queyrat (EQ) using photodynamic therapy (PDT). Particular attention is paid to the relationship between EQ and human papillomavirus (HPV) infection. The data of various researchers are presented, confirming the correlation between the development of the EQ and the HPV infection, however, it is noted that due to the small number of studies it is difficult to draw reliable conclusions on the presence and strength of this connection. The mechanisms of PDT

involved in the implementation of both the antitumor effect in the treatment of EQ and the antiviral effect against HPV are considered. The data of 12 clinical studies and observations of the results of PDT of the EQ conducted in recent years are analyzed. An analysis of literature data showed that in the treatment of EQ, one of the two photosensitizers is usually used locally: 5-aminolevulinic acid or 5-aminolevulinic acid methyl ester. The treatment parameters in all the analyzed studies were similar: exposure to the ointment for 3–5 hours followed by irradiation with a light dose of 37–105 J/cm². The number of PDT courses in different studies varied from 1 to 19. The effectiveness of treatment varied widely in different studies and clinical observations. Most studies have demonstrated high efficacy of PDT with complete regression in 36–83% (100% in one study) and a relapse-free follow-up period of up to 51 months. However, there were also individual clinical observations of patients in whom the treatment with the method of PDT was ineffective. It is possible that the described results were associated with improperly selected regimes of PDT or a large lesion area. Most authors especially note a very good cosmetic effect and a complete absence of scars after the treatment. Thus, PDT is an effective and promising method for the treatment of EQ that requires, however, a more thorough development of the application regimen and a deeper study of the antitumor and antiviral components of the mechanism of action.

Keywords: 5-aminolevulinic acid, aminolevulinic acid methyl ester, photodynamic therapy, erythroplasia of Queyrat.

For citations: Kaprin A.D., Ivanova-Radkevich V.I., Urlova A.N., Asratov A.T., Gushchina Yu., Sh., Libo L., Xiaojun C., Filonenko E.V. Photodynamic therapy opportunities for the treatment of erythroplasia of Queyrat, *Biomedical Photonics*, 2020, vol. 9, no. 1, pp. 34–41. (in Russian) doi: 10.24931/2413-9432-2020-9-1-34-41

Contacts: Ivanova-Radkevich V.I., e-mail: ivanova-radkevich-vi@rudn.ru

Введение

Рак полового члена (РПЧ) является относительно редкой патологией. В западных странах заболевание встречается редко, с частотой менее 1 случая на 100 000 мужчин [1]. В США доля РПЧ составляет от 0,3% до 0,6% от всех случаев рака у мужчин и 2% в структуре злокачественных новообразований мужских половых органов [2]. РПЧ подразделяют на поверхностные формы (эритроплазия Кейра, болезнь Боуэна), которые исходят из плоского эпителия, ограничены им и не проникают в подлежащую дерму, и инвазивные опухоли (все категории Т). Инвазивные формы представлены плоскоклеточным раком, составляющим более 95% всех случаев РПЧ [2].

Эритроплазия Кейра, как отдельный клинический процесс, впервые была описана L. Queyrat в 1911 г. В 1912 г. J.T. Bowen описал два случая предопухолевого дерматоза, позже получившего название болезнь Боуэна. Оба термина длительное время использовались в дерматологии и урологии взаимозаменяемо, в настоящее время это клинически различные заболевания [3].

Эритроплазия Кейра – carcinoma in situ (CIS) полового члена, характеризующаяся появлением на головке или внутреннем листке крайней плоти медленно растущей блестящей ярко-красной бляшки с четкими границами, которая в основном встречается у пожилых мужчин. От 10% до 33% случаев CIS полового члена прогрессирует до инвазивного плоскоклеточного рака [4].

Связь эритроплазии Кейра с ВПЧ

Многие исследования указывают на тесную корреляцию CIS полового члена с инфицированием вирусом папилломы человека (ВПЧ). По данным лите-

ратуры распространенность ВПЧ при РПЧ варьирует от 15% до 71% в зависимости от типа опухоли и чувствительности метода выявления вируса. С ВПЧ ассоциированы от 80 до 100% случаев базалоидного и бородавчатого РПЧ, от 33 до 35% кератинизирующих и веррукозных форм заболевания [5, 6].

Основным предметом для дискуссии является взаимосвязь инфицирования ВПЧ с риском прогрессирования эритроплазии Кейра в плоскоклеточный рак и риском рецидива заболевания после противоопухолевого лечения при сохранении инфицирования ВПЧ. Немногочисленные исследования не позволяют делать достоверные выводы о наличии и силе этой связи. Вместе с тем ассоциация первичной эритроплазии Кейра с инфицированием ВПЧ подтверждена во многих исследованиях [6, 7].

U. Wieland и соавт. [8], изучая корреляцию между эритроплазией Кейра и другими формами РПЧ и инфицированием ВПЧ, получили результаты, однозначно подтверждающие такую связь. Авторы обнаружили ДНК ВПЧ у всех пациентов с эритроплазией Кейра и ни у одного пациента контрольной группы с воспалительными поражениями полового члена. ВПЧ 8 типа был обнаружен во всех образцах тканей пациентов с эритроплазией Кейра, 16 типа – в 88% образцов. У половины обследованных лиц был выявлен генитальный ВПЧ 39 и/или 51 типа, отличающиеся высоким канцерогенным риском. Следует отметить, что все последовательности нуклеотидов ДНК ВПЧ 8 типа, обнаруженные при эритроплазии Кейра, проявляли некоторый полиморфизм между собой и отличались по специфичности последовательности нуклеотидов от эталонной последовательности 8 типа ВПЧ. Определение у больных эритроплазией Кейра

вирусной нагрузки методом ПЦР показало, что уровень ВПЧ 16 типа в биоптатах из патологического очага был на 1–5 порядков выше уровня ВПЧ 8 типа. При болезни Боуэна ВПЧ 8 типа в биопсийном материале обнаружен не был.

В исследовании J.V. Wang и соавт. также были получены результаты, подтверждающие связь между инфицированием ВПЧ и CIS полового члена [9]. Авторы обнаружили ДНК ВПЧ 16 типа в 56,9% случаях плоскоклеточного рака наружных половых органов *in situ*. Анализ на ДНК 16 типа ВПЧ был положительным в 33,3% случаев эритроплазии Кейра.

Методы лечения эритроплазии Кейра

Долгое время ведущим методом лечения заболевания был хирургический. Преимущественно выполняли пенэктомию, которая является калечащей операцией и сильным психо-травмирующим фактором для пациентов, в ряде случаев приводящим к депрессии. Учитывая это, стали изучаться варианты органосохраняющего лечения, позволяющие улучшить функциональные результаты без снижения уровня выживаемости больных. Местное применение 5-фторурацила самостоятельно или в комбинации с другими методами может быть эффективно для неинвазивных поражений неволосистых участков кожи [10], поскольку описаны клинические наблюдения вторичного прогрессирования опухолевого процесса из волосяных фолликулов после лечения [11]. Эффективные методы лечения также включают местное простое иссечение, обрезание для поражений, ограниченных крайней плотью, и микрографическую хирургию Мооса [2, 12, 13]. Для лечения эритроплазии Кейра также используют лазерную хирургию с диоксидом углерода или Nd: YAG [14, 15], криотерапию [16], радиотерапию [17]. В последнее время успешно применяют 5% крем имиквимода [18, 19].

Эритроплазия Кейра характеризуется высокими показателями рецидивирования после использования всех описанных методов терапии, что может быть связано с участием в патогенезе заболевания ВПЧ [3]. Таким образом, воздействие на ВПЧ является одной из задач терапии. В настоящее время не существует оптимального варианта лечения ВПЧ-ассоциированной CIS полового члена, при котором возможно эффективно бороться как с основным заболеванием, так и с инфицированием ВПЧ. Особенности патогенеза заболевания свидетельствуют о целесообразности разработки метода лечения, обладающего одновременно противоопухолевым и противовирусным действием, в связи с чем особый интерес в лечении эритроплазии Кейра представляет фотодинамическая терапия (ФДТ).

Механизм противовирусного эффекта ФДТ

Противовирусный фотодинамический эффект не зависит от специфического взаимодействия с ре-

цепторами. Эта «неспецифичность» фотодинамического повреждения является одним из его преимуществ. Учитывая генетическую гибкость вирусов (как и бактерий), этот нецелевой механизм действия в меньшей степени может инициировать развитие резистентности у вирусов [20]. Поскольку фотодинамическое воздействие носит, как правило, местный характер, клиническое применение фотодинамической инактивации ограничено главным образом локализованными вирусными поражениями, например, очагами поражения герпеса, бородавками [21]. В последние годы были выявлены системные эффекты фотодинамического лечения, запускающие иммунные ответы организма [22–25]. Это делает еще более перспективным применение ФДТ в качестве метода противовирусного лечения.

Терапевтический эффект ФДТ в отношении вирусов реализуется за счет образования активных форм кислорода (в большей степени синглетного кислорода) при активации фотосенсибилизатора под воздействием света определенной длины волны.

В реализации фотодинамического эффекта чрезвычайно важна локализация фотосенсибилизатора вблизи чувствительных молекулярных мишеней. Это связано с коротким временем жизни образующегося в биологической среде синглетного кислорода, исчисляющимся микросекундами [26]. Конкретное время инактивации зависит от локализации фотосенсибилизатора, например, $0,4 \pm 0,2$ мкс вблизи мембран в живых клетках [27] или $1,2 \pm 0,3$ мкс в кровеносных сосудах [28]. Были зафиксированы и более длительные периоды существования синглетного кислорода [29]. Расстояние внутриклеточной диффузии синглетного кислорода мало по отношению к диаметру клетки. Это означает, что эффект синглетного кислорода, генерируемого внутри клетки, пространственно ограничен его непосредственным окружением. Тем не менее, генерируемый вблизи клеточной мембраны синглетный кислород может быть в состоянии преодолеть мембрану.

Размер вирусов обычно колеблется от 0,02 до 0,3 мкм, хотя известны очень крупные вирусы размером до 1 мкм. Вирусы содержат один тип нуклеиновой кислоты: ДНК или РНК, которая связана с белковой оболочкой, называемой капсидом. У сложно устроенных вирусов капсид окружен липопротеиновой оболочкой, являющейся производной структурой от мембран вирус-инфицированной клетки. С учетом базовой структуры вирусов существует три основных молекулярных мишени для генерируемых в процессе фотодинамической реакции активных форм кислорода (АФК): нуклеиновые кислоты, вирусные белки и, если они присутствуют, вирусные липиды (рис.) [22, 30, 31]. Последние представляют собой дополнительную мишень для АФК, и, следовательно, такие вирусы с липидной и/или белковой оболочкой, как правило, являются более чувствительны-

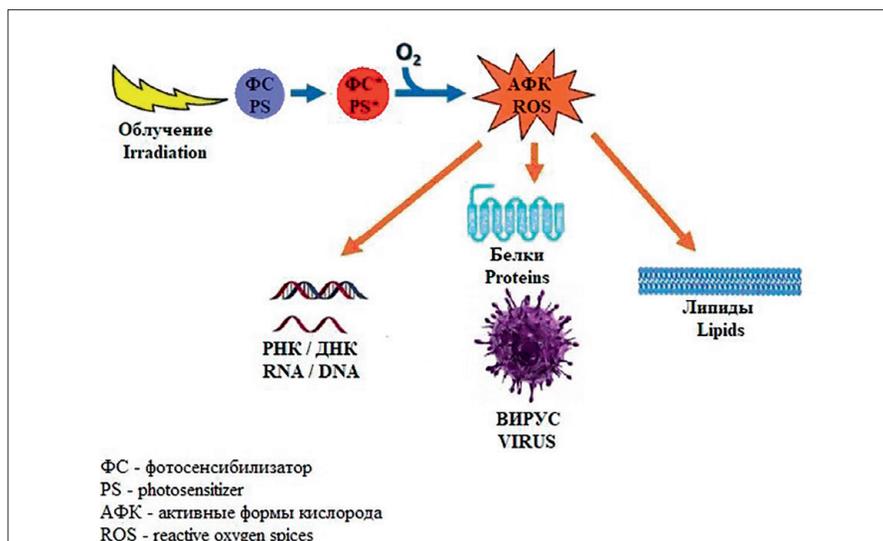


Рис. Мишени фотодинамической инактивации вирусов: нуклеиновые кислоты, белки, липиды
Fig. Targets of photodynamic inactivation of viruses: nucleic acids, proteins, lipids

ми к фотодинамическому воздействию [22].

Обзор результатов клинических исследований ФДТ эритроплазии Кейра

При проведении ФДТ у пациентов с эритроплазией Кейра в качестве фотосенсибилизатора как правило применяют 5-аминолевулиновую кислоту (5-АЛК) или метиловый эфир 5-АЛК [32]. И 5-АЛК, и ее метиловый эфир используют местно, в виде мази, которую наносят на пораженный участок слоем в 1–3 мм. Время экспозиции мази в разных исследованиях составляло от 3 до 5 ч. Практически все исследователи отмечали выраженные болевые ощущения у пациентов при проведении облучения, среди других побочных реакций преобладали сообщения о дизурии, отеках облучаемых тканей и возникновении эритемы.

Эффективность ФДТ эритроплазии Кейра широко варьирует в разных исследованиях и клинических наблюдениях.

Группой исследователей из Швеции опубликованы результаты длительного наблюдения за 2 пациентами с эритроплазией Кейра после проведения ФДТ с местным применением 20% мази 5-АЛК [33]. Одному пациенту было проведено 3 курса ФДТ, второму – 8 курсов. Световая доза каждого сеанса облучения составила 40–65 Дж/см², плотность мощности – 40–65 мВт/см². Непосредственный результат лечения у обоих пациентов оценен как полная регрессия. Сроки наблюдения за пациентами после завершения лечения составили 35 и 40 мес. За это время рецидива заболевания зарегистрировано не было.

В МНИОИ им. П. А. Герцена было проведено успешное клиническое наблюдение за пациентом с эритроплазией Кейра после проведения одного курса ФДТ

[34]. Облучение проводили однократно после 5-часовой экспозиции мази с 5-АЛК. Световая доза составила 150 Дж/см². Пациент находился под динамическим наблюдением 1,5 года, без рецидива.

В литературе имеются сообщения о не столь успешных результатах лечения эритроплазии Кейра методом ФДТ с 5-АЛК. Исследователи из Университетской больницы Уэльса и Королевской больницы Гвента (Великобритания) сообщают о клиническом наблюдении за пациентом с эритроплазией Кейра после 3 курсов ФДТ с использованием 20% мази 5-АЛК. Время экспозиции мази составило 4 ч, световая доза облучения – 105 Дж/см² [35]. Интервалы между курсами составили 1 мес. После третьего курса ФДТ полученный результат оценен как регрессия опухоли. Однако исследователи отметили возникновение эритемы, сохранившейся в месте проведения облучения. Через 4 мес после завершения ФДТ на фоне приема 5-фторурацила на том же месте диагностировано появление новообразования, при гистологическом исследовании обнаружен очаг плоскоклеточного рака.

В начале 2020 г. Q.N. Jia и соавт. сообщили о клиническом наблюдении за пациентом с эритроплазией Кейра, которому были проведены 2 курса ФДТ с 20% мазью 5-АЛК. Время экспозиции мази – составило 4 ч, световая доза облучения – 37 Дж/см², время облучения – 20 мин [36]. Интервал времени между курсами был равен 2 нед. При следующем посещении у пациента на ранее обработанном участке полового члена обнаружен узелок, при гистологическом исследовании поставлен диагноз плоскоклеточного рака.

В литературе присутствует достаточное количество сообщений и о лечении эритроплазии Кейра методом ФДТ с метиловым эфиром 5-АЛК.

В 2005 г. исследователями M.R. Lee и W. Ryman [37] представлено описание клинического случая успешного применения ФДТ с метиловым эфиром 5-АЛК. Облучение светом проводили после 3-часовой экспозиции крема с метиловым эфиром 5-АЛК. Толщина нанесенного слоя крема соответствовала 1 мм, 1 г крема содержал 160 мг активного вещества. Длина волны излучения соответствовала 630 нм, световая доза – 37 Дж/см², плотность мощности – 70–100 мВт/см². Продолжительность наблюдения составила 18 нед, в течение которых рецидива заболевания выявлено не было. Дальнейшее наблюдение было прекращено по причине смерти пациента, не связанной с основным заболеванием.

P.G. Calzavara-Pinton и соавт. представили результаты масштабного ретроспективного исследования эффективности применения метилового эфира 5-АЛК у 145 пациентов с опухолевыми, предопухолевыми и инфекционными заболеваниями, получавших лечение в 20 дерматологических отделениях и клиниках Италии [38]. В том числе в исследовании были оценены результаты ФДТ у 8 пациентов с эритроплазией Кейра. Облучение проводили после 3–4-часовой экспозиции крема с метиловым эфиром 5-АЛК (160 мг активного вещества в 1 г крема, толщина нанесенного слоя 1 мм). Длина волны излучения равнялась 630 нм, световая доза – 37 Дж/см². Результат лечения у 5 из 8 пациентов был оценен как полная регрессия. При последующем наблюдении у 2 из этих 5 больных был зарегистрирован рецидив заболевания.

Группой исследователей из Италии представлены результаты ФДТ с метиловым эфиром 5-АЛК эритроплазии Кейра у 23 пациентов [39]. Лечение включало 2 курса ФДТ с интервалом в 1–2 нед. На пораженную область наносили крем метилового эфира 5-АЛК (160 мг активного вещества в 1 г крема, толщина слоя 1 мм). Время экспозиции составляло 3 ч, после чего проводили облучение красным светом. Световая доза составляла 37 Дж/см². У 19 пациентов была получена полная регрессия с продолжительностью наблюдения без рецидива от 8 до 30 мес (в среднем 18 мес). В 3 наблюдениях в течение 3 мес после ФДТ был зарегистрирован рецидив заболевания, у 1 пациента в месте проведения облучения выявлен фиброз. Косметический результат у большинства пациентов оценен как превосходный, у 4 отмечена гиперпигментация в месте проведения ФДТ.

Skroza N. и соавт. сообщают о случае успешного лечения методом ФДТ с метиловым эфиром 5-АЛК пациента с длительным течением эритроплазии Кейра [40]. Полный клинический ответ, подтвержденный послеоперационной биопсией, был достигнут после 5 еженедельных курсов лечения. В процессе терапии зарегистрированы умеренный отек, эритема и болевые ощущения в течение 5–7 дней по-

сле каждого курса ФДТ, проблем с мочеиспусканием не отмечено.

Китайскими исследователями описан опыт ФДТ с 5-АЛК 7 пациентов с эритроплазией Кейра [41]. Время экспозиции мази составляло от 3 до 5 ч, световая доза – 80–100 Дж/см², плотность мощности – 60 мВт/см². Пациентам проводили от 2 до 7 курсов ФДТ с интервалом в 2 нед. У 6 из 7 пациентов была получена регрессия патологического процесса, при этом авторы особенно отмечают хороший косметический эффект и полное отсутствие рубцов. В 1 случае не удалось достичь полной регрессии в связи с исходно значительной площадью поражения, которое распространилось на 90% поверхности полового члена.

L. Feldmeyer и соавт. сообщают о результатах долгосрочного наблюдения за 11 пациентами с эритроплазией Кейра, пролеченными методом ФДТ в Университетской клинике Цюриха [42]. В качестве фотосенсибилизатора применяли метиловый эфир 5-АЛК в виде 16% мази со временем экспозиции 3 ч. Световая доза на каждом курсе ФДТ у всех пациентов составила 75 Дж/см². В результате лечения у 3 из 11 пациентов была получена полная регрессия опухоли, сохранявшаяся в течение всего срока наблюдения, составившего 1,5, 24 и 51 мес после заключительного курса ФДТ. Количество курсов было равно 19, 7 и 11 соответственно, интервал между курсами составлял от 1 до 48 нед.

У 4 пациентов после проведения от 5 до 16 курсов ФДТ непосредственный эффект лечения был оценен как частичная регрессия, которая сохранялась в течение от 2 до 45 мес с периодом наблюдения от 4 до 45 мес. В дальнейшем у 2 из этих пациентов через 20 и 45 мес наблюдения без дальнейшей терапии была зарегистрирована полная регрессия образований. У 4 из 11 больных зарегистрировано прогрессирование заболевания после 2–4 курсов ФДТ.

J.Y. Park и соавт. приводят результаты клинического наблюдения за пациентом с эритроплазией Кейра после 10 курсов ФДТ с метиловым эфиром 5-АЛК [43]. Время экспозиции мази составило 3 ч, световая доза – 37 Дж/см², плотность мощности – 70–100 мВт/см². Результат лечения оценен как частичная регрессия. В связи с этим продолжено лечение с использованием 5% крема имиквимода. Через 4 мес диагностирован продолженный рост новообразования, при гистологическом исследовании выявлен плоскоклеточный рак.

Коллектив российских авторов сообщает об опыте успешного применения ФДТ с местным применением метилового эфира 5-АЛК [44]. Пациенту было проведено 2 курса ФДТ с интервалом в 1 нед. Время экспозиции мази составило 3 ч, световая доза – 37 Дж/см². Результат лечения через 3 мес после проведения второго курса ФДТ оценен как полная регрессия.

Заключение

Таким образом, в литературе имеются описания значительного количества случаев успешного применения ФДТ с 5-АЛК и ее метиловым эфиром при эритроплазии Кейра. Вместе с тем фундаментальные ис-

следования механизмов противовирусного действия в отношении ВПЧ и фотоцитотоксического действия, а также оценка вклада этих двух механизмов в общий терапевтический эффект при лечении данной патологии методом ФДТ не проводились.

ЛИТЕРАТУРА

1. Barnholtz-Sloan J.S., Maldonado J.L., Powsang J., Giuliano A.R. Incidence trends in primary malignant penile cancer//*Urol Oncol.* – 2007. – Vol. 25. – P. 361–7.
2. Micali G., Nasca M.R., Innocenzi D., Schwartz R.A. Penile cancer//*Am Acad Dermatol.* – 2006. – Vol. 54 (3). – P. 369–94.
3. Del Losada J.P., Ferré A., et al. Erythroplasia of Queyrat with Urethral Involvement: Treatment with Carbon Dioxide Laser Vaporization//*Dermatologic Surgery.* – 2005. – Vol. 31 (11). – P. 1454–1457. doi:10.2310/6350.2005.31217
4. Horenblas S., Von Krogh G., Cubilla A.L., et al. Squamous cell carcinoma of the penis: premalignant lesions//*Scand J Urol Nephrol.* – 2000. – Suppl. 205. – P. 187–188.
5. Gross G., Pfister H. Role of human papillomavirus in penile cancer, penile intraepithelial squamous cell neoplasias and in genital warts//*Med Microbiol Immunol.* – 2004. – Vol. 193. – P. 35–44.
6. Liu Y., Wang J., Wang X., Fang K. Detecting HPV DNA in tissue of epidermal neoplasms//*Zhongguo yi xue ke xue yuan xue bao.* – 1997. – Vol. 19 (1). – P. 64–6.
7. Fismen S., Grimstad Ø. Two cases of erythroplasia of Queyrat with persistent post-treatment inflammation after histological remission of epithelial dysplasia//*Eur J Dermatol.* – 2015. – Vol. 25 (4). – P. 348–9. doi:10.1684/ejd.2015.2568
8. Wieland U., Jurk S., Weissenborn S., et al. Erythroplasia of queyrat: coinfection with cutaneous carcinogenic human papillomavirus type 8 and genital papillomaviruses in a carcinoma in situ//*J Invest Dermatol.* – 2000. – Vol. 115 (3). – P. 396–401.
9. Wang J.B., Man X.H., Liu Y.H., Fang K. Detecting HPV DNA in tissues of external genital squamous cell carcinoma in situ by PCR-RFLP technique//*Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.* – 2003. – Vol. 25 (6). – P. 667–70.
10. Goette D.K., Carson T.E. Erythroplasia of Queyrat: treatment with topical 5-fluorouracil//*Cancer.* – 1976. – Vol. 38. – P. 1498–1502.
11. Schellhammer P.F., Jordan G.H., Robey E.L. Premalignant lesions and nonsquamous malignancy of the penis and carcinoma of the scrotum//*Urol Clin North Am.* – 1992. – Vol. 19. – P. 131–142.
12. Mikhail G.R. Cancers, precancers, and pseudocancers on the male genitalia: a review of clinical appearances, histopathology, and management//*J Dermatol Surg Oncol.* – 1980. – Vol. 6. – P. 1027–1035.
13. Mohs F.E., Snow S.N., Larson P.O. Mohs micrographic surgery for penile tumors//*Urol Clin North Am.* – 1992. – Vol. 19. – P. 291–304.
14. Van Bezooijen B.P., Horenblas S., Meinhardt W., Newling D.W. Laser therapy for carcinoma in situ of the penis//*J Urol.* – 2001. – Vol. 166. – P. 1670–1671.
15. Yamaguchi Y., Hata H., Imafuku K., et al. A case of erythroplasia of Queyrat successfully treated with combination carbon dioxide laser vaporization and surgery//*J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2016. – Vol. 30 (3). – P. 497–8. doi: 10.1111/jdv.12888
16. Sonnex T.S., Ralfs I.G., Plaza de Lanza M., Dawber R.P. Treatment of erythroplasia of Queyrat with liquid nitrogen cryosurgery//*Br J Dermatol.* – 1982. – Vol. 106. – P. 581–584.
17. Blank A.A., Schnyder U.W. Soft X-ray therapy in Bowen's disease and erythroplasia of Queyrat//*Dermatologica.* – 1985. – Vol. 171. – P. 89–94.
18. Schmitz L., Bierhoff E., Dirschka T. Optical coherence tomography imaging of erythroplasia of Queyrat and treatment with im-

REFERENCES

1. Barnholtz-Sloan J.S., Maldonado J.L., Powsang J., Giuliano A.R. Incidence trends in primary malignant penile cancer, *Urol Oncol*, 2007, vol. 25, pp. 361–7.
2. Micali G., Nasca M.R., Innocenzi D., Schwartz R.A. Penile cancer, *J Am Acad Dermatol*, 2006, vol. 54 (3), pp. 369–94.
3. DelLosada J.P., Ferré A., Román B.S., Vieira V., Fonseca E. Erythroplasia of Queyrat with Urethral Involvement: Treatment with Carbon Dioxide Laser Vaporization, *Dermatologic Surgery*, 2005, vol. 31 (11), pp. 1454–1457. doi:10.2310/6350.2005.31217
4. Horenblas S., Von Krogh G., Cubilla A.L., Dillner J., Meijer C.J., Hedlund P.O. Squamous cell carcinoma of the penis: premalignant lesions, *Scand J Urol Nephrol*, 2000, suppl. 205, pp. 187–188.
5. Gross G., Pfister H. Role of human papillomavirus in penile cancer, penile intraepithelial squamous cell neoplasias and in genital warts, *Med Microbiol Immunol*, 2004, vol. 193, – pp. 35–44.
6. Liu Y., Wang J., Wang X., Fang K. Detecting HPV DNA in tissue of epidermal neoplasms, *Zhongguo yi xue ke xue yuan xue bao*, 1997, vol. 19 (1), pp. 64–6. [in Chinese]
7. Fismen S., Grimstad Ø. Two cases of erythroplasia of Queyrat with persistent post-treatment inflammation after histological remission of epithelial dysplasia, *Eur J Dermatol*, 2015, vol. 25 (4), pp. 348–9. doi:10.1684/ejd.2015.2568
8. Wieland U., Jurk S., Weissenborn S., Krieg T., Pfister H., Ritzkowsky A. Erythroplasia of queyrat: coinfection with cutaneous carcinogenic human papillomavirus type 8 and genital papillomaviruses in a carcinoma in situ, *J Invest Dermatol*, 2000, vol. 115 (3), pp. 396–401.
9. Wang J.B., Man X.H., Liu Y.H., Fang K. Detecting HPV DNA in tissues of external genital squamous cell carcinoma in situ by PCR-RFLP technique, *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*, 2003, vol. 25 (6), pp. 667–70. [in Chinese]
10. Goette D.K., Carson T.E. Erythroplasia of Queyrat: treatment with topical 5-fluorouracil, *Cancer*, 1976, vol. 38, pp. 1498–1502.
11. Schellhammer P.F., Jordan G.H., Robey E.L. Premalignant lesions and nonsquamous malignancy of the penis and carcinoma of the scrotum, *Urol Clin North Am*, 1992, vol. 19, pp. 131–142.
12. Mikhail G.R. Cancers, precancers, and pseudocancers on the male genitalia: a review of clinical appearances, histopathology, and management, *J Dermatol Surg Oncol*, 1980, vol. 6, pp. 1027–1035.
13. Mohs F.E., Snow S.N., Larson P.O. Mohs micrographic surgery for penile tumors, *Urol Clin North Am*, 1992, vol. 19, pp. 291–304.
14. Van Bezooijen B.P., Horenblas S., Meinhardt W., Newling D.W. Laser therapy for carcinoma in situ of the, *J Urol*, 2001, vol. 166, pp. 1670–1671.
15. Yamaguchi Y., Hata H., Imafuku K., Kitamura S., Shimizu H. A case of erythroplasia of Queyrat successfully treated with combination carbon dioxide laser vaporization and surgery, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2016, vol. 30 (3), pp. 497–8. doi: 10.1111/jdv.12888
16. Sonnex T.S., Ralfs I.G., Plaza de Lanza M., Dawber R.P. Treatment of erythroplasia of Queyrat with liquid nitrogen cryosurgery, *Br J Dermatol*, 1982, vol. 106, pp. 581–584.
17. Blank A.A., Schnyder U.W. Soft X-ray therapy in Bowen's disease and erythroplasia of Queyrat, *Dermatologica*, 1985, vol. 171, pp. 89–94.

- iquimod 5% cream: a case report//*Dermatology*. – 2014. – Vol. 228 (1). – P. 24–6. doi: 10.1159/000354652
19. Deen K., Burdon-Jones D. Imiquimod in the treatment of penile intraepithelial neoplasia: An update//*Australas J Dermatol*. – 2017. – Vol. 58 (2). – P. 86–92. doi: 10.1111/ajd.12466
 20. Maisch T. Resistance in antimicrobial photodynamic inactivation of bacteria//*Photochem. Photobiol. Sci.* – 2015. – Vol. 14. – P. 1518–1526.
 21. Wiehe A., O'Brien J.M., Senge M.O. Trends and targets in antiviral phototherapy//*Photochemical & Photobiological Sciences*. – 2019. doi:10.1039/c9pp00211a
 22. Shishkova N., Kuznetsova O., Berezov T. Photodynamic Therapy for Gynecological Diseases and Breast Cancer//*Cancer Biol Med*. – 2012. – Vol. 9 (1). – P. 9–17. doi: 10.3969/j.issn.2095-3941.2012.01.002
 23. Dąbrowski J.M., Arnaut L.G. Photodynamic therapy (PDT) of cancer: from local to systemic treatment//*Photochem. Photobiol. Sci.* – 2015. – Vol. 14. – P. 1765–1780.
 24. Kwitniewski M., Juzeniene A., Glosnicka R., Moan J. Immunotherapy: a way to improve the therapeutic outcome of photodynamic therapy?//*Photochem. Photobiol. Sci.* – 2008. – Vol. 8. – P. 1011–1017.
 25. Castano A.P., Mroz P., Hamblin M.R. Photodynamic therapy and anti-tumour immunity//*Nat. Rev. Cancer*. – 2006. – Vol. 6. – P. 535–545.
 26. Ogilby P.R. Singlet oxygen: there is indeed something new under the sun//*Chem. Soc. Rev.* – 2010. – Vol. 39. – P. 3181–3209.
 27. Kanofsky J.R. Measurement of Singlet-Oxygen In Vivo: Progress and Pitfalls//*Photochem. Photobiol.* – 2011. – Vol. 87. – P. 14–17.
 28. Jarvi M.T., Niedre M.J., Patterson M.S., Wilson B.C. The Influence of Oxygen Depletion and Photosensitizer Triplet-state Dynamics During Photodynamic Therapy on Accurate Singlet Oxygen Luminescence Monitoring and Analysis of Treatment Dose Response//*Photochem. Photobiol.* – 2011. – Vol. 87. – P. 223–234.
 29. Via L.D., Magno S.M. Photochemotherapy in the Treatment of Cancer//*Curr. Med. Chem.* – 2001. – Vol. 8. – P. 1405–1418.
 30. Sobotta L., Skupin-Mrugalska P., Mielcarek J., et al. Photosensitizers Mediated Photodynamic Inactivation Against Virus Particles//*Mini-Rev. Med. Chem.* – 2015. – Vol. 15. – P. 503–521.
 31. Wainwright M. Photoinactivation of viruses//*Photochem. Photobiol. Sci.* – 2004. – Vol. 3. – P. 406–411.
 32. Maranda E.L., Nguyen A.H., Lim V.M., et al. Erythroplasia of Queyrat treated by laser and light modalities: a systematic review//*Lasers in Medical Science*. – 2016. – Vol. 31 (9). – P. 1971–1976. doi:10.1007/s10103-016-2005-9
 33. Paoli J., Bratel A., Löwhagen G., et al. Penile Intraepithelial Neoplasia: Results of Photodynamic Therapy//*Acta Dermato-Venereologica*. – 2006. – Vol. 86 (5). – P. 418–421. doi:10.2340/00015555-0130
 34. Филоненко Е.В., Каприн А.Д., Алексеев Б.Я., Урлова А.Н. Клиническое наблюдение успешной фотодинамической терапии больного с эритроплазией Кейра//*Фотодинамическая терапия и фотодиагностика*. – 2014. – Т. 3, № 2. – С. 28–30.
 35. Varma S., Holt P.J.A., Anstey A.V. Erythroplasia of Queyrat treated by topical aminolaevulinic acid photodynamic therapy: a cautionary tale//*British Journal of Dermatology*. – 2000. – Vol. 142 (4). – P. 825–826. doi:10.1046/j.1365-2133.2000.03441.x
 36. Jia Q.N., Nguyen G.H., Fang K., et al. Development of squamous cell carcinoma from erythroplasia of Queyrat following photodynamic therapy//*Eur J Dermatol*. – 2018. – Vol. 28 (3). – P. 405–406. doi: 10.1684/ejd.2018.3272
 37. Lee M.R., Ryman W. Erythroplasia of Queyrat treated with topical methyl aminolevulinic acid photodynamic therapy//*Australasian Journal of Dermatology*. – 2005. – Vol. 46 (3). – P. 196–198. doi:10.1111/j.1440-0960.2005.00179.x
 38. Calzavara-Pinton P.G., Rossi M.T., Sala R., The Italian Group for Photodynamic Therapy. A retrospective analysis of real-life
 18. Schmitz L., Bierhoff E., Dirschka T. Optical coherence tomography imaging of erythroplasia of Queyrat and treatment with imiquimod 5% cream: a case report, *Dermatology*, 2014, vol. 228 (1), pp. 24–6. doi: 10.1159/000354652
 19. Deen K., Burdon-Jones D. Imiquimod in the treatment of penile intraepithelial neoplasia: An update, *Australas J Dermatol*, 2017, vol. 58 (2), pp. 86–92. doi: 10.1111/ajd.12466
 20. Maisch T. Resistance in antimicrobial photodynamic inactivation of bacteria, *Photochem. Photobiol. Sci.*, 2015, vol. 14, pp. 1518–1526.
 21. Wiehe A., O'Brien J.M., Senge M.O. Trends and targets in antiviral phototherapy, *Photochemical & Photobiological Sciences*, 2019. doi:10.1039/c9pp00211a
 22. Shishkova N., Kuznetsova O., Berezov T. Photodynamic Therapy for Gynecological Diseases and Breast Cancer, *Cancer Biol Med*, 2012, vol. 9 (1), pp. 9–17. doi: 10.3969/j.issn.2095-3941.2012.01.002
 23. Dąbrowski J.M., Arnaut L.G. Photodynamic therapy (PDT) of cancer: from local to systemic treatment, *Photochem. Photobiol. Sci.*, 2015, vol. 14, pp. 1765–1780.
 24. Kwitniewski M., Juzeniene A., Glosnicka R., Moan J. Immunotherapy: a way to improve the therapeutic outcome of photodynamic therapy?, *Photochem. Photobiol. Sci.*, 2008, vol. 8, pp. 1011–1017.
 25. Castano A.P., Mroz P., Hamblin M.R. Photodynamic therapy and anti-tumour immunity, *Nat. Rev. Cancer*, 2006, vol. 6, pp. 535–545.
 26. Ogilby P.R. Singlet oxygen: there is indeed something new under the sun, *Chem. Soc. Rev.*, 2010, vol. 39, pp. 3181–3209.
 27. Kanofsky J.R. Measurement of Singlet-Oxygen In Vivo: Progress and Pitfalls, *Photochem. Photobiol.*, 2011, vol. 87, pp. 14–17.
 28. Jarvi M.T., Niedre M.J., Patterson M.S., Wilson B.C. The Influence of Oxygen Depletion and Photosensitizer Triplet-state Dynamics During Photodynamic Therapy on Accurate Singlet Oxygen Luminescence Monitoring and Analysis of Treatment Dose Response, *Photochem. Photobiol.*, 2011, vol. 87, pp. 223–234.
 29. Via L.D., Magno S.M. Photochemotherapy in the Treatment of Cancer, *Curr. Med. Chem.*, 2001, vol. 8, pp. 1405–1418.
 30. Sobotta L., Skupin-Mrugalska P., Mielcarek J., Goslinski T., Balzarini J. Photosensitizers Mediated Photodynamic Inactivation Against Virus Particles, *Mini-Rev. Med. Chem.*, 2015, vol. 15, pp. 503–521.
 31. Wainwright M. Photoinactivation of viruses, *Photochem. Photobiol. Sci.*, 2004, vol. 3, pp. 406–411.
 32. Maranda E.L., Nguyen A.H., Lim V.M., Shah V.V., Jimenez J.J. Erythroplasia of Queyrat treated by laser and light modalities: a systematic review, *Lasers in Medical Science*, 2016, vol. 31 (9), pp. 1971–1976. doi:10.1007/s10103-016-2005-9
 33. Paoli J., Bratel A., Löwhagen G., Stenquist B., Forslund O., Wennberg A. Penile Intraepithelial Neoplasia: Results of Photodynamic Therapy, *Acta Dermato-Venereologica*, 2006, vol. 86 (5), pp. 418–421. doi:10.2340/00015555-0130
 34. Filonenko E.V., Kaprin A.D., Alekseev B.YA., Urlova A.N. Clinical observation of successful photodynamic therapy of a patient with erythroplasia of Queyrat. *Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika*, 2014, vol. 3, no. 2, pp. 28–30. (in Russian)
 35. Varma S., Holt P.J.A., Anstey A.V. Erythroplasia of Queyrat treated by topical aminolaevulinic acid photodynamic therapy: a cautionary tale, *British Journal of Dermatology*, 2000, vol. 142 (4), pp. 825–826. doi:10.1046/j.1365-2133.2000.03441.x
 36. Jia Q.N., Nguyen G.H., Fang K., Jin H.Z., Zeng Y.P. Development of squamous cell carcinoma from erythroplasia of Queyrat following photodynamic therapy, *Eur J Dermatol*, 2018, vol. 28 (3), pp. 405–406. doi: 10.1684/ejd.2018.3272
 37. Lee M.R., Ryman W. Erythroplasia of Queyrat treated with topical methyl aminolevulinic acid photodynamic therapy, *Australasian Journal of Dermatology*, 2005, vol. 46 (3), pp. 196–198. doi:10.1111/j.1440-0960.2005.00179.x
 38. Calzavara-Pinton P.G., Rossi M.T., Sala R., The Italian Group for Photodynamic Therapy. A retrospective analysis of real-life

- practice of off-label photodynamic therapy using methyl aminolevulinate (MAL-PDT) in 20 Italian dermatology departments. Part 2: Oncologic and infectious indications//*Photochemical & Photobiological Sciences*. –2013.– Vol. 12 (1).– P. 158–65. doi:10.1039/c2pp25125f
39. Fai D., Romano I., Cassano N., Vena G.A. Methyl-aminolevulinate photodynamic therapy for the treatment of erythroplasia of Queyrat in 23 patients//*Journal of Dermatological Treatment*.– 2013.– Vol. 23 (5).– P. 330–332. doi:10.3109/09546634.2011.577405
40. Skroza N., La Viola G., Pampena R., et al. Erythroplasia of Queyrat treated with methyl aminolevulinate-photodynamic therapy (MAL-PDT): case report and review of the literature//*G Ital Dermatol Venereol*.– 2016.
41. Wang X.-L., Wang H.-W., Guo M.-X., Xu S.-Z. Treatment of skin cancer and pre-cancer using topical ALA-PDT – A single hospital experience//*Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*.– 2008.– Vol. 5 (2).– P. 127–133. doi:10.1016/j.pdpdt.2008.05.003
42. Feldmeyer L., Krausz-Enderlin V., Töndury B., et al. Methylaminolaevulinic Acid Photodynamic Therapy in the Treatment of Erythroplasia of Queyrat//*Dermatology*.– 2011.– Vol. 223 (1).– P. 52–56. doi:10.1159/000330328
43. Park J.-Y., Kim S.J., Kim Y.C. Erythroplasia of Queyrat refractory to photodynamic therapy//*Clinical and Experimental Dermatology*.– 2012.– Vol. 37 (7).– P. 795–797. doi:10.1111/j.1365-2230.2012.04361.x
44. Василевская Е. А., Варданян К. Л., Дзыбова Э. М. Опыт применения фотодинамической терапии с метиламинолевулиновой кислотой при эритроплазии Кейра//*Клиническая дерматология и венерология*.– 2015.– № 5.– С. 98–103.
- practice of off-label photodynamic therapy using methyl aminolevulinate (MAL-PDT) in 20 Italian dermatology departments. Part 2: Oncologic and infectious indications, *Photochemical & Photobiological Sciences*, 2013, vol. 12 (1), pp. 158–65. doi:10.1039/c2pp25125f
39. Fai D., Romano I., Cassano N., Vena G.A. Methyl-aminolevulinate photodynamic therapy for the treatment of erythroplasia of Queyrat in 23 patients, *Journal of Dermatological Treatment*, 2013, vol. 23 (5), pp. 330–332. doi:10.3109/09546634.2011.577405
40. Skroza N., La Viola G., Pampena R., Proietti I., Bernardini N., Tolino E., Annetta A., Zuber S., Balduzzi V., Potenza C. Erythroplasia of Queyrat treated with methyl aminolevulinate-photodynamic therapy (MAL-PDT): case report and review of the literature, *G Ital Dermatol Venereol*, 2016.
41. Wang X.-L., Wang H.-W., Guo M.-X., Xu S.-Z. Treatment of skin cancer and pre-cancer using topical ALA-PDT – A single hospital experience, *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 2008, vol. 5 (2), pp. 127–133. doi:10.1016/j.pdpdt.2008.05.003
42. Feldmeyer L., Krausz-Enderlin V., Töndury B., Hafner J., French L.E., Hofbauer G.F.L. Methylaminolaevulinic Acid Photodynamic Therapy in the Treatment of Erythroplasia of Queyrat, *Dermatology*, 2011, vol. 223 (1), pp. 52–56. doi:10.1159/000330328
43. Park J.-Y., Kim S.J., Kim Y.C. Erythroplasia of Queyrat refractory to photodynamic therapy, *Clinical and Experimental Dermatology*, 2012, vol. 37 (7), pp. 795–797. doi:10.1111/j.1365-2230.2012.04361.x
44. Vasilevskaya E.A., Vardanyan K.L., Dzybova E.M. The experience of using photodynamic therapy with methylaminolevulinic acid in erythroplasia of Queyrat, *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*, 2015, no. 5, pp. 98–103. (in Russian)

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ РАКЕ ПОЛОВОГО ЧЛЕНА

Д.М. Ягудаев¹, Г.П. Генс², З.А. Кадыров¹, А.В. Тихоненко², Н.А. Калягина³

¹Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

²Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия

³Институт общей физики им. А.М. Прохорова РАН, Москва, Россия

Резюме

В данной статье представлено клиническое наблюдение за пациентом, имеющим диагноз: рак полового члена cT1N0M0, которому было проведено 2 курса фотодинамической терапии (ФДТ) с использованием фотодитазина и диодного лазера «АТКУС-2». Фотодитазин в дозе 1 мг/кг массы тела вводили пациенту за 2 ч до начала сеанса ФДТ. Параметры облучения: длина волны излучения 662 нм, плотность мощности 200 мВт/см², плотность энергии облучения 250 Дж/см². В представленном клиническом наблюдении нами продемонстрировано, что ФДТ является эффективным и безопасным методом лечения у пациентов с неинвазивным раком полового члена. Использование ФДТ позволило сохранить физиологическое мочеиспускание, половую функцию и достичь хорошего косметического эффекта.

Ключевые слова: рак полового члена, фотодинамическая терапия, фотодитазин.

Для цитирования: Ягудаев Д.М., Генс Г.П., Кадыров З.А., Тихоненко А.В., Калягина Н.А. Фотодинамическая терапия при раке полового члена // *Biomedical Photonics*. – 2020. – Т. 9, № 1. – С. 42–46. doi: 10.24931/2413-9432-2020-9-1-42-46

Контакты: Тихоненко А.В., e-mail: aptem_6007@mail.ru

PHOTODYNAMIC THERAPY OF PENILE CANCER

Yagudaev D.M.¹, Gens G.P.², Kadyrov Z.A.¹, Tikhonenko A.V.², Kalyagina N.A.³

¹Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

²Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

³Prokhorov General Physics Institute of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

Abstract

In this article we submit the case report of a patient with cT1N0M0 penile cancer diagnosis. The patient underwent two courses of photodynamic therapy (PDT) using Fotoditazin photosensitizer (PS) and ATKUS-2 diode laser. The PS was administered at a dose of 1 mg/kg of body weight 2 hours prior to the PDT session. The irradiation parameters were: 662 nm laser wavelength, 200 mW/cm² power density and 250 J/cm² energy density. In the presented clinical observation, we demonstrated that PDT is an effective and safe treatment method in patients with non-invasive penile cancer. The use of photodynamic therapy allowed preserving the physiological urination, sexual function and achieving a good cosmetic effect.

Keywords: penile cancer, photodynamic therapy, fotoditazin.

For citations: Yagudaev D.M., Gens G.P., Kadyrov Z.A., Tikhonenko A.V., Kalyagina N.A. Photodynamic therapy of penile cancer, *Biomedical Photonics*, 2020, vol. 9, no. 1, pp. 42–46. (in Russian) doi: 10.24931/2413-9432-2020-9-1-42-46

Contacts: Tikhonenko A.V., e-mail: aptem_6007@mail.ru

Рак полового члена (РПЧ) является редким, но агрессивным злокачественным новообразованием. В 2017 г. в России диагноз РПЧ был поставлен в 667 случаях, что составило всего 0,24% от числа всех впервые установленных злокачественных новообра-

зований у мужчин. При этом за последнее десятилетие заболеваемость РПЧ выросла более чем на 50%, особенно в возрастной группе после 55 лет. При отсутствии специфического лечения 5-летняя выживаемость при РПЧ составляет 2,6% [1, 2].

РПЧ в 95% случаев представляет собой плоскоклеточный рак [3]. Основными предрасполагающими факторами РПЧ являются наличие фимоза с хроническим воспалением (до 60% случаев) и вируса папилломы человека 16 и 18 типов (до 50% случаев) [4–6].

При проведении адекватного лечения 5-летняя выживаемость больных составляет до 100% при I стадии заболевания и до 88% – при II стадии [7]. На данных этапах возможно применение органосохраняющих операций, позволяющих сохранить пациентам сексуальную функцию и естественное мочеиспускание.

В настоящее время вопрос о наиболее предпочтительном методе лечения РПЧ так и не решен в связи с низкой распространенностью данного заболевания. В литературе имеются противоречивые данные о безрецидивной 5-летней выживаемости у пациентов после органосохраняющих и органуносящих операций при РПЧ, однако анализ результатов большинства исследований свидетельствует о вероятности местного рецидива в 50–55% наблюдений при условии сохранения полового члена [8–10]. Тем не менее, проведение органосохраняющих операций является наиболее предпочтительным, так как пенэктомия сопряжена с физическим и психологическим дискомфортом для пациента. При этом стоит отметить, что возникновение рецидивов при их своевременной диагностике и лечении не оказывает отрицательного влияния на выживаемость пациентов [10, 11].

Согласно действующим клиническим рекомендациям, выбор тактики лечения злокачественных заболеваний базируется на основании локализации, размерах и типе роста первичной опухоли, категорий T, N, M и степени анаплазии G [1].

Одним из перспективных методов лечения ряда онкологических и неонкологических заболеваний является фотодинамическая терапия (ФДТ). ФДТ – технология, основанная на фотохимической реакции, развивающейся в результате взаимодействия лазерного излучения и фотосенсибилизатора, накопившегося в патологических тканях.

В настоящее время ФДТ эффективно применяют для терапии таких урологических заболеваний, как РПЧ, рак мочевого пузыря, доброкачественная гиперплазия предстательной железы и т.д. Так же ФДТ используют в комплексном лечении гнойных ран мошонки и вирусассоциированных заболеваний полового члена [12].

Данные экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что основными факторами разрушения опухолей при ФДТ являются следующие компоненты: повреждение и гибель опухолевых клеток, разрушение микроциркуляторного русла «ложа» опухоли, воспалительная реакция и иммунный ответ организма [13].

В апреле 2019 г. в ЦКБ № 2 им. Н. А. Семашко был госпитализирован пациент К. 42 лет с направительным диагнозом: рак полового члена.

В анамнезе пациент на протяжении нескольких лет отмечал у себя наличие незначительного рубцового сужения крайней плоти. В феврале 2018 г. впервые отметил появление покраснения головки полового члена, с чем обратился к урологу по месту жительства, где был поставлен диагноз баланопостит и назначена консервативная терапия. Пациент соблюдал предписанное лечение, однако оно оказалось не эффективным.

В начале 2019 г. пациент отметил прогрессирующее заболевание в виде появления объемного образования на головке полового члена и крайней плоти. Повторно консультирован урологом. С направительным диагнозом «рак полового члена» был госпитализирован в ЦКБ № 2 им. Н. А. Семашко.

При поступлении местный статус: рубцовое сужение крайней плоти, на головке, ближе к венечной борозде; определялись два образования до 15 мм в диаметре ярко красного цвета с экзофитным компонентом до 5 мм, с частичным переходом на внутренний листок крайней плоти; инфильтрации спонгиозного тела не наблюдалось, уретра интактна, паховые лимфоузлы не изменены (рис. 1).

Выполнена биопсия новообразования, результат гистологического исследования: фрагмент слизистой с ростом умеренно дифференцированного плоскоклеточного рака с тенденцией к орогованию. При комплексном обследовании, включавшем МРТ органов малого таза, КТ органов брюшной полости и грудной клетки, данных за поражение регионарных лимфатических узлов и наличие отдаленных метастазов у пациента не обнаружено.

Учитывая стадию заболевания и отсутствие признаков опухолевой диссеминации, онкологическим консилиумом было принято решение прибегнуть к комбинированному органосохраняющему лечению: ФДТ полового члена с последующим выполнением циркумцизии.

Пациенту была проведена ФДТ с применением фотодитазина (ООО «БЕТА-ГРАНД», Россия, регистрационное удостоверение №ЛС 001246 от 18.05.2012) и диодного лазера «АТКУС-2» (АО «Полупроводниковые приборы», Россия). Фотодитазин в дозе 1 мг/кг массы тела вводили пациенту за 2 ч до начала облучения. Во время манипуляции на очаг воздействовали лазерным излучением с длиной волны 662 нм, плотностью мощности 200 мВт/см² и плотностью энергии облучения 250 Дж/см².

Учитывая наличие двух образований, сеанс проводился по полипозиционной методике. На втором этапе комбинированного лечения пациенту выполнена циркумцизия. Операционный материал отправлен



Рис. 1. Клиническая картина до операции
Fig. 1. Clinical picture before the operation



Рис. 2. Клиническая картина после операции
Fig. 3. Clinical picture after the operation



Рис. 3. Клиническая картина, 1-е сутки после операции
Fig. 3. Clinical picture, 1 day after the operation



Рис. 4. Клиническая картина, 25-е сутки после операции
Fig. 4. Clinical picture, 25 days after the operation



Рис. 5. Клиническая картина, контроль через 2 мес
Fig. 5. Clinical picture, control after 2 months



Рис. 6. Клиническая картина, контроль через 1 мес после
2-го курса ФДТ
Fig. 6. Clinical picture, control 1 month after the second PDT course

на морфологическое исследование. Гистологическое заключение: ткани с ростом умеренно дифференцированного плоскоклеточного рака с тенденцией к ороговеанию, инвазия в подэпителиальную основу до 1 мм, негативный хирургический край.

Непосредственный эффект от применения данной методики был отмечен после проведения ФДТ:

начала образовываться демаркационная линия, возник геморрагический некроз пораженных тканей (рис. 2).

На следующий день после операции четко визуализировалась демаркационная линия. Образовался струп на правой половине головки полового члена (рис. 3).

Послеоперационный период протекал гладко. При контрольном осмотре через 1 мес у пациента отмечалось хорошее заживление послеоперационного дефекта справа (рис. 4). Проведено контрольное цитологическое исследование из зоны наихудшего заживления. Заключение: клетки плоского эпителия с признаками воспаления.

При контрольном обследовании через 2 мес у пациента отмечено полное заживление области операции без видимых косметических дефектов. Однако слева на головке полового члена отмечен измененный участок размером 5 мм в диаметре (рис. 5). Для исключения продолженного роста опухоли выполнено цитологическое исследование. Данных за наличие опухолевых клеток получено не было. Клиническая ситуация была обсуждена на онкологическом консилиуме. Учитывая клиническую картину и высокую агрессивность РПЧ, было принято решение о проведении повторного курса ФДТ.

Пациенту был проведен повторный курс ФДТ по вышеописанной методике. При контрольном обследовании через 1 мес после повторного курса у пациента подтверждена полная регрессия новообразования с отсутствием косметических дефектов (рис. 6).

В представленном клиническом наблюдении нами продемонстрировано, что ФДТ является эффективным и безопасным методом лечения у пациентов с неинвазивным РПЧ. Данный метод не несет в себе серьезных операционных рисков.

Использование ФДТ позволило сохранить физиологическое мочеиспускание, половую функцию и достичь хорошего косметического эффекта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации. Рак полового члена/Министерство здравоохранения Российской Федерации – 2017. – 23 с.
2. Аль-Шукри С.Х., Корнеев И.А., Гиоргобиани Т.Г. и др. Рак полового члена//Урологические ведомости. – 2013. – Т. 3, № 1. – С. 28–32.
3. Матвеев Б.П., Матвеев В.Б., Халафьян Э.А., Волкова М.И. Регионарные метастазы при раке полового члена: какова оптимальная тактика лечения?//Урология. – 2004. – № 4. – С. 19–23.
4. Bleeker M. C., Heideman D. A., Snijders P. J. et al. Penile cancer: epidemiology, pathogenesis and prevention. prevention//World J. Urol. – 2009. – Vol. 27, No. 2. – P. 141–150.
5. Maden C., Sherman K. J., Beckmann A. M. et al. History of circumcision, medical conditions, and sexual activity and risk of penile cancer//J. Nat. Canc. Inst. – 1993. – Vol. 85, No. 1. – P. 19–24.

REFERENCES

1. *Klinicheskie rekomendacii. Rak polovogo chlena.* Ministerstvo zdravooxraneniya Rossijskoj Federatsii [Clinical recommendations. Penile cancer. Ministry of Health of the Russian Federation]. 2017. 23 p. (in Russ.)
2. Al'-Shukri S. H., Korneev I. A., Giorgobiani T. G., Ageev M. N., Batmaev D. B. Penile cancer, *Urologicheskie vedomosti*, 2013, vol. 3, no. 1, pp. 28–32. (in Russ.)
3. Matveev B. P., Matveev V. B., Halaf'yan E. A., Volkova M. I. Regional metastases in penile cancer: what is the optimal treatment tactic?, *Urologiya*, 2004, no. 4, pp. 19–23. (in Russ.)
4. Bleeker M. C., Heideman D. A., Snijders P. J., Horenblas S., Dillner J., Meijer C. J. Penile cancer: epidemiology, pathogenesis and prevention. Prevention, *World J. Urol.*, 2009, vol. 27, no. 2, pp. 141–150.
5. Maden C., Sherman K. J., Beckmann A. M., Hislop T. G., Teh C. Z., Ashley R. L., Daling J. R. History of circumcision, medical condi-

6. Халафьян Э. А., Волкова М. И., Гурарий Л. Л. и др. Факторы прогноза при раке полового члена//Онкоурология. – 2005. – № 3. – С. 55–60.
7. Mobilio G., Ficarra V. Genital treatment of penile carcinoma//Curr. Opin. Urol. – 2001. – Vol. 11. – P. 299–304
8. Soria J.C., Fizazi K., Piron D., et al. Squamous cell carcinoma of the penis: multivariate analysis prognosticfactors and natural history in monocentric study with aconservative policy//Ann. Oncol. – 1997. – Vol. 8. – P. 1089–1098.
9. Харченко В. П., Каприн А. Д., Титова В. А. и др. Лучевая диагностика и комплексное лечение рака полового члена//Вопросы онкологии. – 2006. – Т. 52, № 3. – С. 315–321.
10. Gotsadze D., Matveev B., Zak B., Mamaladze V. Is conservative-organ-sparing treatment of penile carcinoma justified?//Europ. Urol. – 2000. – Vol. 38. – P. 306–312.
11. Koch M.O., Smith J.A.Jr. Local recurrence of squamous cell carcinoma of the penis//Urol. Clin. North Amer. – 1994. – Vol. 21 (4). – P. 739–743
12. Ягудаев Д. М., Енгай В. А., Алферов А. С. и др. Фотодинамическая терапия как органосохраняющий метод лечения рака полового члена//Лазерная медицина. – 2015. – Т. 19, № 1. – С. 37–39.
13. Oleinick N.L., Morris L., Varnes M.E. The peripheral benzodiazepine receptor in photodynamic therapy with the phthalocyanine photosensitizer Pc4//J. Photochem. and Photobiol. – 2002. – Vol. 75 (6). – P. 652–661.
6. Halaf'yan E. A., Volkova M. I., Gurariy L. L., Zaharova T. I., Romanov V. A. Penile cancer prediction factors, *Onkourologiya*, 2005, no. 3, pp. 55–60. (in Russ.)
7. Mobilio G., Ficarra V. Genital treatment of penile carcinoma, *Curr. Opin. Urol.*, 2001, vol. 11, pp. 299–304
8. Soria J.C., Fizazi K., Piron D., Kramar A., Gerbaulet A., Haie-Meder C., Perrin J.L., Court B., Wibault P., Théodore C. Squamous cell carcinoma of the penis: multivariate analysis prognosticfactors and natural history in monocentric study with aconservative policy, *Ann. Oncol.*, 1997, vol. 8, pp. 1089–1098.
9. Harchenko V.P., Kaprin A.D., Titova V.A., Pan'shin G.A., Milenin K.N. Radiation diagnosis and complex treatment of penile cancer, *Voprosy onkologii*, 2006, vol. 52, no. 3, pp. 315–321. (in Russ.)
10. Gotsadze D., Matveev B., Zak B., Mamaladze V. Is conservativeorgan-sparing treatment of penile carcinoma justified?, *Europ. Urol.*, 2000, Vol. 38, pp. 306–312.
11. Koch M.O., Smith J.A.Jr. Local recurrence of squamous cell carcinoma of the penis, *Urol. Clin. North Amer.*, 1994, vol. 21 (4), pp. 739–743
12. Yagudaev D.M., Engay V.A., Alferov A.S., Ayvazyan D.R., Purtskhvanidze V.A. Radiation diagnosis and complex treatment of penile cancer, *Lazernaya meditsina*, 2015, vol. 19, no. 1, pp. 37–39. (in Russ.)
13. Oleinick N.L., Morris L., Varnes M.E. The peripheral benzodiazepine receptor in photodynamic therapy with the phthalocyanine photosensitizer Pc4, *J. Photochem. and Photobiol.*, 2002, vol. 75 (6), pp. 652–661.

ТРЕБОВАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ СТАТЕЙ

Настоящие правила разработаны в соответствии с «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», которые разработаны Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors).

Представленные в работе данные должны быть оригинальными. Не допускается направление в Редакцию работ, которые уже напечатаны или посланы для публикации в другие редакции. Ответственность за предоставление материалов, полностью или частично опубликованных в другом печатном издании, несет Автор. Все направленные в Редакцию Журнала рукописи проходят проверку системой «Антиплагиат», в соответствии с требованиями Журнала оригинальность статьи должна быть не менее 70%.

Статьи в Редакцию Журнала подают через форму на сайте Журнала www.pdt-journal.com. Для этого Автору, ответственному за контакты с Редакцией, необходимо пройти процедуру регистрации, после чего появляется техническая возможность направить статью в Редакцию через специальную форму. Формат загружаемого файла doc. или docx.

Метаданные необходимо дополнительно внести в отдельную электронную форму.

Дополнительно отдельными файлами просим загрузить рисунки (в том числе графики), используемые в статье, в формате tiff, eps, cdr. с коэффициентом сжатия не менее 8 с разрешением 300 dpi при размере не менее 6 x 9 см, jpg. или jpeg.

Текст статьи набирается в текстовом редакторе (Microsoft Word) кеглем 12 пунктов через 1,5 интервала, желательно шрифтом Times New Roman Cyr, перенос слов не делается. Размеры полей: верхнее и нижнее – 20 мм, левое – 30 мм, правое – 20 мм. Абзацный отступ – 10 мм.

Рекомендуемый объем статьи, включая таблицы и литературу – в пределах 12–15 страниц формата А4. Все страницы должны быть пронумерованы (нумерация страниц начинается с титульной).

Оригинальные статьи согласно общепринятым международным правилам должны содержать следующие разделы: титульная страница, вступление, материалы и методы (можно по отдельности), результаты, обсуждение, заключение, литература.

Титульная страница должна содержать:

- название статьи (выравнивание по центру, заглавные буквы);
- инициалы и фамилию каждого автора (выравнивание по центру);

- названия организаций, в которых работают авторы (если автор работает и выполнял исследования в нескольких организациях, желательно указывать названия всех организаций), города и страны (выравнивание по центру, названия организаций должны быть даны в соответствии с данными портала e-library, в случае нескольких организаций перед названием каждой указывается порядковый номер в формате верхнего индекса и после фамилии каждого автора также верхним индексом обозначается его принадлежность к определенной организации или организациям);
- резюме статьи в неструктурированном виде (без выделения отдельных разделов) объемом 150–200 слов;
- ключевые слова (5–10 слов);
- контактную информацию для общения читателей с ответственным автором для публикации в свободном доступе (e-mail);
- ссылку на статью для цитирования.

На английском языке необходимо продублировать: фамилию и инициалы автора(ов), название статьи, аннотацию, ключевые слова.

В тексте следует использовать только общепринятые сокращения (аббревиатуры). Не следует применять сокращения в названии статьи. Полный термин, вместо которого вводится сокращение, следует расшифровывать при первом упоминании его в тексте (не требуют расшифровки стандартные единицы измерения и символы).

При представлении результатов статистического анализа данных обязательным является указание использованного программного пакета и его версии, названий использованных статистических методов, приведение описательной статистики и точных уровней значимости при проверке статистических гипотез. Для основных результатов исследования рекомендуется рассчитывать доверительные интервалы.

Единицы измерения физических величин, гематологические, биохимические и другие показатели величин, применяемые в медицине, должны представляться в единицах метрической системы (Международной системы единиц – СИ). При названии различных соединений необходимо использовать терминологию ИЮПАК.

Таблицы, рисунки и текст должны дополнять друг друга, а не дублировать.

Используемый в статье иллюстративный материал (фотографии, рисунки, чертежи, диаграммы) должен быть контрастным, рисунки – четкими. На микрофо-

тографиях необходимо указать метод окраски, увеличение. Все подписи, используемые в схемах, графиках и т.д., а также названия рисунков должны быть продублированы на английском языке через “/”.

Таблицы и рисунки нумеруются в соответствии с порядком их цитирования в тексте. Каждая таблица должна иметь краткое название и иметь ссылки в тексте. Заголовки граф должны точно соответствовать их содержанию. Использованные в таблице сокращения подлежат расшифровке в конце таблицы.

Библиография должна быть приведена в конце статьи и оформлена в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5–2008, в самом же тексте следует указывать только номер ссылки в квадратных скобках цифрами. Ссылки нумеруются в порядке цитирования. В список литературы не включают неопубликованные работы. Не допускаются ссылки на диссертации, тезисы, сборники конференций и авторефераты диссертаций.

За точность библиографии несет ответственность Автор.

Пример оформления списка литературы:

1. Миронов А.Ф. Фотодинамическая терапия – новый эффективный метод диагностики и лечения злокачественных опухолей // Соросовский образовательный журнал. – 1996. – № 8. – С. 32–40.
2. Кармакова Т.А., Филоненко Е.В., Феофанов А.В. и соавт. Динамика накопления и распределение АЛК-индуцированного протопорфирина IX в ткани базальноклеточного рака // Российский биотерапевтический журнал. – 2006. – Т. 5, № 1. – С. 26.
3. Фут К. Свободные радикалы в биологии // пер. с англ. – М.: Мир, 1979. – Т. 2. – С. 96 – 150.
4. Castano A.P. et al. Mechanisms in photodynamic therapy: part one – photosensitizers, photochemistry and cellular localization // Photodiag. Photodynam. Ther. – 2004. – Vol. 1. – P. 279–293.

Все статьи, поступающие в редакцию, проходят многоступенчатое рецензирование, замечания

рецензентов направляются Автору без указания имен рецензентов. После получения рецензий и ответов Автору редколлегия принимает решение о публикации (или отклонении) статьи.

Редакция оставляет за собой право отклонить статью с направлением автору мотивированного отказа в письменной форме. Очередность публикации статей устанавливается в соответствии с редакционным планом издания журнала.

Редакция журнала оставляет за собой право сокращать и редактировать материалы статьи. Небольшие исправления стилистического, номенклатурного или формального характера вносятся в статью без согласования с автором. Если статья перерабатывалась автором в процессе подготовки к публикации, датой поступления считается день поступления окончательного текста.

Публикация статей в журнале бесплатная.

Подавая статью в Редакцию Журнала, Автор подтверждает, что Редакции передается бессрочное право на оформление, издание, передачу Журнала с опубликованным материалом Автора для целей реферирования статей из него в любых Базах данных, распространение Журнала/авторских материалов в печатных и электронных изданиях, включая размещение на выбранных либо созданных Редакцией сайтах в сети Интернет, в целях доступа к публикации любого заинтересованного лица из любого места и в любое время, перевод статьи на любые языки, издание оригинала и переводов в любом виде и распространение по территории всего мира, в том числе по подписке. Автор гарантирует, что статья является оригинальным произведением и использование Редакцией предоставленного им авторского материала не нарушит прав третьих лиц.

Примечание. Представление статьи для публикации в журнале подразумевает согласие Автора(ов) с опубликованными правилами.



Levulon

Гель 12% 5-АЛК

Применение:

- в дерматологии
- при косметических дефектах кожи

ИНСТИТУТ БИОМЕДИЦИНСКОЙ ФАРМАЦЕВТИКИ

125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 14/1, стр. 1, помещение I
тел.: +7 (915) 487-87-72, e-mail: ibmph@mail.ru



ФОТОДИТАЗИН®

[fotoditazin]

ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОР ХЛОРИНОВОГО РЯДА



«ФОТОДИТАЗИН®» гель — РУ № ФСР 2012/13043 от 03.02.2012 г.

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

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

- | | |
|------------------------|-----------------------------|
| ✓ дерматология | ✓ офтальмология |
| ✓ гинекология | ✓ травматология и ортопедия |
| ✓ урология | ✓ комбустиология |
| ✓ торакальная хирургия | ✓ гнойная хирургия |
| ✓ стоматология | ✓ ангиология |
| ✓ нейрохирургия | |

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“»

 www.fotoditazin.com
www.фотодитазин.рф

ООО «ВЕТА-ГРАНД»

123056, г. Москва, ул. Красина, д. 27, стр. 2
Тел.: +7 (499) 253-61-81, +7 (499) 250-40-00
E-mail: fotoditazin@mail.ru

