

ISSN 2413-9432

BIOMEDICAL PHOTONICS

Том 9, № 2, 2020

В НОМЕРЕ:

Исследование пенетрационной способности адгезивных систем на временных зубах методом конфокальной микроскопии

Узкополосная фототерапия и препарат натриевой соли синтетического дипептида гамма-D-глутамил-D-триптофана в качестве комбинированного метода лечения псориаза: комплексная и сравнительная оценка

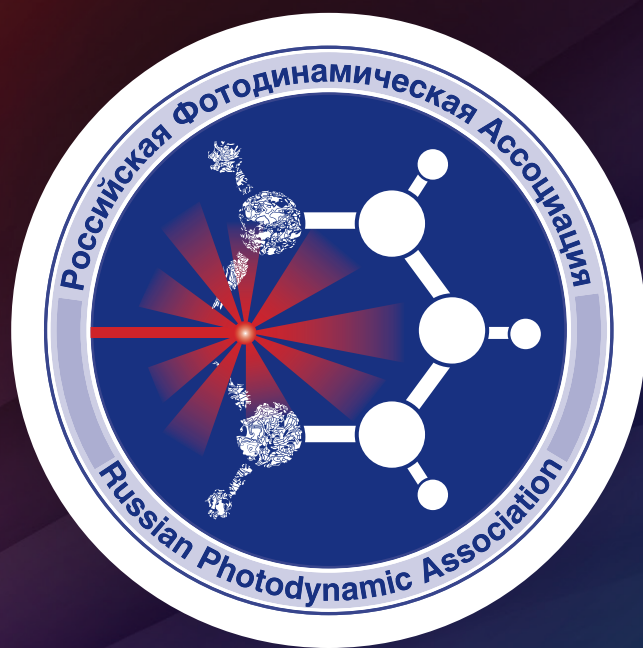
Фотодинамическая терапия рака большого дуоденального сосочка и внепеченочных желчных протоков

Транспупиллярная термотерапия меланомы сосудистой оболочки глаза

Статистические показатели работы врачей-гастроэнтерологов в РФ в 2013–2017 гг.

BMP

Российская Фотодинамическая Ассоциация



www.pdt-association.com

BIOMEDICAL PHOTONICS

BIOMEDICAL PHOTONICS –

научно-практический, рецензируемый, мульти-дисциплинарный 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)

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

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

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

BIOMEDICAL PHOTONICS –

research and practice, peer-reviewed, multidisciplinary journal.

The journal is issued 4 times per year.

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

The 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 Krenova 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

Исследование пенетрационной способности адгезивных систем на временных зубах методом конфокальной микроскопии

А.А. Мамедов, В.Б. Лощенов, Н.С. Морозова, А.В. Рябова, К.О. Иванникова, Н.А. Орлова 4

Узкополосная фототерапия и препарат натриевой соли синтетического дипептида гамма-D-глутамил-D-триптофана в качестве комбинированного метода лечения псориаза: комплексная и сравнительная оценка

Ю.А. Новиков, В.А. Охлопков, Д.С. Трошина, С.И. Мозговой, Е.И. Полещук, О.В. Правдина 10

Фотодинамическая терапия рака большого дуоденального сосочка и внепечёночных желчных протоков

Е.Ф. Странадко, А.В. Баранов, В.А. Дуванский, А.И. Лобаков, В.А. Морохотов, М.В. Рябов 18

Транспупиллярная термотерапия меланомы сосудистой оболочки глаза

Л.В. Наumenко 29

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Статистические показатели работы врачей-гастроэнтерологов в РФ в 2013–2017 гг.

Н.Е. Гурьянова, О.И. Сачек, М.А. Иванова 36

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Лечебный патоморфоз в тканях злокачественной глиомы после фотодинамической терапии с хлорином е6 (сообщение о двух клинических случаях)

А.Ю. Рында, Д.М. Ростовцев, В.Е. Олюшин, Ю.М. Забродская 45

ORIGINAL ARTICLES

Study of penetration ability of adhesive systems on temporary teeth by confocal microscopy

Mamedov A.A., Loschenov V.B., Morozova N.S., Ryabova A.V., Ivannikova K.O., Orlova N.A. 4

Narrow-band phototherapy and sodium salt of the synthetic diamide gamma-D-glutamyl-D-tryptophan as a combined method of psoriasis treatment: comprehensive and comparative evaluation

Novikov Y.A., Okhlopkov V.A., Troshina D.S., Mozgovoy S.I., Poleschuk E.I., Pravdina O.V. 10

Photodynamic therapy of cancer of large duodenal papilla and extrahepatic bile ducts

Stranadko E.F., Baranov A.V., Duvansky V.A., Lobakov A.I., Morokhotov V.A., Riabov M.V. 18

Transpupillary thermotherapy of choroidal melanoma

Naumenko L.V. 29

HEALTHCARE MANAGEMENT

Statistics on the work of gastroenterologists in the Russian Federation in 2013–2017

Guryanova N.E., Sachek O.I., Ivanova M.A. 36

CASE REPORTS

Therapeutic pathomorphosis in malignant glioma tissues after photodynamic therapy with chlorin e6 (reports of two clinical cases)

Rynda A.Yu., Rostovtsev D.M., Olyushin V.E., Zabrodskaya Yu.M. 45

ИССЛЕДОВАНИЕ ПЕНЕТРАЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ АДГЕЗИВНЫХ СИСТЕМ НА ВРЕМЕННЫХ ЗУБАХ МЕТОДОМ КОНФОКАЛЬНОЙ МИКРОСКОПИИ

А.А. Мамедов¹, В.Б. Лощенов², Н.С. Морозова¹, А.В. Рябова², К.О. Иванникова¹,
Н.А. Орлова¹

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

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

Резюме

В работе представлены результаты исследования эффективности применения различных адгезивных систем (АС) при реставрации временных зубов композитными материалами. Для проведения исследования авторы использовали временные зубы, удаленные по ортодонтическим показаниям или утраченные вследствие физиологической смены. Из таких зубов были изготовлены образцы эмали с подлежащим дентином. В каждую из использованных АС был добавлен флуорохром (родамин В). Для большей практической значимости результатов были выбраны АС нескольких поколений: IV, V и VII. Далее в каждом образце отпрепарировали полость и провели адгезивную подготовку согласно инструкциям производителей соответствующих систем с последующей реставрацией композитным материалом. Затем для каждого образца изготавливали продольные шлифы с учетом полного попадания в область шлифа участков эмали и дентина, для которых проводили адгезивный протокол и реставрацию. Эффективность различных поколений определялась глубиной проникновения компонентов АС в дентинные трубочки. Для визуализации пенетрационной способности АС был использован метод флуоресцентной конфокальной микроскопии. По результатам исследования авторы делают вывод, что наибольшей эффективностью обладают АС IV и V поколения.

Ключевые слова: адгезивные системы, дентин, стоматология, детская стоматология, конфокальная микроскопия.

Для цитирования: Мамедов А.А., Лощенов В.Б., Морозова Н.С., Рябова А.В., Иванникова К.О., Орлова Н.А. Исследование пенетрационной способности адгезивных систем на временных зубах методом конфокальной микроскопии // Biomedical Photonics. – 2020. – Т. 9, № 2. – С. 4–9. doi: 10.24931/2413–9432–2020–9–2–4–9.

Контакты: Морозова Н.С., e-mail: kns74@bk.ru

STUDY OF PENETRATION ABILITY OF ADHESIVE SYSTEMS ON TEMPORARY TEETH BY CONFOCAL MICROSCOPY

Mamedov A.A.¹, Loschenov V.B.², Morozova N.S.¹, Ryabova A.V.², Ivannikova K.O.¹,
Orlova N.A.¹

¹Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

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

Abstract

In this work, the authors evaluate the effectiveness of various adhesive systems (AS) in the temporary teeth restoration with composite materials. For this study, the authors used temporary teeth extracted for orthodontic reasons or lost due to a physiological change. Enamel samples with dentin were made from these teeth. Rhodamine B fluorochrome was added to each of the adhesive systems used. For the greater practical significance of research results, adhesive systems of several generations (IV, V, and VII) were chosen. In each sample, a cavity was prepared, and adhesive preparation was carried out according to the AS manufacturer instructions, followed by restoration with a composite material. Then, longitudinal slits were made so that the areas of enamel and dentin for which an adhesive protocol and restoration were performed could be observed in their entirety. The effectiveness of various generations was determined by the depth of penetration of AS components into the dentinal tubules. Fluorescent confocal microscopy was used to visualize the penetration ability of AS. Based on the results of the study, the authors concluded that IV and V generations of AS are the most effective.

Keywords: adhesive systems, dentin, dentistry, pediatric dentistry, confocal microscopy.

For citations: Mamedov A.A., Loschenov V.B., Morozova N.S., Ryabova A.V., Ivannikova K.O., Orlova N.A. Study of penetration ability of adhesive systems on temporary teeth by confocal microscopy, *Biomedical Photonics*, 2020, vol. 9, no. 2, pp. 4–9. (in Russian) doi: 10.24931/2413–9432–2020–9–2–4–9.

Contacts: Morozova N.S., e-mail: kns74@bk.ru

Введение

В современной реставрационной стоматологии композитные материалы являются материалами выбора [1]. Их применение получило широчайшее распространение благодаря прочности и долговечности композитных материалов, а также простоте работы с ними.

Успех применения конкретной марки композитного материала напрямую зависит от силы его адгезии к твердым тканям зуба – эмали и дентину, поэтому только грамотно подобранная адгезивная система (АС) может гарантировать стабильность реставрации в долгосрочной перспективе [2, 3].

Процесс обработки эмали и дентина перед реставрацией условно можно разделить на три этапа: кондиционирование, прайминг и бондинг. На первом этапе на твердые ткани зуба наносится ортофосфорная или органическая кислота, которая декальцифицирует интер- и перитубулярный дентин, растворяет смазанный слой, образовавшийся при препарировании, и открывает дентинные каналы, что обеспечивает проникновение компонентов адгезивной системы в толщу дентина. Затем вносят праймер, имеющий в своем составе гидрофильные группы, обеспечивающие адгезию к дентину, и гидрофобные группы, связывающиеся с бондом. Бонд, также являясь компонентом адгезивной системы, наносят после праймера, что обеспечивает адгезию к композитному материалу, который используется для реставрации [4].

АС классифицируют на поколения. Системы I – III поколения в настоящее время не используются. АС IV поколения наиболее сложны в применении: все три этапа в них разделены, то есть кондиционер, праймер и бонд представляют собой отдельные флаконы. Дальнейшее эволюционирование АС привело к объединению нескольких этапов обработки в один. В АС V поколения этап протравливания эмали выделен отдельно, а прайминг и бондинг совмещены. В системах VI поколения отдельно не выделяется этап кондиционирования, такие системы являются самопротравливающимися, выпускаются в двух отдельных емкостях и требуют смешивания перед применением. VII поколение также представлено самопротравливающимися АС, однако в нем все этапы объединены в один [3]. Подобные адгезивы наиболее просты в использовании [5].

Полноценное осуществление всех трех этапов адгезивного протокола затруднительно в рутинной

практике детского врача-стоматолога [6]. Поэтому наиболее популярными являются самопротравливающиеся АС и системы, совмещающие праймер и бонд [7].

В последний год популярность стали набирать универсальные бондинговые системы. Адгезивный протокол для них вариативен: врач, в зависимости от клинической ситуации, сам решает проводить ли этап кондиционирования.

В данном исследовании авторы сравнивают пенетрационную способность нескольких представителей наиболее популярных АС, используя метод флуоресцентной конфокальной микроскопии.

Материалы и методы

В исследовании были использованы интактные временные жевательные зубы, удаленные по ортодонтическим показаниям или утраченные вследствие физиологической смены. Всеми родителями пациентов было подписано информированное добровольное согласие на использование временных зубов для проведения экспериментального исследования.

Из временных зубов было изготовлено 63 образца эмали с подлежащим дентином. Для исследования были выбраны шесть АС, наиболее используемых детскими стоматологами, две из которых являются универсальными. Адгезивный протокол для каждой выбранной системы был проведен в соответствии с инструкциями производителей.

В исследовании были использованы АС IV поколения (Bond A, 12 образцов), АС V поколения (Bond B, 10 образцов), АС V поколения (Bond C, 10 образцов), АС VII поколения (Bond D, 11 образцов), универсальная АС (Bond E, 10 образцов) и универсальная АС (Bond F, 10 образцов).

Дополнительные характеристики исследуемых АС приведены в табл. 1.

В качестве флуорохрома выбран родамин В, 0,01% массовый раствор которого был добавлен к бондинговым агентам перед их нанесением [8].

Распределение флуоресценции родамина В внутри тканей зуба исследовали при помощи лазерной сканирующей конфокальной микроскопии с использованием микроскопа LSM-710 (Carl Zeiss, Германия). Для получения изображений использовали объектив Plan-Apochromat с увеличением

x20 (апертура 0,8). Для исследования шлифы зубов помещали на покровные стекла толщиной 0,17 мм и наблюдали в плоскости распила. Для возбуждения автофлуоресценции тканей зуба использовали аргонный лазер с длиной волны 458 нм (LA-SOS, Германия), для возбуждения флуоресценции родамина В – DPSS лазер с длиной волны 561 нм (LASOS, Германия), детектировали автофлуоресценцию и флуоресценцию родамина В в диапазонах 465–555 нм и 570–650 нм, соответственно. Трехмерные флуоресцентные изображения были получены путем регистрации серии изображений с шагом 10 мкм вдоль оси Z с последующей реконструкцией трехмерного изображения при помощи программы ZEN (Carl Zeiss, Германия).

Пенетрационная способность определялась путем подсчета средней глубины проникновения (I) и количества заполненных дентинных канальцев в отношении ко всем канальцам в поле зрения (n) в процентах на изображениях, полученных методом флуоресцентной конфокальной микроскопии:

$$n = (n_{\text{зан}} / n_{\text{общ}}) \times 100\%$$

$$I = I_{\text{cp}} / n_{\text{зан}}$$

где n – процент заполненных дентинных канальцев среди общего числа дентинных канальцев в поле зрения;

$n_{\text{общ}}$ – общее количество дентинных канальцев в поле зрения;

$n_{\text{зан}}$ – количество заполненных дентинных канальцев в поле зрения;

I – пенетрационная способность;

I_{cp} – средняя глубина проникновения адгезивной системы в толщу дентина.

Статистический обсчет данных.

Точные доверительные границы к частоте рассчитывались на основе биномиального распределения.

Для определения достоверности различий использовался t -критерий Стьюдента.

Протокол подготовки образца для исследования

1. Так как дентинные трубочки направляются центрически к пульпарной камере, наиболее подходящей для исследования является пришеечная область временных зубов. Из пришеечной части коронки временного зуба выпиливают цилиндр, содержащий эмаль с подлежащим дентином, который делят на 4 части.
2. В центре блока цилиндрическим бором препарируют полость по пятому классу Блэка.
3. Проводят адгезивную подготовку образца согласно инструкции производителя.
4. Полость пломбируют жидкотекучим композитом.
5. Образец распиливают пополам.
6. Проводят конфокальную микроскопию образца.

Результаты и обсуждение

Полученные результаты отображены на рис. 1 и 2.

Сравнивая эффективность отдельных представителей различных АС методом флуоресцентной конфокальной микроскопии, авторы заключили, что наилучшей пенетрационной способностью обладают АС IV и V поколения. Между ними не было выявлено статистически значимой разницы в количестве заполненных канальцев в поле зрения полученного изображения и глубины проникновения. Однако были получены достоверно более низкие результаты по аналогичным показателям у универсальных АС и АС VI поколения и универсальных бондинговых систем ($p < 0,05$).

Объяснить результаты данного исследования можно следующим образом: при препарировании

Таблица 1

Сравнительная характеристика адгезивных систем

Table 1

Comparison of the adhesive systems

Наименование Name	Поколение Generation	Схема использования Scheme of using the adhesive system
Bond A	IV	3 этапа: кондиционирование; прайминг; бондинг 3 steps: conditioning; priming; bonding
Bond B	V	2 этапа: кондиционирование; прайминг+бондинг 2 steps: conditioning; priming+bonding
Bond C	V	2 этапа: кондиционирование; прайминг+бондинг 2 steps: conditioning; priming+bonding
Bond D	VII	1 этап: кондиционирование+прайминг+бондинг 1 step: conditioning+priming+bonding
Bond E	универсальная система universal system	1 этап: кондиционирование+прайминг+бондинг 1 step: conditioning+priming+bonding
Bond F	универсальная система universal system	1 этап: кондиционирование+прайминг+бондинг 1 step: conditioning+priming+bonding

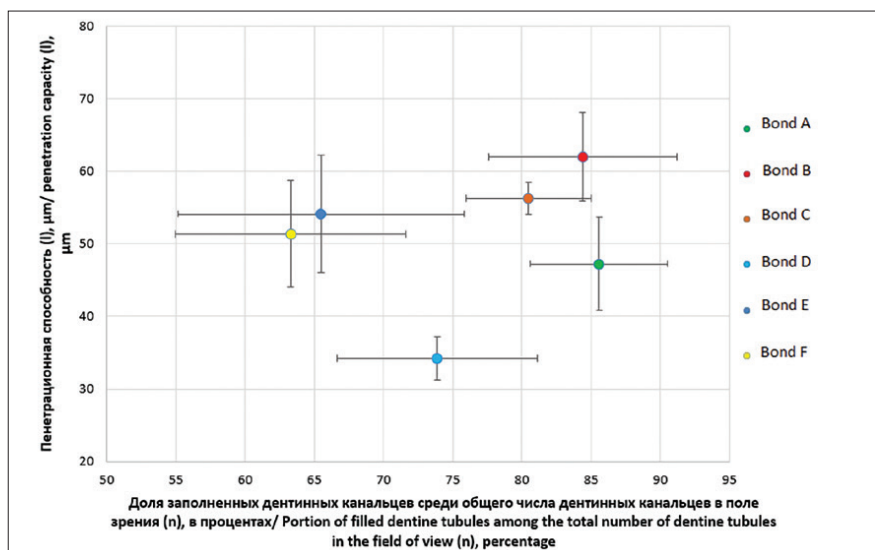


Рис. 1. Зависимость пенетрационной способности системы от доли заполненных дентинных канальцев

Fig. 1. Dependence of the penetration ability of the system on the fraction of filled dentinal tubules

эмали и дентина на их поверхности неизбежно образуется смазанный слой, который выступает в качестве барьера, препятствуя проникновению компонентов АС в толщу твердых тканей зуба [9]. Однако протравливание ортофосфорной кислотой в концентрации 30–40% способствует удалению смазанного слоя, обеспечивая микропористость твердых тканей и обнажение коллагеновых фибрилл [10]. Таким образом, выделенный этап кондиционирования способствует формированию гибридного слоя, прочно интегрированного с дентином [11].

Результаты, полученные авторами, согласуются с данными, представленными в современной литературе. В литературном обзоре T. Lemzi и соавт. [12] сообщают о том, что АС, в которых отдельно выделен этап кондиционирования, показывают лучшие результаты в сравнении с самопротравливающимися АС. Данный вывод авторы сделали на основании анализа результатов исследований *in vitro*, подчеркнув, что большее количество подобных исследований могло бы подтвердить его.

Однако имеются также данные, не подтверждающие значительного превосходства АС с выделенным этапом протравливания твердых тканей зубов. J. H. Jang и соавт. сравнивали самопротравливающиеся системы, где все три этапа адгезивной подготовки совмещены в один, и системы тотального травления, где этапы адгезивной подготовки разграничены, двумя путями: исследуя микропрочность на разрыв, при котором отдельно отмечался характер разрыва, и сравнивая снимки адгезивного слоя, полученные

с использованием трансмиссионного электронного микроскопа. В первом случае авторы отметили преимущество некоторых представителей систем тотального травления над самопротравливающимися адгезивами, однако заметили, что линия отлома всегда проходила по границе адгезивного интерфейса. Во втором случае значительной разницы в структуре адгезивного слоя выявлено не было. Авторы отметили, что в целом, согласно полученным ими результатам, и самопротравливающиеся системы, и системы тотального травления одинаково эффективны [13].

Возможно, использование большего количества образцов твердых тканей временных зубов и большего разнообразия представителей выбранных поколений АС будет способствовать получению статистически более достоверных результатов.

Результаты исследования могут быть использованы практикующими детскими стоматологами при выборе адгезивного протокола для рутинного применения, а также другими исследователями для более детального изучения вопроса адгезии реставраций к твердым тканям временных зубов.

Заключение

АС IV и V поколения демонстрируют высокую пенетрационную способность, что позволяет рекомендовать их к применению в реставрации временных зубов. Авторы связывают полученный результат с тем, что кондиционирование дентина 37% ортофосфорной кислотой позволяет более эффективно удалить смазанный слой, что обеспечивает более глубокое

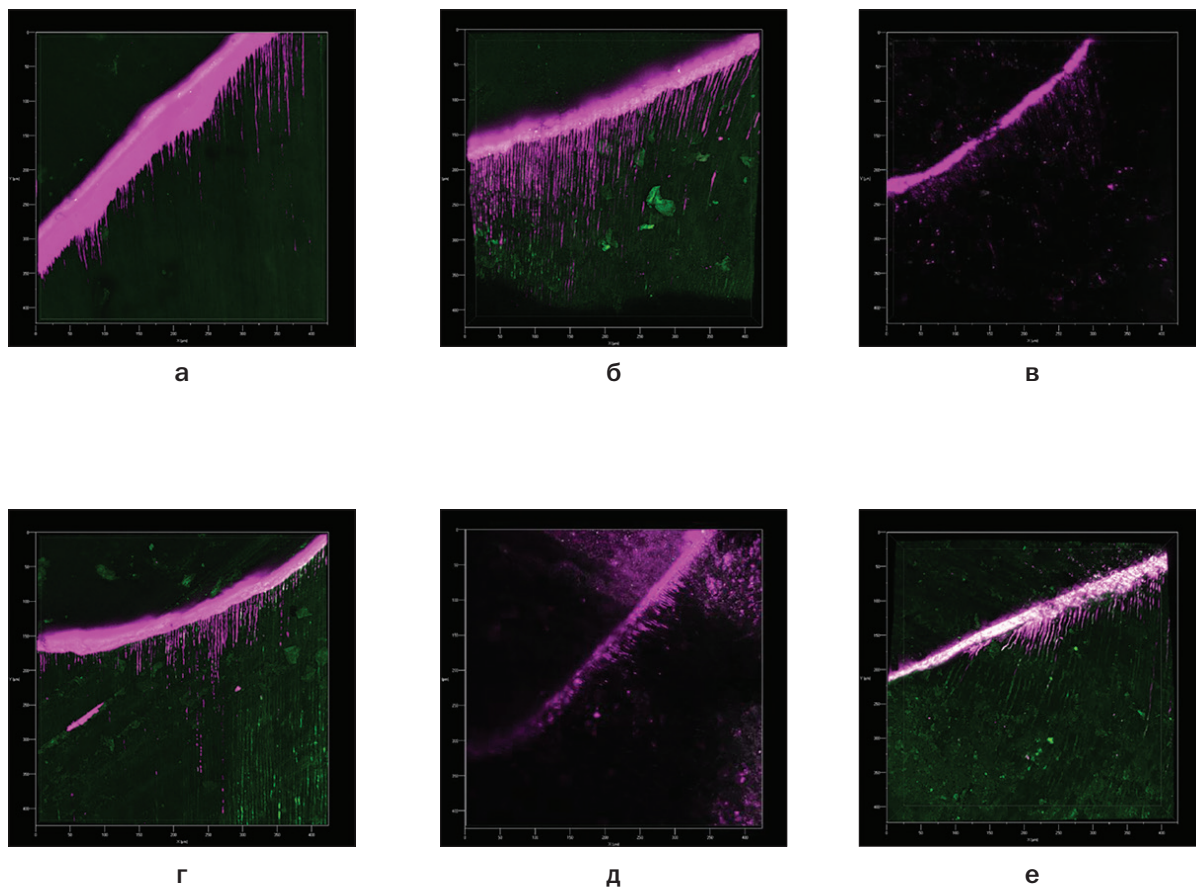


Рис. 2. 3D-реконструкция флуоресцентного изображения спила временного зуба при использовании различных адгезивных систем. Зеленым цветом подсвечены участки автофлуоресценции тканей зуба, розовым цветом – проникающая в дентин адгезивная система, меченная родамином В:

- а – Bond A (IV поколение);
- б – Bond B (V поколение);
- в – Bond C (V поколение);
- г – Bond D (VII поколение);
- д – универсальная AC Bond E;
- е – универсальная AC Bond F

Fig. 2. 3D reconstruction of a fluorescent image of temporary tooth sawn with various adhesive systems. Autofluorescence is shown in green, adhesive system labeled with rhodamine B – in pink:

- а – Bond A (generation IV);
- б – Bond B (generation V);
- в – Bond C (generation V);
- г – Bond D (generation VII);
- д – universal Bond E;
- е – universal Bond F

проникновение компонентов АС в дентинные каналцы. Таким образом, исключение кондиционирования как отдельного этапа неблагоприятно влияет на адгезию к дентину временных зубов. Авторы хотят подчеркнуть удобство и точность использованного ими метода исследования – флуоресцентной конфокальной микроскопии, и надеются на его дальнейшую популяризацию в стоматологии. Этот метод в дальнейшем может быть использован для

оценки пенетрационной способности эндодонтических паст и силеров, а также для исследования колоний микроорганизмов полости рта и твердых тканей зубов.

Работа выполнена при активной поддержке ЦКП ИОФ РАН «Технологический и диагностический центр для производства, исследования и аттестации микро и наноструктур».

ЛИТЕРАТУРА

1. Welbure R.R., Duggal M.S., Hosey M.T. Paediatric dentistry. – Oxford University Press, 2005. – 443 p.
2. Ozer F., Blatz M.B. Self-Etch and Etch-and-Rinse Adhesive Systems in Clinical Dentistry // *Compend Contin Educ Dent*. – 2013. – Vol. 34(1). – P. 12–18.
3. Асланян М.А., Еремин О.В., Труфанова Ю.Ю., Асланян Мел.А., Еремин А.О., Быкова О.А., Завьялов А.И. Применение адгезивных систем в стоматологии: прошлое и настоящее // *Саратовский научно-медицинский журнал*. – 2018. – № 2. – С. 234–239.
4. Edward J.S. Bonding systems for restorative materials - a comprehensive review // *Pediatric Dentistry*. – 1998. – Vol. 20(2). – P. 80–84.
5. Семикозов О.В. Клинический взгляд на самопротравливающие адгезивы // *Проблемы стоматологии*. – 2010. – № 4. – С. 83–87.
6. Cameron A.C., Widmer R.P. Handbook of pediatric dentistry. – Oxford: Elsevier Health Sciences, 2013.
7. Sofan E., Sofan A., Palaia G., Tenore G., Romeo U., Migliau G. Classification review of dental adhesive systems: from the IV generation to the universal type // *Ann Stomatol (Roma)*. – 2017. – Vol. 8(1). – P. 1–17.
8. Choi A.N., Lee J.H., Son S., Jung K.H., Kwon Y.H., Park J.K. Effect of Dentin Wetness on the Bond Strength of Universal Adhesives // *Materials*. – 2017. – Vol. 10(11). – P. 12–24.
9. Rosa W., Piva E., Silva A. Bond strength of universal adhesives: A systematic review and meta-analysis // *Journal of dentistry*. – 2015. – Vol. 43(7). – P. 765–776.
10. Munoz M.A., Luque I., Hass V., Reis A., Loguercio A.D., Bombarda N.H. Immediate bonding properties of universal adhesives to dentine // *Journal of Dentistry*. – 2013. – Vol. 41. – P. 404–415.
11. Munoz M.A., Sezinando A., Luque-Martinez I., Szesz A.L., Reis A., Loguercio A.D. Influence of a hydrophobic resin coating on the bonding efficacy of three universal adhesives // *Journal of Dentistry*. – 2014. – Vol. 42. – P. 595–602.
12. Lenzi T., Gimenez T., Tedesco T., Mendes F., Rocha R., Raggio D. Adhesive systems for restoring primary teeth: a systematic review and meta-analysis of in vitro studies // *International Journal of Paediatric Dentistry*. – 2016. – Vol. 26(5). – P. 364–375.
13. Jang J.H., Lee M.G., Woo S.U., Lee C.O., Yi J.K., Kim D.S. Comparative study of the dentin bond strength of a new universal adhesive // *Dent Mater*. – 2016. – Vol. 35(4). – P. 606–618.

REFERENCES

1. Welbure R.R., Duggal M.S., Hosey M.T. *Paediatric dentistry*. Oxford University Press, 2005. 445 p.
2. Ozer F., Blatz M.B. Self-Etch and Etch-and-Rinse Adhesive Systems in Clinical Dentistry, *Compend Contin Educ Dent*, 2013, vol. 34(1), pp. 12–18.
3. Aslanyan M., Eremin O., Trufanova Yu., Aslanyan Mel.A., Bykova O., Zavyalov A. Use of adhesive systems in dentistry: past and present, *Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal*, 2018, no. 2, pp. 234–239.
4. Edward J.S. Bonding systems for restorative materials - a comprehensive review. *Pediatric Dentistry*, 1998, vol. 20(2), pp. 80–84.
5. Semikozov O., A clinical review on self-etch adhesives, *Problemy stomatologii*, 2010, vol. 4, pp. 12–14. (in Russ.)
6. Cameron A.C., Widmer R.P. *Handbook of pediatric dentistry*. Oxford, Elsevier Health Sciences, 2013.
7. Sofan E., Sofan A., Palaia G., Tenore G., Romeo U., Migliau G. Classification review of dental adhesive systems: from the IV generation to the universal type, *Ann Stomatol (Roma)*, 2017, vol. 8(1), pp. 1–17.
8. Choi A.N., Lee J.H., Son S., Jung K.H., Kwon Y.H., Park J.K. Effect of Dentin Wetness on the Bond Strength of Universal Adhesives. *Materials*, 2017, vol. 10(11), pp. 12–24.
9. Rosa W., Piva E., Silva A. Bond strength of universal adhesives: A systematic review and meta-analysis, *Journal of dentistry*, 2015, vol. 43(7), pp. 765–776.
10. Munoz M.A., Luque I., Hass V., Reis A., Loguercio A.D., Bombarda N.H. Immediate bonding properties of universal adhesives to dentine, *Journal of Dentistry*, 2013, vol. 41, pp. 404–415.
11. Munoz M.A., Sezinando A., Luque-Martinez I., Szesz A.L., Reis A., Loguercio A.D. Influence of a hydrophobic resin coating on the bonding efficacy of three universal adhesives, *Journal of Dentistry*, 2014, vol. 42, pp. 595–602.
12. Lenzi T., Gimenez T., Tedesco T., Mendes F., Rocha R., Raggio D. Adhesive systems for restoring primary teeth: a systematic review and meta-analysis of in vitro studies, *International Journal of Paediatric Dentistry*, 2016, vol. 26(5), pp. 364–375.
13. Jang J.H., Lee M.G., Woo S.U., Lee C.O., Yi J.K., Kim D.S. Comparative study of the dentin bond strength of a new universal adhesive, *Dent Mater*, 2016, vol. 35(4), pp. 606–618.

УЗКОПОЛОСНАЯ ФОТОТЕРАПИЯ И ПРЕПАРАТ НАТРИЕВОЙ СОЛИ СИНТЕТИЧЕСКОГО ДИПЕПТИДА ГАММА-D-ГЛУТАМИЛ-D-ТРИПТОФАНА В КАЧЕСТВЕ КОМБИНИРОВАННОГО МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ ПСОРИАЗА: КОМПЛЕКСНАЯ И СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА

Ю.А. Новиков¹, В.А. Охлопков², Д.С. Трошина¹, С.И. Мозговой¹,
 Е.И. Полещук¹, О.В. Правдина¹

¹Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия

²Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, Москва, Россия

Резюме

В работе представлены результаты сравнительного исследования различных иммуносупрессивных методов лечения вульгарного псориаза среднетяжелой степени (PASI от 10 до 20). В качестве оцениваемых параметров использовали индекс PASI, уровни экспрессии маркера апоптоза p53 и экспрессии маркера Т-регуляторных клеток Foxp3. В исследование были включены 96 пациентов в возрасте от 18 до 60 лет, разделённые методом рандомизации на три группы. Пациенты в 1-й группе (n=32) получали узкополосную фототерапию по 4-дневной схеме. Использовали прибор «Waldmann UV-7002K» и лампы F79/120W-TL01, генерирующие излучение с максимальной эмиссией на длине волны 311 нм. Начинали с дозы 0,05 – 0,1 Дж/см², повышая в последующем на 0,05 – 0,1 Дж/см² каждую процедуру, при отсутствии эритемы. Всего пациенты получали от 12 до 15 процедур с курсовой дозой облучения 4,7 – 7,65 Дж/см². Во 2-й группе (n=32) пациентам проводили терапию натриевой солью синтетического дипептида гамма-D-глутамил-D-триптофана. Пациентам 3-й группы (n=32) проводили комбинированную терапию, включающую в себя сочетание двух вышеописанных методик. В результате лечения наибольшее снижение индекса PASI, а также уровня экспрессии маркера Т-регуляторных клеток Foxp3 наблюдали среди пациентов, получивших комбинированную схему. Полученные данные свидетельствуют о высокой терапевтической эффективности узкополосной фототерапии в комбинации с препаратом натриевой соли синтетического дипептида гамма-D-глутамил-D-триптофана. Также было отмечено, что иммуногистохимический маркер p53, отражающий клеточное обновление кератиноцитов псориазической папулы, является информативным молекулярно-клеточным показателем эффективности узкополосной фототерапии.

Ключевые слова: вульгарный псориаз, узкополосная фототерапия, UVB 311 нм, гамма-D-глутамил-D-триптофан натрия, маркер апоптоза, p53, Foxp3+ Т-регуляторные клетки.

Для цитирования: Новиков Ю.А., Охлопков В.А., Трошина Д.С., Мозговой С.И., Полещук Е.И., Правдина О.В. Узкополосная фототерапия и препарат натриевой соли синтетического дипептида гамма-D-глутамил-D-триптофана в качестве комбинированного метода лечения псориаза: комплексная и сравнительная оценка // Biomedical Photonics. – 2020. – Т. 9, № 2. – С 10–17. doi: 10.24931/2413-9432-2020-9-2-10-17.

Контакты: Трошина Д.С., e-mail: kastaliya@mail.ru

NARROW-BAND PHOTOTHERAPY AND SODIUM SALT OF THE SYNTHETIC DIAMIDE GAMMA-D- GLUTAMYL-D TRYPTOPHAN AS A COMBINED METHOD OF PSORIASIS TREATMENT: COMPREHENSIVE AND COMPARATIVE EVALUATION

Novikov Y.A.¹, Okhlopov V.A.², Troshina D.S.¹, Mozgovoy S.I.¹, Poleshchuk E.I.¹,
 Pravdina O.V.¹

¹Omsk state medical University of Health of the Russian Federation, Omsk, Russia

²Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russia

Abstract

The paper presents the results of a comparative study of various immunosuppressive treatment methods of medium severity vulgar psoriasis (PASI from 10 to 20). The parameters used were PASI indices, p53 apoptosis marker expression indices, and expression indices

of T-regulatory cell marker Foxp3. The study involved 96 patients, from 18 to 60 years old, divided by randomization into three groups. Patients in the 1st group (n = 32) received narrow-band phototherapy according to a 4-day regimen. We used the Waldmann UV-7002K instrument and F79/120W-TL01 lamps generating radiation with a maximum emission at a wavelength of 311 nm. We started with a dose of 0.05–0.1 J/cm², subsequently increased by 0.05–0.1 J/cm² for each procedure, in the absence of erythema. In total, patients received 12–15 procedures, with a course dose of 4.7–7.65 J/cm². In the 2nd group (n = 32), patients were treated with the sodium salt of the synthetic gamma-D-glutamyl-D tryptophan dipeptide. Patients of the 3rd group (n = 32) underwent combination therapy, which included both methods described above. As a result of treatment, the greatest decrease in the PASI index, as well as the level of expression of the marker of Foxp3 T-regulatory cells, was observed among patients who received the combined regimen. The data obtained indicate the high therapeutic efficacy of narrow-band phototherapy in combination with the sodium salt of the synthetic gamma-D glutamyl-D tryptophan synthetic dipeptide. It was also noted that the immunohistochemical marker p53, reflecting the cellular renewal of psoriatic papule keratinocytes, is an informative molecular-cellular indicator of the effectiveness of narrow-band phototherapy.

Keywords: psoriasis vulgaris, narrow-band phototherapy, UVB 311 nm, gamma-D-glutamyl-D sodium tryptophan, marker of apoptosis, p53, Foxp3+ T-regulatory cells.

For citations: Novikov Y.A., Okhlopov V.A., Troshina D.S., Mozgovoy S.I., Poleschuk E.I., Pravdina O.V. Narrow-band phototherapy and sodium salt of the synthetic diamide gamma-D-glutamyl-D-tryptophan as a combined method of psoriasis treatment: comprehensive and comparative evaluation, *Biomedical Photonics*, 2020, vol. 9, no. 2, pp. 10–17 (in Russian). doi: 10.24931/2413–9432–2020–9–2–10–17.

Contacts: Troshina D.S., e-mail: kastaliya@mail.ru

Введение

Псориаз является хроническим, мультисистемным воспалительным заболеванием с преимущественным поражением кожи и суставов. Помимо физических аспектов заболевания, псориаз оказывает сильное эмоциональное и психосоциальное воздействие на пациентов: приводит к стигматизации, плохой самооценке и стрессу, влияет на межличностные отношения [1].

Начало заболевания индуцируется и поддерживается инфильтрирующими дерму лимфоцитами с вторичной усиленной пролиферацией кератиноцитов и эпидермальной гиперплазией [2]. В норме баланс между апоптозом и пролиферацией клеток поддерживает гомеостаз эпидермального компартмента [3]. Псориаз является заболеванием, связанным со снижением активности апоптоза [4]. В настоящее время появляется все больше данных о том, что в патогенезе псориаза могут играть роль два уникальных подмножества CD4+ T-клеток: Т-хелперные клетки-17 (Th17) и CD4+ CD25+ регуляторные Т-клетки (Treg) [5, 6]. В норме функция Т-регуляторных клеток направлена на подавление воспаления и аутоиммунных реакций. Специфическим маркером Treg является транскрипционный фактор Foxp3, посредством которого реализуется их супрессорная активность [7]. Предполагают, что изменение количества либо функциональный дисбаланс Treg-клеток в крови или ткани может быть причиной снижения регуляции и последующей гиперпролиферации патогенных для псориаза Т-клеток (Th17) [8].

Несмотря на значительное влияние заболевания на качество жизни, до сих пор существуют трудности в диагностике и лечении псориаза [9, 10]. В связи

с этим необходимо лучшее понимание патогенеза данного заболевания и доступных вариантов лечения для обеспечения оптимальной терапии [1].

Как известно, базисными средствами лечения лёгкой и средней степени тяжести псориаза являются такие наружные средства как топические кортикостероиды и аналоги витамина D3 [11]. Однако если местные препараты не вызывают адекватного ответа или их назначение не является практичным из-за обширной поражённой площади поверхности тела, более подходящим лечением будет назначение системной терапии [1].

Фототерапия является основным методом лечения псориаза от умеренной до тяжелой степени тяжести, особенно при его форме, не реагирующей на местное лечение. В настоящее время доступны такие виды фототерапии как PUVA, широкополосная UVB и узкополосная UVB (NB-UVB). NB-UVB терапия часто используется в качестве лечения первой линии [12]. Действие данного метода обусловлено тем, что ультрафиолетовый свет вызывает повреждения ДНК, результатом чего является гиперэкспрессия p53 и, по некоторым данным, стимуляция апоптоза кератиноцитов и Т-клеток в эпидермисе и дерме [13]; изменяет цитокиновый и Т-клеточный профили в сторону преобладания Th2-звена, что подавляет дифференцировку лимфоцитов Th1/Th17-звена и синтез их цитокинов (IL-12, IL-22, TNF, IFN-γ) [14].

Ещё одним методом системного воздействия на течение псориаза является терапия препаратом натриевой соли синтетического дипептида гамма-D-глутамил-D-триптофана [15]. Его плюсами является отсутствие токсичности, эффективность при исполь-

зовании низких концентраций, а также широкий терапевтический интервал доз. Препарат оказывает иммунодепрессивное действие, подавляя реакции гуморального и клеточного иммунитета, пропорционально снижает уровни Т-хелперов и Т-супрессоров, уменьшает количество маркеров активации на лимфоцитах, подавляет пролиферацию Т-клеток.

В настоящем исследовании нашей целью было оценить эффективность сочетания узкополосной фототерапии и терапии препаратом натриевой соли синтетического дипептида гамма-D-глутамил-D-триптофана на основании клинических и иммуногистохимических данных.

Целью исследования являлось на основании сравнительных данных об экспрессии маркера апоптоза p53 и маркера Т-регуляторных клеток Foxp3 в биоптатах псориатических бляшек пациентов, получавших различные иммуносупрессивные схемы лечения, сделать выводы об эффективности каждой из схем.

Материалы и методы

В рамках когортного открытого проспективного рандомизированного контролируемого исследования, в соответствии с критериями включения и исключения, было задействовано 96 больных прогрессирующей стадией вульгарного псориаза, находящихся на стационарном лечении в БУЗ Омской области «ККВД». Протокол исследования был одобрен локальным научным этическим комитетом Омского ГМУ.

К критериям включения в исследование относились возраст от 18 лет, наличие добровольного информированного согласия на участие в исследовании, давность заболевания на момент исследования не менее 6 мес и прогрессирующая стадия вульгарного псориаза среднетяжелой степени, что соответствует индексу PASI от 10 до 20.

Критериями исключения являлись наличие декомпенсированной хронической соматической патологии, осложненных форм псориаза, предыдущая госпитализация по поводу псориаза менее полугода назад, развитие побочных эффектов на получаемую терапию, осложненный аллергологический анамнез, нарушение режима лечения, алкоголизм, наркомания, параллельный прием иных лекарственных препаратов, которые могут повлиять на течение основного заболевания.

Все пациенты были разделены на три исследовательские группы методом рандомизации. Пациенты 1-й группы (n=32) получали узкополосную фототерапию по 4-дневной схеме, с использованием прибора «Waldmann UV-7002K» и ламп F79/120W-TL01 (компания «Herbert Waldmann GmbH & Co. KG», Германия), генерирующих излучение в диапазоне волн 310–315 нм с максимальной эмиссией на длине волны 311 нм. На-

чальная доза облучения была 0,05–0,1 Дж/см², с последующим повышением на 0,05–0,1 Дж/см² каждую процедуру, при отсутствии эритемы. За время госпитализации пациенты получали 12–15 процедур, с достижением курсовой дозы облучения 4,7–7,65 Дж/см².

Во 2-й группе (n=32) наблюдались пациенты, получавшие терапию препаратом натриевой соли синтетического дипептида гамма-D-глутамил-D-триптофана (ООО «Фарма Био», Россия, регистрационное удостоверение PN-000022/02 от 10.08.2009). Схема лечения включала два курса внутримышечных инъекций 0,1% раствора в дозе 2,0 мл и 1,0 мл ежедневно в течение 7 дней не первом и втором курсе соответственно с 2-дневным межкурсовым перерывом.

В 3-й группе (n=32) пациенты получали комбинированную терапию, включающую в себя сочетанное назначение двух вышеописанных методик.

Во всех исследуемых группах пациентам также назначали ретинола пальмитат 55 мг + альфа-токоферола ацетат 100 мг по 1 капсуле 3 раза в день в течение 14 дней, 30% раствор тиосульфата натрия по 10 мл внутривенно в течение 10 дней. Наружно назначали 3% серно-салициловую мазь, средства базового ухода с целью увлажнения кожи в стационарной стадии.

Тяжесть и динамику псориатического процесса оценивали с помощью дерматологического индекса PASI, который также является инструментом для оценки эффективности терапии. PASI вычисляли по разработанной компьютерной программе.

У всех исследуемых пациентов выполняли биопсию пораженных участков кожи до начала лечения и на 21-й день терапии. Иммуногистохимическое исследование экспрессии p53 и Foxp3 в биоптатах проводили на кафедре патологической анатомии Омского ГМУ.

Для забора биоматериала использовали иглу для биопсии кожи DERMO PUNCH диаметром 4 мм («STERYLAB S.r.l.», Италия). Под местной инцизионной анестезией 2% раствором лидокаина выполняли биопсию (в пределах дермы) свежих морфоэлементов на границе со здоровой кожей до начала лечения, и остаточных высыпаний – на 21 день терапии.

Полученные фрагменты кожи фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине (pH 7,2–7,4) в течение 12–24 ч, заливали в парафин. С парафиновых блоков изготавливали срезы перпендикулярно поверхности кожи, продольно через все слои, толщиной 4–5 мкм, которые монтировали на предметные стекла с поли-L-лизиновым адгезивным покрытием (ООО «БиоВитрум», Россия, регистрационное удостоверение №РЗН 2015/2954 от 14.08.2015). Демаскировку антигенов проводили в цитратном буфере (pH 6,0) при кипячении на водяной бане в течение 1 ч. В качестве первичных антител использовали готовые к применению не требующие разведения (RTU – ready

to use) кроличьи моноклональные антитела (Spring Bioscience, Corp., США, регистрационное удостоверение №ФСЗ 2010/07436 от 20.06.2010) Foxp3, клон PCN 101, и P53, клон SPM 514. Для визуализации результатов иммуногистохимической реакции использовали набор детекции REVEAL-Biotin-Free Polyvalent DAB (Spring Bioscience, Corp., США, регистрационное удостоверение №ФСЗ 2010/07437 от 20.06.2010). В качестве хромогена использовался 3,3-диаминобензидина тетрагидрохлорид, входящий в коммерческий набор детекции. Ядра клеток докрашивали гематоксилином Майера в течение 30 с – 2 мин.

Индекс экспрессии Т-регуляторных лимфоцитов (ядерная метка Foxp3) проводили путем подсчета количества положительно окрашенных клеток среди общего количества мононуклеаров (≥ 1000 клеток) в 10 полях зрения ($\times 400$), выражая полученные результаты в процентах. Аналогичным образом проводили оценку индекса апоптоза.

Микропрепараты просматривали и фотографировали на микроскопе Axioskop 40, используя камеру AxioCam 503 color («Carl Zeiss Microscopy GmbH», Германия) и программного комплекса ZEN.

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с использованием пакета программ Statistica v.6, Microsoft Office Excel 2016. Описательная статистика количественных признаков представлена медианой и стандартными отклонениями (в формате $Me \pm \sigma$), также использовали показатели минимума и максимума. Применяли непараметрические методы (критерий Уилкоксона для проверки различий между двумя выборками парных измерений, метод Краскела-Уоллиса для сравнения трёх независимых групп), использовали коэффициент корреляции Спирмена для исследования взаимосвязи двух переменных, из-

меренных в метрических шкалах на одной и той же выборке (где $r \leq 0,3$ – слабая связь, $0,3 < r < 0,7$ – связь средней силы, $r > 0,7$ – сильная связь). Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В 1-й группе находились пациенты в возрасте от 19 до 60 лет. Длительность заболевания варьировала от года до 29 лет, что по медиане составило $14,0 \pm 7,29$ лет. Индивидуальные значения индекса PASI до лечения колебались от 10,2 до 20,0, медиана 16,25, после курса узкополосной фототерапии индекс снижался в пределах от 8,0 до 1,2, медиана 2,25.

Во 2-ю группу были включены пациенты в возрасте от 18 до 60 лет, длительность заболевания варьировала от года до 44 лет ($8,0 \pm 14,04$ лет). Значения индекса PASI до лечения колебались от 10,0 до 19,5, медиана 13,9, после курса лечения – от 6,0 до 1,3, медиана 3,25.

В 3-ю группу входили больные в возрасте от 18 до 60 лет. Длительность заболевания варьировала от года до 35 лет, средний показатель составил $6,5 \pm 8,89$ лет. Значения индекса PASI до лечения колебались от 10,0 до 20,0, медиана 15,6, после текущего курса лечения – от 5,1 до 0, медиана 1,75.

Значения индекса PASI до начала лечения статистически значимо не различались в сравниваемых группах пациентов ($N=5,83$; $p=0,55$) (табл. 1). После завершения лечения в каждой группе отмечалось достоверное снижение показателя, но наиболее значительным оно было в 3-й группе, то есть у пациентов, получивших комбинированную терапию ($N=19,65$; $p=0,000$).

До начала лечения белок p53 выявлялся в 2,31–3,82% эпидермальных клеток, статистически значимых различий среди трёх исследуемых групп выяв-

Таблица 1

Динамика значений индекса PASI, экспрессии p53 и Foxp3 до и на 21 день лечения

Table 1

Dynamics of the PASI index, p53 and Foxp3 expression before and on 21 day of treatment

Показатель Indicator	1-я группа 1st group (n=32)	2-я группа 2nd group (n=32)	3-я группа 3rd group (n=32)	Критерий Краскела-Уоллиса, H Kruskal-Wallis test, H	p
PASI до лечения, M PASI before treatment, M	16,25	13,9	15,6	5,83	0,55
PASI на 21 день лечения, M PASI on 21 day of treatment, M	2,25	3,25	1,75	19,65	0,000
Экспрессия p53 до лечения, M p53 expression before treatment, M	2,31	3,82	3,14	9,2	0,1
Экспрессия p53 на 21 день лечения, M p53 expression on 21 day of treatment, M	5,32	1,85	4,86	18,89	0,000
Экспрессия Foxp3 до лечения, M Foxp3 expression before treatment, M	12,1	11,86	11,8	0,47	0,79
Экспрессия Foxp3 на 21 день лечения, M Foxp3 expression on 21 day of treatment, M	5,33	6,5	2,18	36,84	0,000

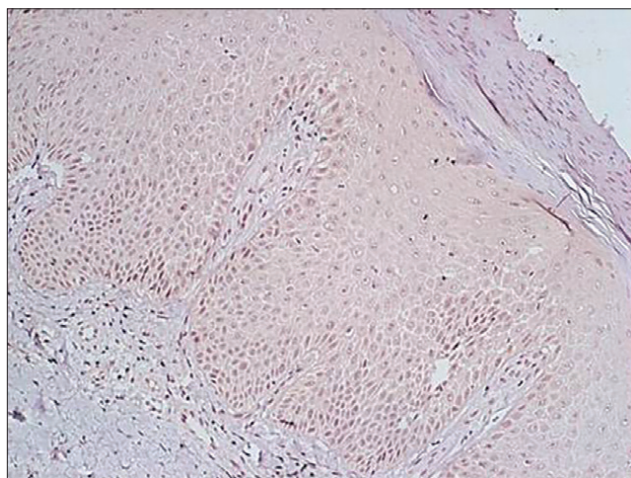


Рис. 1. Позитивно p53-экспрессирующие клетки в псориатической бляшке до начала лечения, Иммуногистохимия. Ув. 200

Fig. 1. Positively p53-expressing cells in psoriatic plaque before treatment, Immunohistochemistry. x200 magnification

лено не было ($N=9,2$; $p=0,1$). Позитивно экспрессирующие клетки располагались в базальном и супрабазальном слоях эпидермиса (рис. 1).

После курса узкополосной фототерапии, способной индуцировать апоптоз, экспрессия маркера p53 в 1-й группе стала достоверно выше (см. табл. 2, рис. 2 а), что может свидетельствовать о защитной

функции белка в отношении гомеостаза кожи, которая реализуется путем влияния на процесс гликолиза и регуляции роста клеток. В биоптатах кожи пациентов 2-й группы, получивших терапию препаратом натриевой соли синтетического дипептида гамма-D-глутамил-D-триптофана, на 21 день лечения количество эпидермальных клеток, экспрессирующих p53, наоборот, достоверно снизилось (см. табл. 2, рис. 2 б), что согласуется с данными предыдущих исследований [15] и свидетельствует о нормализации явлений клеточной кооперации и торможении гипертрофированных функций клеточного иммунитета. В 3-й группе наблюдения увеличение экспрессии p53 регистрировалось в 22 случаях, в 10 отмечалось ее снижение. По-видимому, исходя из данных исследования, можно судить о доминирующей роли того или иного метода терапии в регрессе заболевания у конкретного пациента. Как видно из табл. 3, увеличение экспрессии p53 наблюдалось преимущественно у больных, ранее получавших узкополосную фототерапию, снижение же уровня экспрессии отмечалось в основном у лиц, ранее находившихся только на общем лечении, которое не включало методов иммуносупрессивной терапии.

До лечения уровень положительно экспрессирующих Foxp3 клеток среди мононуклеарных клеток дермального инфильтрата составлял от 11,8 до 12,1%. Клетки находились в сосочковом слое дермы (табл. 1, рис. 3 а). Статистически значимых различий среди

Таблица 2

Индексы экспрессии p53 и Foxp3+ клеток до начала лечения и на 21 день терапии

Table 2

p53 and Foxp3+ cells expression indices before and on 21 day of therapy

p53	Группы Groups						Foxp3	Группы Groups					
	1-я (n=32) 1st (n=32)		2-я (n=32) 2nd (n=32)		3-я (n=32) 3rd (n=32)			1-я (n=32) 1st (n=32)		2-я (n=32) 2nd (n=32)		3-я (n=32) 3rd (n=32)	
	До Before	21 день 21 day	До Before	21 день 21 day	До Before	21 день 21 day		До Before	21 день 21 day	До Before	21 день 21 day	До Before	21 день 21 day
Медиана Median	2,31	5,32	3,82	1,85	3,14	4,86		12,1	5,33	11,86	6,5	11,8	2,18
Минимум Minimum	0,58	0,87	0,54	0,0	1,11	0,0		10,1	0,3	2,78	0,63	5,78	0,0
Максимум Maximum	8,68	13,75	59,9	45,27	12,43	20,0		15,46	10,77	29,33	25,45	23,3	6,2
Стандартное отклонение Standard deviation	2,1	3,29	10,27	7,81	3,21	4,49		1,43	2,48	6,55	5,3	3,94	1,65
Критерий Уилкоксона, T Wilcoxon test, T	0,00		0,00		167,0			0,00		0,00		0,00	
p	0,000		0,000		0,07			0,000		0,000		0,000	

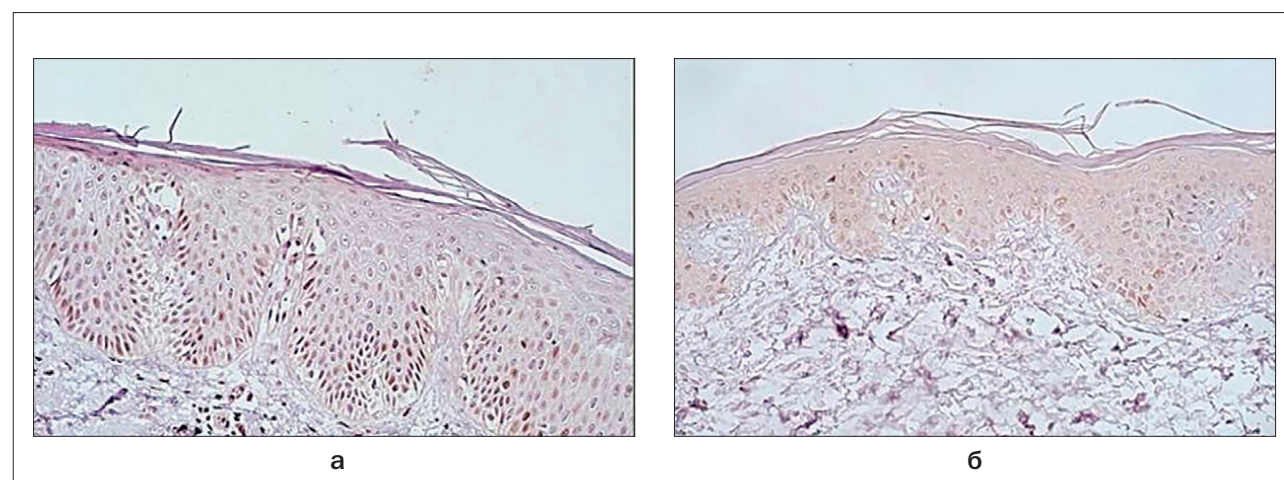


Рис. 2. Позитивно p53-экспрессирующие клетки в псориатической бляшке на 21 день лечения. Иммуногистохимия. Ув. 200
а – 1-я исследовательская группа;
б – 2-я исследовательская группа
Fig. 2. Positively p53-expressing cells in psoriatic plaque on 21 day of treatment. Immunohistochemistry. x200 magnification.
а – 1st research group;
б – 2nd research group

Таблица 3

Изменение экспрессии p53 в биоптатах кожи пациентов, получающих комбинированное лечение, в зависимости от вида терапии в анамнезе

Table 3

Change in p53 expression in skin biopsies of patients receiving combination treatment depending on the type of therapy in anamnesis

Результат комбинированного лечения Result of the combined therapy	Абсолютное число больных Absolute number of patients	Виды лечения в анамнезе Type of therapy in anamnesis			
		Терапия без применения иммуносупрессии Therapy without immunosuppression	Узкополосная фототерапия Narrow-band phototherapy	ПУВА-терапия PUVA-therapy	Метотрексат Methotrexate
Увеличение индекса экспрессии p53,% Increase in p53 expression index,%	22	3	15	2	2
Снижение индекса экспрессии p53,% Decrease in p53 expression index,%	10	8	–	–	2

исследуемых групп установлено не было ($H=0,47$; $p=0,79$) (табл. 1). На 21 день лечения отмечалось значительное снижение экспрессии Foxp3-позитивных клеток в каждой группе больных ($T=0,00$; $p=0,000$) (табл. 2). Наиболее выраженным снижением было в 3-й группе, среднее значение соответствовало 2,18% ($H=36,84$; $p=0,000$) (табл. 1, рис. 3 б).

Отмечена достоверно значимая положительная корреляция средней силы и сильная между индексом PASI

и уровнями Foxp3+ клеток: чем выше при псориазе показатель PASI, тем большее количество Foxp3+ клеток обнаруживается при иммуногистохимическом анализе биоптата. Также отмечена слабая отрицательная корреляция между значением PASI и экспрессией p53 в 1-й группе: чем меньше исходный индекс PASI у пациентов, получивших узкополосную фототерапию, тем большее количество p53+ клеток будет обнаружено при иммуногистохимическом исследовании (табл. 4).

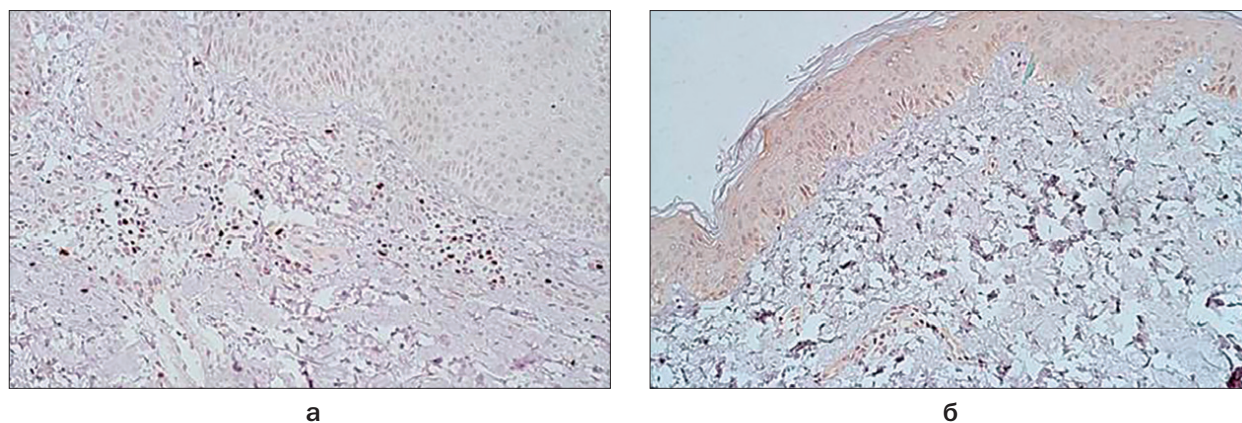


Рис. 3. Foxp3+ клетки в псориатической бляшке. Иммуногистохимия. Ув. 200

а – до лечения;

б – после лечения

Fig. 3. Foxp3+ cells in psoriatic plaque. Immunohistochemistry. x200 magnification

а – before treatment;

б – after treatment

Обсуждение

В настоящем исследовании проведена сравнительная оценка динамики индекса PASI, уровней экспрессии маркера апоптоза p53 и маркера Т-регуляторных клеток Foxp3 у пациентов со среднетяжёлым псориазом на фоне лечения разными схемами терапии.

В результате лечения индекс PASI значительно снизился во всех исследуемых группах, но наибольшее снижение было среди пациентов, получивших комбинированную терапию, включавшую узкополосную фототерапию (UVB 311 нм) и применение препарата натриевой соли синтетического дипептида гамма-D-глутамил-D-триптофана (3-я группа).

Исследование уровня экспрессии p53 показало его значительное увеличение в 1-й группе, в которой пациенты получали только узкополосную фототерапию. Во 2-й группе больных, леченных препаратом натриевой соли синтетического дипептида гамма-D-глутамил-D-триптофана, количество эпи-

дермальных клеток, экспрессирующих p53, наоборот, достоверно снизилось, что говорит о нормализации явлений клеточной кооперации. В 3-й группе, среди пациентов, получавших комбинированную терапию, уровни экспрессии p53 были различны. Увеличение экспрессии p53 наблюдали преимущественно среди пациентов, ранее получавших узкополосную фототерапию, а снижение – среди пациентов, которые ранее находились только на общем лечении.

Иммуногистохимическое окрашивание с использованием Foxp3+ моноклональных антител показало, что Foxp3+ клеточная фракция значительно снижается в биоптатах кожи на 21 день лечения у больных всех трех групп наблюдения. Снижение экспрессии Foxp3 у пациентов 3-й исследовательской группы было наиболее выраженным.

Выявлена положительная корреляция между индексом PASI и уровнем экспрессии Foxp3+.

Таблица 4

Корреляция между индексом PASI, экспрессией p53 и Foxp3 в исследуемых группах

Table 4

Correlation between PASI index, p53 and Foxp3 expression within the studied groups

Показатели Indicators	1-я группа (n=32) 1st group (n=32)		2-я группа (n=32) 2nd group (n=32)		3-я группа (n=32) 3rd group (n=32)	
	r	p	r	p	r	p
PASI и Foxp3 PASI and Foxp3	0,81	0,000	0,35	0,000	0,78	0,000
PASI и p53 PASI and p53	-0,3	0,02	0,14	0,26	-0,2	0,12
Foxp3 и p53 Foxp3 and p53	-0,03	0,82	0,09	0,5	-0,08	0,5

Заключение

В результате исследований было обнаружено статистически значимое различие диагностического индекса PASI до и после лечения в каждой исследовательской группе. Однако в 3-й группе снижение индекса PASI было достоверно больше, чем в других группах. Полученные данные свидетельствуют о высокой терапевтической эффективности узкополосной

фототерапии в комбинации с препаратом натриевой соли синтетического дипептида гамма-D-глутамил-D-триптофана. Интересным явилось то, что при назначении этой комбинации наблюдается потенцирование терапевтического эффекта, но, в зависимости от предшествовавшего лечения, один из методов играет ведущую роль.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kim B., Jerome D., Yeung J. Diagnosis and management of psoriasis // *Can. Fam. Physician.* – 2017. – Vol. 63, No. 4. – P. 278–285.
2. Kalyan S., Shirazi N., Jindal R., et al. Effect of Methotrexate Therapy on p53 and Bcl2 Expression in Patients with Psoriasis: A Prospective Hospital-Based Cohort Study // *Ann. Med. Health. Sci. Res.* – 2018. – Vol. 8, No. 1. – P. 84–89.
3. Raj D., Brash D., Grossman D. Keratinocyte apoptosis in epidermal development and disease // *J. Invest. Dermatol.* – 2006. – Vol. 126, No. 2. – P. 243–57.
4. Moorchung N., Vasudevan B., Kumar D., et al. Expression of apoptosis regulating proteins p53 and bcl-2 in psoriasis // *Indian Journal of Pathology and Microbiology.* – 2015. – Vol. 58, No. 4. – P. 423–426.
5. Yoo I., Lee J., Song S., et al. T-helper 17 cells: the driving force of psoriasis and psoriatic arthritis // *Int. J. Rheum. Dis.* – 2012. – Vol. 15, No. 6. – P. 531–537.
6. Mattozzi C., Salvi M., D'Epiro S. et al. Importance of regulatory T cells in the pathogenesis of psoriasis: review of the literature // *Dermatology.* – 2013. – Vol. 227, No. 2. – P. 134–145.
7. Tang Q., Bluestone J. The Foxp3+ regulatory T cell: a jack of all trades, master of regulation // *Nat. Immunol.* – 2008. – Vol. 9, No. 3. – P. 239–244.
8. Zhang L., Yang I., Wei J., et al. Characterization of Th17 and FoxP3+ Treg Cells in Paediatric Psoriasis Patients // *Scandinavian Journal of Immunology.* – 2016. – Vol. 83, No. 3. – P. 174–180.
9. Feldman S., Fleischer A., Cooper J. New topical treatments change the pattern of treatment of psoriasis: dermatologists remain the primary providers of this care // *Int. J. Dermatol.* – 2000. – Vol. 39, No. 1. – P. 41–44.
10. Horn E., Fox K., Patel V. et al. Are patients with psoriasis undertreated? Results of National Psoriasis Foundation survey // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2007. – Vol. 57, No. 6. – P. 957–62.
11. Mason A., Mason J., Cork M., et al. Topical treatments for chronic plaque psoriasis: An abridged Cochrane Systematic Review // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2013. – Vol. 69, No. 5. – P. 799–807.
12. Menter A., Korman N., Elmets C., et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 5. Guidelines of care for the treatment of psoriasis with phototherapy and photochemotherapy // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2010. – Vol. 62, No. 1. – P. 114–35.
13. Weatherhead S., Farr P., Jamieson D, et al. Keratinocyte apoptosis in epidermal remodeling and clearance of psoriasis induced by UV radiation // *J. Invest. Dermatol.* – 2011. – Vol. 131, No. 9. – P. 1916–26.
14. Wong T., Hsu L., Liao W. Phototherapy in Psoriasis: A review of mechanisms of action // *J. Cutan. Med. Surg.* – 2013. – Vol. 17, No. 1. – P. 6–12.
15. Н.Г. Короткий, В.Ю. Уджуху, А.Э. Абдуллаева. Терапевтические возможности тимопрепрессина у больных псориазом и механизмы его лечебного действия // *Поликлиника.* – 2013. – Т. 1, №1. – С. 105–107.

REFERENCES

1. Kim B., Jerome D., Yeung J. Diagnosis and management of psoriasis, *Can. Fam. Physician*, 2017, vol. 63, no. 4, pp. 278–285.
2. Kalyan S., Shirazi N., Jindal R., et al. Effect of Methotrexate Therapy on p53 and Bcl2 Expression in Patients with Psoriasis: A Prospective Hospital-Based Cohort Study, *Ann. Med. Health. Sci. Res.*, 2018, vol. 8, no. 2, pp. 84–89.
3. Raj D., Brash D., Grossman D. Keratinocyte apoptosis in epidermal development and disease, *J. Invest. Dermatol.*, 2006, vol. 126, no. 2, pp. 243–57.
4. Moorchung N., Vasudevan B., Kumar D., et al. Expression of apoptosis regulating proteins p53 and bcl-2 in psoriasis, *Indian Journal of Pathology and Microbiology*, 2015, vol. 58, no. 4, pp. 423–426.
5. Yoo I., Lee J., Song S., et al. T-helper 17 cells: the driving force of psoriasis and psoriatic arthritis, *Int. J. Rheum. Dis.*, 2012, vol. 15, no. 6, pp. 531–537.
6. Mattozzi C., Salvi M., D'Epiro S. et al. Importance of regulatory T cells in the pathogenesis of psoriasis: review of the literature, *Dermatology*, 2013, vol. 227, no. 2, pp. 134–145.
7. Tang Q., Bluestone J. The Foxp3+ regulatory T cell: a jack of all trades, master of regulation, *Nat. Immunol.*, 2008, vol. 9, no. 3, pp. 239–244.
8. Zhang L., Yang I., Wei J., et al. Characterization of Th17 and FoxP3+ Treg Cells in Paediatric Psoriasis Patients, *Scandinavian Journal of Immunology*, 2016, vol. 83, no. 3., pp. 174–180.
9. Feldman S., Fleischer A., Cooper J. New topical treatments change the pattern of treatment of psoriasis: dermatologists remain the primary providers of this care, *Int. J. Dermatol.*, 2000, vol. 39, no. 1, pp. 41–44.
10. Horn E., Fox K., Patel V. et al. Are patients with psoriasis undertreated? Results of National Psoriasis Foundation survey, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2007, vol. 57, no. 6, pp. 957–62.
11. Mason A., Mason J., Cork M., et al. Topical treatments for chronic plaque psoriasis: An abridged Cochrane Systematic Review, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2013, vol. 69, no. 5, pp. 799–807.
12. Menter A., Korman N., Elmets C., et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 5. Guidelines of care for the treatment of psoriasis with phototherapy and photochemotherapy, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2010, vol. 62, no. 1, pp. 114–35.
13. Weatherhead S., Farr P., Jamieson D, et al. Keratinocyte apoptosis in epidermal remodeling and clearance of psoriasis induced by UV radiation, *J. Invest. Dermatol.*, 2011., vol. 131, no. 9, pp. 1916–26.
14. Wong T., Hsu L., Liao W. Phototherapy in Psoriasis: A review of mechanisms of action, *J. Cutan. Med. Surg.*, 2013, vol. 17, no 1, pp. 6–12.
15. Korotkiy N.G., Udzhukhu V.Yu., Abdullaeva A.E. The therapeutic possibilities of Thymopressin in patients with psoriasis and the mechanisms of its therapeutic effect, *Poliklinika*, 2013, vol. 1, no. 1, pp. 105–10. (in Russ.)

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ РАКА БОЛЬШОГО ДУОДЕНАЛЬНОГО СОСОЧКА И ВНЕПЕЧЁНОЧНЫХ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ

Е.Ф. Странадко¹, А.В. Баранов¹, В.А. Дуванский¹, А.И. Лобаков², В.А. Морохотов², М.В. Рябов¹

¹Государственный научный центр лазерной медицины им. О.К. Скобелкина ФМБА, Москва, Россия

²Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

Резюме

Проблема лечения пациентов с злокачественными новообразованиями (ЗНО) внепечёночных желчных протоков (ВЖП) и большого дуоденального сосочка (БДС) остается актуальной в связи с растущей заболеваемостью, высокой летальностью и выраженным снижением качества жизни пациентов, несмотря на проведение радикальной операции. Цель данного исследования заключалась в оценке эффективности применения фотодинамической терапии (ФДТ) у неоперабельных больных с злокачественной опухолью данной локализации. В исследование вошли 79 больных аденокарциномой БДС и ВЖП. Для лечения 29 больных применяли паллиативные желчеотводящие операции и ФДТ, 50 больным, составившим группу контроля, выполняли только желчеотводящие операции. Количество курсов ФДТ в основной группе составило от 1 до 3 в течение года. В общей сложности 29 больным проведено 52 курса ФДТ. Оценивали переносимость метода и продолжительность жизни больных.

Медиана выживаемости больных, которым выполнялась ФДТ, составила 18 мес (11–60 мес), в группе контроля – 11,5 мес.

ФДТ в комбинации с желчеотводящими операциями является эффективным методом лечения неоперабельных больных с ЗНО БДС и ВЖП при отсутствии тяжелых осложнений и с легкой переносимостью терапии пациентами. Для лечения и продления жизни больных, радикальное хирургическое лечение которых сопряжено с высоким риском развития летального исхода, ФДТ представляется оптимальным вариантом терапии. Результаты ФДТ по продолжительности жизни сравнимы с радикальными операциями и превышают таковые для паллиативных операций.

Ключевые слова: рак большого дуоденального сосочка, рак внепеченочных желчных протоков, фотодинамическая терапия, фотосенсибилизатор, лазер.

Для цитирования: Странадко Е.Ф., Баранов А.В., Дуванский В.А., Лобаков А.И., Морохотов В.А., Рябов М.В. Фотодинамическая терапия рака большого дуоденального сосочка и внепечёночных желчных протоков // Biomedical Photonics. – 2020. – Т. 9, № 2. – С. 18–28. doi: 10.24931/2413–9432–2020–9–2–18–28.

Контакты: Странадко Е.Ф., e-mail: seph04@yandex.ru

PHOTODYNAMIC THERAPY OF CANCER OF LARGE DUODENAL PAPILLA AND EXTRAHEPATIC BILE DUCTS

Stranadko E.F.¹, Baranov A.V.¹, Duvansky V.A.¹, Lobakov A.I.², Morokhotov V.A.², Riabov M.V.¹

¹Skobelkin State Scientific Center of Laser Medicine FMBA, Moscow, Russia

²Moscow Regional Research and Clinical Institute ("MONIKI"), Moscow, Russia

Abstract

The problem of treating patients with malignant neoplasms of the extrahepatic bile ducts and the large duodenal papilla remains relevant due to the growing incidence, high mortality, and a pronounced decrease in the quality of life of patients, despite the radical surgery. The purpose of this study was to evaluate the effectiveness of photodynamic therapy (PDT) in inoperable patients with malignant tumors of these localizations.

The study is based on the treatment of 79 patients with adenocarcinoma of large duodenal papilla and extrahepatic bile ducts. 29 patients received palliative bile drainage operations with PDT. 50 patients in the control group only had palliative bile drainage operations. Patients in the study group received from 1 to 3 PDT courses in a year. In total, 29 patients received 52 PDT courses. The tolerance to the method and the life expectancy of patients were evaluated.

The median survival of patients who underwent PDT was 18 months (11–60 months); in the control group – 11.5 months.

PDT, in combination with bile drainage operation, is an effective method for the treatment of inoperable patients with malignant neoplasms

of the extrahepatic bile ducts and the large duodenal papilla in the absence of severe complications and with easy tolerance to therapy by patients. For the treatment and prolongation of life of patients whose radical surgical treatment is associated with a high risk of death, PDT seems to be the best treatment option. Results of PDT treatment for cancer of this localization are comparable with the results of radical surgeries and exceed those for palliative surgeries.

Keywords: cancer of large duodenal papilla, cancer of extrahepatic bile ducts, photodynamic therapy, photosensitizer, laser.

For citations: Strnadko E.F., Baranov A.V., Duvansky V.A., Lobakov A.I., Morokhotov V.A., Riabov M.V. Photodynamic therapy of cancer of large duodenal papilla and extrahepatic bile ducts, *Biomedical Photonics*, 2020, vol. 9, no. 2, pp. 18–28 (in Russian). doi: 10.24931/2413–9432–2020–9–2–18–28.

Contacts: Strnadko E.F., e-mail: seph04@yandex.ru

Введение

Применение фотодинамической терапии (ФДТ) для лечения пациентов с злокачественными новообразованиями (ЗНО) за последние 20 лет стало настолько популярным, что ее начали использовать при наиболее агрессивных и трудно доступных для других методов лечения локализациях [1–5]. Одной из таких локализаций являются злокачественные опухоли желчевыводящих путей. Группу злокачественных опухолей, развивающихся из эпителия желчных протоков, объединяет термин холангиокарцинома (ХК), который включает внутрипеченочную, воротную и дистальную формы. 80% ХК составляют внепеченочные формы: воротная и дистальная [6–10]. К последней относят и рак большого дуоденального сосочка (БДС). Развиваются ХК на фоне длительно существующего хронического воспаления желчевыводящих путей и характеризуются необычайно злокачественным течением. Надежду на излечение дает радикальная хирургическая операция. Однако у 80–90% пациентов ХК диагностируется только при появлении первого клинического признака заболевания – механической желтухи в стадии, когда проведение операции невозможно вследствие распространенности процесса. К моменту появления механической желтухи опухоль часто прорастает сквозь крупные сосуды печёчно-двенадцатиперстной связки, воротную вену или переходит на головку поджелудочной железы, что снижает возможность выполнения радикальной операции до 23–50% [11–15]. Выполнение этой обширной и травматичной операция сопровождается высокими показателями послеоперационной летальности (до 40%), а у 50–75% пациентов наблюдаются рецидивы заболевания [11, 16, 17]. Химио- и лучевая терапия малоэффективны, а проведение адъювантной химиотерапии не уменьшает частоту послеоперационных рецидивов [8, 13–15]. Средняя продолжительность жизни таких пациентов составляет 3–6 мес с момента постановки диагноза [8–10]. Из-за трудностей ранней своевременной диагностики и ограниченных возможностей лечения ХК прогноз 5-летней

выживаемости больных остается невысоким и составляет в среднем 5–15% [9–11, 17].

В качестве менее инвазивного и относительно безопасного метода лечения применяют локальное иссечение опухоли, но оно сопровождается высокой частотой рецидивов. Что касается радикальных операций по поводу злокачественных опухолей желчных протоков, то авторы публикаций чаще всего ссылаются на высокую частоту рецидивов, достигающую 80% наблюдений [18, 19]. Средняя продолжительность жизни после радикальной операции в объеме гастропанкреатодуоденальной резекции (ГПДР) составляет 1,5–2 года, 5-летняя выживаемость не превышает 10–20% [4, 5, 11].

Больным с обтурационной желтухой и противопоказаниями к ГПДР обычно производят паллиативные вмешательства: дренирующие эндоскопические процедуры с внедрением эндопротезов или наложение обходных анастомозов. Однако эндопротезы довольно быстро прорастают опухолью, что сопровождается рестенозом и желтухой. Средняя продолжительность жизни после паллиативных операций составляет 4–12 мес.

Лучевая терапия ЗНО этой зоны, как наружное, так и внутрисветовое облучение (брахитерапия), технически трудновыполнима, малоэффективна и поэтому применяется редко. Химиотерапия в лечении данной патологии тоже малоэффективна.

Подобная ситуация заставляет искать менее травматичные и, в то же время, более эффективные методы лечения больных с злокачественными опухолями БДС и внепеченочных желчных протоков. Таким способом является фотодинамическая терапия (ФДТ).

ФДТ – хорошо известный метод лечения различных заболеваний и, прежде всего, злокачественных опухолей, при котором фотосенсибилизатор (ФС), селективно накапливающийся в тканях с повышенным метаболизмом, активируется путем локального облучения патологически измененных тканей светом с длиной волны, соответствующей пику поглощения ФС. Возникающая в присутствии кислорода фотоди-

намическая реакция вызывает генерацию синглетного и других активных форм кислорода, губительно действующих на опухолевые ткани, что в последующем приводит к резорбции опухоли [5, 20]. Действие активных форм кислорода проявляется или путем прямого цитотоксического повреждения опухоли [5, 16], или путем деструкции питающих опухоль кровеносных сосудов [20, 21]. При этом, в зависимости от используемого фотосенсибилизатора, на сосудистый механизм приходится до 60% противоопухолевого действия ФДТ, в то время как на прямое цитотоксическое действие около 30%. Наряду с этим, ФДТ стимулирует иммунные реакции организма как за счет прямого притока лимфоцитов, нейтрофилов и макрофагов в подвергнутые ФДТ ткани опухоли (что само по себе приводит к замедлению роста опухоли за счет выброса макрофагами фактора некроза опухоли), так и за счет действия цитокинов (интерлейкина 6 и интерлейкина 10), ответственных за противоопухолевый эффект ФДТ [17, 22–28].

ФДТ открывает широкие возможности для различных лечебных воздействий радикального и паллиативного характера, когда другие методы лечения уже исчерпаны или вообще не применимы.

Первая публикация о применении ФДТ неоперабельного рака общего желчного протока у пациентки, которой на протяжении 4 лет проведено 7 курсов ФДТ, относится к 1991 г. [29, 30]. Значительно позже появились публикации о немногочисленных сериях клинических наблюдений по применению ФДТ рака желчевыводящих путей [21, 31, 32].

Анализ литературных источников по применению различных методов ликвидации обтурационной желтухи при ХК, хирургическому, комбинированному и комплексному методам лечения ХК, включая обзоры литературы с охватом более 2200 больных, подвергнутых чрескожному чреспеченочному билиарному дренированию, и 8100 больных, подвергнутых эндоскопическому билиарному дренированию [27], свидетельствует о единодушном мнении исследователей о том, что применение ФДТ для лечения рака БДС и ВЖП возможно при высоком риске хирургического вмешательства у пациентов с выраженной сопутствующей патологией, наличии распространенной, технически не удаляемой опухоли (паллиативная ФДТ, рассчитанная на снятие тягостного симптома механической желтухи вследствие обтурации опухолью желчевыводящих путей), наличии у больных локорегионарных и отдаленных метастазов (паллиативная ФДТ) и отказе больных от хирургического лечения.

Материалы и методы

Работа основана на сравнительном анализе эффективности лечения двух групп больных раком жел-

чевыводящих путей, не подлежащих радикальному хирургическому лечению.

Под нашим наблюдением находилось 79 больных раком БДС и ВЖП. В основную группу вошли 29 больных, которым в 2001–2015 гг. на первом этапе лечения было выполнено чрескожное чреспеченочное дренирование, эндоскопическая установка стентов или оставление Т-образного дренажа во время пробной лапаротомии; на втором этапе, после ликвидации или уменьшения желтухи, применена ФДТ. Группа контроля включала 50 больных, которым в 1991–2001 гг. выполняли только желчеотводящие операции. У всех больных при гистологической верификации диагноза выявлена аденокарцинома различной степени дифференцировки. В основной группе опухолевый очаг был локализован в воротах печени у 2 (6,9%), в холедохе – у 3 (10,3%), в желчном пузыре и пузырном протоке – у 4 (13,8%), в БДС – у 20 (69,0%) пациентов. В контрольной группе рак ворот печени был диагностирован у 21 (42,0%), рак холедоха – у 9 (18,0%), рак желчного пузыря и пузырного протока – у 6 (12,0%), рак БДС – у 14 (28,0%) пациентов.

Основной причиной отказа от выполнения радикального хирургического лечения в основной группе являлось наличие тяжелой соматической патологии и соответственно высокого анестезиологического риска.

В клинической картине у пациентов преобладали явления механической желтухи, в связи с чем большинству больных были выполнены различные паллиативные хирургические вмешательства в зависимости от локализации опухоли. В основной группе 3 больным раком БДС явления механической желтухи удалось ликвидировать консервативной терапией и ФДТ, в результате которой произошла реканализация опухолевого стеноза, повлекшая улучшение оттока желчи в двенадцатиперстную кишку. В последующем этим пациентам в связи с возобновившимся ростом опухоли произведено стентирование протока БДС и терминального отдела холедоха через 6, 9 и 11 мес после ФДТ. В среднем «безжелтушный» период после применения ФДТ в монорежиме составил 7,8 мес.

В зависимости от распространенности опухолевого процесса и условий, созданных предшествующими лечебными вмешательствами, мы применяли различные методики подведения света:

- эндоскопическое поверхностное облучение опухоли БДС со стороны просвета двенадцатиперстной кишки световодом с торцевым диффузором;
- эндоскопическое внутрисветовое облучение протока БДС и терминального отдела общего желчного протока световодом с цилиндрическим диффузором длиной 2–4 см, вве-

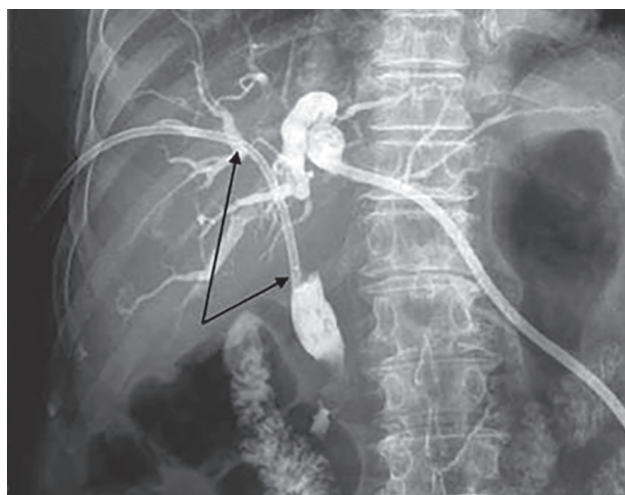


Рис. 1. Вариант чрезфистульного облучения у больной раком ворот печени Bismuth-IV с метастазами в печени и легких (продолжительность жизни 23 мес) после раздельного транспеченочного дренирования. Рентгеноконтрастные метки указаны стрелками

Fig. 1. Variation of transistular irradiation in a patient with cancer of liver port Bismuth-IV with metastases in liver and lungs (survival time 23 months) after transhepatic draining. Radiopaque marks are indicated by arrows

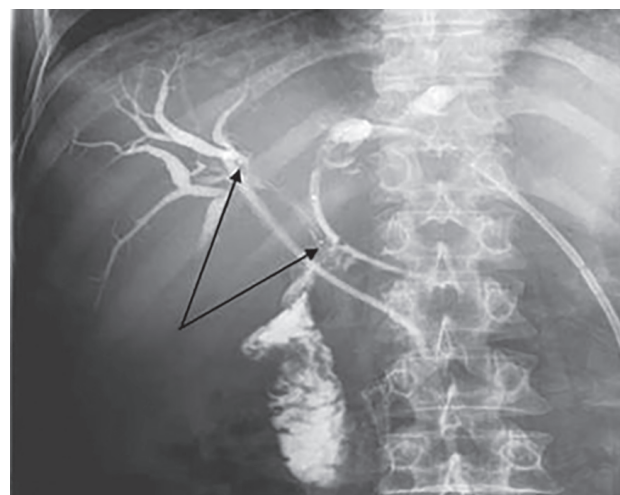


Рис. 2. Вариант чрезфистульного облучения у больной раком ворот печени Bismuth-IV после раздельной чрескожной холангиостомии. Рентгеноконтрастные метки указаны стрелками

Fig. 2. Variation of transistular irradiation in a patient with cancer of liver port Bismuth-IV after transcutaneous cholangiostomy. Radiopaque marks are indicated by arrows

дённым через устье БДС или папиллосфинктеротомическое отверстие;

- облучение опухоли с использованием световода с цилиндрическим диффузором, проведенным внутри просвета;
- чрезфистульное внутрипросветное облучение общего желчного протока, пузырного и печеночного протоков с использованием световодов с цилиндрическим диффузором длиной 2–5 см с рентгеноконтрастными металлическими метками при наличии желчного свища, наложенного ранее для декомпрессии билиарного тракта;
- комбинированные способы подведения света с использованием поверхностного облучения БДС со стороны просвета двенадцатиперстной кишки и терминального отдела холедоха с введением световода с цилиндрическим диффузором со стороны дуоденум или терминального отдела холедоха с введением световода через дренажный катетер или через транспеченочный дренаж.

В случае эндоскопического облучения световодом с цилиндрическим диффузором последний вводили через биопсийный канал эндоскопа под визуальным контролем в просвет холедоха сквозь устье БДС или папиллосфинктеротомическое отверстие.

При использовании световода со шлифованным плоским торцом или с микролинзой на конце последний также вводили через биопсийный канал эндоско-

па и под визуальным контролем осуществляли световое воздействие на опухоль БДС.

Чрезфистульное облучение проводили пациентам, у которых в качестве способа разрешения механической желтухи ранее были выполнены хирургические вмешательства в объеме наружного дренирования желчных протоков. Выполняли фистулографию, при которой оценивали протяженность опухолевой стриктуры и адекватность стояния дренажа. Затем через дренажную трубку вводили световод с цилиндрическим диффузором и рентгеноконтрастными метками, расположенными на границах диффузора. Ориентируясь на рентгеноконтрастные метки, диффузор располагали внутри стенозированного опухолью желчного протока так, чтобы он перекрывал зону стеноза по возможности на 0,5–1 см по каждому краю опухоли (рис. 1,2). Ориентируясь на размер опухоли по протяженности опухолевого стеноза, использовали световоды с диффузором соответствующей длины.

После установки световода в адекватной позиции дренажную трубку подтягивали или извлекали для того, чтобы избежать частичного поглощения лазерного излучения стенками дренажа. При протяженности стеноза более 4–5 см световое воздействие проводили из нескольких позиций диффузора, перемещая световод под рентгенотелевизионным контролем. После окончания процедуры ФДТ световод извлекали, дренажную трубку устанавливали в прежнем положении под рентгенологическим контролем.

Чрезфистульное облучение было выполнено 13 (46,4%) пациентам. У 4 из них установить дренаж в прежней позиции не удалось. Пассаж желчи у них осуществлялся благодаря расширению стенозированного опухолью участка желчного протока в результате воздействия ФДТ.

Продолжительность сеанса светового воздействия в процессе ФДТ рассчитывалась исходя из размеров опухоли, длины диффузора используемого световода и необходимой заданной плотности энергии подводимого лазерного излучения. Данная процедура выполнялась в эндоскопическом или рентгеновском кабинете в зависимости от выбранного способа доставки лазерного излучения. Выполнение какого-либо обезболивания в процессе процедуры не потребовалось.

При эндоскопическом способе облучения с целью профилактики возможного развития острого панкреатита назначали ингибиторы протеазы и спазмолитики в обычных дозировках. Профилактика проводилась в зависимости от ситуации в течение 2–3 дней после проведения ФДТ.

Несмотря на удовлетворительную переносимость процедуры всеми пациентами, у 25 больных (89,3%) в послеоперационном периоде отмечались температурная реакция и болевой синдром разной степени выраженности в зависимости от интенсивности фотодинамической реакции со стороны опухоли. Боли появлялись, как правило, через 3–5 ч после сеанса ФДТ вследствие развивающегося отека тканей, локализовались в правом подреберье и эпигастральной области и полностью купировались на 2–4 сутки. У 6 больных для купирования болевого синдрома потребовалось назначение наркотических анальгетиков. Температурную реакцию, как воспалительный компонент ФДТ, наблюдали у 22 пациентов (75,8%). Температура тела нормализовалась на 3–4 сутки после сеанса ФДТ. У остальных 4 больных побочных реакций, связанных с проведением ФДТ, не отмечали.

В качестве ФС использовали сульфированный фталоцианин алюминия – фотосенс (ФГУП «ГНЦ «НИОПИК», Россия, регистрационное удостоверение РН000199/02 от 04.03.2010) и производное хлорина е6 – фотодитазин (ООО «БЕТА-ГРАНД», Россия, регистрационное удостоверение №ЛС 001246 от 18.05.2012). У фотосенса концентрация в опухоли выше, чем в здоровых тканях, в 1,5–2 раза. Фотодитазин характеризуется быстрым накоплением в опухоли в максимальной концентрации через 2–3 ч с последующим постепенным снижением концентрации через 4–5 ч. Через 24 ч в крови обнаруживаются лишь следовые значения препарата, что позволяет избежать длительной кожной светочувствительности, свойственной ФС первого поколения. Фотодитазин имеет высокую тропность к опухолевым тканям. Мак-

симальный коэффициент контрастности варьирует от 5 до 20 по данным различных авторов [35]. Фотосенс вводили в дозах 0,8–1,0 мг/кг массы тела, фотодитазин чаще всего вводили в дозах 0,6–0,7 мг/кг массы тела, реже 0,8–0,9 мг/кг массы тела.

Сеанс ФДТ проводили через определенный промежуток времени, соответствующий времени максимального накопления ФС в опухоли. В случае использования фотосенса лазерное световое воздействие проводили через 24 ч от момента введения препарата, при использовании фотодитазина – через 2,5–3 ч.

В качестве источников лазерного излучения использовали полупроводниковый аппарат «Латус» (ООО «Аткус», Россия) с максимальной выходной оптической мощностью 2 Вт и длиной волны 662 нм и лазерную установку для фотодинамической терапии ЛФТ-02-Биоспек (ООО «БИОСПЕК», Россия) с выходной оптической мощностью до 2,5 Вт и длиной волны 672 нм.

Лазерное облучение проводили с помощью гибких кварцевых моноволоконных световодов с цилиндрическим диффузором и с рентгеноконтрастными метками, с торцевым диффузором или микролинзой на конце (ЗАО «Полупроводниковые приборы», ООО «Полироник», ООО «Эломед», Россия).

Выходная мощность при световом воздействии составляла 0,5 и 1,0 Вт, плотность мощности 200–500 мВт/см² или 200–500 мВт/см длины диффузора. Плотность энергии при внутрисветовом облучении с использованием световодов с цилиндрическим диффузором составляла от 50 до 100 Дж/см длины диффузора до 250–300 Дж/см.

Результаты

Нам удалось проследить продолжительность жизни у всех пациентов основной и контрольной групп. Непосредственные результаты применения ФДТ оценивались на основании клинко-инструментальных данных (рентгеновской компьютерной томографии, магнито-резонансной томографии и холангиопанкреатографии, ультразвукового исследования, дуоденоскопии с биопсией при опухоли БДС). Количество курсов ФДТ варьировало от 1 до 3 в течение года. Контрольный осмотр больных осуществлялся с интервалом в 3, 6 и 12 мес.

Несмотря на относительно удовлетворительную переносимость процедуры пациентами, после 12 (23%) курсов ФДТ из проведенных 52 наблюдались побочные реакции и осложнения. Наибольшее количество осложнений наблюдалось у больных раком БДС при эндоскопическом способе подведения лазерного излучения. Характер побочных реакций и осложнений отражен в табл.

Наибольшее количество побочных реакций и осложнений отмечалось в виде явлений холангита, воз-

Таблица

Побочные реакции и осложнения при ФДТ рака большого дуоденального сосочка и внепечёночных желчных протоков в зависимости от использованного фотосенсибилизатора, абс. ч.

Table

Adverse reactions and complications in PDT of cancer of the large duodenal papilla and extrahepatic bile ducts, depending on the photosensitizer used

Характер осложнения Type of complication	Фотосенс Photosens	Фотодитазин Fotoditazin	Всего Total
Панкреатит Pancreatitis	1		1
Холангит Cholangitis	1	5	6
Фибринозно-язвенный дуоденит Fibrinous-ulcerative duodenitis	3		3
Фибринозно-язвенный дуоденит с явлениями стеноза двенадцатиперстной кишки Fibrinous-ulcerative duodenitis with duodenal stenosis	1		1
Эритема кожи Skin erythema	1		1
Всего (%) Total (%)	7 (58,3%)	5 (41,7%)	12 (100%)

нившегося через 12–24 ч после сеанса ФДТ и проявляющегося лихорадкой, пожелтением кожных покровов и склер, повышением уровня билирубина крови за счет прямой фракции. Холангит был купирован на фоне консервативной терапии в течение 3–4 сут. Мы не склонны рассматривать явления холангита как специфическое осложнение ФДТ. Холангит может возникнуть в результате любого рентгеноконтрастного исследования или эндоскопического вмешательства на ВЖП. Несмотря на проводимую всем больным профилактику, у одного больного наблюдались явления панкреатита. Они также были купированы консервативными мероприятиями в течение 3 дней. Явления световой фоточувствительности в виде эритемы открытых участков кожи были зафиксированы у 1 пациента и связаны с длительным выведением из организма фотосенса и несоблюдением больным ограничений светового режима.

Наиболее тяжелым осложнением явился фибринозно-язвенный дуоденит, который возник в 3 наблюдениях, в одном из них с явлениями частичной непроходимости двенадцатиперстной кишки, что потребовало более длительной консервативной терапии. Явления фибринозно-язвенного дуоденита наблюдались при использовании фотосенса и связаны, по нашему мнению, с его меньшей тропностью к тканям опухоли по сравнению с препаратами хлориновой группы.

Общее количество осложнений также было больше при использовании в качестве ФС фотосенса (58,3%) в сравнении с фотодитазином (41,7%). Летальных исходов не было.

Медиана времени выживания больных, которым выполнялась ФДТ, составила 18 мес (минимальное

время 12,5 мес, максимальное – 60 мес). В группе, где пациентам выполняли только паллиативные операции, медиана выживания составила 11,5 мес (минимальное время 4 мес, максимальное – 14 мес), $p < 0,0001$ (рис. 3).

Обсуждение

В 1978 г.Т. Dogherty опубликовал первую статью об успешном клиническом применении ФДТ в Национальном институте изучения рака США. Эта статья явилась пусковым механизмом применения ФДТ для лечения рака поверхностных и некоторых висцеральных локализаций. Через 7 лет J.S. McCaughan применил ФДТ при раке желчевыводящих путей [29]. Это была замечательная история упорной борьбы за жизнь, казалось бы, обреченного человека.

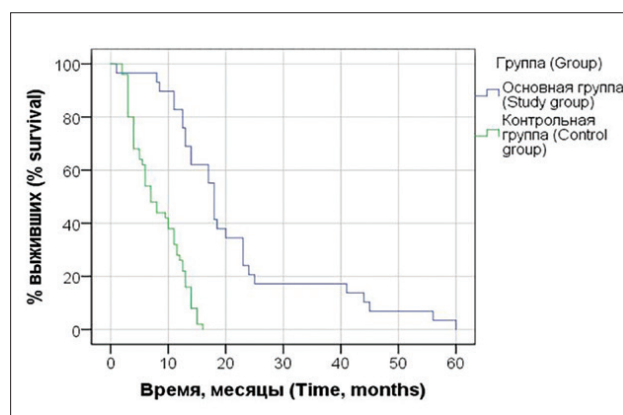


Рис. 3. Общая выживаемость пациентов основной и контрольной групп (по Каплан-Мейеру)

Fig. 3. Overall survival of patients of the study and control groups (Kaplan–Meier estimator)

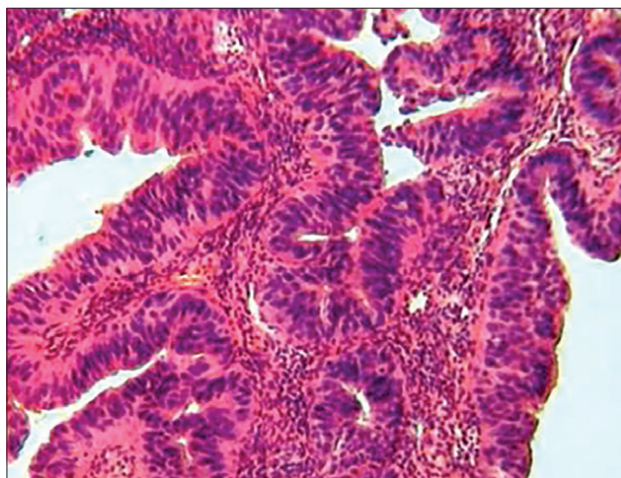


Рис. 4. Гистология. Высокодифференцированная темноклеточная сосочковая аденокарцинома. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. x20. [25]

Fig. 4. Histology. Highly differentiated dark cell papillary adenocarcinoma (staining with hematoxylin-eosin, x20). [25]

В 1985 г. у 50-летней женщины во время операции холецистэктомии при ревизии была выявлена аденокарцинома общего желчного протока. Оставлен Т-образный дренаж и через 2 мес проведен первый курс ФДТ с производным гематопорфирина в дозе 2 мг/кг массы тела во время лапаротомии. Световод с цилиндрическим диффузором был введен с использованием холедохоскопа. После проведения ФДТ в желчном протоке оставлена U-образная трубка для предотвращения развития желтухи. В последующем на протяжении 4 лет проведено еще 6 курсов ФДТ. Холедохоскоп вводился через U-образный дренаж. Через 2 года от начала лечения рака общего желчного протока у больной был выявлен рак эндометрия, по поводу которого она перенесла операцию и лучевую терапию. Больная умерла через 4,5 года [29].

В России в 1998 г. впервые успешно применили ФДТ при раке БДС I стадии (T1N0M0) у 67-летнего пациента, поступившего с механической желтухой, хирургическое лечение которому было противопоказано из-за высокой степени операционно-анестезиологического риска вследствие тяжелых сопутствующих заболеваний: ишемической болезни сердца, двухстороннего нефролитиаза и пиелонефрита с частичной почечной недостаточностью. 14.02.98 г. в ГКБ № 1 г. Москвы больному произведена эндоскопическая папиллосфинктеротомия (Ю.В. Василенко). При гистологическом исследовании в биопсийном материале обнаружена опухоль, имеющая строение высокодифференцированной темноклеточной сосочковой аденокарциномы. Выраженный клеточный полиморфизм с нарушением рядности и полярности опухолевых клеток, с наличием в них атипичных ми-

тозов. Опухолевые клетки формируют железистые и железистоподобные структуры (рис. 4) [25].

21.04.98 г. больному внутривенно введен отечественный ФС второго поколения фотосенс (ФГУП «ГНЦ «НИОПИК», Россия, регистрационное удостоверение PN000199/02 от 04.03.2010) в дозе 0,8 мг/кг массы тела и через 24 ч проведен сеанс внутрипросветного лазерного облучения с использованием световода с цилиндрическим диффузором длиной 2 см, а затем дополнительно на БДС воздействовали поверхностно со стороны просвета дуоденум с использованием световода со шлифованным торцом, обеспечивающим прямое направление светового пучка. Облучение проводили с использованием медицинского аппарата АЛТ ФДТ-670/500 «Альфа-фотосенс» НПО «Полюс» на базе лазера на алюминате иттрия с неодимом, генерирующего свет с длиной волны 670 нм. Контрольная гастродуоденоскопия, проведенная через 3 нед после курса ФДТ, выявила остаточные явления в виде отека слизистой оболочки нисходящего отдела двенадцатиперстной кишки и сглаженность рельефа. Ткани сосочка отечны, белесоватого цвета, плотные. Из холедоходуоденального соустья отмечается поступление прозрачной желчи, признаков нарушения проходимости терминального отдела холедоха нет. Гистологическое заключение биопсии из тканей сосочка и окружающей слизистой оболочки: имеются признаки злокачественного новообразования в виде единичных желез, эпителий которых с явлениями полиморфизма, гиперхромными ядрами, единичными атипичными митозами. В окружающих тканях имеются явления склероза, отека, умеренно выраженной воспалительной инфильтрации, дистрофических изменений, что следует рассматривать как проявления терапевтического патоморфоза опухоли [25] (рис. 5).

Состояние больного было вполне удовлетворительное, нормализовались биохимические показатели. Динамическое наблюдение через 1,5, 10, 16, 22, 24 и 30 мес после ФДТ с использованием комплекса диагностических исследований (гастродуоденоскопия с множественными биопсиями, компьютерная томография, УЗИ органов брюшной полости) не выявило рецидива опухоли БДС и метастазов. Результаты контрольного гистологического исследования через 22 мес после ФДТ: слизистая оболочка с явлениями отека стромы, гиперплазии части желез и умеренными признаками воспалительных изменений. В некоторых участках представлены явления фиброза, неравномерного отека стромы с воспалительной инфильтрацией, состоящей преимущественно из лимфоцитов. Признаков злокачественных клеток не обнаружено [25] (рис. 6). Масса тела больного увеличилась на 7 кг. Больной наблюдался 3,5 года после курса ФДТ и умер от сопутствующей патологии без признаков рецидива рака БДС [27].

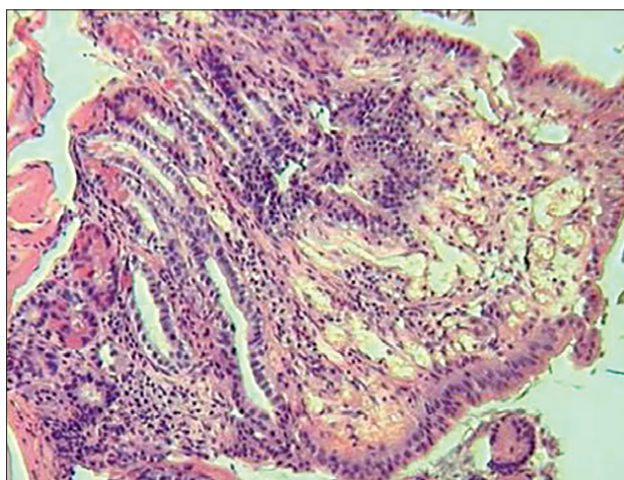


Рис. 5. Гистология. Аденокарцинома большого сосочка двенадцатиперстной кишки. Проявления терапевтического патоморфоза опухоли через 3 недели после фотодинамической терапии. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. x20. [25]

Fig. 5. Histology. Adenocarcinoma of the major duodenal papilla. Manifestation of therapeutic pathomorphosis 3 weeks after PDT (staining with hematoxylin-eosin, x20). [25]

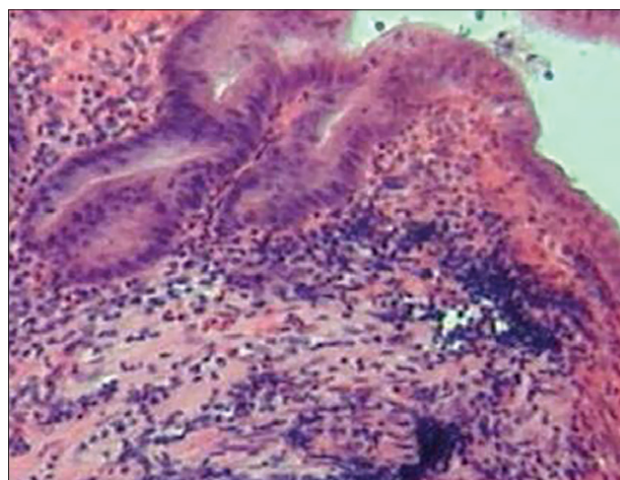


Рис. 6. Гистология. Большой дуоденальный сосочек. слизистая оболочка с явлениями отека стромы, гиперплазии части желез и умеренными признаками воспалительных изменений без признаков злокачественного роста. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. x20. [25]

Fig. 6. Histology. Large duodenal papilla, mucosa with signs of edema, hyperplasia of some glands and moderate signs of inflammatory changes but no malignant growth (staining with hematoxylin-eosin, x20). [25]

Аналогичные описания по применению ФДТ неоперабельной ХК встречаются в литературе, начиная с середины 1990-х гг. [21, 31, 32]. Так М. Ortner и соавт. сообщили об эффективном применении ФДТ нерезектабельной ХК у 9 больных с неэффективным дренированием желчных протоков методом стентирования [31].

Больным внутривенно вводили фотофрин в дозе 2 мг/кг массы тела и через 2 сут проводили сеанс внутрипросветного светового воздействия с использованием холангиоскопа: длина волны 630 нм, плотность энергии 180 Дж/см². У больных отмечалось снижение уровня билирубина в сыворотке крови как минимум на протяжении 2 мес, улучшение качества жизни при оценке по шкале Карновского с 32% до начала лечения до 70% после ФДТ. Летальных исходов в течение 30 дней не было.

На 8 конгрессе Всемирной фотодинамической ассоциации (Ванкувер, Канада, 2001) было сделано 2 сообщения о применении ФДТ при ХК. Группа авторов из Германии сообщила о проведении ФДТ 9 больным с ХК. Через 48 ч после внутривенного введения фотофрина в дозе 2 мг/кг массы тела проводили сеанс ФДТ с использованием источника света с длиной волны 630 нм, световодов с цилиндрическим диффузором длиной 3–7 см, поля при воздействии перекрывали проксимальный и дистальный край опухолевого стеноза. Плотность световой энергии составляла 180 Дж/см² длины диффузора. Световод вводили в процессе ретроградной холангиопанкреатографии или через чрескожной дренаж. При частичном

эффекте или отсутствии эффекта 3 больным ФДТ повторили через 3 мес. По завершении сеанса ФДТ всем больным устанавливали 1 или 2 пластиковых стента или чрескожной билиарный дренаж. Из 9 больных 3 живы в сроки от 51 до 225 дней.

Медиана выживания составила 78 дней с колебаниями от 12 до 371 дня. Выживаемость больных зависела от локализации опухоли в желчных протоках по классификации Бисмута. При множественных очагах и поражении правого и левого печеночных протоков (Бисмут IV) 90-дневная летальность составила 80%. Причиной смерти во всех случаях была диссеминация процесса. Авторы делают заключение о том, что ФДТ распространенных ХК представляет собой новый локальный перспективный метод лечения без тяжелых осложнений, увеличивающий продолжительность жизни этой категории больных [28].

В другом сообщении из Калифорнийского панкреатобилиарного института (Лос-Анжелес, США) речь идет об анализе эффективности применения комбинации лечебных методов, включающей эндоскопическую постановку металлических стентов, высокодозную брахитерапию и ФДТ, у 13 больных с распространенной неоперабельной ХК типа Бисмут III и IV. Стенты устанавливали в правый и левый печеночные протоки. Брахитерапию 3 больным провели в дозе 30 Гр методом крупного фракционирования, 10 больных получили по 60 Гр за 2 отдельных курса.

ФДТ проводили через 2 сут после внутривенного введения гематопорфирина в дозе 2 мг/кг массы

тела путем эндоскопического внутрипросветного облучения. В результате у больных уменьшился уровень билирубина в сыворотке крови, повысились качество и продолжительность жизни. Средняя продолжительность жизни (17 мес) незначительно отличалась от таковой после брахитерапии в монорежиме. Однако значительно превосходила качество и продолжительность жизни больных, которых лечили только с использованием дренирования и химиотерапии [33].

В Российской Федерации имеются немногочисленные публикации по применению ФДТ в лечении ХК [1–3]. Группа авторов из Санкт-Петербургской медицинской академии им. И.И. Мечникова сообщила о применении ФДТ у 6 больных раком общего печеночного протока. Первым этапом выполняли дренирование желчных путей, а после ликвидации явлений холестаза проводили курс ФДТ с радэхлорином, плотность световой энергии соответствовала 200 Дж/см². Средняя продолжительность жизни составила 360 дней. У всех больных наблюдали прогрессивный рост опухоли вдоль протока. Авторы рассматривают ФДТ как метод выбора паллиативной терапии при неоперабельных опухолях гепатихоледаха.

Аналитические обзоры тематической литературы последних 10 лет убеждают в том, что ФДТ полезна в лечении неоперабельной ХК [5, 9, 11, 12, 16, 27].

Наши данные по анализу эффективности ФДТ рака

БДС и ВЖП у неоперабельных больных в сравнении с результатами дренирующих и других паллиативных операций сопоставимы с результатами, полученными другими авторами.

Заключение

Проведенное нами исследование показало, что ФДТ в комбинации с желчеотводящими операциями является эффективным методом лечения неоперабельных больных раком БДС и ВЖП, не сопровождается тяжелыми осложнениями и легко переносится пациентами. ФДТ является оптимальным методом для лечения и продления жизни соматически ослабленных пациентов, радикальное хирургическое лечение которым противопоказано или сопряжено с большим риском развития летального исхода.

Разработанные способы подведения лазерного излучения (эндоскопическое поверхностное, эндоскопическое внутрипросветное, чрезфистульное внутрипросветное) обеспечивают адекватный доступ ко всем отделам ВЖП для проведения ФДТ.

Используемые для проведения ФДТ препараты фотодитазин и фотосенс сопоставимы по своей клинической эффективности, однако применение фотодитазина наиболее предпочтительно в виду меньшего количества побочных реакций и осложнений.

Результаты ФДТ по продолжительности жизни вполне сравнимы с радикальными операциями и превышают таковые для паллиативных операций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Долгушин Б.И., Сергеева О.Н., Францев Д.Ю. и др. Внутрипротоковая фотодинамическая терапия при воротной холангиокарциноме у неоперабельных больных // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2016. – Т. 21, № 3. – С. 106–118.
2. Лазарев С.М., Савинов И.П., Иванов А.С. и др. Пути повышения эффективности фотодинамической терапии при опухолях Клатскина // *Лазерная медицина*. – 2011. – Т. 15, № 2. – С. 66.
3. Нечушкин М.И., Патютко Ю.И., Долгушин Б.И. и др. Современная стратегия лечения рака внепеченочных желчных протоков. В кн.: *Возможности современной онкологии в диагностике и лечении злокачественных заболеваний*. – Москва, 2003. – С. 96–99.
4. Странадко Е.Ф. Основные этапы развития и современное состояние фотодинамической терапии в России // *Лазерная медицина*. – 2012. – Т. 16, № 2. – С. 4–14.
5. Agostinis P., Berg K., Cengel K.A., et al. Photodynamic therapy of cancer: an update // *Cancer J. Clin.* – 2011. – Vol. 61(4). – P. 250–281.
6. Talreja J.P., Kahaleh M. Photodynamic therapy for cholangiocarcinoma // *Gut and Liver*. – 2010. – Vol. 4, Suppl. 1. – P. 62–66.
7. Cai Y., Cheng N., Ye H., et al. The current management of cholangiocarcinoma: A comparison of current guidelines // *BioScience Trends*. – 2016. – Vol. 10(2). – P. 92–102.
8. Lewis H.L., Rahnemai-Azar A.A., Dillhoff M., et al. Current management of perihilar cholangiocarcinoma and future perspectives // *Chirurgia*. – 2017. – Vol. 112(3). – P. 193–207.
9. Rizvi S., Khan S.A., Hallemeier C.L., et al. Cholangiocarcinoma – evolving concepts and therapeutic strategies // *Clinical oncology*. – 2018. – Vol. 15(2). – P. 95–111.

REFERENCES

1. Dolgushin B.I., Sergeeva O.N., Frantsev D.Yu., Kukushkin A.V., Panov V.O., Virshke E.R., Kosyrev V.Yu., Cherkasov V.A., Trofimov I.A., Chistyakova O.V., Moroz E.A., Pogrebnyakov I.V., Shishkina N.A. Intraductal photodynamic therapy for portal cholangiocarcinoma in inoperable patients, *Annaly khirurgicheskoi gepatologii*, 2016, vol. 21, no. 3, pp. 106–118. (in Russ.)
2. Lazarev S.M., Savinov I.P., Ivanov A.S., Drach L.L., Muradov G.G. Ways to increase the effectiveness of photodynamic therapy of Klatskin tumors, *Lazernaya meditsina*, 2011, vol. 15, no. 2, pp. 66. (in Russ.)
3. Nechushkin M.I., Patyutko Yu.I., Dolgushin B.I. i dr. Sovremennaya strategiya lecheniya raka vnepechenochnykh zhelchnykh protokov in *Vozmozhnosti sovremennoi onkologii v diagnostike i lechenii zlokachestvennykh zabolevanii* [The possibilities of modern oncology in the diagnosis and treatment of malignant diseases]. Moscow, 2003. pp. 96–99.
4. Stranadko E.F. The main stages of development and the current state of photodynamic therapy in Russia, *Lazernaya meditsina*, 2012, vol. 16, no. 2, pp. 4–14. (in Russ.)
5. Agostinis P., Berg K., Cengel K.A., Foster T.H., Girotti A.W., Gollnick S.O., Hahn S.M. Photodynamic therapy of cancer: an update, *Cancer J. Clin.*, 2011, vol. 61(4), pp. 250–281.
6. Talreja J.P., Kahaleh M. Photodynamic therapy for cholangiocarcinoma, *Gut and Liver*, 2010, vol. 4, suppl. 1, pp. 62–66.
7. Cai Y., Cheng N., Ye H., Li F., Song P., Tang W. The current management of cholangiocarcinoma: A comparison of current guidelines, *BioScience Trends*, 2016, vol. 10(2), pp. 92–102.

10. Wang Y, Pang Q, Jin H, et al. Albumin-bilirubin grade as a novel predictor of survival in advanced extrahepatic cholangiocarcinoma // *Gastroenterology research and practice*. – 2018. – 8902146. doi: 10.1155/2018/8902146
11. Gao F, Bai Y, Ma S.R., et al. Systematic review: photodynamic therapy for unresectable cholangiocarcinoma // *J Hepatobiliary Pancreat Science*. – 2010. – Vol. 17(2). – P. 125–131.
12. Squadroni M., Tondulli L., Gatta G., et al. Cholangiocarcinoma // *Critical reviews in oncology/hematology*. – 2017. – Vol. 116. – P. 11–31.
13. Пятютко Ю.И., Котельников А.Г., Косырев В.Ю. и др. Современные данные о возможностях хирургического лечения больных раком поджелудочной железы и периапулярной зоны // *Современная онкология*. – 2000. – Т. 2, № 1. – С. 12–15.
14. Witzigmann H., Berr F., Ringel U., et al. Surgical and palliative management and outcome in 184 patients with hilar cholangiocarcinoma: palliative photodynamic therapy plus stenting is comparable to r1/r2 resection // *Ann Surg*. – 2006. – Vol. 244. – P. 230–239.
15. Wiedmann M., Caca K., Berr F., et al. Neoadjuvant photodynamic therapy as a new approach to treating hilar cholangiocarcinoma // *American cancer society*. – 2003. – Vol. 97(11). – P. 2783–90.
16. Fayter D., Corbett M., Heirs M., et al. A systematic review of photodynamic therapy in the treatment of precancerous skin conditions, Barretts oesophagus and cancers of the biliary tract, brain, head and neck, lung, oesophagus and skin // *Health Technol Assess*. – 2010. – Vol. 14(37). – P. 1–288.
17. Gollnick S.O., Liu X., Owczarczak B., et al. Altered expression of interleukin 6 and interleukin 10 as a result of the photodynamic therapy in vivo // *Cancer Res*. – 1997. – Vol. 57(18). – P. 3904–3909.
18. Ortner M.A., Dorta G. Technology insight: photodynamic therapy for cholangiocarcinoma // *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. – 2006. – Vol. 8, No. 3. – P. 459–467.
19. Ortner M.A. Photodynamic therapy for cholangiocarcinoma // *Lasers Surg Med*. – 2011. – Vol. 43(7). – P. 776–780.
20. Странадко Е.Ф. Механизмы действия фотодинамической терапии // *Российский онкологический журнал*. – 2000. – № 4. – С. 52–56.
21. Abulafi A.M., Allardice J.T., Williams N.S., et al. Photodynamic therapy for malignant tumors of the ampulla of Vater // *Gut*. – 1995. – Vol. 36(6). – P. 853–856.
22. Gollnick S.O., Owczarczak B., Maier P. Photodynamic therapy and anti-tumor immunity // *Lasers Surg Med*. – 2006. – Vol. 38. – P. 509–515.
23. Korbely M., Stott B., Sun J. Photodynamic therapy-generated vaccines; relevance of tumor cell death expression // *Br. J. Cancer*. – 2007. – Vol. 97. – P. 1381–1387.
24. Korbely M., Cecic I., Merchant S., Sun J. Acute phase response induction by cancer treatment with photodynamic therapy // *Int. J. Cancer*. – 2008. – Vol. 122. – P. 1411–1417.
25. Странадко Е.Ф., Мешков В.М., Василенко Ю.В., Рябов М.В., Махиня В.А., Волкова Н.Н. Фотодинамическая терапия рака Фатерова соска // *Лазерная медицина*. – 2002. – Т. 6, № 1. – С. 9–13.
26. Странадко Е.Ф., Василенко Ю.В., Лобаков А.И., и др. Возможности паллиативной фотодинамической терапии в эндоскопической практике // *Анналы хирургии*. – 2003. – № 2. – С. 20–24.
27. Duan F., Cui L., Bai Y., et al. Comparison of efficacy and complications of endoscopic and percutaneous biliary drainage in malignant obstructive jaundice: a systematic review and meta-analysis // *Cancer imaging*. – 2017. – Vol. 17(1). – P. 27–32.
28. Nesbigall T., Huttenberger D., Albert F.W. Outcome of Patients with Cholangiocarcinoma after Local Treatment with Photodynamic Therapy // *IPA 8th World Congress of Photodynamic Medicine June 5 – 9. Clinical and Basic Applications of Photodynamic Medicine*. – Vancouver, 2001. – P. 27–28.
29. McCaughan J.S., Mertens B.F., Cho C., et al. Photodynamic therapy to treat tumors of the extrahepatic biliary ducts. A case report // *Arch. Surg*. – 1991. – Vol. 126. – P. 111–113.
8. Lewis H.L., Rahnamai-Azar A.A., Dillhoff M., Schmidt C.R., Pawlik T.M. Current management of perihilar cholangiocarcinoma and future perspectives, *Chirurgia*, 2017, vol. 112(3), pp. 193–207.
9. Rizvi S., Khan S.A., Hallemeier C.L., Kelley R.K., Gores G.J. Cholangiocarcinoma – evolving concepts and therapeutic strategies, *Clinical oncology*, 2018, vol. 15(2), pp. 95–111.
10. Wang Y, Pang Q, Jin H, Zhou L, Hu X, Qian Z, Man Z, Yang S, Liu H. Albumin-bilirubin grade as a novel predictor of survival in advanced extrahepatic cholangiocarcinoma, *Gastroenterology research and practice*, 2018, 8902146. doi: 10.1155/2018/8902146
11. Gao F, Bai Y, Ma S.R., Liu F, Li Z.S. Systematic review: photodynamic therapy for unresectable cholangiocarcinoma, *J Hepatobiliary Pancreat Science*, 2010, vol. 17(2), pp. 125–131.
12. Squadroni M., Tondulli L., Gatta G., Mosconi S., Beretta G., Labianca R. Cholangiocarcinoma, *Critical reviews in oncology/hematology*, 2017, vol. 116, pp. 11–31.
13. Piatutko Yu.I., Kotelnikov A.G., Kosyrev V.Yu. Mikhailov M.M., Sokolova I.N., Sagaidak I.V., Akhmetov M.Sh. Current data on the possibilities of surgical treatment of patients with pancreatic and periampullary cancers, *Sovremennaya onkologiya*, 2000, vol. 2, no. 1, pp. 12–15. (in Russ.)
14. Witzigmann H., Berr F., Ringel U., Caca K., Uhlmann D., Schoppmeyer K., Tannapfel A., Wittekind C., Mossner J., Hauss J., Wiedmann M. Surgical and palliative management and outcome in 184 patients with hilar cholangiocarcinoma: palliative photodynamic therapy plus stenting is comparable to r1/r2 resection, *Ann Surg*, 2006, vol. 244, pp. 230–239.
15. Wiedmann M., Caca K., Berr F., Schiefke I., Tannapfel A., Wittekind C., Mossner J., Hauss J., Witzigmann H. Neoadjuvant photodynamic therapy as a new approach to treating hilar cholangiocarcinoma, *American cancer society*, 2003, vol. 97(11), pp. 2783–90.
16. Fayter D., Corbett M., Heirs M., Fox D., Eastwood A. A systematic review of photodynamic therapy in the treatment of precancerous skin conditions, Barretts oesophagus and cancers of the biliary tract, brain, head and neck, lung, oesophagus and skin, *Health Technol Assess*, 2010, vol. 14(37), pp. 1–288.
17. Gollnick S.O., Liu X., Owczarczak B., Musser D.A., Henderson B.W. Altered expression of interleukin 6 and interleukin 10 as a result of the photodynamic therapy in vivo, *Cancer Res*, 1997, vol. 57(18), pp. 3904–3909.
18. Ortner M.A., Dorta G. Technology insight: photodynamic therapy for cholangiocarcinoma, *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*, 2006, vol. 8, no. 3, pp. 459–467.
19. Ortner M.A. Photodynamic therapy for cholangiocarcinoma, *Lasers Surg Med*, 2011, vol. 43(7), pp. 776–780.
20. Stranadko E.F. Mechanisms of photodynamic therapy, *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal*, 2000, no. 4, pp. 52–56. (in Russ.)
21. Abulafi A.M., Allardice J.T., Williams N.S., van Somern N., Swain C.P., Ainley C. Photodynamic therapy for malignant tumors of the ampulla of Vater, *Gut*, 1995, vol. 36(6), pp. 853–856.
22. Gollnick S.O., Owczarczak B., Maier P. Photodynamic therapy and anti-tumor immunity, *Lasers Surg Med*, 2006, vol. 38, pp. 509–515.
23. Korbely M., Stott B., Sun J. Photodynamic therapy-generated vaccines; relevance of tumor cell death expression, *Br. J. Cancer*, 2007, vol. 97, pp. 1381–1387.
24. Korbely M., Cecic I., Merchant S., Sun J. Acute phase response induction by cancer treatment with photodynamic therapy, *Int. J. Cancer*, 2008, vol. 122, pp. 1411–1417.
25. Stranadko E.F., Meshkov V.M., Vasilenko Yu.V., Ryabov M.V., Makhinya V.A., Volkova N.N. Photodynamic therapy of major duodenal papilla cancer, *Lazernaya meditsina*, 2002, vol. 6, no. 1, pp. 9–13. (in Russ.)
26. Stranadko E.F., Vasilenko Yu.V., Lobakov A.I., Meshkov V.M. i dr. Possibilities of palliative photodynamic therapy in endoscopic practice, *Annaly khirurgii*, 2003, no. 2, pp. 20–24. (in Russ.)
27. Duan F., Cui L., Bai Y., Li X., Yan J., Liu X. Comparison of efficacy and complications of endoscopic and percutaneous biliary drainage

30. A clinical manual: Photodynamic Therapy of Malignancy / McCaughan J.S. – Austin: R.G. Landes Company, 1992. – 248 p.
31. Ortner M.A., Liebetrueth J., Schreiber S., et al. Photodynamic therapy of nonresectable cholangiocarcinoma // *Gastroenterology*. – 1998. – Vol. 114(3). – P. 536–542.
32. Ortner M.A., Caca K., Berr F., et al. Successful photodynamic therapy for nonresectable cholangiocarcinoma: a randomized prospective study // *Gastroenterology*. – 2003. – Vol. 125. – P. 1355–1366.
33. Renner I.G. Photodynamic Therapy for Cholangiocarcinoma // *IPA 8th World Congress of Photodynamic Medicine June 5 – 9. Clinical and Basic Applications of Photodynamic Medicine*. – Vancouver, 2001. – P. 28.
28. Nesbigall T., Huttenberger D., Albert F.W. Outcome of Patients with Cholangiocarcinoma after Local Treatment with Photodynamic Therapy. *IPA 8th World Congress of Photodynamic Medicine June 5 – 9. Clinical and Basic Applications of Photodynamic Medicine*. Vancouver, 2001. pp. 27–28.
29. McCaughan J.S., Mertens B.F., Cho C., Barabash R.D., Payton H.W. Photodynamic therapy to treat tumors of the extrahepatic biliary ducts. A case report, *Arch. Surg*, 1991, vol. 126, pp. 111–113.
30. A clinical manual: Photodynamic Therapy of Malignancy by McCaughan J.S. as ed. Austin: R.G. Landes Company, 1992. 248 p.
31. Ortner M.A., Liebetrueth J., Schreiber S., Hanft M., Wruck U., Fusco V., Müller J.M., Hörtnagl H., Lochs H. Photodynamic therapy of nonresectable cholangiocarcinoma, *Gastroenterology*, 1998, vol. 114(3), pp. 536–542.
32. Ortner M.A., Caca K., Berr F., Liebetrueth J., Mansmann U., Huster D., Voderholzer W., Schachschal G., Mössner J., Lochs H. Successful photodynamic therapy for nonresectable cholangiocarcinoma: a randomized prospective study, *Gastroenterology*, 2003, vol. 125, pp. 1355–1366.
33. Renner I.G. Photodynamic Therapy for Cholangiocarcinoma. *IPA 8th World Congress of Photodynamic Medicine June 5 – 9. Clinical and Basic Applications of Photodynamic Medicine*, Vancouver, 2001, pp. 28.

ТРАНСПУПИЛЛЯРНАЯ ТЕРМОТЕРАПИЯ МЕЛАНОМЫ СОСУДИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ГЛАЗА

Л.В. Наumenко

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

Резюме

Проведен ретроспективный анализ непосредственной и отдаленной эффективности лечения меланомы сосудистой оболочки глаза методом транспупиллярной термотерапии (ТТТ). Исследование включало 84 пациента с меланомой сосудистой оболочки глаза (С69.3), получивших лечение в период 2007–2018 гг. Выборка больных проведена из базы Белорусского канцер-регистра. Средние значения толщины опухоли составили $2,6 \pm 1,3$ мм, диаметра основания – $7,2 \pm 3,3$ мм. ТТТ проводили с использованием диодного лазера, длина волны 860 нм, мощность излучения 200 – 800 мВт, экспозиция 60 с, диаметр лазерного пятна от 1 до 3 мм. Термическому воздействию подвергали всю поверхность опухоли, поля располагали с перекрытием, от периферии к вершине опухоли. У 75 пациентов проведен один, у 9 – два сеанса ТТТ с интервалом 3 – 4 нед. В результате проведенного лечения у 51 (60,7%) пациента зарегистрирована полная резорбция опухоли, у 28 (33,3%) – стабилизация опухолевого процесса, у 5 (6,0%) – отсутствие эффекта от лечения. В группе пациентов со стабилизацией опухолевого процесса продолженный рост зафиксирован у 16 (19,1%) при сроках наблюдения от 3 мес до 4 лет. У 19 (37,3%) больных из группы с полной регрессией опухоли зарегистрирован рецидив заболевания на сроках от 1 до 8 лет наблюдения после проведения ТТТ. Метастатическая болезнь (прогрессирование заболевания) развилась у 5 (5,9%) пациентов, из них в течение первых 12 мес – у 1 больного, через 4 года – у 1, в сроки наблюдения более 5 лет – у 3. Анализ эффективности ТТТ в зависимости от размеров меланомы хориоидеи показал, что с увеличением толщины и диаметра основания опухолевого очага непосредственная эффективность снижается, а вероятность продолженного роста опухоли возрастает.

Ключевые слова: меланома хориоидеи, транспупиллярная термотерапия, фотодинамическая терапия, брахитерапия.

Для цитирования: Наumenко Л.В. Транспупиллярная термотерапия меланомы сосудистой оболочки глаза // Biomedical Photonics. – 2020. – Т. 9, № 2. – С. 29–35. doi: 10.24931/2413–9432–2020–9–2–29–35.

Контакты: Наumenко Л.В., e-mail: larisana@mail.ru

TRANSPUPILLARY THERMOTHERAPY OF CHOROIDAL MELANOMA

Naumenko L.V.

N.N. Alexandrov National Cancer Center, Lesnoy, Belarus

Abstract

A retrospective analysis of the immediate and long-term effectiveness of the treatment of the choroidal melanoma using transpupillary thermotherapy (TTT) was carried out. The study included 84 patients with choroidal melanoma (C69.3) who received treatment between 2007 and 2018. Patients were sampled from the Belarusian Cancer Register. The average values of the thickness of the tumor were 2.6 ± 1.3 mm, the diameter of the base - 7.2 ± 3.3 mm. TTT was carried out using a diode laser with a wavelength of 860 nm and radiation power of 200 - 800 mW, the exposure time was 60 s, and the diameter of the laser spot was varied between 1 and 3 mm. The entire surface of the tumor was thermally treated with overlapping fields from the periphery to the top. 75 patients underwent a single session of TTT, while 9 - two sessions with an interval of 3–4 weeks. As a result of the treatment, 51 (60.7%) patients showed complete tumor resorption, 28 (33.3%) patients had stabilization of the tumor process, and 5 (6.0%) patients had no effect. In the group of patients with stabilization of the tumor process, continued growth was recorded in 16 (19.1%) patients with follow-up periods of 3 months to 4 years. In 19 (37.3%) patients from the group with complete tumor regression, relapse was observed 1 to 8 years after TTT. Metastatic disease (disease progression) developed in 5 (5.9%) patients, of which in 1 patient during the first 12 months, in 1 patient - after 4 years, and in 3 patients more than after 5 years of the follow-up observation. Analysis of the effectiveness of TTT of choroidal melanoma showed that an increase in the thickness and diameter of the base of the tumor focus results in the decrease of immediate effectiveness, and the rise of the likelihood of continued tumor growth.

Keywords: choroidal melanoma, transpupillary thermotherapy, photodynamic therapy, brachytherapy.

For citations: Naumenko L.V. Transpupillary thermotherapy of choroidal melanoma, *Biomedical Photonics*, 2020, vol. 9, no. 2, pp. 29–35. (in Russian) doi: 10.24931/2413–9432–2020–9–2–29–35.

Contacts: Naumenko L.V., e-mail: larisana@mail.ru

Введение

Меланома сосудистой оболочки глаза – наиболее часто встречающаяся опухоль в оболочках глаза у взрослого населения. По данным Белорусского канцер-регистра, грубый интенсивный показатель заболеваемости на 100 тыс. населения в 2011 г. составлял 1,1, а в 2016 г. – 1,2 [1]. За 5-летний период увеличилась выявляемость I стадии заболевания с 5,4% в 2011 г. до 16,4% в 2016 г. [2].

Несмотря на большой арсенал возможностей для проведения лечения, меланома сосудистой оболочки глаза склонна к гематогенному метастазированию, приводящему к летальному исходу. Повышение выживаемости пациентов возможно только при диагностике опухоли на ранних стадиях заболевания. Лечение опухолей маленьких размеров проводится в настоящее время с применением лазерных технологий, одной из которых является транспупиллярная термотерапия (ТТТ). Метод относится к неинвазивным. Доставка инфракрасного спектра диодного лазера длиной волны 810 нм к поверхности меланомы хориоидеи (МХ) происходит через прозрачные оптические среды глаза на высоте циклоплегии [3, 4]. При воздействии лазера температура опухоли повышается до 45–60 °С, что приводит к облитерации сосудов опухоли с развитием некроза. По данным разных авторов лечебное воздействие лазера возможно при толщине опухоли до 2 мм [5].

C.L. Shields, J.A. Shields и соавт. считают, что максимальная глубина проникновения ТТТ составляет 4 мм, что позволяет проводить лечение небольших МХ [3]. Поглощение излучения диодного лазера выше при более пигментированных опухолях. К преимуществам ТТТ в сравнении с лучевой терапией относятся точная локализация лазерного пучка, быстрый некроз опухоли, возможность лечить пациентов амбулаторно с минимальным повреждением окружающей неповрежденной сосудистой оболочки. По данным разных авторов рецидивы опухоли после ТТТ при МХ составляют от 9 до 28% [3]. Учитывая энергию лазерного пучка, возможны осложнения, включающие тракционную отслойку сетчатки (44%), окклюзию вен сетчатки (26–41%), окклюзию артерий сетчатки (12%), кистозной отек макулы (9–23%), развитие эпиретинальной мембраны (23%), кровоизлияние в стекловидное тело (10%), неоваскуляризацию сетчатки (6%), фовеальную тракцию (4%), хориоретинальный рубец (4%), атрофию диска зрительного нерва (ДЗН) (2%), регматогенную (1%) и серозную отслойку сетчатки (1%), отек ДЗН (<1%) и катаракту (<1%) [3, 5].

Выявлена прямая корреляция между развитием рецидива заболевания и количеством прогностических факторов риска (ФР) роста опухоли. Последние включают: толщину опухоли > 2 мм (по данным ультрасонографии), наличие субретинальной жидко-

сти при оптической когерентной томографии, поля оранжевого пигмента, локализация края опухоли у ДЗН, гипоехогенность опухоли с гиперрефлексивным контуром, отсутствие друз, диаметр основания > 5 мм [5]. По данным А. Mashayekhi и соавт., процент рецидивов через 10 лет наблюдения составил 18% у пациентов с одним – двумя ФР, 35% – с тремя – пятью ФР и 55% – с более чем шестью ФР [6]. ТТТ менее предпочтительна в случаях, когда число ФР более трех. S. Turcotte и соавт. представили результаты лечения 8 пациентов с МХ, которые получили в среднем по три сеанса ТТТ. Средняя толщина опухоли до лечения составляла $2 \pm 0,8$ мм. У 3 (38%) пациентов зарегистрирован продолженный рост опухоли. Случаев смерти вследствие развития метастазов зарегистрировано не было. Авторы делают вывод, что пациенты с продолженным ростом опухоли имеют высокий процент риска развития рецидива при количестве ФР более одного. Потеря остроты зрения, непосредственно связанная с лечением ТТТ, отмечена у 25% пациентов [7].

В проспективном нерандомизированном исследовании М.М. Chojniak и соавт. [8] оценили результаты лечения 27 пациентов со средней толщиной опухоли 2,7 мм и диаметром основания 8,52 мм. После 3-х сеансов лечения с периодом наблюдения в течение 45 мес средняя толщина опухоли уменьшилась до 1,34 мм ($p < 0,001$), а диаметр основания опухоли – до 5,48 мм ($p < 0,001$). Осложнения наблюдались у 12 (44%) больных и включали окклюзию сосудов сетчатки, атрофию ДЗН, кровоизлияние в стекловидное тело, регматогенную отслойку сетчатки и макулопатию. Высокая частота атрофии ДЗН после лечения отмечена у 60% пациентов. Острота зрения осталась неизменной у 9 (33%) пациентов, улучшилась у 5 (19%) и снизилась в течение первых 6 мес после лечения у 13 (48%). Краевой рецидив опухоли выявлен у 2 (7%) пациентов. Глаза сохранились у всех больных. В 1 случае отмечено развитие метастазов. Авторы делают вывод, что ТТТ является эффективным методом лечения МХ маленьких размеров. Снижение остроты зрения происходило на ранних этапах после лечения и было связано в основном с лечением субфовеальных и перифовеальных опухолей. По мнению авторов, необходимо проведение длительных рандомизированных исследований для более углубленного изучения эффективности метода лечения.

B.M. Stoffelns и соавт. оценили 10-летние результаты ТТТ у 26 пациентов с МХ небольших размеров. Опухоли располагались за экватором с диаметром основания ≤ 12 мм и толщиной $\leq 4,5$ мм. Пациентам в среднем было проведено 1,4 сеанса лечения. Через десять лет после лечения регрессия опухоли была достигнута у 16 пациентов, первичная регрессия с последующим рецидивом опухоли – у 6, и недостаточность регрес-

сии опухоли – у 4. Двое больных умерли, Причиной летального исхода явилось метастатическое поражение печени. Авторы делают вывод о том, что МХ, леченные с помощью ТТТ, требуют тщательного мониторинга, поскольку в дальнейшем в зоне терапии развиваются местные рецидивы и осложнения. Осложнения наблюдали у 14 пациентов: макулопатия – в 8 наблюдениях, макулярный отек – в 6, хориоидальная неоваскуляризация – в 4, и задние синехии с атрофией радужной оболочки – в 1 случае [9].

В исследовании А.А. Ярового с соавт. (МНТК «Микрохирургия глаза», Россия) было пролечено 78 пациентов с МХ с толщиной опухоли до 3,6 мм; срок наблюдения составил от 2,5 до 108 мес. Критериями оценки проведенного лечения служили: локальный статус, количество энуклеаций, рецидивов опухоли, осложнений и оценка остроты зрения. В общей сложности у 51 пациента опухоль регрессировала полностью, у 20 – частично. Отсутствие результата от лечения зарегистрировано в 7 случаях, из них в 2 проведена энуклеация, в 5 – брахитерапия с использованием ^{106}Ru . Рецидив опухоли выявлен у 10 пациентов в сроки от 7 до 54 мес после окончания лечения. Следует отметить, что у 8 больных регрессия опухоли была частичной. Дополнительной ТТТ успешно были пролечены 6 больных с рецидивом заболевания, 4 – с использованием брахитерапии. Метастазов не зарегистрировано. Авторами сделан вывод, что основными прогностическими неблагоприятными факторами ТТТ являются толщина опухоли более 3 мм, базальный диаметр более 10,2 мм, беспигментная опухоль, максимальная систолическая скорость кровотока более 11,7 см/с, наличие субретинальной жидкости и неполная регрессия после проведенного лечения. Метод ТТТ – это экспериментальный метод лечения МХ. При подготовке пациентов к ТТТ необходим тщательный отбор пациентов на основе учета прогностических факторов и функциональных перспектив [10].

Данные ретроспективного обзора K. Gündüz и соавт. [11] о применении ТТТ у 20 пациентов с МХ и 4 с хориоидальными невусами, показали, что у больных с невусами сосудистой оболочки глаза были выявлены ФР развития меланомы или наблюдалась вторичная неоваскуляризация сосудистой оболочки. Средний начальный исходный диаметр опухоли был равен 6,6 мм, а толщина – 3 мм. Среднее число сеансов ТТТ составило 2,5 (от 1 до 6), средняя резорбция толщины опухоли – 1,2 мм. У 9% пациентов рецидив развился через 12 мес, у 27% – через 5 лет после лечения. В связи с неоваскулярной глаукомой у 2 (8,3%) пациентов глаз был энуклеирован, один (4,1%) больной был подвергнут экзентерации в связи с экстраокулярным распространением опухоли. Положительный результат достигнут у 21 (87,5%) пациента. У одного (4,1%) пациента с рецидивом и экстракраниальным

распространением опухоли выявлен метастаз в печени. Авторы считают, что ТТТ может быть использована при лечении МХ маленьких размеров, однако высокая частота осложнений и рецидивов требует тщательного наблюдения за больными даже при достижении плоского хориоретинального рубца.

J. M. Caminal и соавт. [12] представили результаты лечения 13 пациентов с МХ (средняя высота $2,02 \pm 0,54$ мм, диаметр $7,60 \pm 1,98$ мм). У 11 (84,6%) пациентов при среднем сроке наблюдения $42,46 \pm 26,29$ мес фовеальная субретинальная жидкость полностью отсутствовала. Среднее число сеансов ТТТ составляло $1,38 \pm 0,77$. Острота зрения после лечения сохранилась или улучшилась у 69,3% пациентов. Продолженный рост опухоли зарегистрирован у 5 пациентов, независимо от наличия субретинальной жидкости. В этих случаях проведена брахитерапия. Авторами сделан вывод, что ТТТ в большинстве случаев может быть эффективна с достижением хорошей остроты зрения при наличии фовеальной субретинальной жидкости при небольших МХ.

Данные академика А.Ф. Бровкиной с соавт., полученные при анализе результатов лечения 30 пациентов с МХ, показывают, что эффективность методики подтверждается только при опухолях толщиной менее 2 мм [13]. При большей толщине опухоли ТТТ может использоваться только в сочетании с брахитерапией. Определены ФР, ухудшающие эффективность ТТТ: опухоли толщиной более 2 мм, амеланотичные или слегка пигментированные, а также имеющие субретинальный экссудат. Развитие осложнений и их характер зависят от базовых размеров МХ, количества проведенных сеансов и предшествующего лечения (локальное разрушение опухоли). Сопоставление имеющихся в научной литературе данных и опыта авторов позволяет определить четкие показания к ТТТ для лечения меланомы хориоидеи и выявить факторы, способствующие предотвращению возможных осложнений.

В исследовании В.М. Stoffelns и соавт. [14] ТТТ проводили 26 пациентам с МХ с проминенцией опухоли до 3 мм. За период наблюдения в течение 20 нед полная резорбция опухоли была достигнута у 89% пациентов. При МХ вероятность полной резорбции опухоли при сохранении глаза уменьшается с увеличением проминенции опухоли. В небольших МХ с задним расположением резорбция опухоли была достигнута значительно быстрее после лечения методом ТТТ, по сравнению с брахитерапией.

Хотя проникающая способность ТТТ по литературным данным доходит до 4 мм, наилучший эффект при проведении ТТТ получен при лечении опухолей с проминенцией до 2–3 мм и диаметром основания менее 10 мм, хорошо пигментированных, с отсутствием субретинальной жидкости и низкой скоро-

стью кровотока. Прогноз по сохранению остаточной остроты зрения после ТТТ (особенно когда количество сеансов увеличивается) дискуссионен и связан с локализацией опухолевого процесса и зачастую невозможностью сохранения остроты зрения и поля зрения. Осложнения, которые развиваются после проведения ТТТ, связаны с площадью термического воздействия, близостью к макулярной зоне и ДЗН.

Материалы и методы

Исследование включало 84 пациента с меланомой сосудистой оболочки глаза (С69.3 по МКБ-10), получивших лечение в период 2007–2018 гг. Выборка больных проведена из базы Белорусского канцер-регистра.

У 75 (89,3%) больных меланома сосудистой оболочки глаза была единственной опухолью. У 1 (1,2%) пациента зарегистрирован синхронный рак ободочной кишки. У 8 (9,5%) пациентов диагностирован метастатический рак, в том числе по одному случаю базальноклеточный рак кожи, протоковый рак молочной железы, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, рак легкого, меланома кожи, у 2 – рак почки. Мужчин было 29 (34,5%), женщин – 55 (65,5%), минимальный возраст составил 20 лет, максимальный – 84 года, средний возраст заболевших – 59 ± 13 лет. Средние значения толщины опухоли составили $2,6 \pm 1,3$ мм, диаметра основания – $7,2 \pm 3,3$ мм. Средняя систолическая скорость кровотока составила $7,7 \pm 3,4$ см/с. Оценку уровня кровотока в опухоли осуществляли при выполнении доплеровского ультразвукового сканирования.

ТТТ проводили с использованием диодного лазера, длина волны 860 нм, мощность излучения от 200 до 800 мВт, экспозиция 60 с, диаметр лазерного пятна от 1 до 3 мм. Термическому воздействию подвергали всю поверхность опухоли, располагая поля с перекрытием, от периферии к вершине опухоли. У 75 пациентов проведен один, у 9 – два сеанса ТТТ с интервалом 3–4 нед.

Непосредственный результат лечения оценивали согласно рекомендации ВОЗ при солидных опухолях. Полная резорбция опухоли характеризовалась формированием полноценного очага атрофии в зоне бывшего залегания опухоли, однако допускалось возможное распыление или незначительное скопление пигмента. Критериями стабилизации опухолевого процесса считались уменьшение размеров опухоли или, при выраженной пигментации, отсутствие изменений размеров, отсутствие кровотока. Отсутствие эффекта от проводимого лечения – отсутствие изменений со стороны опухоли или увеличение ее размеров с сохранением или усилением кровотока в ней. Положительным результатом лечения считали полную резорбцию или стабилизацию опухолевого процесса.

При динамическом наблюдении за пациентами

со стабилизацией опухолевого процесса продолженным ростом опухоли в оболочках глаза считали состояние, когда на фоне стабилизации регистрировали увеличение размера и появление сосудистой сети в опухоли. Рецидивом считали состояние, когда на фоне атрофического хориоретинального очага (полная регрессия) регистрировался рост опухоли. Прогрессированием заболевания считали появление отдаленных метастазов в других органах.

Для расчета выживаемости использовали показатель скорректированной кумулятивной 5-летней выживаемости актуаральным методом.

Результаты и обсуждение

Из 84 больных у 79 (94,0%) непосредственный эффект лечения оценен как стабилизация или полная резорбция опухоли. Полная резорбция опухоли зарегистрирована у 51 (60,7%) пациента, стабилизация опухолевого процесса – у 28 (33,3%) пациентов. Отсутствие эффекта от лечения наблюдалось у 5 (6,0%) больных. Из 28 пациентов со стабилизацией опухолевого процесса продолженный рост зафиксирован у 16 (19,1%) при сроках наблюдения от 3 мес до 4 лет.

Из 51 пациента с полной регрессией опухоли у 19 (37,3%) был зарегистрирован рецидив заболевания в сроки от года до 8 лет наблюдения после проведения ТТТ. Во всех случаях проводили ТТТ или брахитерапию, направленные на сохранение глаза. В дальнейшем у 3 пациентов после лечения рецидива с использованием брахитерапии развилось прогрессирование опухолевого процесса. Энуклеация в связи с продолженным ростом, рецидивом и осложнениями ТТТ была проведена 12 (14,3%) больным. Отдаленные метастазы реализовались у 5 (5,9%) пациентов, в том числе по одному случаю в течение первых 12 мес и через 4 года, в сроки наблюдения более 5 лет – у 3. Из осложнений на фоне проведенной ТТТ зарегистрированы постлучевая оптикоретинопатия у 6 (7,1%) пациентов, локальное кровоизлияние в сетчатку – у 3 (3,6%), частичный гемофтальм – у 1 (1,2%) больного с диабетической ретинопатией.

Для более точной оценки результатов лечения в зависимости от размеров опухоли пациенты были разделены на пять подгрупп.

В табл. 1 представлены значения высоты и диаметра основания опухоли до начала лечения.

В табл. 2 и 3 представлены сводные данные по непосредственным и отдаленным результатам ТТТ у пациентов с МХ в зависимости от размеров опухоли.

В первой подгруппе у 8 (57,2%) пациентов отмечена полная резорбция опухоли, у 6 (42,8%) – стабилизация, рецидив выявлен у 2 (14,3%). У пациента с юкстапапиллярной локализацией опухоли рецидив выявлен на четвертом году наблюдения после реги-

Таблица 1

Характеристика высоты и диаметра основания меланомы хориоидеи ($M \pm m$)

Table 1

Characterization of the height and diameter of the base of the choroidal melanoma ($M \pm m$)

Показатели Parameters	Подгруппы Subgroups				
	1 (n=14)	2 (n=17)	3 (n=21)	4 (n=13)	5 (n=19)
Диаметр основания, мм Base diameter, mm	2,4±1,2	5,0±0,5	7,0±0,6	8,8±0,5	11,5±1,5
Высота, мм Height, mm	1,5±1,0	2,1±0,9	2,7±1,2	2,5±1,3	3,8±1,1

Таблица 2

Непосредственные результаты транспупиллярной термотерапии в зависимости от размеров меланомы хориоидеи (абс. ч./%)

Table 2

Immediate results of transpupillary thermotherapy depending on the size of the choroidal melanoma (No. patients / %)

Эффект лечения Treatment effect	Подгруппы Subgroups				
	1 (n=14)	2 (n=17)	3 (n=21)	4 (n=13)	5 (n=19)
Полная резорбция Complete resorption	8/57,2	9/52,9	15/71,4	9/69,2	10/52,6
Стабилизация Stabilization	6/42,8	8/47,1	6/28,6	3/23,1	5/26,3
Отсутствие эффекта No effect	–	–	–	1/7,7	4/21,1

Таблица 3

Отдаленные результаты транспупиллярной термотерапии в зависимости от размеров меланомы хориоидеи (абс. ч./%)

Table 3

Long-term results of transpupillary thermotherapy depending on the size of the choroidal melanoma (No. patients / %)

Отдаленные результаты ТТТ Long-term results of TTT	Подгруппы Subgroups				
	1 (n=14)	2 (n=17)	3 (n=21)	4 (n=13)	5 (n=19)
Рецидив Reccurence	2/14,3	2/17,7	7/33,3	3/23,1	5/26,3
Продолженный рост Continued growth	1/7,1	1/5,9	2/9,5	2/15,4	4/21,1
Энуклеация Enucleation	2/14,3	1/5,9	3/14,3	1/7,7	5/26,3
Прогрессирование Progression	2/14,3	1/5,9	2/9,5	1/7,7	–

страции эффекта от ТТТ. По поводу рецидива дополнительно было проведено 2 курса ТТТ. Глазное яблоко удалено через 9 мес в связи с развившейся вторичной болевой глаукомой на фоне полной резорбции опухоли. У второго пациента локальный рецидив выявлен на пятом году наблюдения после регистрации атрофии, глаз удален, через год зарегистрирован метастаз

в печени. Продолженный рост на фоне стабилизации опухолевого процесса зафиксирован у пациентки через четыре года после регистрации эффекта от лечения. Проведена брахитерапия, отмечена стабилизация процесса, однако через год диагностировано отделанное метастазирование.

Во второй подгруппе больных в 9 (52,9%) наблю-

денных констатирована полная резорбция опухоли, стабилизация у 8 (47,1%) пациентов. Рецидив был диагностирован у 2 (17,7%) пациентов, из них у одного последовательно зарегистрировано два рецидива – через 3 года и повторный рецидив через 4 года. Во втором случае рецидив развился через год. Обоим больным было проведено дополнительное органосохраняющее лечение – брахитерапия. Продолженный рост на фоне стабилизации отмечен у 1 (5,9%) пациента, была выполнена энуклеация, но через год выявлена метастатическая болезнь.

В третьей подгруппе полная резорбция опухоли наблюдалась у 15 (71,4%), стабилизация – у 6 (28,6%) больных. Рецидив возник у 7 (33,3%) пациентов на сроках наблюдения год (2 случая), 2 года (3 случая), 3 года (1 случай) и 4 года (1 случай). Энуклеация выполнена у 3 пациентов, из них у одного по поводу рецидива и болевой глаукомы на четвертом году наблюдения и у 2 больных по поводу рецидива на сроках наблюдения 4 и 5 лет. Брахитерапия проведена 4 пациентам по поводу местного рецидива. Метастазы в печени и костях были выявлены у 2 пациентов с рецидивом МХ через год и 5 лет. В 2 наблюдениях в течение года на фоне стабилизации был зафиксирован продолженный рост. Пациенты были успешно пролечены с использованием брахитерапии и 2 курсов ТТТ.

Полная резорбция опухоли в четвертой подгруппе была зарегистрирована у 9 (69,2%) пациентов, стабилизация – у 3 (23,1%), в одном случае (7,7%) эффект от лечения отсутствовал. Рецидив возник у 3 пациентов на втором, четвертом и седьмом годах наблюдения. Продолженный рост зафиксирован в 2 случаях. Все больные были пролечены с использованием ТТТ и брахитерапии. Энуклеация выполнена в одном наблюдении в связи с отсутствием эффекта от лечения. У пациента с продолженным ростом через 4 года после лечения было диагностировано метастатическое поражение печени.

В пятой подгруппе резорбция опухоли зафиксирована у 10 (52,6%), стабилизация – у 5 (26,3%) и отсутствие эффекта от лечения у 4 (21,1%) пациентов. Ре-

цидив зарегистрирован у 5 больных: у одного через 2 года после регистрации полной резорбции опухоли, у 3 – через 5 лет, один случай – через 8 лет после регистрации полной резорбции опухоли. Выполнено пять энуклеаций на сроках от 2 мес до 2 лет, из них две по поводу продолженного роста опухоли и три в связи с отсутствием эффекта от лечения. Метастатической болезни в данной подгруппе зарегистрировано не было.

Произведен анализ выживаемости пациентов с единственной опухолью глаза ($n=75$) без включения больных с первично-множественными заболеваниями. Одногодичная общая выживаемость составила 100%, 5-летняя и 10-летняя составила $95,4 \pm 2,1\%$ и $79,8 \pm 6,9\%$, соответственно.

Заключение

В результате проведенной ТТТ у 51 (60,7%) пациента зарегистрирована полная резорбция опухоли, у 28 (33,3%) – стабилизация опухолевого процесса, отсутствие эффекта от лечения – у 5 (6,0%). Из 28 пациентов со стабилизацией опухолевого процесса продолженный рост зафиксирован в 16 (19,1%) случаях при сроках наблюдения от 3 мес до 4 лет. Из 51 пациента с полной регрессией опухоли у 19 (37,3%) был зарегистрирован рецидив заболевания на сроках от одного года до 8 лет наблюдения после проведения ТТТ. Отдаленные метастазы развилась у 5 (5,9%) пациентов, из них по одному случаю в течение первых 12 мес и через 4 года после завершения ТТТ, в сроки наблюдения более 5 лет – у 3. Анализ эффективности ТТТ в зависимости от размеров очага меланомы сосудистой оболочки глаза показал, что с увеличением толщины и диаметра основания опухолевого очага непосредственная эффективность снижается, а вероятность продолженного роста опухоли после проведения ТТТ возрастает. Одногодичная общая выживаемость у пациентов с единственной опухолью глаза составила 100%, 5-летняя и 10-летняя – $95,4 \pm 2,1\%$ и $79,8 \pm 6,9\%$, соответственно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Океанов А.Е., Моисеев П.И., Левин Л.Ф. и соавт. Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь (2008–2018): Белорусский канцер-регистр/под ред. О.Г. Суконко. – Минск: Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, 2018. – 286 с.
2. Науменко Л.В., Жилияева Е.П. Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований: клинический протокол/под ред. О.Г. Суконко, С.А. Красного. – Минск: Профессиональные издания, ч. 63, 2019. – С. 493–509.
3. Shields C.L., Shields J.A., Perez N. et al. Primary transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma in 256 consecutive cases.

REFERENCES

1. Okeanov A.E., Moiseyev P.I., Levin L.F. et al. *Statistika onkologicheskikh zabolevaniy v Respublike Belarus (2008–2018): Belarusian kantser-registr* [Statistics of cancer diseases in the Republic of Belarus (2008–2017): Belarusian Cancer Registry]. Ed. O.G. Sukonko. Minsk, N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, 2018. 286 p.
2. Naumenko L.V., Zhilyaeva E.P. *Algoritmi diagnostiki i lecheniya zlo-kachestvennykh novoobrazovaniy: klinicheskiy protokol* [Algorithms for the diagnosis and treatment of malignant neoplasms: a clinical protocol]. Ed. O.G. Sukonko. S.A. Krasny. Minsk, Professional editions, ch. 63, 2019. pp. 493–509.
3. Shields C.L., Shields J.A., Perez N., Singh A.D., Cater J. Primary transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma in

- Outcomes and limitations//*Ophthalmology*.– 2002.– Vol. 109 (2).– P. 225–234.
4. Houston S.K., Wykoff C.C., Berrocal A.M. et al. Lasers for the treatment of intraocular tumors//*Lasers Med Sci*.– 2013.– Vol. 28 (3).– P. 1025–1034.
 5. Rishi P., Koundanya V.V., Shields C.L. Using risk factors for detection and prognostication of uveal melanoma//*Indian J Ophthalmol*.– 2015.– Vol. 63 (2).– P. 110–116. doi:10.4103/0301–4738.154373
 6. Mashayekhi A., Shields C.L., Rishi P. et al. Primary transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma in 391 cases: importance of risk factors in tumor control//*Ophthalmology*.– 2015.– Vol. 122 (3).– P. 600–609.
 7. Turcotte S., Bergeron D., Rousseau A.P. et al. Primary transpupillary thermotherapy for choroidal indeterminate melanocytosis//*Can J Ophthalmol*.– 2014.– Vol. 49 (5).– P. 464–467.
 8. Chojniak M.M., Chojniak R., Nishimoto I.N. et al. Primary transpupillary thermotherapy for small choroidal melanoma//*Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*.– 2011.– Vol. 249 (12).– P. 1859–1865.
 9. Stoffelns B.M., Schoepfer K., Vetter J. et al. Long-term follow-up 10 years after transpupillary thermotherapy (TTT) for small, posterior located malignant melanomas of the choroid//*Klin Monbl Augenheilkd*.– 2011.– Vol. 228 (4).– P. 277–283.
 10. Yarovoy A.A., Magaramov D.A., Bulgakova E.S. Which choroidal melanoma should be treated with primary transpupillary thermotherapy? Our experience from 78 patients//*Eur J Ophthalmol*.– 2010.– Vol. 20 (1).– P. 186–193.
 11. Gündüz K., Karslioğlu M.Z., Köse K. Primary transpupillary thermotherapy of choroidal melanocytic lesions//*Middle East Afr J Ophthalmol*.– 2011.– Vol. 18 (2).– P. 183–188.
 12. Caminal J.M., Mejia-Castillo K.A., Arias L. et al. Subthreshold transpupillary thermotherapy in management of foveal subretinal fluid in small pigmented choroidal lesions//*Retina*.– 2013.– Vol. 33 (1).– P. 194–199.
 13. Бровкина А.Ф., Борисова З.Л. Оптимизация показателей транспупиллярной термотерапии меланомы хориоидеи//*Вестник Офтальмологии*.– 2010.– Т. 126, № 4.– С. 48–52 (in Russian).
 14. Stoffelns B.M., Schoepfer K., Jochem T., et al. Tumor regression in malignant choroidal melanomas after transpupillary thermotherapy (TTT) versus ruthenium brachytherapy and sandwich therapy – a comparative analysis//*Klin Monbl Augenheilkd*.– 2010.– Vol. 227 (4).– P. 262–268.
 - 256 consecutive cases. Outcomes and limitations. *Ophthalmology*, 2002, vol. 109 (2), pp. 225–234.
 4. Houston S.K., Wykoff C.C., Berrocal A.M., Hess D.J., Murray T.G. Lasers for the treatment of intraocular tumors. *Lasers Med Sci*, 2013, vol. 28 (3), pp. 1025–1034.
 5. Rishi P., Koundanya V.V., Shields C.L. Using risk factors for detection and prognostication of uveal melanoma. *Indian J Ophthalmol*, 2015, vol. 63 (2), pp. 110–116. doi:10.4103/0301–4738.154373
 6. Mashayekhi A., Shields C.L., Rishi P., Atalay H.T., Pellegrini M., McLaughlin J.P., Patrick K.A., Morton S.J., Remmer M.H., Parendo A., Schlitt M.A., Shields J.A. Primary transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma in 391 cases: importance of risk factors in tumor control. *Ophthalmology*, 2015, vol. 122 (3), pp. 600–609.
 7. Turcotte S., Bergeron D., Rousseau A.P., Mouriaux F. Primary transpupillary thermotherapy for choroidal indeterminate melanocytic lesions. *Can J Ophthalmol*, 2014, vol. 49 (5), pp. 464–467.
 8. Chojniak M.M., Chojniak R., Nishimoto I.N., Allemann N., Erwenne C.M. Primary transpupillary thermotherapy for small choroidal. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2011, vol. 249 (12), pp. 1859–1865.
 9. Stoffelns B.M., Schoepfer K., Vetter J., Mirshahi A., Elflein H. Long-term follow-up 10 years after transpupillary thermotherapy (TTT) for small, posterior located malignant melanomas of the choroid. *Klin Monbl Augenheilkd*, 2011, vol. 228 (4), pp. 277–283.
 10. Yarovoy A.A., Magaramov D.A., Bulgakova E.S. Which choroidal melanoma should be treated with primary transpupillary thermotherapy? Our experience from 78 patients. *Eur J Ophthalmol*, 2010, vol. 20 (1), pp. 186–193.
 11. Gündüz K., Karslioğlu M.Z., Köse K. Primary transpupillary thermotherapy of choroidal melanocytic lesions. *Middle East Afr J Ophthalmol*, 2011, vol. 18 (2), pp. 183–188.
 12. Caminal J.M., Mejia-Castillo K.A., Arias L., Catala J., Rubio M., Garcia P., Pujol O., Arruga J. Subthreshold transpupillary thermotherapy in management of foveal subretinal fluid in small pigmented choroidal lesions. *Retina*, 2013, vol. 33 (1), pp. 194–199.
 13. Brovkina A.F., Borisova Z.L. Optimization of indications for transpupillary thermotherapy in choroidal melanomas. *Vestnik Oftalmologii*, 2010, vol. 126 (4), pp. 48–52. (in Russian)
 14. Stoffelns B.M., Schoepfer K., Jochem T., Faldum A. Tumor regression in malignant choroidal melanomas after transpupillary thermotherapy (TTT) versus ruthenium brachytherapy and sandwich therapy – a comparative analysis. *Klin Monbl Augenheilkd*, 2010, vol. 227 (4), pp. 262–268. (in German)

СТАТИСТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ РАБОТЫ ВРАЧЕЙ-ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ В РФ В 2013–2017 гг.

Н.Е. Гурьянова, О.И. Сачек, М.А. Иванова

ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

В последние десятилетия все большее значение в современных диагностических алгоритмах отводится методикам, использующим оптические системы, в том числе с возможностью осмотра органов в различных спектральных диапазонах и во флуоресцентных режимах. Стремительное развитие современных технологий и их внедрение в практическое здравоохранение требуют постоянного совершенствования организации медицинской помощи населению. Эндоскопическая служба в России начала зарождаться в 70-е годы XX столетия. На первых этапах становления служба была представлена разрозненными диагностическими кабинетами на базе крупных медицинских клиник и научно-исследовательских центров. За последние десятилетия эндоскопические методы диагностики и лечения шагнули далеко вперед. Для успешного использования эндоскопических технологий в клинической практике необходимы квалифицированные медицинские кадры, в том числе врачи-онкологи, гастроэнтерологи, другие специалисты, владеющие эндоскопическими методиками. Кадровый потенциал эндоскопии изначально формировался из числа совместителей, чаще из врачей-хирургов и терапевтов. В этой связи необходим анализ деятельности врачей-специалистов, оказывающих медицинскую помощь амбулаторно, на федеральном уровне и в пилотных регионах Российской Федерации. Установлена разнонаправленность тенденций относительно уровня нагрузки на гастроэнтерологов в субъектах страны, вошедших в исследование. Во всех федеральных округах отмечено уменьшение числа посещений по заболеванию на 1 врачебную должность и снижение коэффициента совместительства.

Ключевые слова: эндоскопические методы лечения и диагностики, врачи-гастроэнтерологи, фотодинамическая терапия (ФДТ), субъекты Российской Федерации.

Для цитирования: Гурьянова Н.Е., Сачек О.И., Иванова М.А. Статистические показатели работы врачей-гастроэнтерологов в РФ в 2013–2017 гг. // Biomedical Photonics. – 2020. – Т. 9, № 2. – С. 36–44. doi: 10.24931/2413-9432-2020-9-2-36-44.

Контакты: Н.Е. Гурьянова, e-mail: guryan8@yandex.ru

STATISTICS ON THE WORK OF GASTROENTEROLOGISTS IN THE RUSSIAN FEDERATION IN 2013–2017

Guryanova N.E., Sachek O.I., Ivanova M.A.

Central Research Institute of Organization and Informatization of Health Care, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Abstract

In recent decades, increasing importance in modern diagnostic algorithms is given to techniques that use optical systems, including those with the ability to examine organs in various spectral ranges and in fluorescence modes. The rapid development of modern technologies and their implementation in the field of healthcare requires constant improvement of the organization of medical care to the population. Endoscopic services in Russia began to emerge in the 70s of the 20th century. In the early stages, it was represented by independent diagnostic rooms based on large medical clinics and research centers. Over the past decades, endoscopic methods of diagnosis and treatment have moved far forward. For the successful use of endoscopic technologies in clinical practice, qualified medical personnel are needed, including oncologists, gastroenterologists, and other specialists proficient in endoscopic techniques. The human potential of endoscopy was initially formed by part-timers, most often from surgeons and therapists. In this regard, it is necessary to analyze the activities of specialist doctors who provide medical care in outpatient conditions. The aim of the study was to analyze the activities of gastroenterologists providing outpatient medical care at the federal level and in the pilot regions of the Russian Federation. The multidirectionality of trends regarding the level of burden on gastroenterologists in the subjects of the Russian Federation is established. In all federal districts, a decrease in the number of visits per gastroenterologist and a decrease in the part-time coefficient was observed.

Keywords: endoscopic methods of treatment and diagnostics, gastroenterologists, photodynamic therapy (PDT), subjects of Russian Federation.

For citations: Guryanova N.E., Sachek O.I., Ivanova M.A. Statistics on the work of gastroenterologists in the Russian Federation in 2013–2017, *Biomedical Photonics*, 2020, vol. 9, no 2, pp. 36–44. (in Russian) doi: 10.24931/2413–9432–2020–9–2–36–44.

Contacts: Guryanova N.E., e-mail: guryan8@yandex.ru

Введение

В последние десятилетия все большее значение в современных диагностических алгоритмах отводится методикам, использующим оптические системы, в том числе с возможностью осмотра органов в различных спектральных диапазонах и во флуоресцентных режимах. Современные эндоскопические технологии диагностики и лечения произвели революцию в борьбе с заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1–3].

За последние годы эндоскопия благодаря развитию и совершенствованию медицинской техники и аппаратуры, появлению инновационных методик существенно расширила свои возможности. Применение малоинвазивных технологий позволяет проводить тщательную эндоскопическую диагностику ранних раков ЖКТ [4]. Одним из методов лечения заболеваний органов ЖКТ, включая пищевод, является фотодинамическая терапия (ФДТ) [5]. ФДТ была одобрена для использования в США с декабря 1998 г. Широкое применение ФДТ обусловлено ее способностью оказывать лечебное воздействие на большие поверхности слизистой оболочки без необходимости их полной визуализации. Терапевтическое воздействие может осуществляться через фиброволокно, которое проводит свет перпендикулярно оси эндоскопа, что делает эту технологию идеальной для использования в гастроэнтерологии [6, 7]. Болезни органов пищеварения, среди которых преимущественная часть приходится на болезни печени [8], являются одной из причин смертности населения в трудоспособном возрасте [9]. В связи с высокой частотой распространения болезней органов пищеварения и смертности от них анализ деятельности врачей-гастроэнтерологов представляет высокую актуальность.

Вопросы кадровой обеспеченности и деятельности врачей-специалистов, а также организации медицинской помощи пациентам весьма значимы как для практического здравоохранения, так и в плане научных исследований [10–15].

Целью исследования являлся анализ деятельности врачей-гастроэнтерологов, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях.

Материалы и методы

Методом описательной статистики представлены результаты расчета экстенсивных и интенсивных

показателей, характеризующих деятельность врачей-гастроэнтерологов. Для сравнительного анализа динамики показателей за период с 2013 по 2017 гг. в субъектах Российской Федерации использовалась форма федеральной статистической отчетности № 30 «Сведения о медицинской организации».

Результаты и обсуждение

Результаты анализа деятельности врачей-гастроэнтерологов показали закономерное снижение значения коэффициента совместительства с 1,32 в 2013 г. до 1,2 в 2017 г., темп погодового прироста (ТПП) равен –9,1% (рис. 1).

В связи с тем, что обеспеченность медицинских организаций гастроэнтерологами в исследуемый период выросла, то закономерное должно было снизиться нагрузка в расчете на одного врача-специалиста. В целом по Российской Федерации за анализируемый период число посещений врачей-гастроэнтерологов в расчете на 1 должность уменьшилось на 19,5% (с 4750,9 до 3823,0). В динамике наблюдалось ежегодное снижение показателей, характеризующих деятельность гастроэнтерологов, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях. Максимальное снижение ежегодного прироста показателей произошло в 2014 г. (ТПП = –10,9%) (рис. 2).

При этом за анализируемый период доля посещений по поводу заболеваний увеличилась незначительно с 94,3% в 2013 г. до 94,8 в 2017 г. (ТПП = +0,6%). Однако следует отметить, что весь период исследования характеризуется достаточно высокими значениями показателей. В среднем доля посещений по поводу заболеваний составила 94,4%. Минимальное значение, равное 93,6%, зафиксировано в 2015 г., максимальное в 2016 г. – 95,1%. Как представлено на рис. 3, за анализируемый период снижение доли посещений гастроэнтерологов по поводу заболеваний в целом по Российской Федерации происходило ежегодно до 2015 г. После небывалого роста числа посещений врачей-специалистов в 2016 г. (95,1%) в 2017 г. вновь произошло снижение до 94,8%.

Нами проведен анализ показателя совместительства врачами-гастроэнтерологами, который выявил, что во всех федеральных округах (ФО) наблюдаются отрицательные значения ТПП. Лидирующее место занимает Северо-Кавказский ФО (–20,2%), вторую позицию – Южный ФО (–16,5%). В Дальневосточном ФО

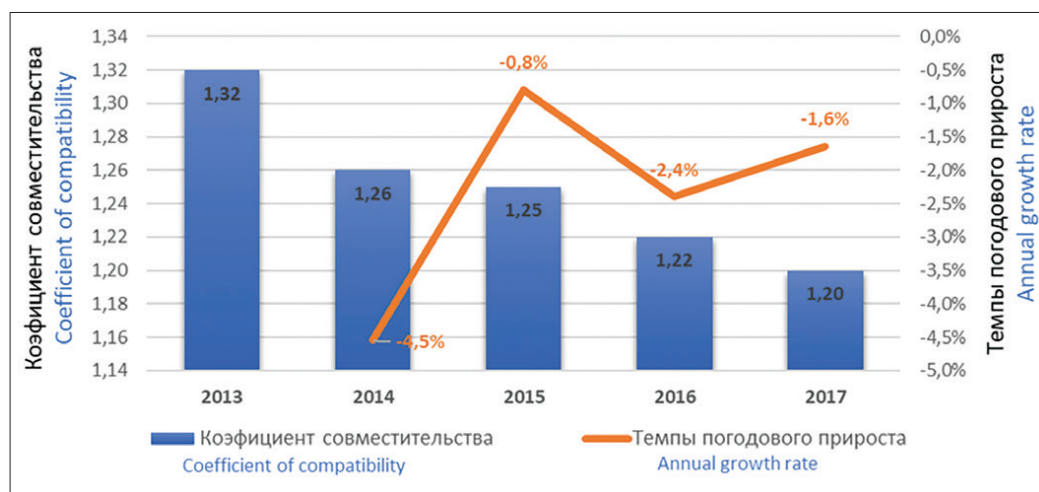


Рис. 1. Динамика коэффициента совместительства врачей-гастроэнтерологов и темпов годового прироста в Российской Федерации за период 2013–2017 гг.

Fig. 1. Dynamics of the coefficient of gastroenterologists part-timing of in the Russian Federation and the rate of annual growth of indicators in 2013–2017

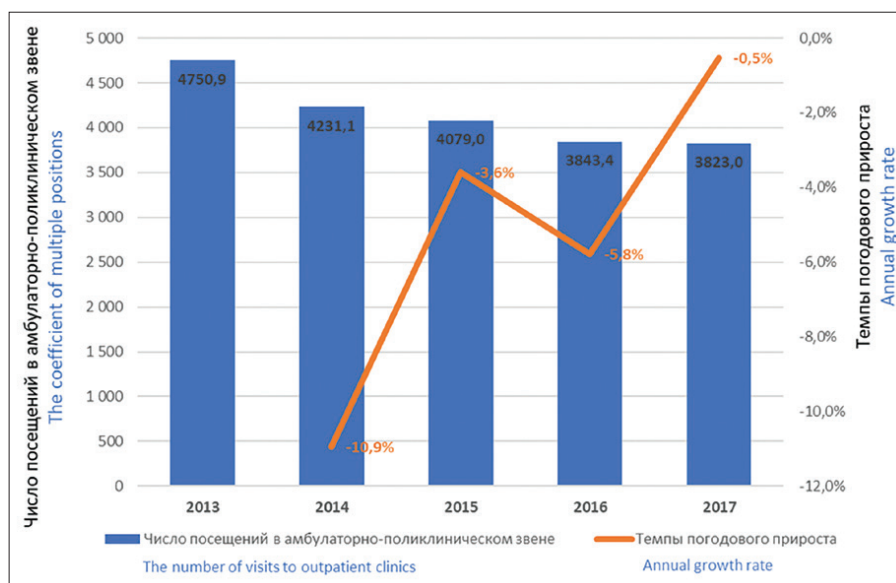


Рис. 2. Динамика числа посещений на 1 должность врача-гастроэнтеролога в амбулаторных условиях и темпы годового прироста в Российской Федерации за период 2013–2017 гг.

Fig. 2. Dynamics of the number of visits of outpatients per gastroenterologist in the Russian Federation and the rate of annual growth of indicators in 2013–2017

за весь период исследования отмечались незначительные колебания показателя с близкими значениями на конечных точках (рис. 4).

В пилотных субъектах Российской Федерации был проведен сравнительный анализ коэффициента совместительства гастроэнтерологов, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, за период 2013–2017 гг. Результаты исследования позволили определить по 5 регионов с наибольшими и наименьшими значениями показателя совместительства (табл. 1).

Следует отметить, что в 2017 г. в таких пилотных субъектах как Республика Татарстан, Удмуртская Республика и Московская область, наряду с высокими показателями коэффициента совместительства (1,92, 1,48 и 1,45 соответственно), отмечались и максимальные ТПП (23,1%, 15,6% и 10,7%). Минимальное значение данного показателя в 2017 г. выявлено в Томской области (0,93). При этом наибольшие отрицательные значения показателя (-21,6%) установлены в Свердловской области.

В большинстве ФО к 2017 г. прослеживалось снижение числа посещений в расчете на 1 долж-

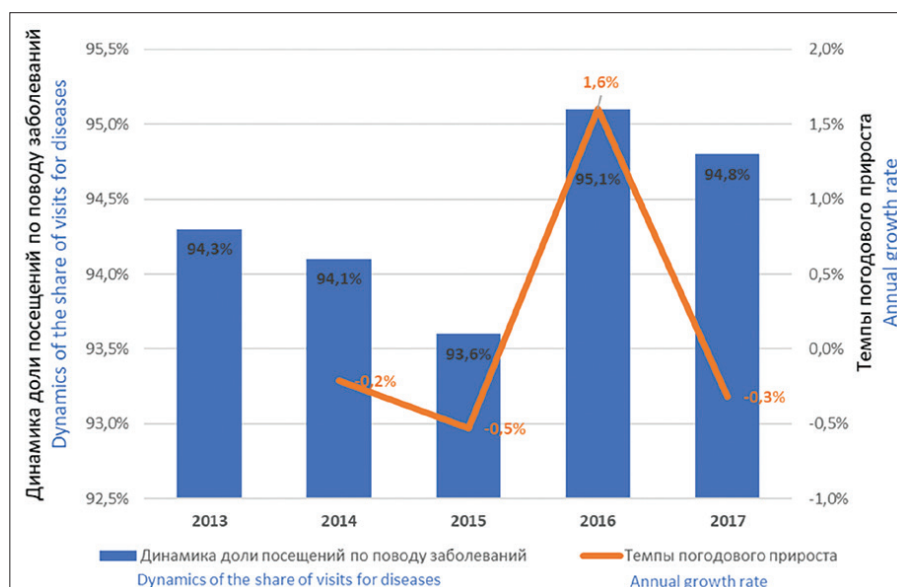


Рис. 3. Динамика доли посещений врачей-гастроэнтерологов и темпов годового прироста в Российской Федерации за период 2013–2017 гг.

Fig. 3. Dynamics of the share of visits of gastroenterologists regarding diseases in the Russian Federation and the rate of annual growth of indicators in 2013–2017

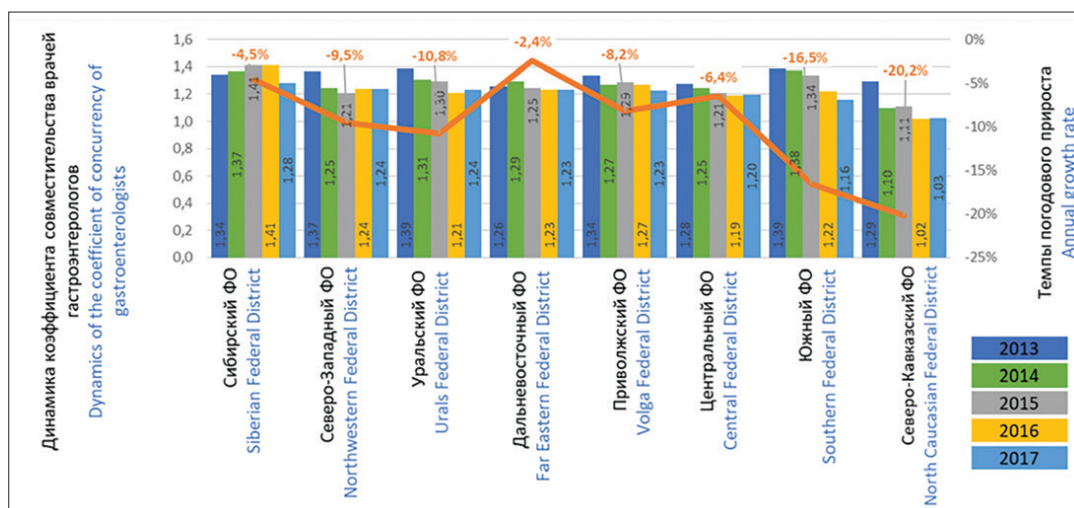


Рис. 4. Динамика коэффициента совместительства врачей-гастроэнтерологов и темпы годового прироста показателя в федеральных округах Российской Федерации за период 2013–2017 гг.

Fig. 4. Dynamics of the coefficient of gastroenterologists part-timing in the Federal districts of the Russian Federation and the rate of annual growth of indicators in 2013–2017

ность врача-гастроэнтеролога. Положительный годовой прирост показателя (2,7%) зарегистрирован лишь в Дальневосточном ФО. Лидирующую позицию по числу посещений гастроэнтеролога в 2013 г. занимали такие ФО как Южный и Центральный, где значения показателей превышали общероссийский уровень на 15,1 и 13,8% (5466,9 и 5405,8 против 4750,9, соответственно). К 2017 г. Южный ФО продолжал занимать лидирующую позицию, превышая общероссийский показатель на 13,0%. При этом Центральный ФО отличился наибольшим отрицательным ТПП пока-

зателя (-32,1%) и оказался одним из ФО с наименьшим показателем числа посещений в расчете на 1 должность врача-гастроэнтеролога (рис. 5).

В табл. 2. представлены субъекты Российской Федерации с минимальными и максимальными значениями числа посещений врачей-гастроэнтерологов. За основу распределения пилотных субъектов по минимальным и максимальным значениям числа посещений взят 2017 г.

Исследование показало, что отдельные субъекты, где изначально показатели превышали либо

Таблица 1

Динамика коэффициента совместительства врачей-гастроэнтерологов, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, за период 2013–2017 гг. (данные пилотного исследования)

Table 1

Dynamics of the part-timing coefficient of gastroenterologists providing medical care in outpatient conditions in 2013–2017 (pilot study)

Субъекты РФ Subjects of the Russian Federation	2013	2014	2015	2016	2017	2013/2017 ТПП, % 2013/2017 AGR, %
Минимальные значения Minimum value						
Томская область Tomsk Oblast	1,11	1,21	1,13	0,93	0,93	–16,2
г. Москва Moscow	1,18	1,12	1,06	1,0	1,02	–13,6
Пермский край Perm Krai	1,23	1,09	1,23	1,1	1,06	–13,8
Новосибирская область Novosibirsk Oblast	1,19	1,13	1,27	1,49	1,07	–10,1
Свердловская область Sverdlovsk Oblast	1,39	1,29	1,15	1,06	1,09	–21,6
Максимальные значения Maximum value						
Московская область Moscow Oblast	1,31	1,38	1,35	1,35	1,45	10,7
Удмуртская Республика Udmurt Republic	1,28	1,39	1,8	1,48	1,48	15,6
Астраханская область Astrakhan Oblast	1,47	1,44	1,5	1,61	1,5	2,0
Иркутская область Irkutsk Oblast	2	1,97	1,64	1,46	1,68	–16,0
Республика Татарстан Republic Of Tatarstan	1,56	1,75	1,57	1,46	1,92	23,1

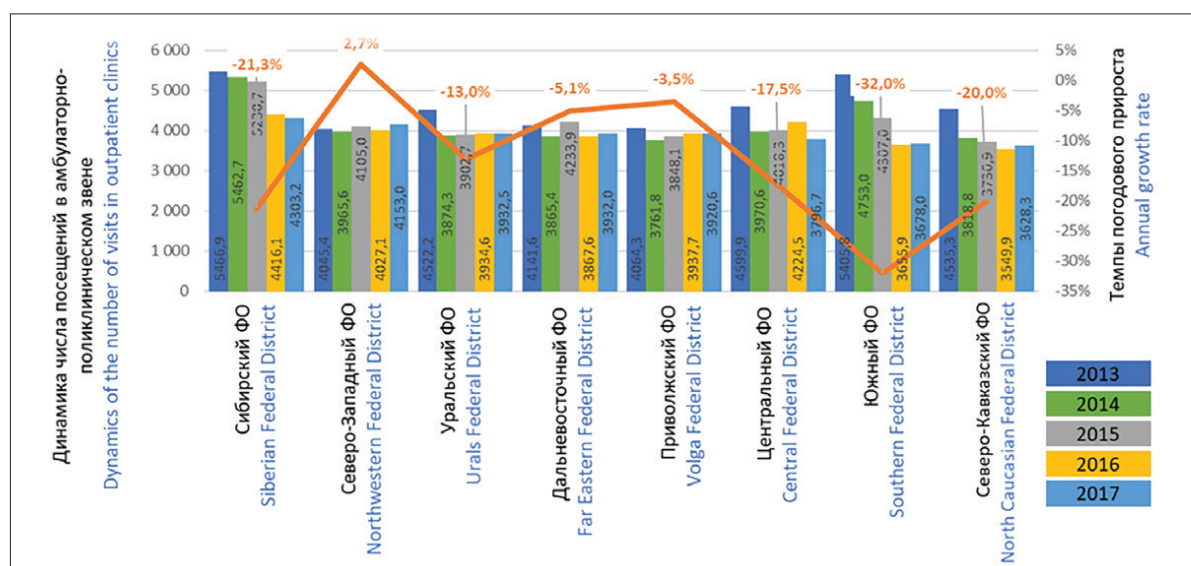


Рис. 5. Динамика числа посещений на 1 должность врача-гастроэнтеролога в амбулаторных условиях и темпы годового прироста в федеральных округах Российской Федерации за период 2013–2017 гг.

Fig. 5. Dynamics of the number of visits of outpatients per gastroenterologist in the Federal districts of the Russian Federation and the rate of annual growth in 2013–2017

Таблица 2

Динамика числа посещений врачей-гастроэнтерологов, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, за период 2013–2017 гг., абс. ч. (данные пилотного исследования)

Table 2

Dynamics of the number of visits of gastroenterologists providing medical care in outpatient conditions in 2013–2017 (pilot study), number of patients

Субъекты РФ Subjects of the Russian Federation	2013	2014	2015	2016	2017	2017/2013 ТПП, % 2013/2017 AGR, %
Минимальные значения Minimum value						
Удмуртская Республика Udmurt Republic	3285,4	3150,6	3568,4	2446,1	2762,4	–15,9
Красноярский край Krasnoyarsk Krai	4779,1	3630,4	3400,8	3118,1	2943,8	–38,4
г. Москва Moscow	6095,2	5015,6	4020,9	3191,4	3089,6	–49,3
Новосибирская область Novosibirsk Oblast	3004	2828,6	3068,4	4052,5	3222,5	7,3
Пермский край Perm Krai	4371,7	3656,4	4061,3	3595,5	3309,3	–24,3
Максимальные значения Maximum value						
Хабаровский край Khabarovsk Krai	3998,1	4222,2	4690,8	4526	4764,2	19,2
Алтайский край Altai Krai	6316,4	5348,1	5561,7	5318	4783,8	–24,3
Астраханская область Astrakhan Oblast	6798,3	6130,8	5410	5603,9	5404,7	–20,5
Ставропольский край Stavropol Krai	4860,6	3698,6	4843,1	4418,5	5429,6	11,7
Республика Татарстан Republic Of Tatarstan	4312,8	5457,2	4675,6	4463,5	6024,3	39,7

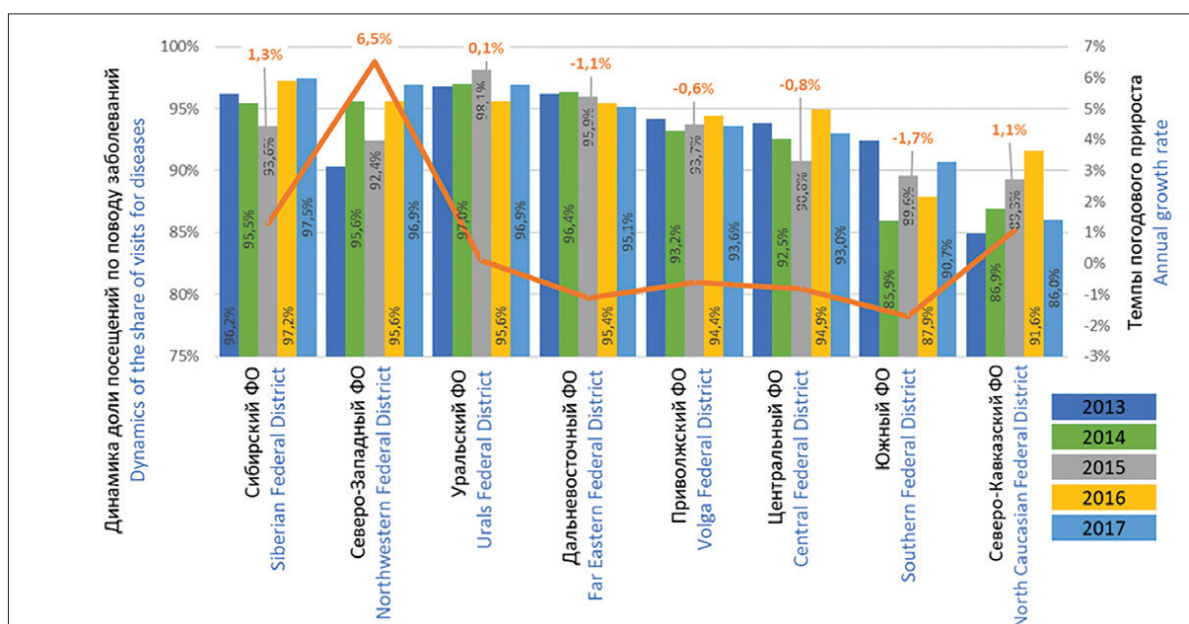


Рис. 6. Динамика доли посещений по поводу заболеваний гастроэнтерологов и темпы годового прироста в федеральных округах Российской Федерации за период 2013–2017 гг.

Fig. 6. Dynamics of the share of visits regarding diseases in the Federal districts of the Russian Federation and the rate of annual growth in 2013–2017

Таблица 3

Динамика доли посещений по заболеванию врачей-гастроэнтерологов в 2013–2017 гг., % (данные пилотного исследования)

Table 3

Dynamics of the share of visits to gastroenterologists regarding diseases in 2013–2017 (pilot study), %

Субъекты РФ Subjects of the Russian Federation	2013	2014	2015	2016	2017	2017/2013 ТПП 2013/2017 AGR, %
Минимальные значения Minimum value						
Алтайский край Altai Krai	64,7	73,9	70,4	76,7	58,1	–6,5
Хабаровский край Khabarovsk Krai	94,5	84,6	87,9	80,3	82,3	–12,2
Республика Татарстан Republic Of Tatarstan	95,3	85,3	89,1	90,4	89,9	–5,4
Томская область Tomsk Oblast	94,8	86,4	86,3	98,3	90,7	–4,1
Ставропольский край Stavropol Krai	92,6	93,9	92,7	93,3	91,2	–1,4
Максимальные значения Maximum value						
г. Москва Moscow	98,4	98,6	99,4	99,8	99,9	1,6
Удмуртская Республика Udmurt Republic	99,9	99,8	99,3	99,9	100,0	0,1
Пермский край Perm Krai	99,8	99,4	98,6	99,9	100,0	0,1
Новосибирская область Novosibirsk Oblast	92,6	98,9	100,0	100,0	100,0	7,4
Московская область Moscow Oblast	94,0	95,5	81,9	100,0	100,0	6,0

были приближены к общероссийскому уровню, в последующем характеризовались резким снижением числа посещений гастроэнтерологов, работающих амбулаторно. Это отразилось на ТПП: Ивановская область – 7367,3 в 2013 г. и 3581,5 в 2017 г., ТПП = –51,4%; Иркутская область – 6959,2 в 2013 г. и 3991,9 в 2017 г., ТПП = –42,6%; г. Москва – 6095,2 в 2013 г. и 3089,6 в 2017 г., ТПП = –49,3%. На этом фоне самые высокие темпы прироста показателя были в Республике Татарстан (39,7%) и Хабаровском крае (19,2%).

В 4-х ФО (Северо-Западный, Приволжский, Северо-Кавказский, Дальневосточный) было установлено снижение удельного веса посещений по поводу заболевания (в пределах от –0,6% до –1,7%). Несмотря на это, доля посещений гастроэнтерологов по поводу заболеваний в этих округах оставалась по-прежнему высокой (от 90,7 до 95,1%). Наиболее высокие показатели зафиксированы в Центральном (97,5%), Южном (96,9%) и Уральском (96,9%) ФО. В Южном ФО отмечен наибольший прирост удельного веса посещений

по поводу заболеваний: с 90,4% в 2013 г. до 96,9% в 2017 г. (ТПП=6,5%). Наименьший показатель на протяжении исследуемого периода наблюдался в Сибирском ФО: 84,9% в 2013 г. и 86,0% в 2017 г. (рис. 6).

Анализ данных, предоставленных в формах федерального статистического наблюдения, показал, что за исследуемый период произошел рост доли посещаемости гастроэнтерологов по поводу заболеваний. В Астраханской области рост был наиболее значительным и составил 15,4%. В 9-и пилотных субъектах отмечалось снижение посещаемости врачей, особенно значительным оно было в Хабаровском крае (–12,2%).

В 2017 г. в 4-х пилотных субъектах доля посещаемости гастроэнтерологов по поводу заболевания составила 100%. На протяжении 5-летнего периода наблюдения в Ивановской области, Удмуртской республике, Пермском крае и г. Москве данный показатель превысил 99,0%.

Распределение субъектов по максимальным и минимальным показателям по состоянию на 2017 г. представлено в табл. 3.

Заключение

Результаты исследования деятельности гастроэнтерологов за период 2013–2017 гг. выявили закономерное снижение нагрузки на врачей. В Российской Федерации в целом за анализируемый период число посещений гастроэнтерологов в расчете на 1 должность уменьшилось на 19,5%. Коэффициент совместительства имеет тенденцию к снижению во всех ФО страны, особенно в Северо-Кавказском (-20,2%) и Южном (-16,5%) ФО. При этом доля посещений врачей-гастроэнтерологов по поводу заболеваний выросла незначительно: с 94,3% в 2013 г. до 94,8 в 2017 г. (ТПП = 0,6%).

Число посещений на 1 врачебную должность, за исключением Дальневосточного ФО, имеет тенденцию к снижению. При этом доля посещений гастроэнтерологов по поводу заболеваний в Северо-За-

падном, Приволжском, Северо-Кавказском и Дальневосточном ФО остается на высоком уровне (от 90,7% до 95,1%). Наиболее высокие показатели зарегистрированы в Центральном (97,5%), Южном (96,9%) и Уральском (96,9%) ФО. Среди субъектов страны самые большие темпы прироста показателя отмечены в Республике Татарстан (39,7%) и в Хабаровском крае (19,2%).

Доля посещений по поводу заболеваний на протяжении 5-летнего периода наблюдения в Ивановской области, Удмуртской Республике, Пермском крае и г. Москве превысила 99,0%. Результаты исследования деятельности врачей-гастроэнтерологов в Российской Федерации в 2013–2017 гг. показали необходимость принятия управленческих решений по оптимизации нагрузки специалистов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Левченко Н.В., Хрячков В.В., Шавалиев Р.Р., Кислицин Д.П. Антеградная папиллотомия с использованием YAG:HO лазера при стенозе большого сосочка двенадцатиперстной кишки // *Biomedical Photonics*. – 2018. – Т. 7, № 1. – С. 21–27. <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2018-7-1-21-27>
2. Туманина А.Н., Полежаев А.А., Апанасевич В.А., Гурина Л.И., Волков М.В., Тарасенко А.Ю., Филоненко Е.В. Опыт применения фотодинамической терапии в лечении рака пищевода // *Biomedical Photonics*. – 2019. – Т. 8, № 2. – С. 19–24. <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2019-8-2-19-24>
3. Филоненко Е.В. История развития флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии и их возможности в онкологии // *Российский химический журнал*. – 2015. – Т. 85. – С. 211–216.
4. Кундухова Э.Р., Ремизов О.В., Бутаев Т.М., Дзугаева З.И., Алагова А.Р. Основные направления в решении проблем развития эндоскопии // *Современные проблемы науки и образования*. – 2017. – № 2. URL: <http://scienceeducation.ru/ru/article/view?id=26388>
5. Sokolov V.V., Chissov V.I., Filonenko E.V., Sukhin G.M., Yakubovskaya R.I., Belous T.A., Zharkova N.N., Kozlov D.N., Smirnov V.V. Photodynamic therapy of cancer with the photosensitizer PHOTOGEN // *Proceedings of SPIE - The International Society for Optical Engineering*. – 1995. – Т. 2325. – С. 375–380. <https://doi.org/10.1117/12.199169>
6. Соколов В.В., Чиссов В.И., Филоненко Е.В. Способ лазерного облучения при эндоскопической фотодинамической терапии начального рака полых органов. Методические рекомендации. – М., 2002. – С. 8.
7. Chissov V.I., Sokolov V.V., Filonenko E.V. et al. Clinical fluorescence diagnostics in photodynamic carcinoma treatment with the photosensitizer Photogen // *Khirurgiya*. – 1995. – Vol. 71. – №5. – pp. 37–41.
8. Корочанская Н.В., Дурлештер В.М., Ковалевская О.В., Серикова С.Н., Попандопуло К.И. Показатели заболеваемости и смертности от болезней органов пищеварения в Краснодарском крае и качество оказания медицинской помощи гастроэнтерологическим пациентам // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2019. – Т. 29(4). – С. 30–37. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-4-30-37>

REFERENCES

1. Levchenko N.V., Khrachkov V.V., Shavaliyev R.R., Kislytsyn D.P. Antegrade papillotomy using YAG:HO laser for stenosis of the large duodenal papilla. *Biomedical Photonics*. 2018, vol. 7(1), pp. 21–27. (in Russian)
2. Tumanina A.N., Polezhaev A.A., Apanasevich V.A., Gurina L.I., Volkov M.V., Tarasenko A.Yu., Filonenko E.V. Experience of using photodynamic therapy in the treatment of esophageal cancer. *Biomedical Photonics*. 2019, vol. 8(2), pp. 19–24. (in Russ.)
3. Kundukhova E.R., Remizov O.V., Butaev T.M., Dzugaeva Z.I., Alagova A.R. main directions in solving the problems of endoscopy development. *Modern problems of science and education*, 2017, no 2. (in Russian)
4. Filonenko E.V. The history of development of fluorescence diagnosis and photodynamic therapy and their capabilities in oncology. *Russian Journal of General Chemistry*, 2015, vol. 85(1), pp. 211–216. (in Russian)
5. Sokolov V.V., Chissov V.I., Filonenko E.V., Sukhin G.M., Yakubovskaya R.I., Belous T.A., Zharkova N.N., Kozlov D.N., Smirnov V.V. Photodynamic therapy of cancer with the photosensitizer PHOTOGEN. *Proceedings of SPIE - The International Society for Optical Engineering*, 1995, vol. 2325, pp. 375–380.
6. Sokolov V.V., Chissov V.I., Filonenko E.V. *Sposob lazernogo oblucheniya pri endoskopicheskoi fotodinamicheskoi terapii nachal'nogo raka polykh organov. Metodicheskie rekomendatsii* [Method of laser irradiation in endoscopic photodynamic therapy of initial cancer of the hollow organs. Methodological recommendations]. Moscow, 2002, p. 8.
7. Chissov V.I., Sokolov V.V., Filonenko E.V. et al. Clinical fluorescence diagnostics in photodynamic carcinoma treatment with the photosensitizer Photogen. *Khirurgiya*, 1995, vol. 71 (5), pp. 37–41.
8. Korochanskaya N.V., Durlishter V.M., Kovalevskaya O.V., Serikova S.N., Popandopulo K.I. The morbidity and mortality rates from diseases of the digestive system in the Krasnodar Territory and the quality of medical care for gastroenterological patients. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*, 2019, vol. 29(4), pp. 30–37. (in Russ.)
9. Nolte E., McKee M. Measuring the health of the nations: analysis of mortality amenable to health care, *BMJ*, 2003, vol. 327, pp. 1129. DOI:10.1136/bmj.327.7424/1129//

9. Nolte E., McKee M. Measuring the health of the nations: analysis of mortality amenable to health care // *BMJ*. – 2003. – Vol. 32. – P. 1129. DOI:10.1136/bmj.327.7424/1129//
10. Сон И.М., Шипова В.М., Иванова М.А. и др., Нормирование труда амбулаторного приема при оказании первичной медицинской помощи // *Здравоохранение*. – 2014. – Т. 7. – С. 76–85.
11. Иванова М.А. Нормирование труда врача-эндокринолога // *Здравоохранение*. – 2016. – Т. 2. – С. 52–55.
12. Иванова М.А. Нормирование труда – один из путей оптимизации качества оказания медицинской помощи больным // *Социальные аспекты здоровья населения*. – 2007. – Т. 4(4). – С. 6.
13. Иванова М.А. Нормирование труда - как главный инструмент формирования штатного расписания амбулаторно-поликлинических учреждений // *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. – 2014. – Т. 1. – С. 2–14.
14. Калашникова И.А., Ачкасов С.И. Перистомальные кожные осложнения и качество жизни у пациентов с кишечной стомой / Сборник тезисов // *Материалы II съезда колопроктологов стран СНГ, III съезда колопроктологов Украины с участием стран центральной и восточной Европы*. г. Одесса. – 2010. – С. 261–262.
15. Воробьев Г.И., Ачкасов С.И., Калашникова И.А. Организация служб реабилитации стомированных больных // *Менеджмент качества в сфере здравоохранения и социального развития*. – 2007. – Т. 2 – С. 55–56.
10. Son I.M., Shipova V.M., Ivanova M.A. i dr. Rationing of outpatient care during primary care. *Zdravookhranenie*, 2014, vol. 7(7), pp. 6–8. (in Russ.)
11. Ivanova M.A. Rationing of the labor of the endocrinologist. *Zdravookhranenie*, 2016, vol. 2, pp. 52–55. (in Russ.)
12. Ivanova M.A. Rationing of labor is one of the ways to optimize the quality of medical care for patients]. *Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya*, 2007, vol. 4(4), p. 6. (in Russ.)
13. Ivanova M.A. Rationing of labor - as the main tool for the formation of the staffing of outpatient facilities. *Sovremennye problemy zdavookhraneniya i meditsinskoj statistiki*, 2014, vol. 1, pp. 2–14. (in Russ.)
14. Kalashnikova I.A., Achkasov S.I. Peristomal skin complications and quality of life in patients with intestinal stoma. *Sbornik tezisev. Materialy II s'ezda koloproktologov stran SNG, III s'ezda koloproktologov Ukrainy s uchastiem stran tsentral'noi i vostochnoi Evropy*. Odessa. [Collection of abstracts. Materials of the II Congress of Coloproctologists of the CIS countries, IIIrd Congress of Coloproctologists of Ukraine with the participation of countries of central and eastern Europe. Odessa city], 2010, pp. 261–262.
15. Vorob'ev G.I., Achkasov S.I., Kalashnikova I.A. Organization of rehabilitation services for ostomy patients. *Menedzhment kachestva v sfere zdavookhraneniya i sotsial'nogo razvitiya*, 2007, vol. 2, pp. 55–56. (in Russ.)

ЛЕЧЕБНЫЙ ПАТОМОРФОЗ В ТКАНЯХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ГЛИОМЫ ПОСЛЕ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ С ХЛОРИНОМ е6 (СООБЩЕНИЕ О ДВУХ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЯХ)

А.Ю. Рында, Д.М. Ростовцев, В.Е. Олюшин, Ю.М. Забродская

Российский нейрохирургический институт имени профессора А.Л. Поленова – филиал
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова», Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Фотодинамическая терапия (ФДТ) в последние годы все более внедряется в хирургическую практику лечения злокачественных новообразований. В данной публикации авторами показано появление лечебного патоморфоза *in vivo* в клетках злокачественной глиомы человека после интраоперационной ФДТ. В образцах тканей, полученных через 10–14 дней после ФДТ, выявлены ядерные и цитоплазматические признаки, указывающие на апоптоз, некроз и аутофагию. Обнаружено снижение пролиферативной активности глиальных опухолевых клеток, увеличение числа случаев их гибели. По данным иммуногистохимии отмечено уменьшение экспрессии маркера клеточной пролиферации Ki-67 и снижение содержания белка транскрипционного фактора р53.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, злокачественные глиомы, хлорин е6, лечебный патоморфоз, головной мозг.

Для цитирования: Рында А.Ю., Ростовцев Д.М., Олюшин В.Е., Забродская Ю.М. Лечебный патоморфоз в тканях злокачественной глиомы после фотодинамической терапии с хлорином е6 (сообщение о двух клинических случаях) // Biomedical Photonics. – 2020. – Т. 9, № 2 – С. 45–54. doi: 10.24931/2413–9432–2020–9–2–45–54.

Контакты: Рында А.Ю., e-mail: artemii.rynda@mail.ru.

THERAPEUTIC PATHOMORPHOSIS IN MALIGNANT GLIOMA TISSUES AFTER PHOTODYNAMIC THERAPY WITH CHLORIN e6 (REPORTS OF TWO CLINICAL CASES)

Rynda A.Yu., Rostovtsev D.M., Olyushin V.E., Zabrodskaya Yu.M.

Russian Neurosurgical Institute named after Professor A.L. Polenov – a branch of «The National Medical Research Center named after V.A. Almazov», Saint-Petersburg, Russia

Abstract

In recent years, photodynamic therapy (PDT) has been increasingly introduced into the surgical practice of treating malignant neoplasms. In this publication, the authors show the appearance of therapeutic pathomorphosis *in vivo* in human malignant glioma cells after intraoperative photodynamic therapy. Tissue samples obtained 10–14 days after PDT revealed nuclear and cytoplasmic signs indicating apoptosis, necrosis, and autophagy. A decrease in the proliferative activity of glial tumor cells and their higher death count were detected. Immunohistochemical analysis shows decreases expression of Ki-67 cell proliferation marker and decreased amount of transcription factor protein p53.

Keywords: photodynamic therapy, malignant gliomas, chlorin e6, therapeutic pathomorphosis, brain.

For citations: Rynda A.Yu., Rostovtsev D.M., Olyushin V.E., Zabrodskaya Yu.M. Therapeutic pathomorphosis in malignant glioma tissues after photodynamic therapy with chlorin e6 (reports of two clinical cases), *Biomedical Photonics*, 2020, vol. 9, no. 2, pp. 45–54 (in Russian). doi: 10.24931/2413–9432–2020–9–2–45–54.

Contacts: Rynda A.Yu., e-mail: artemii.rynda@mail.ru.

Введение

В настоящее время фотодинамическая терапия (ФДТ) активно применяется для лечения опухолей различных локализаций. Впервые ее использование в терапии опухолей головного мозга предложил I. Diamond в 1972 г. [1], и уже в 1980 г. С. Perria описал результаты лечения злокачественных глиом (ЗГ) с применением ФДТ [2]. В дальнейшем учеными было выполнено значительное количество небольших клинических исследований с целью оценки безопасности и эффективности этой методики в терапии глиом [3, 4].

Механизм ФДТ нацелен на деструкцию клеток и сосудов опухоли, накопивших введенный фотосенсибилизатор (ФС) и находящихся в ложе резецированной опухоли, с помощью лазерного излучения определенной длины волны. Поступая в кровь, ФС аккумулируется в метаболически активной опухолевой ткани.

Оказанное воздействие на опухолевую ткань индуцирует ряд внутриклеточных и тканевых механизмов, в результате которых клетка погибает посредством апоптоза, некроза или аутофагии. Реакция на фотодинамическое воздействие зависит от типа опухолевой клетки, её генетического или метаболического потенциала, а также от общего количества энергии доставляемого излучения, типов используемых ФС и их внутриклеточной локализации. Первоначальный участок повреждения, вызванного ФДТ, может определить какой путь гибели клеток активирован. Предполагается, что процесс аутофагии запускается, когда поврежденные вследствие ФДТ клетки пытаются удерживать поврежденные белки с последующим их удалением из клетки. Механизм апоптоза запускается в случае достаточно сильного повреждения в клетке, не подлежащего восстановлению. Использование ФДТ в максимальных дозах облучения приводит к некрозу, поскольку белки, участвующие в аутофагии и в апоптозе, могут быть быстро разрушены, а целостность клеток может быть нарушена. Кроме того, закрытие питающих опухоль сосудов может привести к локальному истощению питательных веществ и кислорода и вызвать вторичный некроз, связанный с ФДТ [5–7].

Ряд авторов высказывает мнение, что способ гибели клеток, наблюдаемый при ФДТ, зависит от места наибольшего накопления ФС внутри клетки. Проведение ФДТ при локализации ФС в митохондриях приведет к потере мембранной проницаемости и высвобождению проапоптотических медиаторов, в то время как повреждение эндоплазматического ретикула высвобождает клеточные отложения кальция. Повреждение лизосом, в которых скопился ФС, приводит к активации при лазерном излучении протеолитических ферментов. Лизосомы могут также сливаться с аутофагосомами, приводя к активации

гидролиза поврежденных органелл и рециркуляции их при аутофагии. При локализации ФС в более чем одной органелле в гибели клетки может участвовать несколько путей одновременно [7].

Через дополнительные механизмы врожденной иммунной системы запускается антибластомный иммунитет в областях, находящихся вне зоны проводимой ФДТ. В некоторых случаях ФДТ стимулирует иммунную систему через несколько механизмов, например, повреждая клетки через комбинацию цитостатических механизмов [7] и эндогенных внутриклеточных молекул, известных как Damage Associated Molecular Patterns (DAMPs) (повреждение, связанное с молекулярным паттерном) [8]. DAMPs, приводящие к повышению чувствительности иммунной системы к опухолевым клеткам, включают в себя калретикулин, фосфатидилсерин, аденозинотрифосфат, пероксиредоксин 1, HMGB1, BCL-2 и аннексин A1 [5, 9].

Среди многих цитокинов, которые могут быть активированы ФДТ, выделяют интерлейкин-1 (IL-1) и интерлейкин 6 (IL-6), служащие хемоаттрактантами для различных форм иммунных клеток, включая нейтрофилы, фагоциты и лимфоциты [10]. Проникновение нейтрофилов в клетки, накопившие ФС и подвергнутые облучению, происходит в течение нескольких минут после проведения сеанса ФДТ, что увеличивает уровень IL-1 и IL-6 в дополнение к появлению E-селектина в клетках зоны перифокального опухолевого воспаления. Некоторые авторы описывают значимость нейтрофилов в посредничестве индуцированной ФДТ цитотоксичности. Кроме того, активация гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF) приводит к увеличению количества нейтрофилов в тканях, потенцируя эффективность ФДТ. Sessic I. с соавт. показали важность наличия анафилатоксина C3a совместно с вызванным ФДТ нейтрофильным лейкоцитозом [11]. Происходит ингибирование веществ клеточного микроокружения: вазоэндотелиального ростового фактора, циклооксигеназы 2 типа, металлопротеиназ 2 типа и 9 типа, ингибитора апоптоза survivin, белка теплового шока HSP-90 и др. Кроме того, вызванный ФДТ выпуск других семейных белков теплового шока, таких как HSP-47, 60, и 90, приводит к повышению чувствительности антигенпрезентирующего комплекса к опухолевым клеткам [8]. В ходе такого ингибирования останавливаются патологический ангиогенез и опухолевая клеточная пролиферация. HSP70 связывается с антигенпрезентирующими клетками (APCs) и облегчает представление антигена, приводя к созреванию дендритных клеток и активации CD8 и цитостатических Т-лимфоцитов [12].

Фиксированный на клетке ФС при воздействии лазерного излучения активирует также неиммунные механизмы антибластомной резистентности, такие

как канцеролитические клетки (фагоциты, естественные киллеры, цитотоксические Т-лимфоциты), фактор некроза опухолей альфа, фактор аллогенного торможения и деструкции чужеродных клеток (факторы контактного торможения, подавляющие таксис и пролиферацию опухолевых клеток), альфа-липопротеины окружающей ткани.

Исходом данных реакций являются гипоксия, воспаление, оксидативный стресс, приводящий к апоптотическому, асептическому некрозу опухоли. Вторичное снижение синтеза макроэргических соединений при вторичной опухолевой тканевой гипоксии вызвано редукцией цитохрома С3, снижением отношения АТФ/АДФ и уменьшением содержания НАДН и НАД⁺, что вызывает резкое снижение дыхательной способности митохондрий [13].

Активация лизосомальных ферментов опухолевой клетки вызывает внутриклеточный катаболизм белков и липидов, в результате чего накапливаются недоокисленные продукты обмена, такие как бета-оксималяная кислота и ацетоуксусная кислота. Происходит уменьшение активности антиоксидантных систем глиальной опухолевой клетки в основном за счет уровня активности супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы, что запускает активацию свободно-радикального окисления и приводит к деструкции цитоплазматических мембран опухолевой клетки, митохондрий, лизосом, а также мембран эндоплазматического ретикула и нарушению функционирования транспортных систем клетки.

Активирование внутриклеточных процессов запускает каспазный каскад активации комплемента с формированием апоптосомных внутриклеточных телец. Каспазы через ряд биохимических реакций активируют белок р53, подавляющий рост опухолевых клеток в фазе G1. Точкой приложения ФДТ служат также эндотелий кровеносных сосудов и система макрофагальных клеток, после облучения которых происходит выработка медиаторов воспаления и цитокинов (лимфокины, тромбоксаны, простогландины и др.), обеспечивающих сосудистый компонент деструкции стромы опухоли [14].

Оценить лечебный патоморфоз *in vivo* после проведенной ФДТ спустя 7–14 дней после операции у пациентов со злокачественными глиальными опухолями крайне затруднительно в связи с интракраниальным расположением новообразования. Для его оценки требуется повторное оперативное вмешательство с целью забора биопсийного материала, что возможно только по клиническим показаниям. На данный момент в литературных источниках практически отсутствует информация относительно этих данных. Имеющиеся научные публикации и сообщения в основном базируются на результатах исследования гистологического материала, полученного на мо-

делях глиальных опухолей у животных, или на анализе тканей глиальной опухоли *in vitro*, лишенной кровотока и микроокружения, с нарушенной биохимией и биофизикой ткани, спустя 6–72 ч после операции [6, 15–20]. Как следствие, получаемые данные отдалены от изменений, происходящих в реальных условиях.

Вышеописанные результаты исследований, проведенных на различных экспериментальных моделях глиальных новообразований, показывают, что изменения в клетках опухоли, обусловленные ФДТ, демонстрируют признаки их гибели по пути апоптоза, реже некроза и аутофагии [15–23]. Имеются данные о возможности активации ФС в опухолевых клетках, находящихся на отдалении от основного очага или залегающих в периферической зоне, так как проникновение излучаемого света в ткань мозга и опухоли ограничено их физико-химическими свойствами. Однако этого достаточно для значительного объемного воздействия на ткань при использовании различных диффузоров или рассеивателя для облучения всей полости [4, 24–27].

Материалы и методы

В Российском нейрохирургическом институте имени профессора А.Л. Поленова с 2004 по 2016 гг. было пролечено 97 пациентов с глиальной опухолью супратенториальной локализации.

В соответствии с классификацией ВОЗ Grade IV диагностирована у 49 (50,5%) пациентов, Grade III – у 30 (31%), Grade II – у 18 (18,5%). Среди пациентов с опухолью Grade IV у 48 морфологически диагностирована глиобластома, в одном случае – глиосаркома. В группе больных с опухолью Grade III преобладали анапластические астроцитомы, реже встречались олигоастроцитомы, олигодендроглиомы. Среди астроцитарных опухолей Grade II преобладали фибриллярно-проtoplasmатические астроцитомы.

К пациентам применяли комплексный метод лечения, включающий хирургическое удаление опухоли, проведение интраоперационной флуоресцентной диагностики и ФДТ с препаратом группы хлоринов е6 второго поколения фотодитазин (ООО «БЕТА-ГРАНД», Россия, регистрационное удостоверение №ЛС 001246 от 18.05.2012) [24, 25].

Степень тотальности удаления опухоли оценивали по данным МРТ (КТ) головного мозга в первые 72 ч после хирургического вмешательства. У подавляющего большинства пациентов удалось достичь тотального (52 больных, 53,63%) или субтотального (33 больных, 34,0%) удаления опухоли. У 12 (12,37%) пациентов опухоль удалена частично.

Выбор и назначение дальнейшей адъювантной лучевой или химиотерапии зависели от гистологической структуры опухоли.

Проведен анализ эффективности применения ФДТ, основанный на результатах морфологического

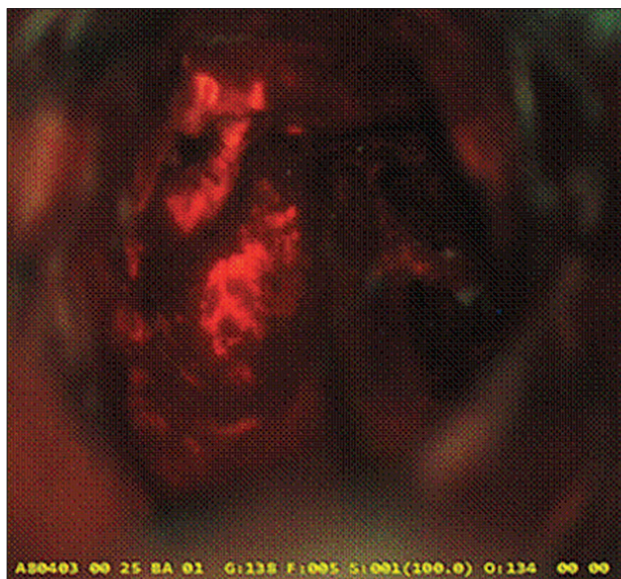


Рис. 1. Флуоресценция фотодитазина в глиобластоме
Fig. 1. Fluorescence of Fotoditazin in glioblastoma

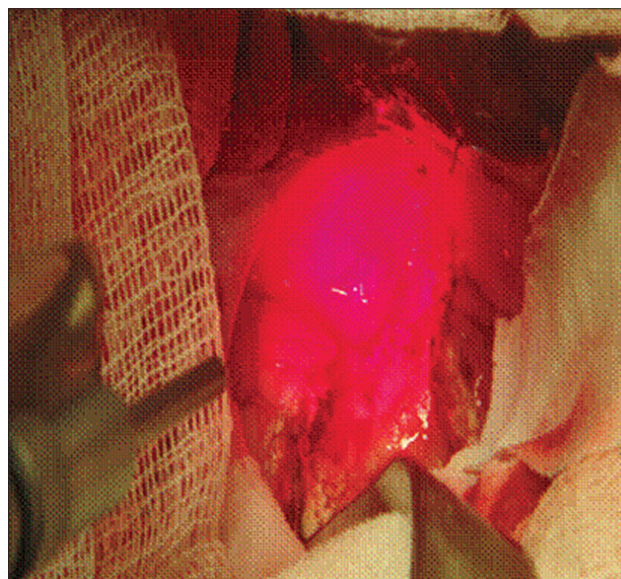


Рис. 2. Внешний вид операционного поля при проведении сеанса интраоперационной фотодинамической терапии
Fig. 2. A session of photodynamic therapy

исследования биоптатов, полученных интраоперационно у 2 (4,1%) пациентов с глиальными опухолями головного мозга Grade IV супратенториальной локализации.

Методика проведения интраоперационной фотодинамической терапии

Во время нахождения пациента на операционном столе, после вводного наркоза и за 1,5–2 ч до предполагаемого удаления опухоли, внутривенно вводили фотодитазин с действующим веществом хлорин е6, разведенный в 200 мл физиологического раствора из расчета 1 мг препарата на 1 кг массы тела пациента. Флакон с разведенным препаратом заключали в светонепроницаемый материал. Фотодитазин избирательно накапливался в ткани глиомы, при этом его концентрация в нормальной мозговой ткани оставалась минимальной, что позволяло по характерной для хлоринов красной флуоресценции определить опухолевые участки (рис. 1).

Для проведения флуоресцентной диагностики в синем цвете к операционному микроскопу (LEICA OHS-1, Leica Microsystems, Германия) подключали флуоресцентную приставку (ЛОМО, Санкт-Петербург, Россия). Флуоресцентная картина позволяла с высоким цветовым контрастом определить ткань опухоли, накопившую фотодитазин, относительно интактной ткани. При этом неизмененное мозговое вещество также было видно. Флуоресцирующую красным цветом ткань поэтапно удаляли с учетом функциональных и анатомо-физиологических особенностей локализации опухоли.

После удаления новообразования достигали тщательного гемостаза по перифокальной зоне. Далее в ложе удаленной опухоли погружали дистальный конец волоконного инструмента, подключенного к лазерному источнику излучения (Латус 2,5, Аткус, Россия) с длиной волны 662 нм и максимальной мощностью 2,5 Вт, и проводили лазерное облучение (рис. 2). Длительность облучения не превышала 15–20 мин. Для предотвращения возможности температурного повреждения тканей во время облучения проводили непрерывное орошение ложа физиологическим раствором. Световая доза составила в среднем 180 Дж/см². В последующие 24 ч пациент носил темные очки во избежание попадания прямого солнечного света на сетчатку глаза для предупреждения её светового повреждения из-за присутствия на ней остатков фотодитазина.

У всех пациентов диагноз был подтвержден гистологическим исследованием операционного материала в соответствии с классификацией опухолей ЦНС ВОЗ. Материала фиксировали в 10% формалине, обезживали стандартным способом и заливали в парафин. Изготавливали срезы толщиной 3–5 мкм (микротом Leica SM 2000R, Leica Microsystems, Германия), окрашивали гематоксилином и эозином, при необходимости проводили другие окраски: пикрофуксином по методу Ван Гизона, импрегнацию серебром. Для визуализации и выполнения микрофотографий использовали лабораторный микроскоп Leica 4000B (Leica Microsystems, Германия) и лабораторный микроскоп Leica DM 2500 (Leica Microsystems, Германия), оснащенный цифровой камерой и адаптированной программой

Adobe Photoshop CS 3. Иммуногистохимически определяли экспрессию маркеров p53, Ki-67 (MIB-1).

Результаты

Двум пациентам по поводу развившихся осложнений выполнены повторные операции.

В первом наблюдении пациент К., мужчина 58 лет, с глиобластомой правой лобной доли реоперирован через 10 дней после операции с ФДТ в связи с формированием острой эпидуральной гематомы в зоне оперативного вмешательства вследствие травмы, полученной при падении из-за выраженного головокружения. В послеоперационном периоде неврологический статус пациента не изменился.

Во время первой операции для индукции фотодинамического воздействия внутривенно вводили фотодитазин в дозе 1 мг/кг массы тела за 1,5 ч до удаления опухоли. Сеанс ФДТ проводили с диффузором длиной 1 см, в непрерывном режиме, диаметром оптического волокна 200 мкм, выходной оптической мощностью 0,5 Вт, плотностью энергии 180 Дж/см². Длительность облучения составила 15 мин.

В другом наблюдении пациент М., мужчина 45 лет, с глиобластомой левой лобной доли реоперирован по поводу остеомиелита костного лоскута через 2 нед после хирургического лечения с ФДТ. В послеоперационном периоде неврологический статус пациента не ухудшился.

Для индукции фотодинамического воздействия во время первой операции внутривенно также вводили фотодитазин в дозе 1 мг/кг массы тела за 1,5 ч до удаления опухоли. Длительность облучения составила 15 мин. Облучение проводили конусовидным диффузором длиной 1 см с шариком на конце, в непрерывном режиме, диаметром оптического волокна 200 мкм, выходной оптической мощностью 0,5 Вт. Плотность энергии составила 180 Дж/см².

В обоих случаях у пациентов были взяты биоптаты из ложа удаленной опухоли в месте проведения ФДТ. Выполнена патоморфологическая и иммуногистохимическая оценка лечебного патоморфоза, вызванного ФДТ. В образцах тканей, полученных после ФДТ, выявлены ядерные и цитоплазматические признаки, указывающие на апоптоз, некроз и аутофагию. Отмечались маргинальность хроматина вдоль интактной ядерной мембраны, конденсация хроматина, набухшие митохондрии с фрагментацией митохондриальных гребней, увеличение числа цитоплазматических вакуолей, узурации мембран (рис. 3, 4). В биоптатах глиальной опухоли наблюдали гомогенизацию, утрату клетками границ, формирование клеток-призраков с пикнотическими ядрами, перинуклеарную вакуолизацию и усыхание цитоплазмы, выраженную вакуолярную дегенерацию. Отдельные клетки в опухолевых конкрециях, преимущественно расположен-

ных на границах, демонстрировали морфологические изменения, характерные для апоптоза: конденсацию хроматина, кариопикноз, эозинофильную цитоплазму и увеличенное ядерно-цитоплазматическое отношение.

В первом случае на фоне проводимой ФДТ наблюдали выраженные поля глиоза и некроза, внутриклеточные признаки конденсации хроматина, фрагментации клеток, апоптотические тельца, наличие фагосом. Отмечали признаки типичных дистрофических и альтеративных изменений на фоне выраженных сосудистых расстройств: стазы, резкое полнокровие, сладж-феномен, микротромбозы, плазмо- и геморрагии, и воспалительную инфильтрацию.

Во втором случае отмечено выраженное увеличение числа цитоплазматических вакуолей, узурация мембран, фрагментация митохондриальных гребней, кариопикноз и признаки аутофагии, наличие клеток-«монстров». Кровеносные сосуды были щелевидными с частично сформированными тонкими стенками и деформированными просветами.

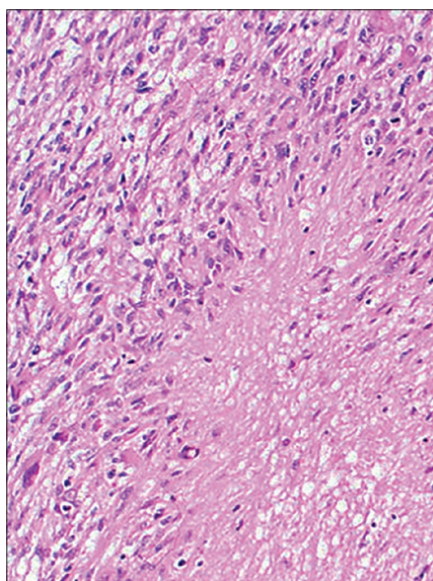
Очаги некроза были окружены соединительной тканью (заместительный глиоз). Вокруг групп опухолевых клеток наблюдали образование лимфоцитарных инфильтратов, а также лимфоцитарных периваскулярных муфт, появление гигантских многоядерных и ксантомных клеток. Следует особо отметить градиентный характер альтеративных изменений в тканях опухоли, выраженность которых постепенно убывала от центра к ее периферии.

Наличие лечебного патоморфоза после ФДТ прослеживалось и при иммуногистохимическом исследовании препаратов, выявившем уменьшение экспрессии маркера клеточной пролиферации Ki-67 с 31 до 7% в первом случае и с 29 до 6% во втором случае. Отмечено снижение содержания белка транскрипционного фактора p53 после ФДТ с «+++» до «+» у обоих пациентов (рис. 5, 6).

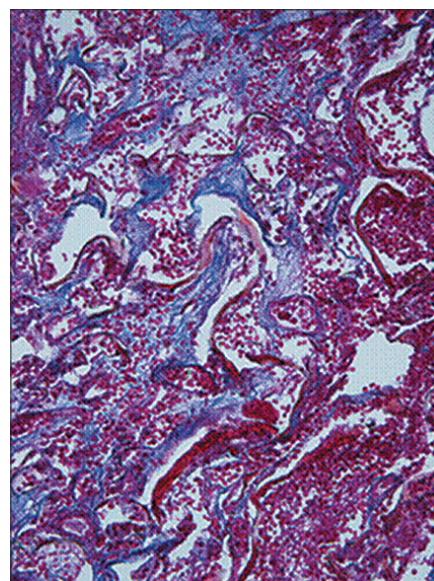
Катамнез у первого пациента после комплексного лечения с применением интраоперационной ФДТ и последующих лучевой терапии (СОД 95 Гр) и химиотерапии темозоломидом (6 курсов) составил 19 мес. У второго пациента после комплексного лечения с применением интраоперационной ФДТ и последующих лучевой терапии (СОД = 60 Гр) и химиотерапии темозоломидом (4 курса) катамнез составил 17,5 мес.

Обсуждение

Высокие риски продолженного роста опухоли и низкая медиана выживаемости при ЗГ являются основными причинами, неблагоприятно влияющими на результат лечения. Несмотря на высокую вероятность рецидива опухоли, многие литературные данные показывают, что величина безрецидивного периода и медиана продолжительности жизни пациентов с ЗГ зависит от радикальности проведенного оператив-



а



б

Рис. 3. Микрофотография препарата глиобластомы пациента К.:

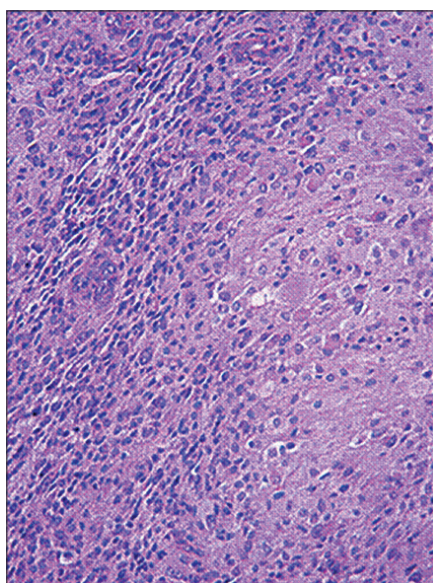
а – до проведения фотодинамической терапии;

б – лечебный патоморфоз через 10 дней после проведения фотодинамической терапии. Окраска гематоксилином-эозином. Ув. x200.

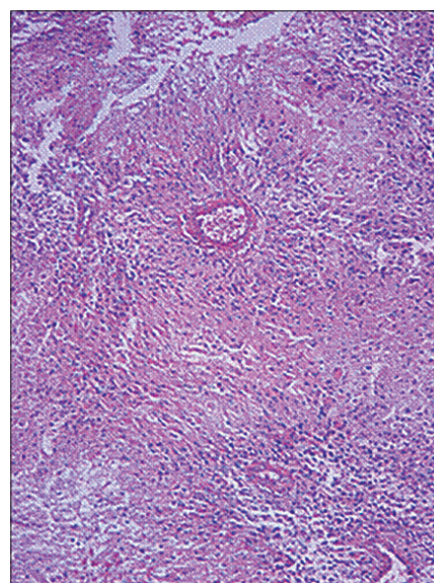
Fig. 3. Micrograph of glioblastoma of patient K. (magnification x200, hematoxylin-eosin staining):

а – before photodynamic therapy;

б – therapeutic pathomorphosis 10 days after photodynamic therapy



а



б

Рис. 4. Микрофотография препарата глиобластомы пациента М.:

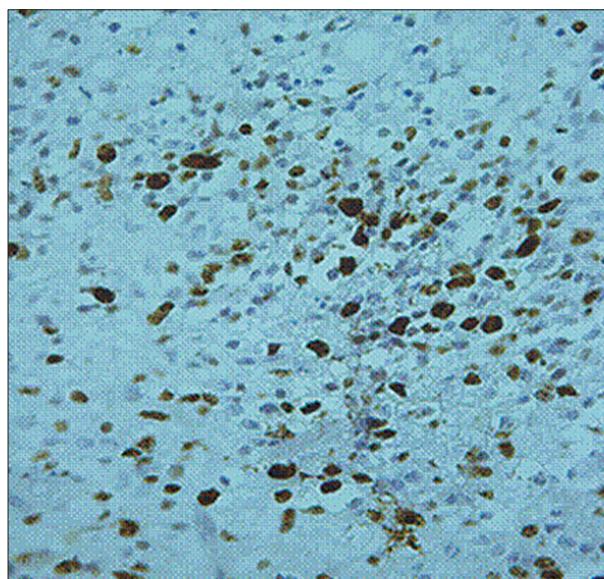
а – до проведения фотодинамической терапии;

б – лечебный патоморфоз через 14 дней после фотодинамической терапии. Окраска гематоксилином-эозином. Ув. x200.

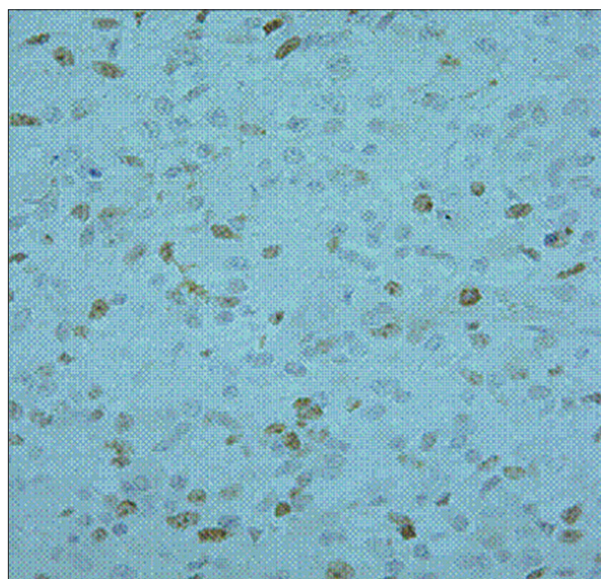
Fig. 4. Micrograph of glioblastoma of patient M. (Magnification x200, stained with hematoxylin-eosin):

а – before photodynamic therapy;

б – therapeutic pathomorphosis 14 days after photodynamic therapy



а



б

Рис. 5. Иммуногистохимия. Экспрессия Ki-67 в препарате глиобластомы пациента М.:

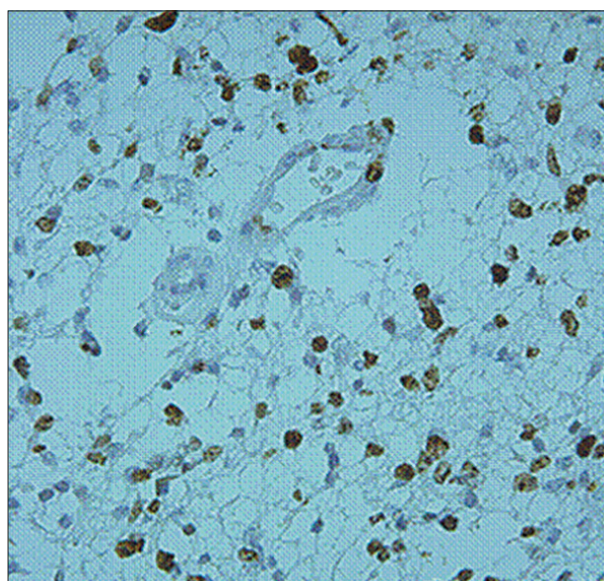
а – до проведения фотодинамической терапии;

б – лечебный патоморфоз через 14 дней после фотодинамической терапии. Ув. x400

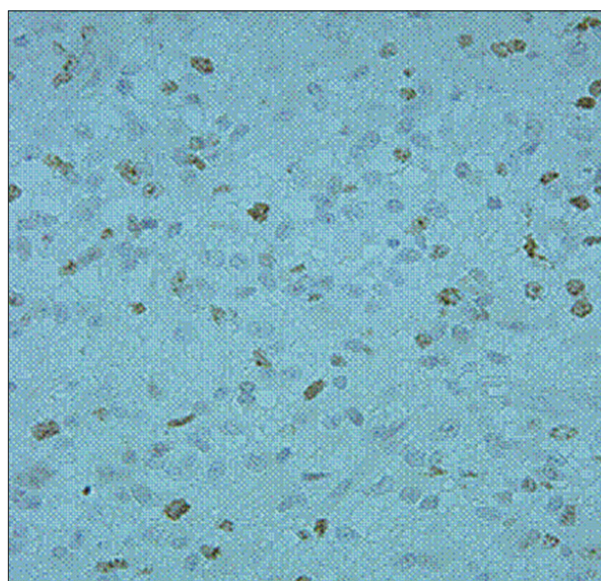
Fig. 5. Immunohistochemistry. Expression of Ki-67 in glioblastoma of patient M. (magnification x400):

а – before photodynamic therapy;

б – therapeutic pathomorphosis 14 days after photodynamic therapy



а



б

Рис. 6. Иммуногистохимия. Экспрессия p53 в препарате глиобластомы пациента М.:

а – до проведения фотодинамической терапии;

б – лечебный патоморфоз через 14 дней после фотодинамической терапии. Ув. x400.

Fig. 6. Immunohistochemistry. Expression of p53 in glioblastoma of patient M. (magnification x400):

а – before photodynamic therapy;

б – therapeutic pathomorphosis 14 days after photodynamic therapy

ного вмешательства. Эта закономерность сохраняется и при повторных оперативных вмешательствах. Но надо учитывать, что глиальным опухолям присущ инвазивный характер роста с распространением опухолевых клеток по периваскулярным пространствам на значительном отдалении от основного очага опухоли. Характер роста глиом и ограниченность возможности резекции в функционально значимых зонах головного мозга не позволяют достичь тотального удаления опухоли [3, 4, 24–26]. Поэтому актуальной проблемой остается поиск новейших методов лечения, при которых достигается максимально возможное удаление опухолевых клеток в перифокальной зоне опухоли и на отдалении от основного очага. Одной из таких методик является проведение интраоперационной ФДТ. Безопасность и эффективность данной методики при лечении онкологических заболеваний разных локализаций были показаны рядом авторов. В последние годы все чаще стали появляться публикации по результатам применения ФДТ у пациентов с ЗГ. Но работ, посвященных эффективности ФДТ у пациентов с ЗГ, основанных на результатах морфологических исследований, встречается крайне редко. В основном это экспериментальные модели клеточных линий и материалы биопсии у животных с имплантированными человеческими глиомами, подвергнутыми ФДТ.

Ответ тканей опухоли на интраоперационную ФДТ представляет собой комплекс индуцированных альтеративно-деструктивных изменений в глиоме. Его оценка имеет особое значение для определения эффективности ФДТ, занимающей принципиально важное место при лечении ЗГ.

В нашем исследовании оценка эффективности проводимой ФДТ была основана не только на данных катанеза, но и на изучении лечебного патоморфоза при гистологическом исследовании препаратов опухоли до и после ФДТ.

Было обнаружено, что тканевыми и клеточными мишенями ФС фотодитазина являются стенка сосудов, плазматическая мембрана неопластической ткани и интрацеллюлярные структуры и механизмы, отвечающие за пролиферацию и процессы биосинтеза. Внутриклеточное расположение ФС в различных органоидах (митохондрии, лизосомы, эндоплазматический ретикулум, цитоплазматическая мембрана и т.д.)

играло важную роль в механизме гибели клеток. После проведенной ФДТ снижалась пролиферативная активность опухолевых клеток. По данным иммуногистохимического исследования прослеживалось снижение экспрессии маркера клеточной пролиферации Ki-67 и соержания белка транскрипционного фактора p53. Таким образом, снижение экспрессии Ki-67 и p53 после ФДТ может рассматриваться как благоприятный прогностический предиктор эффективности терапии.

Полученные в результате нашего исследования данные указывают на морфологические изменения в глиальных опухолевых клетках после проводимой ФДТ. Однако малочисленность нашего клинического исследования не позволяет сделать однозначно достоверные выводы и требует дальнейшего изучения данного вопроса.

Заключение

Результаты нашей работы могут свидетельствовать об эффективности ФДТ в структуре комплексного лечения пациентов с ЗГ, о чем говорят и результаты применения методики многими авторами [3, 4, 7, 24–29].

Выявленные морфологические изменения в тканях глиобластомы после ФДТ следует расценивать как проявление лечебного патоморфоза.

Безусловно, в ближайшем будущем ФДТ войдет в стандарт лечения пациентов с ЗГ наравне с такими методами, как лучевая и химиотерапия. Кроме этого, ФДТ не имеет системного побочного воздействия на здоровые ткани, какие возникают после химиотерапии и лучевой терапии, и относится к методикам суперселективного воздействия на опухолевые клетки.

ФДТ является перспективным и безопасным методом, дающим возможность интраоперационно воздействовать на диссеминированные опухолевые клетки, залегающие в перифокальной зоне, вызывая в них структурные изменения (лечебный патоморфоз), что обуславливает лучшие отдаленные результаты лечения больных ЗГ. Данную методику нужно применять в составе комплексного лечения в хирургии глиальных опухолей головного мозга супратенториальной локализации разной степени злокачественности. Но необходима дальнейшая аккумуляция клинических данных для исследования эффективности и полезности применения ФДТ у больных ЗГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Perria C., Capuzzo T., Cavagnaro G. et al. First attempts at the photodynamic treatment of human gliomas // *J neurosurg sci.* – 1980. – Vol. 24. – P. 119–129.
2. Diamond I., Granelli S.G., McDonagh A.F. et al. Photodynamic therapy of malignant tumours // *Lancet.* – 1972. – Vol. 2. – P.1175–1177.

REFERENCES

1. Perria C., Capuzzo T., Cavagnaro G., Datti R., Francaviglia N., Rivano C., Tercero V.E. First attempts at the photodynamic treatment of human gliomas, *J neurosurg sci*, 1980, vol. 24, pp. 119–129.
2. Diamond I., Granelli S.G., McDonagh A.F., Nielsen S., Wilson C.B., Jaenicke R. Photodynamic therapy of malignant tumours, *Lancet*, 1972, vol. 2, pp.1175–1177.

3. Куржупов М.И., Филоненко Е.В., Лошаков В.А., Зайцев А.М. Фотодинамическая терапия в нейроонкологии // Рос. онкол. журн. – 2010. – № 4. – С. 45–48.
4. Церковский Д.А., Маслаков Е.А., Багринцев Д.А. и соавт. Роль фотодинамической терапии в лечении первичных, рецидивных и метастатических злокачественных опухолей головного мозга // Biomedical Photonics. – 2018. – Т. 7, № 2. – С. 37–49.
5. Korbelik M., Sun J., Cecic I. Photodynamic therapy-induced cell surface expression and release of heat shock proteins: relevance for tumor response // Cancer res. – 2005. – Vol. 65. – P. 1018–1026.
6. Yakubovskaya R.I., Morozova N.B., Pankratov A.A., et al. Experimental photodynamic therapy: 15 years of development // Russian Journal of General Chemistry. – 2015. – Vol. 85(1). – P. 217–239.
7. Mroz P., Yaroslavsky A., Kharkwal G.B. et al. Cell Death Pathways in Photodynamic Therapy of Cancer // Cancer. – 2011. – Vol. 3. – P. 2516–2539.
8. Tesniere A., Panaretakis T., Kepp O. et al. Molecular characteristics of immunogenic cancer cell death // Cell seath siffer. – 2008. – Vol. 15. – P. 3–12.
9. Garg A.D., Agostinis P. ER stress, autophagy and immunogenic cell death in photodynamic therapy-induced anti-cancer immune responses // Photochem photobiol sci. – 2014. – Vol. 13. – P. 474–487.
10. Kaplanski G., Marin V., Montero-Julian F. et al. IL-6: a regulator of the transition from neutrophil to monocyte recruitment during inflammation // Trends Immunol. – 2003. – Vol. 24. – P. 25–29.
11. Cecic I., Stott B., Korbelik M. Acute phase response-associated systemic neutrophil mobilization in mice bearing tumors treated by photodynamic therapy // Int immunopharmacol. – 2006. – Vol. 6. – P. 1259–1266.
12. Todryk S., Melcher A.A., Hardwick N. et al. Heat shock protein 70 induced during tumor cell killing induces Th1 cytokines and targets immature dendritic cell precursors to enhance antigen uptake // J immunol. – 1999. – Vol. 163. – P. 1398–1408.
13. Huang H.C., Mallidi S., Liu J. et al. Photodynamic Therapy Synergizes with Irinotecan to Overcome Compensatory Mechanisms and Improve Treatment Outcomes in Pancreatic Cancer // Cancer res. – 2016. – Vol. 76. – P. 1066–1077.
14. Chen B., Pogue B.W., Hoopes P.J. Vascular and cellular targeting for photodynamic therapy // Crit rev. Eukaryot gene expr. – 2006. – Vol. 16. – P. 279–306.
15. Hamsch P., Istomin Y.P., Tzerkovsky D.A., et al. Efficient cell death induction in human glioblastoma cells by photodynamic treatment with Tetrahydroporphyrin-Tetratosylat (THPTS) and ionizing irradiation // Oncotarget. – 2017. – Vol. 8, No. 42. – P. 72411–72423.
16. Tirapelli L.F., Morgueti M., da Cunha Tirapelli D.P., et al. Apoptosis in glioma cells treated with PDT // Photomed Laser Surg. – 2011. – Vol. 29, No. 5. – P. 305–309.
17. Miki Y., Akimoto J., Yokoyama S., et al. Photodynamic Therapy in Combination with Talaporfin Sodium Induces Mitochondrial Apoptotic Cell Death Accompanied with Necrosis in Glioma Cells // Biological and Pharmaceutical Bulletin. – 2013. – Vol. 36, Iss. 2. – P. 215–221.
18. Yuan S.X., Li J.L., Xu X.K. Underlying mechanism of the photodynamic activity of hematoporphyrin-induced apoptosis in U87 glioma cells // International Journal of Molecular Medicine. – 2018. – Vol. 41, Iss. 4. – P. 2288–2296.
19. Fisher C.J., Niu C., Foltz W., et al. ALA-PpIX mediated photodynamic therapy of malignant gliomas augmented by hypothermia // PLoS ONE. – 2017. – Vol. 12, No. 7. – e0181654.
20. Boeuf-Murailleab G., Rigauxa G., Callewaert M., et al. Evaluation of mTHPC-loaded PLGA nanoparticles for in vitro photodynamic therapy on C6 glioma cell line // Photodiagnosis and Photodynamic Therapy. – 2019. – Vol. 25. – P. 448–455.
21. Rynda A., Rostovtsev D., Olyushin V. et al. Fluorescence-Guided Resection of glial brain tumors with Fotoditazin // Journal of Surgery. – 2018. – Vol. 6, Iss. 5. – P. 116–122.
3. Kurzchupov M.I., Filonenko E.V., Loshakov V.A., Zaytsev A.M. Photodynamic therapy in neurooncology, *Ros. onkol. zhurn.*, 2010, no. 4, pp. 45–48. (in Russ.)
4. Tzerkovsky D.A., Maslakov E.A., Bagrintsev D.A., Semak I.A., Protopovich Y.L., Chizh A.G., Tatur A.A., Fomenkov I.S., Stupak D.S. The role of photodynamic therapy in the treatment of primary, recurrent and metastatic malignant brain tumors, *Biomedical Photonics*, 2018, vol. 7, no. 2, pp. 37–49. (in Russ.)
5. Korbelik M., Sun J., Cecic I. Photodynamic therapy-induced cell surface expression and release of heat shock proteins: relevance for tumor response, *Cancer res*, 2005, vol. 65, pp. 1018–1026.
6. Yakubovskaya R.I., Morozova N.B., Pankratov A.A., et al. Experimental photodynamic therapy: 15 years of development, *Russian Journal of General Chemistry*, 2015, vol. 85(1), pp. 217–239.
7. Mroz P., Yaroslavsky A., Kharkwal G.B., Hamblin M.R. Cell Death Pathways in Photodynamic Therapy of Cancer, *Cancer*, 2011, vol. 3, pp. 2516–2539.
8. Tesniere A., Panaretakis T., Kepp O., Apetoh L., Ghiringhelli F., Zitvogel L., Kroemer G. Molecular characteristics of immunogenic cancer cell death, *Cell seath siffer*, 2008, vol. 15, pp. 3–12.
9. Garg A.D., Agostinis P. ER stress, autophagy and immunogenic cell death in photodynamic therapy-induced anti-cancer immune responses, *Photochem photobiol sci*, 2014, vol. 13, pp. 474–487.
10. Kaplanski G., Marin V., Montero-Julian F., Mantovani A., Farnarier C. IL-6: a regulator of the transition from neutrophil to monocyte recruitment during inflammation, *Trends Immunol*, 2003, vol. 24, pp. 25–29.
11. Cecic I., Stott B., Korbelik M. Acute phase response-associated systemic neutrophil mobilization in mice bearing tumors treated by photodynamic therapy, *Int immunopharmacol*, 2006, vol. 6, pp. 1259–1266.
12. Todryk S., Melcher A.A., Hardwick N., Linardakis E., Bateman A., Colombo M.P., Stoppacciaro A., Vile R.G. Heat shock protein 70 induced during tumor cell killing induces Th1 cytokines and targets immature dendritic cell precursors to enhance antigen uptake, *J Immunol*, 1999, vol. 163, pp. 1398–1408.
13. Huang H.C., Mallidi S., Liu J., Chiang C.T., Mai Z., Goldschmidt R., Ebrahim-Zadeh N., Rizvi I., Hasan T. Photodynamic Therapy Synergizes with Irinotecan to Overcome Compensatory Mechanisms and Improve Treatment Outcomes in Pancreatic Cancer, *Cancer res*, 2016, vol. 76, p. 1066–1077.
14. Chen B., Pogue B.W., Hoopes P.J. Vascular and cellular targeting for photodynamic therapy, *Crit rev. Eukaryot gene expr*, 2006, vol. 16, pp. 279–306.
15. Hamsch P., Istomin Y.P., Tzerkovsky D.A., Patties I., Neuhaus J., Kortmann R.D., Schastak S., Glasow A. Efficient cell death induction in human glioblastoma cells by photodynamic treatment with Tetrahydroporphyrin-Tetratosylat (THPTS) and ionizing irradiation, *Oncotarget*, 2017, vol. 8, no. 42, pp. 72411–72423.
16. Tirapelli L.F., Morgueti M., da Cunha Tirapelli D.P., Bagnato V.S., Ferreira J., Neto F.S., Peria F.M., Oliveira H.F., Junior C.G. Apoptosis in glioma cells treated with PDT, *Photomed Laser Surg*, 2011, vol. 29, no. 5, pp. 305–309.
17. Miki Y., Akimoto J., Yokoyama S., Homma T., Tsutsumi M., Haraoka J., Hirano K., Beppu M. Photodynamic Therapy in Combination with Talaporfin Sodium Induces Mitochondrial Apoptotic Cell Death Accompanied with Necrosis in Glioma Cells, *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 2013, vol. 36, is. 2, pp. 215–221.
18. Yuan S.X., Li J.L., Xu X.K. Underlying mechanism of the photodynamic activity of hematoporphyrin-induced apoptosis in U87 glioma cells, *International Journal of Molecular Medicine*, 2018, vol. 41, is. 4, pp. 2288–2296.
19. Fisher C.J., Niu C., Foltz W., Chen Y., Sidorova-Darmos E., Eubanks J.H., Lilge L. ALA-PpIX mediated photodynamic therapy of malignant gliomas augmented by hypothermia, *PLoS ONE*, 2017, vol. 12, no. 7, e0181654.
20. Boeuf-Murailleab G., Rigauxa G., Callewaert M., Callewaert M., Zambrano N., Van Gulick L., Roullin V.G., Terryn C., Andry M.C.,

22. Рында, А.Ю., Олюшин В.Е., Ростовцев Д.М. Фотодинамическая терапия глиом головного мозга – отдаленные результаты // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2017. – № 2 (58). – С. 68–72.
23. Abrahamse H., Hamblin M.R. New photosensitizers for photodynamic therapy // *Biochem j.* –2016. – Vol. 473, № 4. – P.347–364.
24. Shimizu K., Nitta M., Komori T., et al. Intraoperative Photodynamic Diagnosis Using Talaporfin Sodium Simultaneously Applied for Photodynamic Therapy against Malignant Glioma: A Prospective Clinical Study // *Front neurol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 1–9.
25. Osman H., Elsahy D., Saadatzahe M.R., et al. Acridine Orange as a Novel Photosensitizer for Photodynamic Therapy in Glioblastoma // *World Neurosurgery.* – 2018. – Vol. 114. – P. e1310–e1315.
26. Nitta M., Muragaki Y., Maruyama T., et al. Role of photodynamic therapy (PDT) using talaporfin sodium and semiconductor laser on prognosis of patients with newly diagnosed glioblastoma // *Neuro-oncol.* – 2017. – Vol. 19, Suppl. 6, No. 6. – P. 20.
27. Kaneko S., Okura S.I., Tanaka T. Photodynamic applications (PDD, PDT) using aminolevulinic acid in neurosurgery / Aminolevulinic acid. Science, technology and application by Okura I., Tanaka T.R. as eds. – SBI ALA Promo Co., Ltd., 2015. – P. 119–140.
28. Singh K., Kouli O., Kanodia A., et al. Comparing Outcomes in Glioblastoma Multiforme patients undergoing Photodynamic Therapy with a Second-Generation Photosensitizer vs 5-Aminolevulinic Acid – A Single Site Retrospective Analysis // *Neuro-Oncology.* – 2018. – Vol. 20, Suppl.3. – P. 265.
29. Dupont C., Reyns N., Deleporte P., et al. Intraoperative photodynamic treatment for high-grade gliomas // *SPIE Proceedings Photodynamic Therapy VI.* – 2017. – Vol. 10047.
- Chuburu F., Dukic S., Molinari M. Evaluation of mTHPC-loaded PLGA nanoparticles for in vitro photodynamic therapy on C6 glioma cell line, *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 2019, vol. 25, pp. 448–455.
21. Rynda A., Rostovtsev D., Olyushin V., Zabrodskaia Yu.M. Fluorescence-Guided Resection of glial brain tumors with Fotoditazin, *Journal of Surgery*, 2018, vol. 6, is. 5, pp. 116–122.
22. Rynda A.Y., Olyushin V.E., Rostovtsev D.M. Photodynamic therapy of cerebral glioma – long term survival, *Vestnik Rossiiskoi Voenno-Meditsinskoi Akademii*, 2017, vol. 2, no. 58, pp. 68–72. (in Russ.)
23. Abrahamse H., Hamblin M.R. New photosensitizers for photodynamic therapy, *Biochem j.* 2016, vol. 473, no. 4, pp. 347–364.
24. Shimizu K., Nitta M., Komori T., et al. Intraoperative Photodynamic Diagnosis Using Talaporfin Sodium Simultaneously Applied for Photodynamic Therapy against Malignant Glioma: A Prospective Clinical Study, *Front neurol*, 2018, vol. 9, pp. 1–9.
25. Osman H., Elsahy D., Saadatzahe M.R., Maruyama T., Yasuda T., Fujii Y., Masamune K., Kawamata T., Maehara T., Muragaki Y. Acridine Orange as a Novel Photosensitizer for Photodynamic Therapy in Glioblastoma, *World Neurosurgery*, 2018, vol. 114, e1310–e1315.
26. Nitta M., Muragaki Y., Maruyama T., Iseki H., Komori T., Ikuta S., Saito T., Yasuda T., Hosono J., Okamoto S., Koriyama S., Kawamata T. Role of photodynamic therapy (PDT) using talaporfin sodium and semiconductor laser on prognosis of patients with newly diagnosed glioblastoma, *Neuro-oncol*, 2017, vol. 19, suppl. 6, no. 6, p. 20.
27. Kaneko S., Okura S.I., Tanaka T. Photodynamic applications (PDD, PDT) using aminolevulinic acid in neurosurgery in *Aminolevulinic Acid, Science, technology and application.* Okura I., Tanaka T.R. Eds. SBI ALA Promo Co., Ltd, 2015. pp. 119–140.
28. Singh K., Kouli O., Kanodia A., Goodman C., Eadie E., Ibbotson S.H., Hossain-Ibrahim K. Comparing Outcomes in Glioblastoma Multiforme patients undergoing Photodynamic Therapy with a Second-Generation Photosensitizer vs 5-Aminolevulinic Acid – A Single Site Retrospective Analysis, *Neuro-Oncology*, 2018, vol. 20, suppl. 3, pp. 265.
29. Dupont C., Reyns N., Deleporte P., et al. Intraoperative photodynamic treatment for high-grade gliomas, *SPIE Proceedings Photodynamic Therapy VI*, 2017, vol. 10047.

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 Автор 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.

Подаявая 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 флюоресцентной 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 «БЕТА-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

