

# BIOMEDICAL

# PHOTONICS

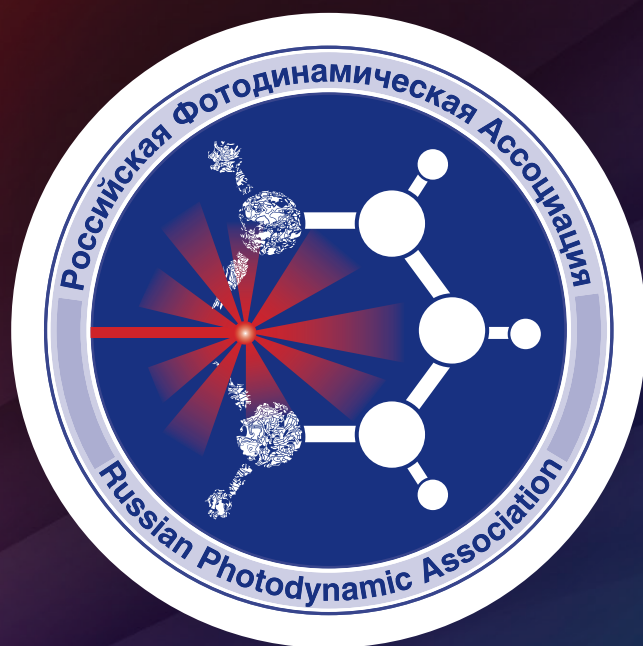
Том 10, № 2, 2021

## В НОМЕРЕ:

- Влияние фотодинамической терапии на динамику раневого процесса у пациентов с гнойными заболеваниями пальцев и кисти
- Диагностические возможности различных методик оценки спектральных показателей лазерной доплеровской флоуметрии у пациентов с диабетической микроангиопатией
- Противоопухолевая эффективность контактной лучевой терапии в комбинации с фотосенсибилизатором хлоринового ряда в эксперименте
- Фотобиомодуляция острого болевого синдрома после септопластики

**BMP**

# Российская Фотодинамическая Ассоциация



[www.pdt-association.com](http://www.pdt-association.com)

# BIOMEDICAL PHOTONICS

## BIOMEDICAL PHOTONICS –

научно-практический, рецензируемый, мультидисциплинарный журнал.

Выходит 4 раза в год.

Тираж – 1000 экз., ежеквартально.

Входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК РФ.

Индексируется в международной реферативной базе данных Scopus.

Издательство «Агентство МОРЕ».

Москва, Хохловский пер., д. 9

## Редакция:

Зав. редакцией	Иванова-Радкевич В.И.
Научный редактор	проф. Мамонтов А.С.
Литературный редактор	Моисеева Р.Н.
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 кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии им. Л.Л. Лёвшина Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (Москва, Россия)

**Странадко Е.Ф.**, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения лазерной онкологии и фотодинамической терапии ФГБУ «Государственный научный центр лазерной медицины им. О.К.Скобелкина ФМБА России»

**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 of the department of Oncology, radiotherapy and plastic surgery named after L.L. Lyovshina in I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

**Stranadko E.Ph.**, Dr. Sci. (Med.), professor, chief of department of laser oncology and photodynamic therapy of State Research and Clinical Center of Laser Medicine named by O.K. Skobelcin of FMBA of Russia (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.  
Translators Urlova A.N.  
Romanishkin I.D.  
Computer design Kreneva E.I.  
Desktop publishing Merkulova O.E.

## The Address of Editorial Office:

Russia, Moscow, 2nd Botkinskiy proezd, 3  
Tel. 8 (495) 945–86–60  
www: PDT-journal.com  
E-mail: PDT-journal@mail.ru

## Corresponding to:

125284, Moscow, p/o box 13

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

## The subscription index of «Rospechat» agency – 70249

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

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

**Влияние фотодинамической терапии на динамику раневого процесса у пациентов с гнойными заболеваниями пальцев и кисти**Ю.Л. Чепурная, Г.Г. Мелконян,  
Н.Т. Гульмурадова, А.А. Сорокин

4

**Диагностические возможности различных методик оценки спектральных показателей лазерной доплеровской флоуметрии у пациентов с диабетической микроангиопатией**

П.В. Васильев, Н.П. Ерофеев, А.Н. Шишкин

18

**Противоопухолевая эффективность контактной лучевой терапии в комбинации с фотосенсибилизатором хлоринового ряда в эксперименте**Д.А. Церковский, Е.Л. Протопович,  
Д.И. Козловский, В.А. Суслова

25

**Фотобиомодуляция острого болевого синдрома после септопластики**И.В. Кастыро, Ю.С. Романко, Г.М. Мурадов,  
В.И. Попадюк, И.К. Калмыков, М.Г. Костяева,  
Ю.Ш. Гущина, С.Г. Драгунова

34

## КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

**Фотодинамическая терапия при раке кожи лица, развившегося в зоне предшествующей лучевой терапии (клиническое наблюдение)**Е.В. Филоненко, Н.И. Григорьевых,  
В.И. Иванова-Радкевич

42

## ORIGINAL ARTICLES

**The effect of photodynamic therapy on the wound process dynamics in patients with purulent hand diseases**Chepurnaya J.L., Melkonyan G.G.,  
Gul'muradova N.T., Sorokin A.A.

4

**Diagnostic capabilities of different methods of laser doppler flowmetry spectral indexes assessment in patients with diabetic microangiopathy**

Vasilev P.V., Erofeev N.P., Shishkin A.N.

18

**Antitumor efficiency of contact radiotherapy in combination with a chlorin-based photosensitizer in experiment**Tzerkovsky D.A., Protopovich Ya.L.,  
Kozlovsky D.I., Suslova V.A.

25

**Photobiomodulation of acute pain syndrome after septoplasty**Kastyro I.V., Romanko Yu.S., Muradov G.M.,  
Popadyuk V.I., Kalmykov I.K., Kostyaeva M.G.,  
Gushchina Yu.Sh., Dragunova S.G.

34

## CASE REPORTS

**Photodynamic therapy for facial skin cancer developed in the zone of previous radiotherapy (clinical case)**Filonenko E.V., Grigoryevykh N.I.,  
Ivanova-Radkevich V.I.

42

# ВЛИЯНИЕ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА ДИНАМИКУ РАНЕВОГО ПРОЦЕССА У ПАЦИЕНТОВ С ГНОЙНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПАЛЬЦЕВ И КИСТИ

Ю.Л. Чепурная<sup>1</sup>, Г.Г. Мелконян<sup>1,2</sup>, Н.Т. Гульмурадова<sup>1</sup>, А.А. Сорокин<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «ГКБ № 4 ДЗМ», Москва, Россия

<sup>2</sup>ФГБОУ «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>3</sup>ООО НПП «Спецтехнопроцесс», Москва, Россия

## Резюме

Несмотря на высокий уровень развития современной хирургии, в клинической практике современных хирургов продолжает расти количество пациентов с гнойными заболеваниями пальцев и кисти. В последние годы отмечается тенденция к развитию более тяжелых форм панарициев и флегмон у всё более молодого контингента больных. Все чаще врачи отказываются от использования классического метода ведения послеоперационной раны кисти с установкой дренажных трубок. Это явление полиэтиологично и требует особого внимания в связи с нередкими печальными последствиями неудачного лечения. Высокая актуальность данной проблемы в ГБУЗ ГКБ № 4 г. Москвы стала основанием для проведения исследования влияния фотодинамической терапии (ФДТ) на течение раневого процесса у пациентов с данной патологией.

Целью данной работы является разработка методики с использованием ФДТ для улучшения результатов лечения пациентов с гнойными заболеваниями кисти при открытом ведении послеоперационных ран.

В данном исследовании проведен сравнительный анализ динамики раневого процесса у 99 больных, из них 49 (49,5%) пациентам в послеоперационном периоде выполняли курс ФДТ, 50 (50,5%) послеоперационную рану вели открытым способом. ФДТ выполняли на 2–е сутки после операции. Для ФДТ использовали гелевую форму фотодитазина (фотосенсибилизатор хлоринового ряда) в виде аппликации из расчета 1 мл геля на 3–5 см<sup>2</sup> раневой поверхности. Сеанс облучения проводили с использованием лазерного аппарата «Аткус-2» (длина волн 661 нм). Плотность мощности составляла 0,1–1 Вт/см<sup>2</sup>, время воздействия на рану варьировали от 30 до 400 сек в зависимости от площади раны.

Для оценки динамики раневого процесса в послеоперационном периоде всем пациентам выполняли измерение площади раневого дефекта на 1–е и 5–е сутки, ежедневный контроль макроскопической картины. У пациентов после выполнения ФДТ отмечено более раннее очищение раны и купирование воспалительного процесса, ускорение краевой эпителизации и более раннее появление грануляционной ткани в среднем на двое суток в сравнении с контрольной группой. В этой группе на 5–е сутки площадь раневого дефекта уменьшилась в среднем на 22,4% (1 см<sup>2</sup>), в контрольной группе – на 18%. При анализе цитологической и морфологической картин выявлено ускорение перехода от воспалительной стадии раневого процесса к репаративной: репаративные процессы в группе с ФДТ начинались раньше в среднем на двое суток, в сравнении с контрольной группой. При микробиологическом анализе раневого экссудата отмечалось снижение количества микрофлоры после курса ФДТ, лишь в 6 случаях (12,2%) в повторном посеве выявлены возбудители, в контрольной группе данный показатель составил 38%. После курса ФДТ больные отмечали существенное снижение болевого синдрома, в том числе и при перевязках. Болевой синдром сразу после курса ФДТ снижался на 2–3 балла, к 5–м суткам становился умеренным: 4–5 балла. В контрольной группе данный показатель на 2–е сутки составлял 8 баллов, снижаясь к 5–м суткам до 6 баллов. По всем анализируемым показателям группы имели статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ).

Ускорение заживления послеоперационных ран позволило сократить сроки стационарного пребывания на 6 суток и существенно улучшить качество лечения данной группы пациентов, что позволяет считать ФДТ высокоперспективным методом послеоперационного лечения гнойных заболеваний пальцев и кисти.

**Ключевые слова:** фотодинамическая терапия, гнойные заболевания кисти, панариций, флегмона, раневой процесс, фотосенсибилизатор, некрэктомия.

**Для цитирования:** Чепурная Ю.Л., Мелконян Г.Г., Гульмурадова Н.Т., Сорокин А.А. Влияние фотодинамической терапии на динамику раневого процесса у пациентов с гнойными заболеваниями пальцев и кисти // Biomedical Photonics. – 2021. – Т. 10, № 2. – С. 4–17  
doi: 10.24931/2413-9432-2021-10-2-4-17

**Контакты:** Чепурная Ю.Л., e-mail: [julya.chepurnaya@bk.ru](mailto:julya.chepurnaya@bk.ru)

# THE EFFECT OF PHOTODYNAMIC THERAPY ON THE WOUND PROCESS DYNAMICS IN PATIENTS WITH PURULENT HAND DISEASES

Chepurная J.L.<sup>1</sup>, Melkonyan G.G.<sup>1,2</sup>, Gul'muradova N.T.<sup>1</sup>, Sorokin A.A.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>City Clinical Hospital No. 4, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Research and Development "Spetstehnoproces" LLC, Moscow, Russia

## Abstract

Despite the progress in modern surgery, the number of patients with purulent finger and hand diseases keeps growing these days in the clinical practice of surgeons. In recent years, there has been a tendency to develop more severe forms of paronychia and phlegmon in an increasingly young contingent of patients. Increasingly, doctors refuse to use the classical method of managing a postoperative wound of the hand involving the installation of drainage tubes. This phenomenon is polygenic and calls for special attention due to the frequent deplorable consequences of a treatment failure. The high urgency of this issue in Moscow Hospital No. 4 has become a rationale to study the effect of photodynamic therapy (PDT) on the course of the wound process in patients with this pathology.

The purpose of this work is to develop a technique to advance the treatment outcomes for patients with purulent finger and hand diseases in case of open postoperative wound treatment.

This study includes a comparative analysis of the wound process dynamics in 49 (49.5%) patients who underwent a photodynamic therapy session in the postoperative period and in 50 (50.5%) patients who received an open wound treatment after the operation. Photodynamic therapy was performed on the second postsurgical day by a laser apparatus "Atkus-2" (wave length 661 nm) with a gel form of the chlorin-series photosensitizer photoditazin in the form of an application at the rate of 1 g ml per 3–5 cm<sup>2</sup> of the wound surface. The power density was chosen in the range of 0.1–1 W / cm<sup>2</sup>, and the time of exposure to the wound varied from 30 to 400 seconds, depending on the area of the wound.

To assess the dynamics of the wound process in the postoperative period, we took measurements of all the patients' wound areas on the 1st and 5th days, monitored the gross impression daily. In the patients who received PDT, we observed an earlier wound cleansing and remitting of the inflammatory process, acceleration of the edge epithelization, and earlier appearance of the granulation tissue by an average of 2 days. In the group of patients who were treated with PDT in the postoperative period, on the 5th day, the wound defect decreased by an average of 1 cm<sup>2</sup>, which amounted to 22.4%, in the control group – by 18%. The analysis of cytological and morphological patterns also revealed an accelerated switch from the inflammatory stage of the wound process to the reparative one - the reparative processes in the PDT group began earlier by 2 days. The microbiological analysis of wound exudate showed a downregulation of microflora after a PDT session - only in 6 cases pathogens were identified in the repeated seeding, which amounted to 12.24% of the group compared to 38% of the control group. After a session of photodynamic therapy, patients noted a significant reduction in pain, including during dressings. The pain syndrome immediately after the session decreased by 2–3 points. By the 5th day it became moderate – 4–5 points. In the control group, this indicator on the 2nd day was 8 points, decreasing by the 5th day to 6 points. For all analyzed indicators, the groups had statistically significant differences ( $p < 0.001$ ). Acceleration of postoperative wounds healing enabled to shorten the inpatient stay by 6 days and bring a vast improvement to the treatment quality for this group of patients, which allows considering photodynamic therapy as a high potential method for postoperative treatment of purulent finger and hand diseases.

**Keywords:** photodynamic therapy, purulent diseases of the hand, paronychia, phlegmon, wound process, photosensitizer, necroectomy.

**For citations:** Chepurная J.L., Melkonyan G.G., Gul'muradova N.T., Sorokin A.A. The effect of photodynamic therapy on the wound process dynamics in patients with purulent hand diseases, *Biomedical Photonics*, 2021, T. 10, No. 2, pp. 4–17 (in Russian). doi: 10.24931/2413-9432-2021-10-2-4-17

**Contacts:** Chepurная J.L., e-mail: [julya.chepurnaya@bk.ru](mailto:julya.chepurnaya@bk.ru)

## Введение

За последние десятилетия достигнуты определенные успехи в выработке комплексного подхода при лечении гнойной патологии кисти [1]. Однако многие врачи отмечают тенденцию к возрастанию количества глубоких форм панариция и тяжелых форм флегмон, быстрое прогрессирование воспаления поверхност-

ных форм панариция, что связано со снижением сопротивляемости иммунитета к инфекциям, недостаточным уровнем медицинской помощи на амбулаторном этапе, пренебрежительным отношением пациента к микротравме, склонностью к самолечению, появлением антибиотикоустойчивых штаммов микроорганизмов. При этом контингент больных стал существенно моложе [2].

Гнойная патология кисти требует особого внимания в связи с нередкими печальными последствиями неудачного лечения и инвалидизирующими результатами операций [2, 3, 4].

В настоящее время основным методом лечения данной патологии является оперативное лечение. Наложение первичных швов после максимально радикальной некрэктомии и дренирования является оптимальным вариантом завершения оперативного вмешательства. Однако, несмотря на прогресс в современной фармакологии и появление новейших препаратов с широким спектром антибактериального действия, многие хирурги до сих пор чаще всего выбирают открытое ведение раны. Сроки заживления ран при такой тактике существенно больше, чем при установке дренажно-промывных систем. Кроме того, перевязки при таком способе весьма болезненны, а вероятность вторичного инфицирования послеоперационной раны с развитием микст-инфекций с внутрибольничной флорой существенно повышается [5, 6]. Зачастую причиной открытого ведения раны может стать также обширный дефект тканей после некрэктомии и невозможность одномоментно свести края раны без существенного натяжения. Достаточно часто встречаются и случаи распространенного диффузного гнойного поражения, при котором выполнение одномоментной радикальной некрэктомии невозможно. Выраженный отек тканей, обширное поражение кожи вплоть до некроза всех ее слоев вынуждают использовать открытое ведение раны. Применение открытого способа ведения ран позволяет добиться хороших результатов, однако требует взвешенного и энергичного подхода лечащего врача.

Все чаще в лечении гнойных заболеваний врачи используют фотодинамическую терапию (ФДТ) [7, 8]. Эволюционное развитие этого метода лечения, большой выбор фотосенсибилизаторов (ФС) и лазерных аппаратов [9], отсутствие тяжелых побочных реакций вводит ФДТ в перечень передовых методик для лечения гнойных ран. Хороший противовоспалительный эффект, бактериостатическое воздействие, положительное влияние на течение раневого процесса [10 – 12] дает основание для изучения применения ФДТ и в гнойной хирургии кисти.

В доступных изучению источниках литературы нет данных о применении ФДТ в лечении гнойной патологии кисти, что и послужило основанием для данного исследования.

### Материалы и методы

На базе гнойного хирургического и клинико-диагностического отделений ГБУЗ ГКБ № 4 ДЗ Москвы в период с июня 2018 г. по март 2020 г. было выполнено

изучение результатов лечения 99 пациентов возрастной категории от 18 до 90 лет с гнойными заболеваниями пальцев и кисти.

В зависимости от способа ведения ран больные были разделены на 2 группы: в контрольной группе (n=50) пациентам выполняли классическое оперативное лечение с последующим открытым ведением раны; пациентам исследуемой группы (n=49) рану также не ушивали, однако на 2–е сутки после оперативного лечения выполняли курс ФДТ.

Всем пациентам было дано подробное письменное (брошюра для пациента) и устное разъяснение по поводу применяемой методики, после чего предлагалось подписание протокола добровольного информированного согласия. Критериями включения в исследование являлось письменное добровольное согласие пациента, возраст старше 18 лет, наличие гнойного заболевания кисти, обширный раневой дефект после операции или противопоказания к ушиванию раны (укушенные, разможенные раны), сомнительная жизнеспособность тканей раны. Пациенты, отказавшиеся от участия в исследовании или от дальнейшего наблюдения и пребывания в стационаре, были исключены из исследования.

Выборка из изучаемой популяции проводилась произвольно, рандомизация выполнялась методом случайных чисел. Контрольная и исследуемая группы были равноценны по численности и составу.

По результатам исследования наиболее часто гнойными заболеваниями кисти страдают мужчины рабочих профессий – 27,3%, отмечена высокая заболеваемость среди пенсионеров – 30,3%, при этом женщины пожилого возраста страдают гнойными заболеваниями кисти чаще мужчин: 16% против 14,1%. Это может объясняться склонностью пожилых женщин к самолечению и более частыми сопутствующими заболеваниями, существенно отягочающими течение гнойной патологии (полиартрит, сахарный диабет), кроме того, женщины данной категории чаще заняты бытовыми и хозяйственными делами, чем мужчины. Высокие цифры заболевших среди безработных (36%) определяются бытовым травматизмом.

Нами проведен анализ причин возникновения гнойных заболеваний кисти, из которого следует, что наиболее частой причиной данной патологии является микротравма (24%), а также раны различной этиологии (19%), нередко больные (13,6%) не помнят или отрицают факт повреждения.

Наиболее часто выявляемой патологией в исследовании были глубокие формы панариция (40,9%), поверхностные формы панарициев встречались существенно реже. Это объясняется тем, что при отсутствии адекватной терапии последние очень быстро принимают более тяжелые формы, трансформируясь в глубокие формы в течение нескольких суток. Кроме



того, около трети (35%) больных находилась на стационарном лечении по поводу флегмон кисти.

Первым этапом лечения у всех пациентов было хирургическое лечение, выполняемое в экстренном порядке в первые часы после поступления пациента в стационар. Объем и характер оперативного вмешательства определяли с учетом распространенности и локализации гнойного очага, они отличались в зависимости от нозологической формы. Для доступа к гнойным очагам использовались классические разрезы, описанные в традиционных методиках. По возможности, старались избегать разрезов по рабочим поверхностям пальцев и кисти. Разрезы должны быть оптимальными по локализации и размерам, чтобы обеспечить необходимую ревизию раны, полноценную некрэктомию. Скальпелем рассекали только кожу; все глубже лежащие ткани раздвигали крючками и зажимами для максимального сохранения целостности важных анатомических структур (сосудисто-нервные пучки, сухожилия). При наличии длительно незаживающих гнойных ран выполнялось щадящее иссечение подвернутых или оmozолелых краев раны. После удаления гноя выполнялась радикальная некрэктомия, сочетаемая с бережным отношением к воспаленным, но жизнеспособным структурам. Далее выполнялось местное лечение послеоперационных ран: ежедневные перевязки с растворами антисептиков, антибактериальная терапия препаратами цефалоспоринового ряда, фторхинолонами (с коррекцией препаратов по результатам бактериологического исследования), инфузионная, дезинтоксикационная терапия. Анальгезирующая терапия проводилась при необходимости (по просьбе пациента) стандартными нестероидными противовоспалительными препаратами. При наличии сопутствующей патологии после консультации профильных специалистов проводилась адекватная симптоматическая терапия. Целью всех лечебных мероприятий являлись ликвидация гнойного очага и создание оптимальных условий для максимально быстрого заживления гнойных ран с хорошими функциональными и косметическими результатами.

Первую перевязку с полноценной санацией раны выполняли на 2-е сутки после операции (на первые сутки удалялись лишь верхние слои повязки, оценивалось состояние и жизнеспособность кожи окружающих тканей, не затрагивая глубже лежащие слои повязки, опасаясь кровотечения и резкого болевого синдрома). В последующем санацию ран выполняли ежедневно.

Курс ФДТ проводили с использованием ФС хлоринового ряда Е6 фотодитазина (ООО Вета-гранд) в форме геля в виде аппликации из расчета 1 мл геля на 3–5 см<sup>2</sup> раневой поверхности. Облучение проводили с использованием лазерного аппарата «Аткус-2» (ЗАО

«Полупроводниковые приборы», г. Санкт-Петербург), длина волны 661 нм. Экспозиция препарата в ране согласно инструкции производителя составляла 15–20 мин в бесцветных условиях. Время облучения при наружном подведении света с помощью световодов со шлифованным торцом или микролинзой рассчитывали по стандартной формуле в зависимости от плотности мощности.

$$T (\text{сек}) = D(\text{Дж/см}^2) / P_s(\text{Вт/см}^2), \text{ где}$$

T – время облучения,

D – требуемая световая доза (плотность энергии),

P<sub>s</sub> – плотность мощности.

Подводимая к ране плотность энергии должна составлять в среднем 30–40 Дж/см<sup>2</sup>. При плотности энергии меньше 30 Дж/см<sup>2</sup> наблюдался слабый эффект, не наступало полное уничтожение раневой микрофлоры, а при плотности энергии более 40 Дж/см<sup>2</sup> наблюдали некротизацию здоровых тканей раны. Плотность мощности света, излучаемого полупроводниковым лазером, выбирали в пределах 0,1–1 Вт/см<sup>2</sup>, время воздействия на рану варьировали от 30 сек до 10 мин в зависимости от площади раны. Плотность мощности выбирали в зависимости от размеров светового пятна. Для удобства проведения курсов ФДТ в таблице плотности мощности при различных размерах пятна и мощности лазера [7] приведены значения плотности мощности при наиболее часто используемых величинах выходной мощности лазера и размерах светового пятна.

Курс ФДТ производили в условиях перевязочной. Расстояние от торца световода до раневой поверхности составляло 1,5–2 см (рис. 1).

Ежедневно проводилась макроскопическая оценка динамики раневого процесса: фиксировали состояние краев, стенок и дна раны (цвет, количество некрозов, фибринозного налета), состояние окружа-



Рис. 1. Сеанс ФДТ  
Fig. 1. Session of PDT

ющих тканей (степень выраженности гиперемии, отека, инфильтрации), характер раневого отделяемого (гнойное, серозное, сукровичное), количество экссудата (обильное, умеренное, скудное), его запах и цвет, динамику развития грануляционной ткани (сроки, цвет, блеск, зернистость, кровоточивость), динамику эпителизации на различных этапах раневого процесса.

Для оценки динамики раневого процесса в исследовании использована классификация М.И. Кузина (1977) [14]:

1. Фаза воспаления (очищение раны, сосудистые изменения).
2. Фаза регенерации (образование и созревание грануляционной ткани).
3. Фаза эпителизации.

Для оценки сроков заживления гнойных ран измеряли площадь раневой поверхности сразу после операции и на 5-е сутки с определением скорости ускорения заживления.

Площадь раны неправильной формы вычисляли по формуле (Хотинян В.Ф. 1983) [15]:

$$S = 0.25Lk - C, \text{ где:}$$

S – площадь раны;

L – периметр раны;

k – коэффициент регрессии (для ран близких по форме к квадрату 1,013; для ран с неправильными контурами 0,62);

C – константа, соответственно равная 1,29 и 84,34.

Раневое заживление V (%) оценивалось по формуле:

$$V = (S_1 - S_2) / (t * S_1) * 100, \text{ где:}$$

S<sub>1</sub> – площадь раны, определенная при предшествующем измерении;

S<sub>n</sub> – площадь раны в настоящий момент;

t – число суток между измерениями.

При нормальном течении заживления суточное уменьшение площади раны составляет 4%.

В обеих группах интраоперационно и на 5-е сутки выполняли забор микробиологического материала на посев для определения раневой микрофлоры. Бактериологический материал собирали ватным тампоном и помещали в стерильную пробирку со средой, после чего выполнялся посев на питательные среды в чашках Петри.

Для изучения влияния проводимого лечения на течение раневого процесса использовали цитологическое исследование методом мазков-отпечатков раневой поверхности. В каждый срок исследования из одной области раневой поверхности забирали по два мазка-отпечатка. Мазки-отпечатки получали при перевязке после предварительного удаления жидкого экссудата с поверхности ран на операции, 2-е и 4-е сутки с момента начала лечения. При исследова-

нии учитывали динамику клеточных элементов: неизмененных нейтрофильных лейкоцитов, измененных нейтрофилов, незрелых мононуклеарных элементов, макрофагов, юных и зрелых фибробластов и фиброцитов. При подсчете цитограммы использовали масляную иммерсию. В исследовании учитывали по 400 клеток.

Морфологическое исследование тканей из области гнойной раны у всех больных проводили в начале лечения, на 3-и, 5-е и 7-е сутки после начала лечения.

Для оценки субъективного болевого синдрома в послеоперационном периоде больному ежедневно при перевязке предлагалось оценить степень болевого синдрома в баллах согласно стандартной визуальной аналоговой шкале [16].

Статистическая обработка полученных данных собственных наблюдений проводилась при помощи пакета прикладных программ Microsoft Office 2017 (Word, Exel). Вычисления выполнены в программе MedCalc Statistical Software version 17.0.4 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2017). В работе применены методы описательной статистики. Параметры указаны с применением медианы стандартного отклонения среднего. При непараметрическом распределении исследуемых показателей применяли медианы минимального и максимального значений.

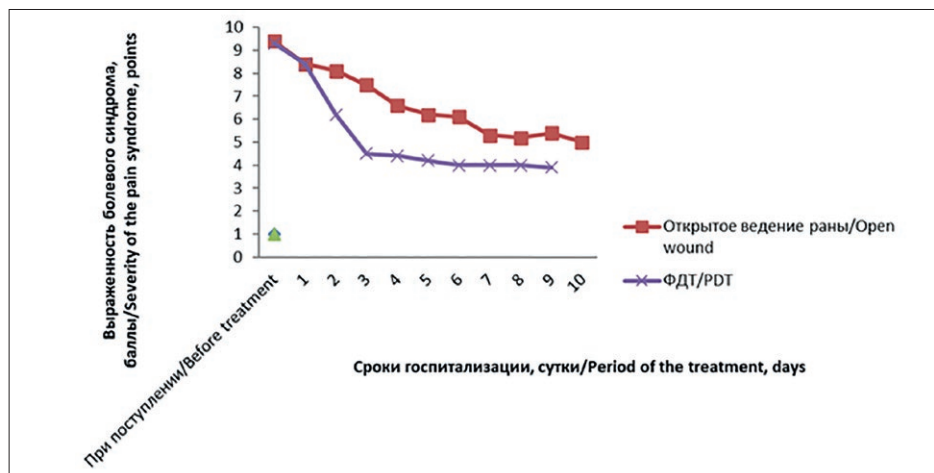
При сравнении данных применен дисперсионный анализ (критерий Краскелла-Уоллиса), при повторных изменениях применен дисперсионный анализ повторных измерений.

Проводилось сравнение средних величин, включая определение погрешности измерений и достоверности различий параметров между исследуемыми группами. За уровень значимости (p) принято значение менее 0,05.

## Результаты

Во время облучения пациенты не отмечали дискомфорта, боли, субъективно часть больных (n = 21) обращала внимание на парестезию по типу «легкого покалывания» в зоне воздействия луча. В течение курса ФДТ и после него гипертермии, местной воспалительной реакции не отмечено.

Ввиду обильной иннервации зоны кисти при поступлении у всех пациентов отмечался высокий уровень болевого синдрома: в среднем 9 (8–10) баллов. Значимых различий выраженности болевого синдрома исходно в группах не выявлено (p=0,23). В группе традиционного лечения выраженность болевого синдрома составила в среднем 8 (7–10) баллов. На 5-е сутки больные отмечали сохранение высокого уровня болевого синдрома: его выраженность составила в среднем 6 (4–8) баллов. На 9-е сутки выраженность болевого синдрома составила в среднем 5 (3–9) баллов.



**Рис. 2.** Динамика выраженности болевого синдрома в группах  
**Fig. 2.** Dynamic of the pain syndrome in groups

**Таблица 1**

Динамика клинической картины раневого процесса в основной и контрольной группах

**Table 1**

Dynamic of clinical pattern of the wound process in the control and experimental groups

Группы Group	Стихание перифокального воспаления, сутки Reduction of perifocal inflammation, day	Очищение ран, сутки Purification of wounds, day	Появление грануляций, сутки Appearance of granulations, day	Начало эпителизации, сутки Beginning of epithelialization, day
Без ФДТ Without PDT (n=50)	7 (5–11)	8 (5–12)	8 (4–10)	8 (6–10)
ФДТ PDT (n=49)	5 (2–10)	5 (2–8)	5 (3–12)	6 (3–13)
p	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001

**Таблица 2**

Изменение размеров ран в основной и контрольной группах

**Table 2**

Changing the size in groups of the open wounds in the control and experimental groups

Группы Group	Площадь раны интраоперационно, см <sup>2</sup> Wound area after surgery, cm <sup>2</sup>	Площадь раны, 5-е сутки, см <sup>2</sup> Wound area 5 <sup>th</sup> day, cm <sup>2</sup>	Изменение размера, 5-е сутки, % Changing of the sizes 5 <sup>th</sup> day, %
Без ФДТ Without PDT (n=50)	4,3 (0,9–146,2)	3,4 (0,9–126,9)	18,8 (10,7–22,9)
ФДТ Without PDT (n=49)	4,4 (0,6–134)	3,4 (0,5–105,1)	22,4 (15,0–41,7)
p	0,99	0,77	<0,001

В группе с ФДТ на следующий день после операции пациенты также отмечали выраженную боль, однако после выполнения курса ФДТ наблюдалось существенное снижение болевого синдрома до 6 (4–8) баллов, в том числе и при перевязках. Болевой синдром к 5–м суткам становился умеренным: в среднем 4,5 (3–7) балла, далее снижаясь до приемлемого уровня. На 9–е сутки выраженность болевого синдрома составила 4 (2–6) балла (рис. 2).

В группе пациентов, которым выполнялась ФДТ, динамика раневого процесса существенно отличалась в лучшую сторону: быстрее стихали перифокальные воспалительные явления и происходило очищение раневого дефекта от гнойного детрита, раньше

начинались процессы появления грануляционной ткани и краевой эпителизации (табл. 1).

Площадь ран у пациентов сразу после хирургического этапа лечения составляла от 0,63 см<sup>2</sup> до 146 см<sup>2</sup> в зависимости от нозологической формы заболевания. В группе с традиционной методикой ведения послеоперационной раны площадь поверхности раневого дефекта за 5–е суток сократилась в среднем на 0,9 см<sup>2</sup>, составив 18,8% от первоначального размера послеоперационной раны, что свидетельствует о вялотекущем раневом процессе. В группе пациентов, которым была выполнена ФДТ в послеоперационном периоде, на 5–е сутки раневой дефект сократился в среднем на 1 см<sup>2</sup> (22,4%) (табл. 2).

Таблица 3

Динамика цитологических показателей гнойных ран в основной и контрольной группах, %

Table 3

Dynamic of the cytological indicators of purulent wounds in the control and experimental groups, %

Элементы цитограммы Cytogram elements	Интраоперационно во всех группах Upon the surgery in all groups	Группа Group			
		Без ФДТ Without PDT		ФДТ With PDT	
		На 2-е сутки 2 <sup>nd</sup> day	На 4-е сутки 4 <sup>th</sup> day	На 2-е сутки 2 <sup>nd</sup> day	На 4-е сутки 4 <sup>th</sup> day
<b>Нейтрофилы, из них:</b> <b>Neutrophils including:</b>	97,9±2,1	96,5±2,3	93,2±2,3	93,8±2,2	76,7±2,3
Неизмененные Unchanged	12,5±1,1	20,3±2,3	40,1±4,8	65,3±2,2	56,5±1,1
Дистрофически измененные Dystrophic altered	85,4 ±3,5	76,2±3,	53,1±3,6	28.5±2,2	20,2±2,2
<b>Мононуклеарные фагоциты, из них:</b> <b>Mononuclear phagocytes including:</b>	1,9±0,3	2,8±0,3	5,6±0,4	4,5±0,2	13,5±0,4
Моноцитарные Monocytic	1,7±0,1	1,9±0,1	4,0±0,4	3,3±0,2	8,4±0,4
Зрелые макрофаги Mature macrophages	0,2±0,1	0,9±0,1	1,6±0,3	1,2±0,1	4,1±0,2
Фибробласты: Fibroblasts:	Отс. abs.	0,7±0,1	1,2±0,1	1,6±0,1	5,9±0,1
Юные Young	Отс. abs.	0,7±0,1	1,2±0,1	1,3±0,1	4,8±0,1
Зрелые Mature	Отс. abs.	Отс. abs.	Отс. abs.	0,3±0,1	1,1±0,1
Фиброциты Fibrocytes	Отс. abs.	Отс. abs.	Отс. abs.	Отс. abs.	2,0±0,1
Эпителий Epithelium	Отс. abs.	Отс. abs.	Отс. abs.	Отс. abs.	1,9±0,1
Детрит / Detritus*	+++	+++	++	+/-	Отс. abs.
Фибрин Fibrin*	+++	+++	+++	+	+/-
Микрофлора Microflora*	+++	+++	++	+/-	Отс. abs.
Незавершенный фагоцитоз Incomplete phagocytosis*	+++	+++	++	+/-	Отс. abs.

\* Степень выраженности гисто-химической реакции

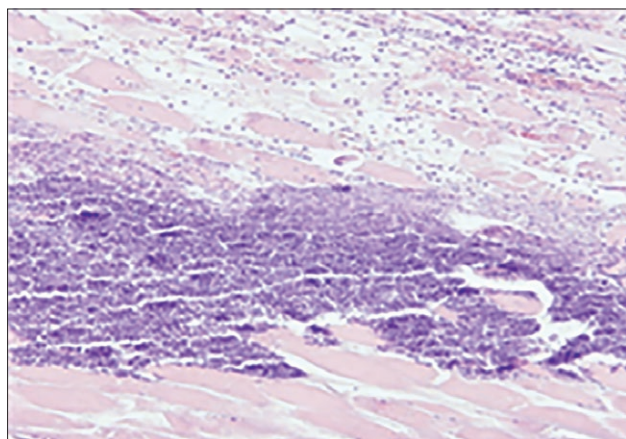
\*The rate of the histochemical reaction

Анализ результатов цитологического исследования раневых отпечатков позволяет судить о характере раневого процесса и эффективности проводимого лечения.

Цитологическая картина в материалах, полученных из операционных ран в день операции, характеризовалась стандартной для гнойного процесса выраженной воспалительной реакцией, наличием гнойно-некротического экссудата в области дна раны, в мазках-отпечатках с раневой поверхности обнаруживается большое количество дистрофически измененных нейтрофильных лейкоцитов, обращает на себя внимание свободно лежащая микрофлора (табл. 3).

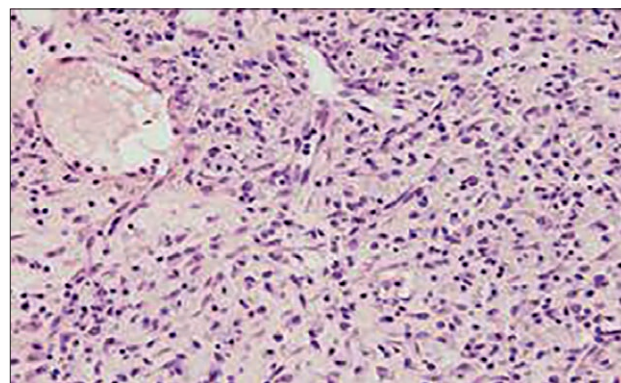
При традиционном хирургическом лечении с от-

крытым ведением гнойных ран отмечается цитологическая картина замедленного течения раневого процесса с растянутым периодом очищения ран от патогенных микроорганизмов и инородных частиц, с удлинением процесса фагоцитоза, длительным присутствием дистрофически измененных нейтрофилов, а также с сохранением выраженного количества как микрофлоры, так и фибрина и некротического детрита. Низкое содержание макрофагов свидетельствует о вялотекущем воспалительном процессе в стадии экссудации. Замедленное появление небольшого числа клеточных элементов фибробластического ряда указывает на отсроченное начало пролиферативной стадии воспаления.



**Рис. 3.** Гистологическое исследование биоптата из тканей раны во время операции. Нейтрофильная инфильтрация, отек тканей. Некроз мышечных волокон. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x120.

**Fig. 3.** Biopsy from wound tissue during surgery. Neutrophilic infiltration, tissue edema. Muscle fiber necrosis. Hematoxylin and eosin staining. Magnification x120.



**Рис. 4.** Гистологическое исследование биоптата из тканей раны пациента контрольной группы на 3-и сутки после операции. Лейкоцитарная инфильтрация (определяются нейтрофилы), полнокровные сосуды, со стазами и плазматическим пропитыванием стенок. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x200.

**Fig. 4.** Biopsy from the tissue of the wound of control group on the 3<sup>rd</sup> day after surgery. Leukocyte infiltration (neutrophils are present), congested vessels, with stasis and plasma impregnation of the walls. Hematoxylin and eosin staining. Magnification x200.

Изменения в исследуемых цитологических картинах после выполнения ФДТ демонстрировали ускоренный переход из цитогаммы воспалительного типа: раньше отмечалось прогрессивное снижение количества нейтрофильных лейкоцитов, увеличение числа моноцитарных и зрелых макрофагальных элементов. Раньше появлялись волокнистые структуры соединительной ткани, увеличивалось число фибробластов, в основном за счет юных форм. Явления незавершенного фагоцитоза отсутствовали, как и свободно лежащая микрофлора, прогрессивно снижалось количество фибрина. Быстрее появлялись и клетки плоского эпителия.

Полученные результаты анализа цитологической картины свидетельствуют о положительном влиянии ФДТ на процесс заживления послеоперационных ран за счет ускорения процессов клеточной дифференцировки фибробластического ряда, раннего начала эпителизации.

В микробиологической картине при интраоперационном посеве монокультура выявлена в 79 случаях (79,8%), ассоциации возбудителей встречались у 20 пациентов (20,2%). Среди всех патогенных организмов наиболее часто высевали золотистый стафилококк – в 35 случаях (35,6%), кишечная палочка выявлена у 11 пациентов (11,1%), эпидермальный стафилококк – у 7 (7,1%), пиогенный стрептококк – у 5 (5,05%) и стрептококк группы В (*Str. agalacticae*) – у 6 (6,06%). Значительно реже (1–2%) в посевах обнаруживали постуреллу, актиномицеты, клебсиеллу, энтеробактера, а также плесневые грибы аспергиллы. В 25 случаях (25,8%) получены стерильные посева, при анализе данных выявлено, что все пациенты с таким результатом были оперированы в амбулаторных условиях или получали антибактериальную терапию.

В ассоциациях чаще всего встречалась кишечная палочка (2%), *Streptococcus agalactiae* (2%) и грибок *Candida* (2%). Реже встречались энтеробактер – 1,52%, *Klebsiella aerogenes* (0,51%), *Streptococcus viridans* (0,51%), протей (1%). Примечательно, что клебсиелла, протей и грибы рода *Candida* в качестве монокультуры не были обнаружены, составляя во всех случаях ассоциацию с золотистым стафилококком.

В исследуемой группе сразу после курса ФДТ на 2–е сутки, повторно выполняли посева. Во всех случаях результаты были стерильны.

Далее пациентам обеих групп выполнялся посев на 5–е сутки стационарного лечения. Результаты анализа микробиологических исследований существенно различались в зависимости от метода лечения. В контрольной группе повторное микробиологическое исследование выявило исходную микрофлору в 19 случаях (38%), несмотря на ежедневные перевязки с антисептиками и получаемую антибактериальную терапию. В группе, пациентам которой выполнена ФДТ, в 6 случаях в повторном посеве выявлены возбудители, что составило 12,24%. Таким образом, результаты микробиологического исследования демонстрируют положительное влияние ФДТ на обсемененность раневой поверхности.

Всем пациентам интраоперационно выполнялось гистологическое исследование, в обеих группах картина была схожая: при хирургической обработке обнаруживались выраженные альтеративно-экссудативные изменения. В дне раны и ее стенках обнаруживались некротически измененные ткани с массивной инфильтрацией лейкоцитами с полиморфно-ядерным строением. От интактных тканей зону некроза отделял демаркационный вал из лейкоцитов

с полнокровными сосудами, проницаемость стенок которых была повышена, определялось пропитывание белками плазмы и форменными элементами крови, с выраженным стазом и множественными очаговыми периваскулярными кровоизлияниями на фоне фибриноидного некроза стенки сосудов микроциркуляторного русла, что свидетельствовало о существенном нарушении микроциркуляции (рис. 3).

В группе с традиционным лечением на 3–и сутки после операции дно и края раны покрыты струпом, состоящим из некротических тканей и фибринозного экссудата. Глубже данного слоя расположен слой из фибриновых волокон с лейкоцитарной инфильтрацией и очаговыми кровоизлияниями, нейтрофилы этого слоя дистрофически изменены. Сосуды в данной зоне отличаются выраженным полнокровием с микротромбами различного характера, определяются явления лимфостаза (рис. 4).

На 5–е сутки на поверхности раны выявлен фибринозно-гнойный налет с признаками фрагментации. В различных областях раневой поверхности появляются начальные признаки формирования грануляций: формируются хаотично расположенные капилляры с множественными макрофагами и редкими неориентированными фибробластами на различных этапах развития. Сохраняются хорошо выраженные периваскулярные и очаговые нейтрофильные инфильтраты. В глубоких слоях раневого края содержание нейтрофильных лейкоцитов снижается, а количество неориентированных фибробластов возрастает, однако количественно преобладают макрофаги.

На 7–е сутки (рис. 5) послеоперационного периода отмечается уменьшение количества фибриновых наложений и некротических тканей, снижается степень нейтрофильной инфильтрации в поверхностной зоне, реже выявляются микротромбы и явления сладж-синдрома в просвете сосудов, купируются явления отека тканей и периваскулярных диапедезных кровоизлияний. Уменьшается количество нарушений микроциркуляции. В периваскулярных областях при окраске толудиновым синим выявляются редкие тучные клетки с явлениями дегрануляции. В пограничной с неизменными тканями области появляются мелкие очаги грануляционной ткани с формирующимися мелкими сосудами, клетками макрофагального ряда с признаками пролиферации, фибробластами и многочисленными полиморфно-ядерными лейкоцитами.

У пациентов, которым была выполнена ФДТ, на 3–и сутки после сеанса (5–е сутки послеоперационного периода) раневая поверхность покрыта узким некротическим струпом с фибринозными включениями, однако толщина фибриновых отложений существенно меньше, отмечается интенсивное очищение поверхности от элементов некротического струпа. Под стру-

пом начинают формироваться очаги грануляционной ткани, с новообразованными капиллярами и клеточными элементами макрофагального и фибробластического ряда. На границе с подлежащими здоровыми тканями определяется зона расстройств гемо- и микроциркуляции, с умеренным внутрисосудистым полнокровием и стазами, выявляется незначительное количество окососудистых диапедезных кровоизлияний. Отек и нейтрофильная инфильтрация существенно менее выражена, однако гораздо выше количество макрофагов и неориентированных фибробластов (рис. 6).

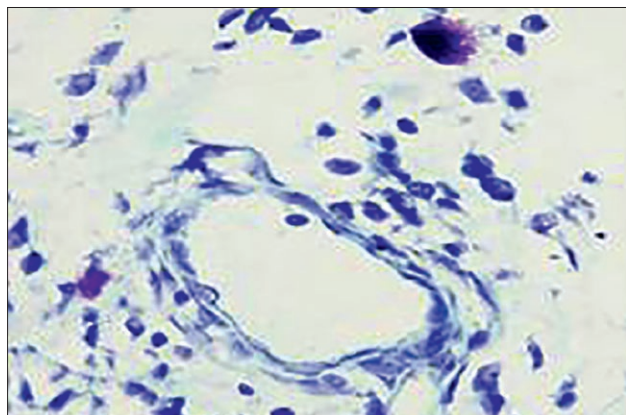
Функциональная активность макрофагального звена существенно повышается после курса ФДТ, что подтверждается ШИК-положительной пенистой цитоплазмой клеток. При реакции Браше определяется пиронинофилия цитоплазмы и ядрышек фибробластов и молодых эндотелиоцитов, что свидетельствует о выраженной активности РНК (рис. 7).

К 5–м суткам после выполнения ФДТ (7–е сутки послеоперационного периода) поверхность раны полностью очищается от некротических элементов и фибрина, во всех зонах активно формируется грануляционная ткань с новообразованными вертикально ориентированными капиллярами и фибробластами между ними, выраженным фибрилlogenезом (рис. 8).

Проведенные морфологические исследования свидетельствуют о том, что применение ФДТ при лечении гнойных ран существенно ускоряет раневую процесс и улучшает очищение ран от фибринозно-гнойного экссудата и элементов струпа, что связано как со стимуляцией репаративных процессов за счет активации транспорта кислорода и питательных веществ в формирующейся грануляционной ткани, так и созданием условий, способствующих более раннему и активному формированию грануляционной ткани, более быстрому заживлению гнойной раны.

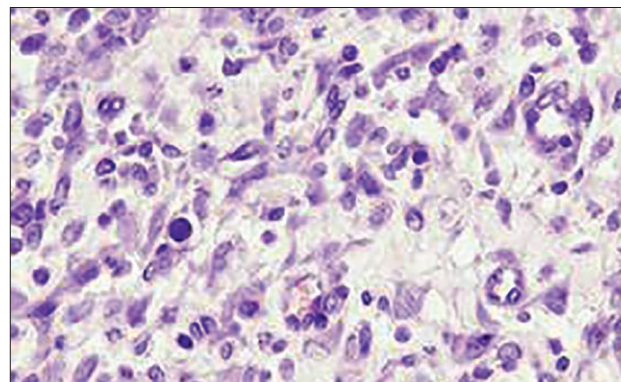
Во время облучения пациенты не отмечали дискомфорта или болевых ощущений, субъективно часть больных (n=21) обращала внимание на легкое покалывание в зоне воздействия луча.

Использование ФДТ позволило купировать быстрее воспалительный процесс, ускорить проявление регенеративной фазы, что нашло отражение в изменении сроков лечения. Пациенты контрольной группы находились в стационаре в среднем 14 (7–29) суток, после чего получали амбулаторную медицинскую помощь на протяжении 7 (4–10) суток. Заживление ран в группе протекало замедленно в среднем 22 (13–36) суток. В группе, где пациенты дополнительно получали ФДТ, сроки стационарного лечения составляли в среднем 8 (4–21) суток, амбулаторный этап составил в среднем 7 (5–9) суток, раны заживали полностью к 14 (10–27) суткам ( $p < 0,0001$ ).



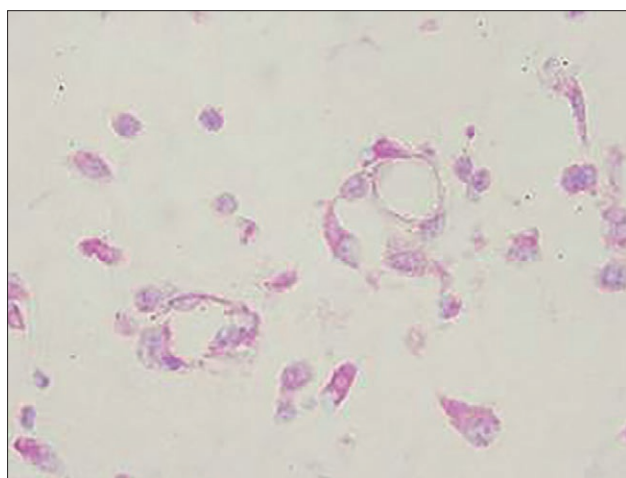
**Рис. 5.** Гистологическое исследование биоптата из тканей раны пациента контрольной группы на 7-е сутки после операции. Метахроматичные тучные клетки в периваскулярной области. Окраска толуидиновым синим. Увеличение x900.

**Fig. 5.** Biopsy from the tissue of the wound of control group on 7<sup>th</sup> day. Metachromatic mast cells in the perivascular region. Toluidine blue staining. Magnification x900.



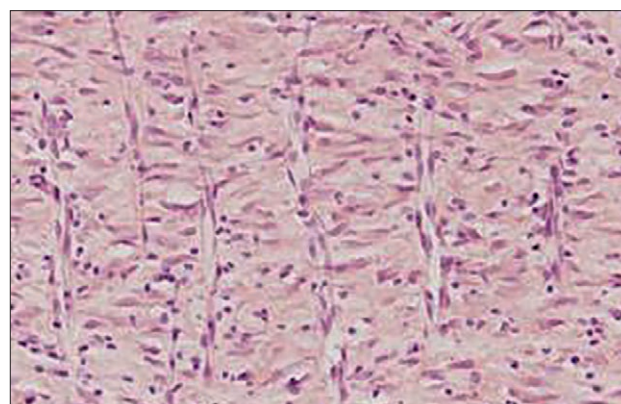
**Рис. 6.** Гистологическое исследование биоптата из тканей раны пациента исследуемой группы на 5-е сутки послеоперационного периода. Сосудистые элементы с макрофагальными клетками и отдельные неориентированные фибробласты. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x900.

**Fig. 6.** Biopsy from the tissue of the wound of experimental group on 5<sup>th</sup> day of postoperative period. Vascular elements with macrophage cells and some non-oriented fibroblasts. Hematoxylin and eosin staining. Magnification x900.



**Рис. 7.** Гистологическое исследование биоптата из тканей раны после ФДТ на 5-е сутки послеоперационного периода. Пиронинофилия цитоплазмы и ядрышек эндотелиоцитов и фибробластов. Окраска на РНК по Браше. Увеличение x900.

**Fig. 7.** Biopsy from the tissue of the wound of experimental group on 5<sup>th</sup> day of postoperative period. Pyroninophilia of the cytoplasm and nucleoli of endotheliocytes and fibroblasts. RNA staining according to Brachet. Magnification x900.



**Рис. 8.** Гистологическое исследование биоптата из тканей раны на 7-е сутки лечения после операции. Созревание грануляционной ткани с вертикальными сосудами, горизонтально ориентированными фибробластами и выраженным фибриллогенезом. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x400.

**Fig. 8.** Biopsy from the tissue of the wound of experimental group on 7<sup>th</sup> day of treatment after surgery. Maturation of granulation tissue with vertical vessels, horizontally oriented fibroblasts and pronounced fibrillogenesis. Hematoxylin and eosin staining. Magnification x400.

При традиционном открытом ведении послеоперационных ран повторная ампутация в раннем послеоперационном периоде выполнена у 21 пациента (42,0%), ампутация потребовалась 2 пациентам с пандактилитом первого и второго пальцев при повторной операции, 1 пациенту с анаэробной флегмоной кисти и предплечья оперативное вмешательство выполнялось пятикратно. Пациентам, которым выполнялся курс ФДТ, повторное оперативное лечение потребовалось в 4-х случаях (8,2%), при этом 1 пациенту

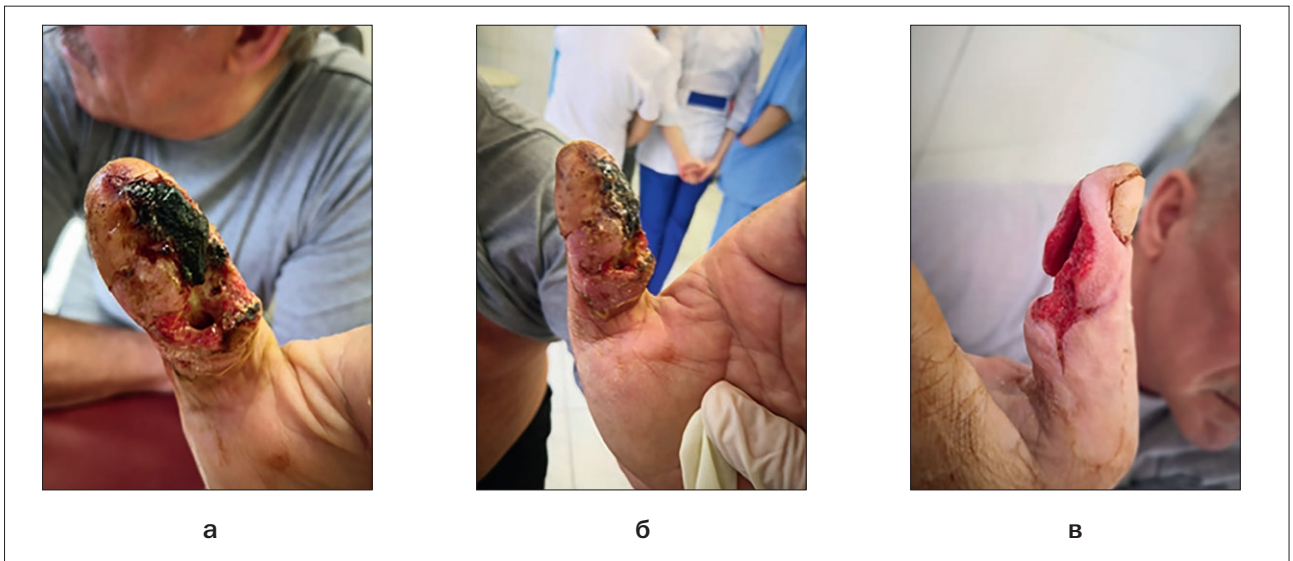
с анаэробной флегмоной кисти и предплечья повторная некрэктомия выполнялась 4 раза.

Осложнений, аллергических реакций при проведении ФДТ не отмечено. В течение курса ФДТ и после него гипертермии, местной воспалительной реакции не отмечено.

Ни один пациент, участвовавший в исследовании, не обратился повторно с развитием рецидивного гнойного воспаления. Следует отметить, что пациенты из группы с классическим лечением чаще отмеча-



**Рис. 9.** Пандактилит первого пальца левой кисти на 2-е сутки после операции, экспозиция фотосенсибилизатора.  
**Fig. 9.** Pandactylitis of the 1st finger of the left hand on the 2nd day after surgery, exposure of the photosensitizer.



**Рис. 10.** Пандактилит первого пальца левой кисти:

- а – на 2-е сутки;
- б – на 4-е сутки;
- в – на 5-е сутки после ФДТ.

**Fig. 10.** Pandactylitis of the 1st finger of the left hand:

- a – 2nd day;
- b – 4th day;
- v – 5th day after PDT

ли ограничение функции пальца или кисти в связи с развитием плотного, спаянного подлежащими тканями рубца. Пациенты, на раны которых воздействовали лазерным излучением, напротив, отмечали формирование мягких рубцов, которые не подпаивались к окружающим тканям, не ограничивали функцию и визуально выглядели аккуратными.

В качестве иллюстрации успешного применения ФДТ приводим клинический пример.

Пациент Б., 58 лет, находился на стационарном лечении в отделении гнойной хирургии по поводу пандактилита первого пальца левой кисти.

До поступления в стационар оперирован амбулаторно за 4-е дня до поступления по поводу подкожного панариция. Получает консервативную терапию по поводу сахарного диабета 2 типа. При поступлении состояние пациента средней тяжести. При осмотре отмечена поперечная послеоперационная рана





**Рис. 11.** Рентгенограмма сустава после резекции.  
**Fig. 11.** X-ray of the joint after resection.

линейной формы с обильным гнойным отделяемым. Края раны резко отечны, с участками некроза. В межфаланговом суставе определялась отчетливо выраженная крепитация. На рентгенограмме: деструкция в области межфалангового сустава. Уровень глюкозы при поступлении 15,8 ммоль/л. В экстренном порядке выполнено хирургическое лечение, некрэксеквестрэктомия, в связи с выраженной отечностью краев раны ушить раневой дефект не представлялось возможным. На 2-е сутки при осмотре (рис. 9) сохраняется отечность тканей, выраженное перифокальное воспаление, мутное отделяемое, множественные некрозы. Выполнен курс ФДТ с фотодитазиним (аппликационное нанесение 3,5 мл геля, экспозиция 10 мин, плотность мощности 1 Вт/см<sup>2</sup>).

В интраоперационном посеве выделен *St. ruogenes*, чувствительный к ванкомицину, амоксицилину, ципрофлоксацину, левофлоксацину, эритромицину. На 2-е сутки после курса в ране отмечается сухой черный струп (рис. 10а), перифокальные воспалительные явления уменьшились, количество отделяемого уменьшилось.

Далее воспалительные явления прогрессивно стихали (рис. 10 б, в). При повторном посеве из раны микрофлора не выделена, после чего на рану были наложены вторичные швы. Пациент выписан на 9-е сутки из стационара, на 6-е сутки после третьей операции швы были сняты. Рана полностью зажила на 14-е сутки. При контрольном осмотре: рубец неправильной формы на боковой поверхности пальца без признаков воспаления, мягкий, не спаянный с подлежащими тканями, розоватого цвета. Палец несколько

укорочен после резекции сустава (рис. 11), функция его частично ограничена.

## Обсуждение

Данное исследование является частью ранее проведенной научной работы [17, 18] по изучению влияния лазерного излучения на результаты лечения пациентов с гнойной патологией кисти.

В настоящее время существует широкий выбор различных методов улучшения результатов лечения данной патологии. Зарубежные ученые широко используют методы открытого ведения послеоперационных ран с использованием различных вспомогательных методик (плазматерапия, ведения ран в условиях жидкой среды, криотерапия, вакуумная терапия и др.) Активное использование в практической работе физических факторов: ультразвукового облучения, гипербарической оксигенации, постоянного тока, способствовало повышению эффективности лечения больных с гнойной патологией.

Все чаще отечественные и зарубежные доктора используют плазменные потоки, при лечении глубоких форм панариция воздействие аргоновой плазмы интенсифицирует развитие грануляционной ткани. В последние годы активно изучается физическая и биостимулирующая активность в отношении ран NO-содержащего плазмодинамического газового потока. Одним из новых методов, используемых в лечении как острых, так и хронических ран является местное использование вакуумных повязок: метод Vacuum-assisted closure (VAC-therapy), принцип ToFig. al negative pressure (TNP). Однако высокая стоимость расходных материалов, анатомические особенности кисти в настоящее время ограничивают широкое применение данной методики в кистевой хирургии.

На сегодняшний день в лечении гнойных ран применяется арсенал технических средств, оказывающих то или иное физическое воздействие на рану, например, обработка ран пульсирующей струей. Хорошо зарекомендовала себя методика применения в лечении гнойных ран ультразвука низкой и средней частоты. Благодаря тому, что ультразвук по-разному распространяется в живых и девитализированных тканях и отражается на границе их раздела, он ускоряет процессы отторжения некротических тканей. Вместе с тем многие авторы указывают на повреждающее действие ультразвука на здоровые ткани, что ограничивает его использование в хирургии кисти ввиду сосредоточения важных функциональных структур в малом объеме тканей. Большой популярности достигли и лазеры, получив широкое распространение в хирургии. Удобство использования высокоэнергетических лазеров, диодных лазерных скальпелей при оперативном лечении, а также высокая эффективность, позволяет рассматривать их как перспективную ме-

тодику. За счет гибкости и эластичности световода и контактного метода применения диодного лазерного скальпеля операции могут выполняться на труднодоступных участках оперируемой области, что является существенным его преимуществом перед другими лазерными установками. В применении углекислотного лазера значимым фактором является бесконтактное его применение и отсутствие расходных материалов.

Из консервативных методов в последние годы для подготовки ран к пластическим операциям широко применяются ферментативный дебримент, методы воздействия на раневую процесс газовыми потоками в режиме NO терапии и низкоинтенсивное лазерное излучение. Однако применение высокоэнергетических лазеров, плазменных потоков в хирургии кисти нуждаются в отработке методики для исключения повреждения деликатных анатомических структур, влияющих на функцию всей кисти.

Все вышеперечисленные методики требуют взвешенного подхода ввиду влияния на окружающие ткани, что является критическим моментов ввиду дефицита тканей в области кисти, аппараты и расходные комплектующие для их выполнения являются дорогостоящей и трудно ремонтируемой техникой.

Применение ФДТ не только оказывает положительный эффект, но и является сравнительно безопасной методикой. ФДТ демонстрирует выраженный противовоспалительный эффект, стимуляцию фагоцитоза и ускорение образования грануляций за счет поглощения энергии лазера тканями, положительно влияет на микроциркуляцию, что активизирует процесс репарации. Для ФДТ характерна селективная избирательность воздействия, что обусловлено поглощением ФС тканями с высокой пролиферативной активностью, усиленным метаболизмом и бактериальными агентами. Особенностью применения данной методики следует считать отсутствие выраженных деструктивных поражений тканей раны, относи-

тельная безболезненность процедуры, возможность воздействия на глубоко расположенные ткани. Бактерицидный эффект лимитируется зоной лазерного облучения сенсibilизированных тканей, это позволяет избежать при местной ФДТ побочного эффекта, наблюдаемого при применении антибиотиков и антисептиков для лечения хирургической инфекции. После курса ФДТ отмечается снижение кровоточивости при перевязках.

Достаточно узкий спектр противопоказаний для проведения ФДТ (наличие у больных тяжелой, не поддающейся коррекции патологии: повышенная чувствительность к препарату; выраженная почечная или печеночная недостаточность; сердечнососудистые заболевания в фазе декомпенсации; беременность и период кормления грудью; детский возраст; угроза кровотечения из-за нарушений свертывания крови) позволяет проводить процедуру у абсолютного большинства пациентов.

Внедрение ФДТ в широкую клиническую практику позволит не только улучшить результаты лечения, но и отказаться от применения системных антибактериальных препаратов, создаст возможность быстрого перехода от стационарного лечения к амбулаторному [19, 20].

## Выводы

По результатам проведенного исследования можно сделать вывод, что ФДТ благотворно влияет на течение раневого процесса, способствуя нормализации микроциркуляции, раннему очищению ран от детрита, появлению грануляционной ткани и краевой эпителизации. При отсутствии возможности ушить рану ФДТ существенно ускоряет заживление, а следовательно, сокращает сроки стационарного пребывания, что позволяет считать данный метод высокоперспективным и обоснованным к применению в клинической практике.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Bernada I, Berroa F. y Maria Pilar Gil. Diagnóstico a primera vista Infección crónica en la mano // *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. – 2017. –Т. 35 №, № 2. – С. 125–126. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2015.06.009>.
2. Крайнюков П.Е., Матвеев С.А. Хирургия гнойных заболеваний кисти. Руководство для врачей. Учебное пособие. Москва // Планета. – 2016. – С.272.
3. Кульчиев А.А. Тигиев С.В. Хестанов А.К. и др. Гнойно-инфекционные заболевания при сахарном диабете // *Альманах мировой науки*. – 2016. – №4. – С. 69–75.
4. Kenneth M. Shaw, Michael H. Cummings Diabetes//*Chronic Complications John Wiley & Sons*. – 2012. – P.352.
5. Goldstein-Ellie J., Citron D.M., Goldman P.J., Goldman R.J. National hospital survey of anaerobic culture and susceptibility methods: III // *Anaerobe*. – 2008. – Vol. 14(2). – P. 68–72.

## REFERENCES

1. Bernada I, Berroa F. y Maria Pilar Gil. Diagnóstico a primera vista Infección crónica en la mano. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 2017, Vol. 35, (2), pp.125–126. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2015.06.009>
2. Kraynyukov P. E., Matveev S. A. Surgery of purulent diseases of the hand. A guide for doctors. Training manual. *Planeta*, 2016, pp.272.
3. Kulchiev A. A. Tigiev S. V. Khestanov A. K. et al. Purulent-infectious diseases in diabetes mellitus. *Almanac of World Science*, 2016, Vol. 4, pp. 69–75.
4. Kenneth M. Shaw, Michael H. Cummings Diabetes. *Chronic Complications John Wiley & Sons*, 2012, pp. 352.
5. Goldstein-Ellie J., Citron D.M., Goldman P.J., Goldman R.J. National hospital survey of anaerobic culture and susceptibility methods: III. *Anaerobe*, 2008, Vol. 14(2), pp. 68–72.

6. Гейниц А.В., Москвин С.В. Лазерная терапия в косметологии и дерматологии. // М. – Тверь: Издательство «Триада». – 2010. – С. 67.
7. Странадко Е.Ф. Основные этапы развития фотодинамической терапии в России // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2015. – Т. 4, № 1. – С. 3–10.
8. Лукьянец Е.А. Поиск новых фотосенсибилизаторов для фотодинамической терапии // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2013. – Т. 2, № 3. – С. 3–16.
9. Megna M., Fabbrocini G., Marasca C., Monfrecola G. Photodynamic therapy and skin appendage disorders: A Review // *Skin Appendage Disord.* – 2017. – Vol. 2(3–4). – P. 166–176. doi: 10.1159/000453273.
10. Karwicka M., Pucelik B., Gonet M., M. Elas, Dąbrowski J.M. Effects of photodynamic therapy with redaporfin on tumor oxygenation and blood flow in a lung cancer mouse model // *Sci rep.* – 2019. – Vol. 9(1). – 12655. doi: 10.1038/s41598-019-49064-6
11. Csaba Laszlo Complete Healing from Cancer Diabetes Leukemia and Other Chronic Disorders, Lulu Press. – 2014.
12. Luz A.F., Pucelik B., Pereira M.M., Dąbrowski J.M., Arnaut L.G. Translating phototherapeutic indices from in vitro to in vivo photodynamic therapy with bacteriochlorins // *Lasers in surgery and medicine.* – 2018. – Vol. 50. – P. 451–459.
13. Максимова Н.В. Тихонов В.Э. Оценка эффективности фотодинамической антибактериальной терапии в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита у пациентов, нуждающихся в ортодонтическом лечении // В мире научных открытий. – 2016. – № 11(83). – С. 99–107.
14. Кузин М.И., Костюченко Б.М. Раны и раневая инфекция: руководство для врачей / Москва. – 1990. – С. 592.
15. Савченко Ю.П., Федосов С.Р. Методы определения размеров раневой поверхности // Вестник хирургии. – 2007. – Т 166, №1. – С. 101–104.
16. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res (Hoboken).* – 2011. – Vol. 63(11). – P. 240–252.
17. Чепурная Ю. Л., Мелконян Г. Г., Гульмурадова Н. Т. и др. Применение лазерной некрсеквестрэктомии в лечении глубоких форм панариция // Московский Хирургический Журнал. – 2019. – №4. – С. 5–11.
18. Чепурная Ю. Л., Мелконян Г. Г., Н. Т. Гульмурадова и др., Фотодинамическая терапия в лечении гнойных заболеваний кисти // *Biomedical Photonics.* – 2020. – Т.9, №1, – С. 13–19. <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2020-9-1-13-20>
19. Костюков А.А., Позднякова Н.В., Шевелев А.Б. и соавт. Комплексы альфа-фетопротеина и сывороточного альбумина с бискарбоцианиновым красителем // Химия высоких энергий. – 2017. – Т. 51, № 3. – С. 248–250.
20. Granville D.J., Hunt D.W.C. Porphyrin-mediated photosensitization – taking the apoptosis fast lane // *Curr Opin Drug Discov Dev.* – 2016. – Vol. 3. – P. 232–243.
6. Geynits A.V., Moskvin S.V. Laser therapy in cosmetology and dermatology, *Moscow-Tver: Publishing House "Triada"*, 2010, pp. 67.
7. Stranadko E. F. The main stages of the development of photodynamic therapy in Russia. *Photodynamic therapy and photodiagnostics*, 2015, Vol. 4(1), pp. 3–10.
8. Lukyanets E. A. Search for new photosensitizers for photodynamic therapy. *Photodynamic therapy and photodiagnostics*, 2013, Vol. 2(3), pp. 3–16.
9. Megna M., Fabbrocini G., Marasca C., Monfrecola G. Photodynamic therapy and skin appendage disorders: A Review. *Skin Appendage Disord*, 2017, Vol.2.(3–4), pp. 166–176. doi:10.1159/000453273.
10. Karwicka M., Pucelik B., Gonet M., M. Elas, Dąbrowski J.M. Effects of photodynamic therapy with redaporfin on tumor oxygenation and blood flow in a lung cancer mouse model. *Sci rep*, 2019, Vol. 9(1), pp.12655. doi: 10.1038/s41598-019-49064-6
11. Csaba Laszlo Complete Healing from Cancer Diabetes Leukemia and Other Chronic Disorders. *Lulu Press*, 2014.
12. Luz A.F., Pucelik B., Pereira M.M. et al. Translating phototherapeutic indices from in vitro to in vivo photodynamic therapy with bacteriochlorins. *Lasers in surgery and medicine*, 2018, Vol. 50, pp. 451–459.
13. Maksimova N. V. Tikhonov V. E. Evaluation of the effectiveness of photodynamic antibacterial therapy in the complex treatment of chronic generalized periodontitis in patients requiring orthodontic treatment. *In the world of scientific discoveries*, 2016. Vol. 11(83), pp. 99–107.
14. Kuzin M. I., Kostyuchenok B. M. Wounds and wound infection: a guide for doctors. *Moscow*, 1990, pp. 592.
15. Savchenko Yu. P. Fedosov S. R. Methods for determining the size of the wound surface. *Bulletin of Surgery*, 2007, Vol. 166(1), pp. 101–104.
16. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2011, Vol. 63(11), pp. 240–252.
17. Chepurnaya Yu. L., Melkonyan G. G., Gulmuradova N. T., etc. The use of laser necrosectomy in the treatment of deep forms of paronychia, *Moscow Surgical Journal*, 2019, Vol. 4, pp. 5–11.
18. Chepurnaya Yu. L., Melkonyan G. G., Gulmuradova N. T., et al., Photodynamic therapy in the treatment of purulent diseases of the hand. *Biomedical Photonics*, 2020, Vol. 9(1), pp. 13–19. <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2020-9-1-13-20>
19. Kostyukov A. A., Pozdnyakova N. V., Shevelev A. B. et al. Complexes of alpha-fetoprotein and serum albumin with bis-carbo-cyanine dye. *Chemistry of High Energies*. 2017, Vol. 51(3), pp. 248–250.
20. Granville D.J., Hunt D.W.C. Porphyrin-mediated photosensitization – taking the apoptosis fast lane. *Curr Opin Drug Discov Dev*, 2016, Vol. 3, pp. 232–243.

# ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДИК ОЦЕНКИ СПЕКТРАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛАЗЕРНОЙ ДОПЛЕРОВСКОЙ ФЛОУМЕТРИИ У ПАЦИЕНТОВ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ МИКРОАНГИОПАТИЕЙ

П.В. Васильев<sup>1,2</sup>, Н.П. Ерофеев<sup>1</sup>, А.Н. Шишкин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>СПб ГБУЗ «Городская больница Святого Великомученика Георгия», Санкт-Петербург, Россия

## Резюме

В работе представлены результаты исследования двух различных методик расчёта спектральных показателей лазерной доплеровской флоуметрии у пациентов с диабетической микроангиопатией на фоне сахарного диабета 2 типа (основная группа) и лиц с достоверно исключённым сахарным диабетом (контрольная группа). Расчёт спектральных показателей выполнялся с использованием либо средних, либо максимальных амплитуд частотных диапазонов. При сравнении вклада дыхательных и пульсовых флуксуций с использованием средних амплитуд были получены значимые ( $p < 0,05$ ) различия между основной и контрольной группами, тогда как при использовании максимальных амплитуд значимых различий не отмечалось ( $p > 0,05$ ). При проведении корреляционного анализа вклада дыхательных и пульсовых флуксуций и расчётной скорости клубочковой фильтрации в основной группе были выявлены значимые корреляции при использовании обеих расчётных методик. Данные исследования свидетельствуют о целесообразности использования методики, основанной на анализе средних амплитуд, для повышения специфичности лазерной доплеровской флоуметрии как метода диагностики диабетической микроангиопатии.

**Ключевые слова:** лазерная доплеровская флоуметрия, сахарный диабет 2 типа, диабетическая микроангиопатия, спектральный анализ, расчёт спектральных показателей.

**Для цитирования:** Васильев П.В., Ерофеев Н.П., Шишкин А.Н. Диагностические возможности различных методик оценки спектральных показателей лазерной доплеровской флоуметрии у пациентов с диабетической микроангиопатией // Biomedical Photonics. – 2021. – Т. 10, № 2. – С. 18–25. doi: 10.24931/2413-9432-2021-10-2-18-24

**Контакты:** Васильев П.В., e-mail: p.v.vasiliev@spbu.ru

## DIAGNOSTIC CAPABILITIES OF DIFFERENT METHODS OF LASER DOPPLER FLOWMETRY SPECTRAL INDEXES ASSESSMENT IN PATIENTS WITH DIABETIC MICROANGIOPATHY

Vasilev P.V.<sup>1,2</sup>, Erofeev N.P.<sup>1</sup>, Shishkin A.N.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>St Petersburg University, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup>Saint George City Hospital, Saint-Petersburg, Russia

## Abstract

The article contains the results of a study of two different methods for calculating the spectral parameters of laser Doppler flowmetry in patients with diabetic microangiopathy caused by type 2 diabetes mellitus (main group) and those with excluded diabetes mellitus (control group). Spectral indices were calculated using either average or maximum amplitudes of the frequency ranges. When comparing the contribution of respiratory and pulse fluxmotions using average amplitudes, there were significant ( $p < 0.05$ ) differences between the main and control groups. On the contrary, when using the maximum amplitudes, no significant differences were noted ( $p > 0.05$ ). Also, significant correlations were found between the contributions of respiratory and pulse fluxmotions and the estimated glomerular filtration rate in the main group, using both calculation methods. These studies indicate the feasibility of using a technique based on the analysis of average amplitudes to increase the specificity of laser Doppler flowmetry as a method for diagnosing diabetic microangiopathy.

**Key words:** laser Doppler flowmetry, diabetes mellitus type 2, diabetic microangiopathy, spectral analysis, assessment of spectral indices.

**For citations:** Vasilev P.V., Erofeev N.P., Shishkin A.N. Diagnostic capabilities of different methods of laser doppler flowmetry spectral indexes assessment in patients with diabetic microangiopathy, *Biomedical Photonics*, 2021, T. 10, No. 2, pp. 18–25 (in Russian). doi: 10.24931/2413-9432-2021-10-2-18-24

**Contacts:** Vasilev P.V., e-mail: p.v.vasiliev@spbu.ru

## Введение

Актуальность развития методов диагностики микрососудистых осложнений сахарного диабета (СД) не подлежит сомнению. В 2019 г., по данным международной федерации диабета (International Diabetes Federation), в мире насчитывалось 463 млн больных СД в возрасте 20–79 лет (9,3% данной возрастной группы), а к 2045 г. прогнозируемая заболеваемость составит 700 млн [1]. Общая численность пациентов с СД в России на 01.01.2019 г. насчитывала 4 584 575 человек (3,12% населения), из которых больные СД 2 типа составили 92,4% (4,24 млн). По данным национального эпидемиологического исследования NATION, доля невыявленных случаев СД 2 типа в России в среднем составляет 54% [2]. Сердечно-сосудистые заболевания, причиной или фактором отягощения которых становятся сосудистые осложнения СД, являются основной причиной смертности в данной группе пациентов [3,4].

Для диагностики диабетической микроангиопатии интенсивно исследуются возможности лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) [5–8]. Вейвлет-анализ амплитудно-частотного спектра ЛДФ-сигнала позволяет выявить группы колебаний (гармоники) в определённых диапазонах частот, амплитуды которых дают информацию о функции локальных и системных механизмов модуляции микроциркуляции. В частности, с помощью ЛДФ было показано, что инсулинотерапия может оказывать влияние на состояние микроциркуляции даже в краткосрочном периоде [9].

Широкомасштабное применение ЛДФ в диагностике микроциркуляторных расстройств осложняется не только достаточно высокой стоимостью оборудования, но и отсутствием единого алгоритмического подхода к интерпретации полученных данных. В связи с этим актуальной является разработка новых методик и числовых индексов, характеризующих изменения параметров ЛДФ у пациентов на разных стадиях развития диабетической микроангиопатии.

Целью данной работы был сравнительный анализ применения двух различных методик расчёта спектральных показателей ЛДФ у пациентов с диабетической микроангиопатией.

## Материалы и методы

Исследование проведено на базе СПб ГБУЗ «Городская больница Святого Великомученика Георгия» (Санкт-Петербург, Россия) среди пациентов, получающих лечение на базе 2-го и 4-го хирургических (основная группа) и 1 кардиологического отделений (контрольная группа). Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие в проводимом исследовании.

Основная группа была представлена 40 пациентами. Критериями включения в основную группу являлись: установленный диагноз сахарного диабета 2 типа, наличие манифестных проявлений диабетической микроангиопатии (синдром диабетической стопы) и возраст старше 50 лет. В качестве критериев невключения были выбраны: наличие первично-почечных заболеваний в анамнезе, онкологические заболевания, системные заболевания соединительной ткани, приём нефротоксичных или иммуносупрессорных препаратов, морбидное ожирение, наличие варикозной болезни вен нижних конечностей и посттромбофлебитическая болезнь, последствия острого нарушения мозгового кровообращения в виде спастического нижнего пара- и тетрапареза.

Для контрольной группы были отобраны 30 пациентов старше 50 лет с достоверно исключённым сахарным диабетом, с соблюдением вышеуказанных критериев невключения. Сводная характеристика групп обследованных приведена в таблице.

Лазерную доплеровскую флоуметрию проводили с помощью диагностической системы «BIOFAC LDF 100C» (Biorac, США) с длиной волны зондирующего излучения 830 нм. У каждого пациента выполняли 10-минутную регистрацию ЛДФ-граммы в положении лёжа на спине. Датчик размещали на коже тыла стопы в дистальной части первого межплюсневое промежутка.

Для обработки полученных ЛДФ-сигналов использовали спектральный вейвлет-анализ на основе вейвлета Морле. В качестве границ соответствующих частотных диапазонов были приняты следующие: медленноволновые флуксуции (LF) – 0,05–0,2 Гц, дыхательные флуксуции (HF) – 0,2–0,4 Гц, пульсовые флуксуции (CF) – 0,8–1,6 Гц. За основу для расчёта показателей использовалась методика, предложенная В.И. Козловым и соавт. [10].

**Таблица**

Характеристика обследованных пациентов

**Table**

Characteristics of investigated patients

Параметр Parameter	Основная группа Main group	Контрольная группа Control group
Количество обследованных Number of examined	n=40 (20 мужчин, 20 женщин) n=40 (20 male, 20 female)	n=30 (20 мужчин, 10 женщин) n=30 (20 male, 10 female)
Возраст, лет (среднее ± ст. отклонение) Age, years (mean ± st. deviation)	67,6 ± 6,7	65,2 ± 6,3
Продолжительность СД, лет Duration of diabetes, years	> 5	не применимо not applicable
Сахароснижающая терапия Hypoglycemic therapy		
Пероральные препараты Oral medications	n=37	не применимо not applicable
Инсулинотерапия Insulin therapy	n=5	
Форма синдрома диабетической стопы Diabetic foot syndrome form		
Нейропатическая Neuropathic	n=14	не применимо not applicable
Нейроишемическая Neuroischemic	n=26	
Гипертоническая болезнь Essential arterial hypertension	n=40	n=30

Вклад соответствующего частотного диапазона ( $v$ :  $vLF$ ,  $vHF$ ,  $vCF$ ) определяли как процентное отношение квадрата амплитуды данного диапазона ( $A$ ) к общей мощности спектра ( $M$ ), представляющей собой сумму квадратов амплитуд по 3 диапазонам.

$$M = A^2LF + A^2HF + A^2CF$$

$$v = A^2 / M \times 100\%$$

Расчёт данных спектральных показателей выполнялся с применением двух различных методик. В одном случае использовались средние амплитуды соответствующих частотных диапазонов, в другом – максимальные.

Одним из проявлений диабетической микроангиопатии является диабетическая нефропатия, приводящая к развитию хронической болезни почек с прогрессирующим снижением фильтрационной функции почек. В связи с этим представляло интерес оценить корреляции спектральных показателей ЛДФ с расчётной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ). Для определения рСКФ использовалась формула СКД–ЕРІ, на основе концентрации креатинина в сыворотке крови.

Для проведения статистической обработки использовался пакет программ GraphPad Prism 8. Межгрупповые различия оценивались с помощью критерия Манна–Уитни. Для корреляционного анализа использо-

вался коэффициент корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

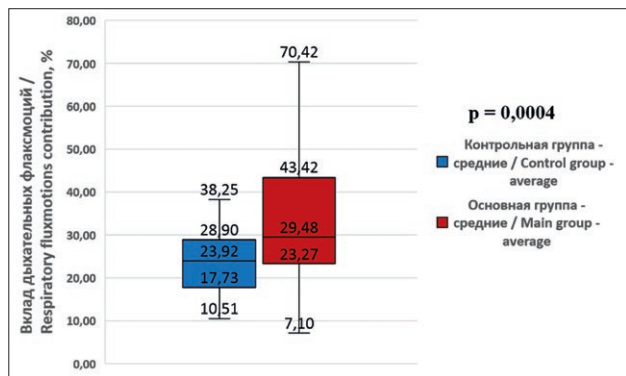
## Результаты и их обсуждение

В обеих группах были проанализированы спектральные показатели вклада медленноволновых ( $vLF$ ), дыхательных флуксуций ( $vHF$ ) и вклад пульсовых флуксуций ( $vCF$ ), полученные с использованием средних или максимальных амплитуд соответствующих гармоник.

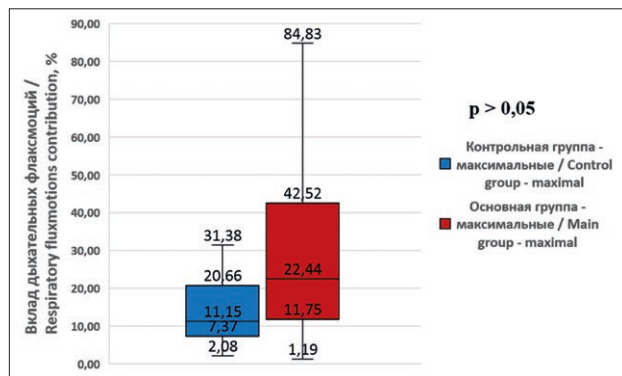
При сравнении показателей вклада медленноволновых флуксуций у пациентов контрольной и основной групп, рассчитанных с использованием средних и максимальных амплитуд, в обоих случаях значимых различий выявлено не было ( $p > 0,05$ ). Также не было выявлено межгрупповых различий индекса флуксуций ( $p > 0,05$ ), при обоих методиках расчёта.

При сравнении вклада дыхательных флуксуций при использовании средних амплитуд показатель был значимо выше в основной группе ( $p < 0,05$ ) (рис. 1), тогда как при использовании максимальных амплитуд значимых различий не отмечалось ( $p > 0,05$ ) (рис. 2).

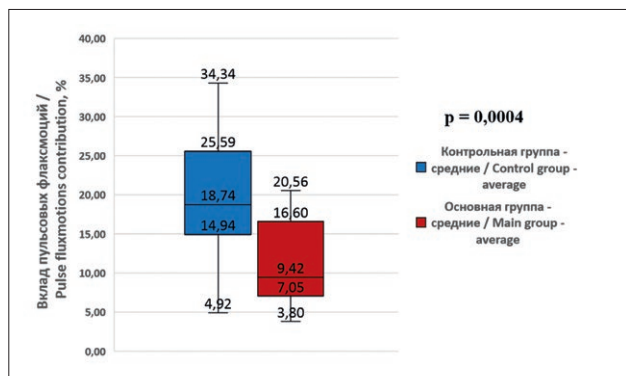
Вклад пульсовых флуксуций при использовании средних амплитуд, напротив, был значимо выше в контрольной группе ( $p < 0,05$ ) (рис. 3), тогда как при использовании максимальных амплитуд различий выявлено не было ( $p > 0,05$ ) (рис. 4).



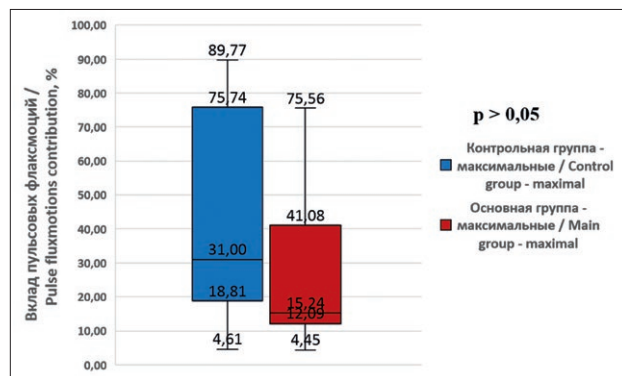
**Рис. 1.** Вклад дыхательных флуксмоций в основной и контрольной группах при использовании средних амплитуд  
**Fig. 1.** The contribution of respiratory fluxmotions in the main and control groups when using average amplitudes



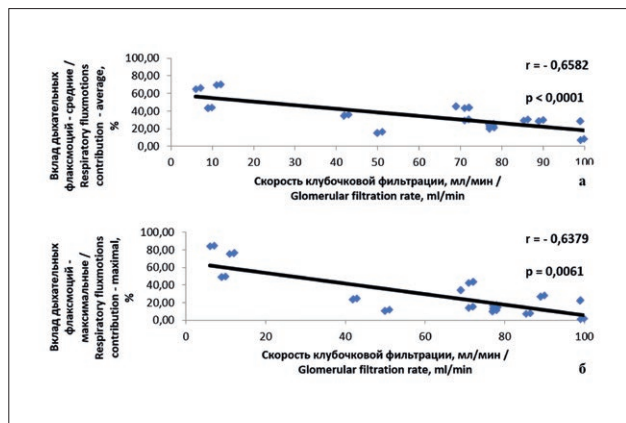
**Рис. 2.** Вклад дыхательных флуксмоций в основной и контрольной группах при использовании максимальных амплитуд  
**Fig. 2.** The contribution of respiratory fluxmotions in the main and control groups when using maximum amplitudes



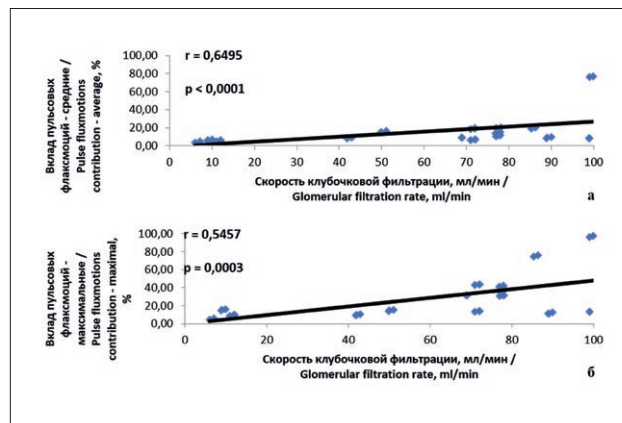
**Рис. 3.** Вклад пульсовых флуксмоций в основной и контрольной группах при использовании средних амплитуд  
**Fig. 3.** The contribution of pulse fluxmotions in the main and control groups when using average amplitudes



**Рис. 4.** Вклад пульсовых флуксмоций в основной и контрольной группах при использовании максимальных амплитуд  
**Fig. 4.** The contribution of pulse fluxmotions in the main and control groups when using the maximum amplitudes



**Рис. 5.** Корреляции вклада дыхательных флуксмоций с расчётной скоростью клубочковой фильтрации при использовании средних (а) и максимальных (б) амплитуд  
**Fig. 5.** Correlations of the contribution of respiratory fluxmotions with the estimated glomerular filtration rate using the mean (a) and maximum (b) amplitudes



**Рис. 6.** Корреляции вклада пульсовых флуксмоций с расчётной скоростью клубочковой фильтрации при использовании средних (а) и максимальных (б) амплитуд  
**Fig. 6.** Correlations of the contribution of pulse fluxmotions with the calculated glomerular filtration rate using the mean (a) and maximum (b) amplitudes

При проведении корреляционного анализа были выявлены значимые корреляции вклада дыхательных и пульсовых флуксуций с расчётной скоростью клубочковой фильтрации в основной группе при обеих методиках расчёта ( $p < 0,05$ ). Для вклада дыхательных флуксуций отмечалась отрицательная корреляция (рис. 5), тогда как для вклада пульсовых флуксуций – положительная (рис. 6). В контрольной группе значимой корреляции показателей ЛДФ и расчётной скорости клубочковой фильтрации выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

Полученные данные могут быть интерпретированы следующим образом. По данным наших предыдущих исследований [11], снижение вклада медленно-волновых флуксуций и индекса флуксуций отмечалось при различных патологиях микроциркуляции, в том числе не связанных с сахарным диабетом. Причина этого кроется в интеграции на уровне микроциркуляторного русла кровеносного, лимфатического и интерстициального компартментов внутренней среды организма. Изменения микроциркуляторного кровотока могут быть вызваны патологическим процессом как на уровне самих микрососудов, так и нарушениями артериального притока или венозного оттока [13]. Баланс факторов модуляции микроциркуляторного кровотока в случае снижения роли местных факторов смещается в сторону факторов системных, таких как присасывающее действие грудной клетки и пропульсивная активность левого желудочка.

Как было показано ранее [11], именно характер взаимоотношений системных факторов модуляции микроциркуляции, отображаемый показателями вклада дыхательных и пульсовых флуксуций, является критерием дифференцировки патогенетических вариантов микроциркуляторной дисфункции.

В настоящем исследовании расчёт с использованием максимальных амплитуд гармоник не позволил выявить значимых различий микроциркуляторной дисфункции у пациентов основной и контрольной групп, несмотря на принципиально различные механизмы её развития. Провести дифференцировку между недостаточностью микроциркуляции, вызванной диабетической микроангиопатией и иными причинами было возможно только при применении алгоритма расчёта, основанного на средних амплитудах.

При этом вклад дыхательных флуксуций был значимо выше у пациентов основной группы (с диабетической микроангиопатией), в то время как в контрольной группе были выше показатели вклада пульсовых флуксуций. Этот феномен может быть объяснён формированием стойких нарушений венозного оттока с явлениями стаза [10, 12]. Обратная ситуация у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией и исключённым сахарным диабетом может быть обусловлена ремоделингом стенки артериол с

уменьшением числа миоцитов в среднем слое стенки сосуда (tunica media), снижением податливости сосудистой стенки и повышением её жёсткости.

Стоит обратить внимание на тот факт, что у пациентов основной группы также отмечалась эссенциальная артериальная гипертензия, соответственно, стенка артериол у них также с высокой вероятностью подвергалась ремоделированию. Более того, по имеющимся данным [13], изменения артериол, вызванные диабетической микроангиопатией, по своим морфомеханическим свойствам схожи с таковыми, обусловленными первичной артериальной гипертензией: в обоих случаях отмечаются явления гиалиноза и склероза, в связи с чем морфологическая идентификация того или иного типа поражения часто затруднена. Сахарный диабет 2 типа сам по себе является фактором риска развития первичной артериальной гипертензии, в связи с чем у пациентов основной группы ремоделирование стенок артериол может иметь двойственный патогенез (вследствие диабетической микроангиопатии и эссенциальной артериальной гипертензии) [4]. С нашей точки зрения, более низкие значения вклада пульсовых флуксуций в основной группе обусловлены тем, что поражение артериол отходит как бы на второй план под влиянием поражения венозного звена, вызывающего нарастание вклада дыхательных флуксуций.

Дополнительным фактором снижения вклада пульсовых флуксуций у пациентов с СД 2 типа является атеросклеротическое поражение крупных артериальных сосудов. При этом трансляция пульсовой волны на периферию затрудняется или становится полностью невозможной. Это объясняет снижение величины вклада пульсовых флуксуций в общую мощность амплитудно-частотного спектра ЛДФ-сигнала у данных пациентов при регистрации ЛДФ в бассейне вышеуказанных артерий.

Выявленные корреляции в основной группе могут быть объяснены в рамках патогенеза диабетической микроангиопатии. Как было показано ранее [7, 11], при диабетической микроангиопатии отмечается прогрессирующая дисфункция местных механизмов микроциркуляции, вызванная снижением числа пейсмекерных миоцитов в t. media артериол, явлениями нейропатии и эндотелиальной дисфункции. При этом компенсаторно возрастает роль системных факторов модуляции микроциркуляторного кровотока, таких как пульсовая волна и присасывающее действие грудной клетки.

Повышение вклада дыхательных флуксуций ассоциировано с усилением явлений венозного застоя [5]. Венозный застой с последующим формированием микроциркуляторного стаза является закономерным компонентом прогрессирования диабетической микроангиопатии [13]. Повышение вклада сердечных



флаксмоций, по всей видимости, является следствием ремоделирования стенки кровеносных сосудов, в первую очередь артериол. Известно, что при диабетической микроангиопатии происходит уменьшение количества гладких миоцитов в t. media артериол, склерозирование и гиалиноз [13, 14]. В результате повышается ригидность стенки артериол, что затрудняет трансляцию пульсовой волны на периферию и уменьшает амплитуду колебаний микроциркуляторного кровотока под действием пульсовой волны. Диабетическая нефропатия является частным вариантом диабетической микроангиопатии и одновременно фактором её прогрессирования за счёт усиления активации локальных ренин-ангиотензин-альдостероновых систем [14]. В связи с этим можно предположить, что выраженность вышеуказанных процессов: ремоделирование стенки артериол и прогрессирование венозного застоя, будет коррелировать с расчётной скоростью клубочковой фильтрации как показателем прогрессирования диабетической нефропатии, что подтверждается полученными данными.

## Заключение

В связи с полученными результатами, по нашему мнению, для дифференциальной диагностики диабетической микроангиопатии целесообразно использовать методику, позволяющую получить более высокие значения вклада дыхательных и более низкие – пульсовых флаксмоций. Такому требованию в большей степени отвечает методика с использованием сред-

них амплитуд гармоник. Данная особенность может повысить специфичность лазерной доплеровской флоуметрии как метода диагностики диабетической микроангиопатии.

Выявленные корреляции: отрицательная вклада дыхательных флаксмоций и положительная вклада пульсовых флаксмоций, свидетельствуют о том, что по мере прогрессирования хронической болезни почек отмечается прогрессирование вышеописанных изменений характера модуляции микроциркуляции. Следовательно, данные лазерной доплеровской флоуметрии согласуются с представлениями о патогенезе диабетической микроангиопатии. Таким образом, лазерная доплеровская флоуметрия позволяет выявить прогрессирующий характер диабетической микроангиопатии.

На основании вышесказанного можно заключить, что лазерная доплеровская флоуметрия может рассматриваться как потенциальный метод динамического мониторинга микроциркуляции, в частности у пациентов с диабетической микроангиопатией. Совершенствование методик обработки результатов спектрального анализа может существенно расширить диагностические возможности метода и его ценность для практической медицины.

*Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19–315–90080.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th edition // Brussels, Belgium, International Diabetes Federation. – 2019.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) // Сахарный диабет. – 2016. – Т. 19, № 2. – С. 104–112. doi: 10.14341/DM2004116–17
3. Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В. и соавт. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91, № 10. – С. 4–14. doi: 10.26442/00403660.2019.10.000364
4. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. / Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В., Майорова А.Ю. 9-й выпуск (дополненный) // Сахарный диабет. – 2019. – Т. 22(1). – С. 1–212. doi: 10.14341/DM221S1
5. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: Колебания, информация, нелинейность. Руководство для врачей. – М.: издательская группа URSS. – 2014. – С. 498.
6. Clough G.F., Kuliga K.Z., Chipperfield A.J. Flow motion dynamics of microvascular blood flow and oxygenation: Evidence of adaptive changes in obesity and type 2 diabetes mellitus/insu-

## REFERENCES

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th edition. Brussels, Belgium, International Diabetes Federation, 2019.
2. Dedov I. I., Shestakova M. V., Galstyan G. R. Prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Sakharny diabet*, 2016, Vol. 19(2), pp. 104–112. doi: 10.14341/DM2004116–17 (in Russian)
3. Shestakova M. V., Vikulova O. K., Zheleznyakova A.V. et al. Epidemiology of diabetes mellitus in the Russian Federation: what has changed in the last decade? *Terapevticheskij arhiv*, 2019, Vol. 91(10), pp. 4–14. doi: 10.26442/00403660.2019.10.000364 (in Russian)
4. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. / Ed. Dedova I. I., Shestakov M. V., Mayorova A. Yu. The 9th issue (supplemented). *Sakharny diabet*, 2019, Vol. 22 (1), pp. 1–212. doi: 10.14341/DM221S1 (in Russian)
5. Krupatkin A. I., Sidorov V. V. *Funkcionalnaja diagnostika sostojaniya mikroциркуляторно-тканевых систем: Kolebanija, informacija, nelinejnost. Rukovodstvo dlja vrachej* [Functional diagnostics of the state of microcirculatory and tissue systems: Fluctuations, information, non-linearity. Manual for doctors]. M.: publishing group URSS, 2014, pp. 498. (in Russian)
6. Clough G.F., Kuliga K.Z., Chipperfield A.J. Flow motion dynamics of microvascular blood flow and oxygenation: Evidence of adaptive changes in obesity and type 2 diabetes mellitus/

- lin resistance // *Microcirculation*. – 2017. – Vol. 24. – P. 12331. doi: 10.1111/micc.12331
7. Bruno R.M., Reesink K.D., Ghiadoni L. Advances in the non-invasive assessment of vascular dysfunction in metabolic syndrome and diabetes: Focus on endothelium, carotid mechanics and renal vessels // *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. – 2017. – Vol. 27. – P. 121–128. doi: 10.1016/j.numecd.2016.09.004
  8. Hsui H., Hu H.F., Tsai H.C. Differences in laser-Doppler indices between skin-surface measurement sites in subjects with diabetes // *Microvascular Research*. – 2018. – Vol. 115. – P. 1–7. doi: 10.1016/j.mvr.2017.07.004
  9. Fysekidis M., Cosson E., Takbou K. et al. Effects of insulin analogs as an add-on to metformin on cutaneous microcirculation in type 2 diabetic patients // *Microvascular Research*. – 2018. – Vol. 116. – P. 6–14. doi: 10.1016/j.mvr.2017.09.005
  10. Козлов В.И., Азизов Г.А., Гурова О.А., Литвин Ф.Б. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке состояния и расстройств микроциркуляции крови // (Протокол № 10, 2011 г.) – 2012. – С. 32.
  11. Васильев П.В., Шишкин А.Н., Ерофеев Н.П., Бубнова Н.А., Пчелин И.Ю. Неинвазивная оценка микроциркуляции у пациентов с поздними осложнениями сахарного диабета 2 типа // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2015. – №4. – С. 28–33.
  12. Петров С.В., Козлов В.И., Азизов Г.А. Лазерная доплеровская флоуметрия в комплексном обследовании больных хронической венозной недостаточностью // *Лазерная медицина*. – 2008. – Т. 12, №2. – С. 36–41.
  13. Салтыков Б.Б., Пауков В.С. Диабетическая микроангиопатия. – М.: Медицина, –2002. – С. 240.
  14. Сахарный диабет: острые и хронические осложнения / Под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой. – М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2011. – С. 480.
- insulin resistance. *Microcirculation*, 2017, Vol. 24, pp. 12331. doi: 10.1111/micc.12331
  7. Bruno R.M., Reesink K.D., Ghiadoni L. Advances in the non-invasive assessment of vascular dysfunction in metabolic syndrome and diabetes: Focus on endothelium, carotid mechanics and renal vessels. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 2017, Vol. 27, pp. 121–128. doi: 10.1016/j.numecd.2016.09.004
  8. Hsui H., Hu H.F., Tsai H.C. Differences in laser-Doppler indices between skin-surface measurement sites in subjects with diabetes. *Microvascular Research*, 2018, Vol. 115, pp. 1–7. doi: 10.1016/j.mvr.2017.07.004
  9. Fysekidis M., Cosson E., Takbou K. et al. Effects of insulin analogs as an add-on to metformin on cutaneous microcirculation in type 2 diabetic patients. *Microvascular Research*, 2018, Vol. 116, pp. 6–14. doi: 10.1016/j.mvr.2017.09.005
  10. Kozlov V. I., Azizov G. A., Gurova O. A., Litvin F. B. Laser Doppler flowmetry in the assessment of the state and disorders of blood microcirculation. (Protocol No. 10, 2011), 2012, pp. 32. (in Russian)
  11. Vasiliev P. V., Shishkin A. N., Erofeev N. P., Bubnova N. A., Pchelin I. Yu. Noninvasive assessment of microcirculation in patients with late complications of type 2 diabetes mellitus. *Regionarnoe krovoobrashhenie i mikrocirkuljacija*, 2015, Vol. 4, pp. 28–33. (in Russian)
  12. Petrov S. V., Kozlov V. I., Azizov G. A. Laser Doppler flowmetry in complex examination of patients with chronic venous insufficiency. *Lazernaja medicina*, 2008, Vol. 12(2), pp. 36–41. (in Russian)
  13. Saltykov B. B., Paukov V. S. Diabetic microangiopathy. *Medicina*, 2002, pp. 240. (in Russian)
  14. *Saharnyj diabet: ostrye i hronicheskie oslozhnenija* [Diabetes mellitus: acute and chronic complications] / Ed. by I. I. Dedov, M. V. Shestakova. ООО «Izdatelstvo «Medicinskoe informacionnoe agentstvo», 2011, pp. 480. (in Russian)

# ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОНТАКТНОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В КОМБИНАЦИИ С ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОМ ХЛОРИНОВОГО РЯДА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Д.А. Церковский, Е.Л. Протопович, Д.И. Козловский, В.А. Сулова

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

## Резюме

Авторами изучена противоопухолевая эффективность контактной лучевой терапии (КЛТ) в комбинации с фотосенсибилизатором (ФС) хлоринового ряда в эксперименте на лабораторных животных с перевивными опухолями. Работа выполнена на 50 лабораторных животных (белые беспородные крысы) с массой тела  $250 \pm 50$  г. В качестве опухолевых моделей использовали лимфосаркому Плисса (ЛСП) и альвеолярный рак печени РС (РС1), перевитые подкожно. ФС хлоринового ряда фотолон (РУП «Белмедпрепараты», Беларусь) вводился внутривенно капельно в дозе 2,5 мг/кг массы тела. Сеанс КЛТ проводили через 2,5 – 4 ч (в зависимости от опухолевой модели) после введения ФС с использованием аппарата «microSelectron HDR V3 Digital» («Nucletron», Нидерланды) с источником излучения  $^{192}\text{Ir}$  в разовых очаговых дозах (РОД) 5 и 10 Гр. Все лабораторные животные, как в подгруппе с ЛСП, так и в подгруппе с РС1, были разделены на 5 групп по 5 особей в каждой: интактный контроль, КЛТ РОД 5 Гр, КЛТ РОД 10 Гр, ФС + КЛТ РОД 5Гр, ФС + КЛТ РОД 10 Гр. На модели ЛСП на 14-е сутки от начала воздействий средний объем опухоли ( $V_{cp}$ ) в группах составил  $26,31 \pm 5,81$ ;  $22,45 \pm 6,97$ ;  $18,99 \pm 4,86$ ;  $10,75 \pm 5,18$  и  $28,06 \pm 2,85$  см<sup>3</sup>, соответственно ( $p < 0,05$ ). Коэффициент торможения роста опухоли (ТРО) в опытных группах составил 14,67%; 27,82%; 59,14% и - 6,65%, соответственно. Частота полных регрессий опухолей через 60 суток после начала эксперимента составила 0%, 20%, 20%, 60% и 20%, соответственно. На модели РС1 на 14-е сутки от начала воздействий  $V_{cp}$  в группах составил  $4,48 \pm 1,03$ ;  $0,80 \pm 0,21$ ;  $0,29 \pm 0,09$ ;  $0,19 \pm 0,07$  и  $0,32 \pm 0,08$  см<sup>3</sup>, соответственно ( $p = 0,009$ ). Коэффициент ТРО в опытных группах составил 82,14%; 93,53%; 95,76% и 92,86%, соответственно. Частота полных регрессий опухолей через 60 суток после начала эксперимента составила 0%, 0%, 20%, 0% и 0%, соответственно. Результаты исследования показали, что введение ФС хлоринового ряда перед сеансом КЛТ увеличивает противоопухолевую эффективность лучевой терапии у животных с различными по гистологической структуре и характеру роста перевивными опухолями. Полученные данные свидетельствуют о перспективности дальнейших исследований радиосенсибилизирующих свойств ФС.

**Ключевые слова:** экспериментальное исследование, лабораторные животные, перевивные опухоли, контактная лучевая терапия, фотосенсибилизатор.

**Для цитирования:** Церковский Д.А., Протопович Е.Л., Козловский Д.И., Сулова В.А. Противоопухолевая эффективность контактной лучевой терапии в комбинации с фотосенсибилизатором хлоринового ряда в эксперименте // Biomedical Photonics. – 2021. – Т. 10, № 2. – С. 25–33. doi: 10.24931/2413–9432–2021–10–2–25–33

**Контакты:** Церковский Д.А., tzerkovsky@mail.ru

## ANTITUMOR EFFICIENCY OF CONTACT RADIOTHERAPY IN COMBINATION WITH A CHLORIN-BASED PHOTOSENSITIZER IN EXPERIMENT

Tzerkovsky D.A., Protopovich Ya.L., Kozlovsky D.I., Suslova V.A.

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

### Abstract

Authors have studied the antitumor efficacy of contact radiation therapy (CRT) in combination with a chlorin-based photosensitizer (PS) in an experiment on laboratory animals with transplanted tumors. The experimental study was performed in 50 white outbred rats weighing  $250 \pm 50$  g. Subcutaneously transplanted Pliss lymphosarcoma (PLS) and alveolar liver cancer RS1 (RS1) were used as tumor models. Chlorin-based PS photolon (RUE «Belmedpreparaty», Republic Belarus) was injected intravenously at a dose of 2.5 mg/kg. The radiation sessions were carried out 2.5–4 hours (depending on the tumor model) after the administration of the PS using the device «microSelectron HDR V3 Digital» («Nucletron», Netherlands) with a  $^{192}\text{Ir}$  radiation source in single focal doses 5 and 10 Gy. All laboratory animals (for PLS and RS1) were subdivided into 5 groups of 5 animals each: intact control, CRT 5 Gy, PS + CRT 5 Gy, PS + CRT 10 Gy. For the PLS tumor model – on the 14<sup>th</sup> day from the beginning of the experiment  $V_{av}$ , in groups were  $26.31 \pm 5.81$ ;  $22.45 \pm 6.97$ ;  $18.99 \pm 4.86$ ;  $10.75 \pm 5.18$  and  $28.06 \pm 2.85$  cm<sup>3</sup>, respectively ( $p < 0.05$ ). The coefficients of tumor growth inhibition in the experimental groups were 14.67%, 27.82%, 59.14% and 6.65%, respectively. The frequency of complete tumor regressions 60 days after the start of the experiment was 0%, 20%, 20%, 60%, and 20%, re-

spectively. On RS1 tumor model – on the 14<sup>th</sup> day from the beginning of the experiment  $V_{av}$  in groups were  $4.48 \pm 1.03$ ;  $0.80 \pm 0.21$ ;  $0.29 \pm 0.09$ ;  $0.19 \pm 0.07$  and  $0.32 \pm 0.08$  cm<sup>3</sup>, respectively ( $p=0.009$ ). The coefficients of tumor growth inhibition in the experimental groups were 82.14%, 93.53%, 95.76% and 92.86%, respectively. The frequency of complete tumor regressions 60 days after the start of the experiment was 0%, 0%, 20%, 0%, and 0%, respectively. Systemic administration of chlorin-based PS before the CRT session increases the antitumor efficacy of radiation therapy in animals with transplantable tumors of different histological structure and growth patterns. The data obtained indicate that further studies of the radiosensitizing properties of PS are promising.

**Key words:** experimental study, laboratory animals, transplanted tumors, contact radiotherapy, photosensitizer.

**For citation:** Tzerkovsky D.A., Protopovich Ya.L., Kozlovsky D.I., Suslova V.A. Antitumor efficiency of contact radiotherapy in combination with a chlorin-based photosensitizer in experiment // *Biomedical Photonics*, 2021, T. 10, No. 2, pp. 25–33 (in Russian). doi: 10.24931/2413–9432–2021–10–2–25–33

**Contacts:** Tzerkovsky D.A., tzerkovsky@mail.ru

## Введение

Радиомодификаторы в клинической онкологии применяются в лечении пациентов со злокачественными опухолями с целью избирательного усиления противоопухолевого действия лучевой терапии (ЛТ) или ослабления ее отрицательного воздействия на нормальные ткани. В качестве радиомодифицирующих агентов используются электронакцепторные соединения (метронидазол, мезонидазол и др.), гипертермия (общая и локальная), искусственная гипергликемия. Применение радиомодификаторов позволяет повысить радиочувствительность опухолевых клеток, расположенных в гипоксических зонах опухоли, без усиления степени радиационного повреждения нормальных оксигенированных клеток [1].

В конце XX века были опубликованы результаты первых клинических исследований, которые продемонстрировали, что комбинированное использование ЛТ с антиметаболитами (5-фторурацил, метотрексат), статистически значимо улучшает результаты лечения пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи. В качестве физико-химических факторов, модифицирующих радиорезистентность опухолей, применяются цитостатические лекарственные средства, ультразвуковое и лазерное излучения в низкоинтенсивных режимах, магнитные и электрические поля [1].

В последние годы все шире в клинической практике применяется метод фотодинамической терапии (ФДТ) [2–8]. Определенный интерес представляют исследования, направленные на изучение радиосенсибилизирующих свойств фотосенсибилизаторов (ФС), используемых при проведении фотодинамической терапии. Первыми ФС, радиосенсибилизирующая активность которых была доказана в экспериментальных исследованиях *in vitro* и *in vivo*, были гематопротеин и фотофрин II [9–11].

Основной научной идеей данного исследования является изучение и доказательство новых свойств

ФС хлоринового ряда фотолон в эксперименте *in vivo* на лабораторных животных с перевивными опухолями. В работе изучена возможность усиления лучевого повреждения перевивных опухолей за счет комбинированного применения ионизирующего излучения и ФС в качестве радиомодификатора.

Исследования в данном направлении проводятся впервые в Республике Беларусь и в странах СНГ. В доступных литературных источниках найдены немногочисленные публикации авторских коллективов из Германии, Литвы и Японии, посвященные изучению радиосенсибилизирующего эффекта ФС (гематопротеин, фотофрин II, 5-аминолевулиновая кислота) [10–13].

Работ, посвященных данному направлению в лечении животных с индуцированными опухолями с применением ФС хлоринового ряда фотолон, не найдено, что делает данное исследование актуальным и перспективным для экспериментальной онкологии.

## Материалы и методы

### Лабораторные животные

Пилотное исследование выполнено на 50 белых беспородных крысах обоих полов, полученных из вивария РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, с массой тела от  $250 \pm 50$  г, в возрасте 2,5–3 мес. Длительность карантина перед включением в эксперимент составляла 14 сут. Лабораторные животные содержались в стандартных условиях пищевого и питьевого рациона, при 12-часовом режиме освещения, при температуре  $20-22^\circ$  С и влажности 50–60% в индивидуальных клетках по 5 особей в каждой. Показатели влажности, температуры, освещенности в помещении соответствовали действующим санитарным правилам по устройству, оборудованию и содержанию вивариев [14].

### Опухолевые штаммы

В исследовании были использованы опухолевые штаммы (лимфосаркома Плисса, ЛСП) [15] и альвеолярный рак печени РС (РС1) [16], полученные из

Российской коллекции клеточных культур (Институт цитологии РАН, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация).

#### Опухолевая модель

Опухолевую модель у лабораторных животных создавали путем подкожного пассивирования *in vivo*. Подкожная перевивка включала введение под кожу левой паховой области 0,5 мл 10% взвеси опухолевых клеток в 0,6% растворе Хенкса. Лабораторных животных с ЛСП включали в эксперимент на 7-е сутки после перевивки, с РС1 – на 21-е сутки после перевивки.

#### Этические аспекты

Экспериментальные исследования были проведены в соответствии с международным законодательством и действующими в Республике Беларусь нормативными правовыми актами по проведению экспериментальных исследований с лабораторными животными, а именно:

1. Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (г. Страсбург, Франция, от 18.03.1986 г.) с изменениями в соответствии с положениями Протокола (СЕД № 170 от 02.12.2005 г.).
2. Директива 2010/63/EU Европейского парламента и Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях (от 22.09.2010 г.).
3. ТПК 125–2008 «Надлежащая лабораторная практика» (GLP) (постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 56 от 28.03.2008 г.).

Лабораторных животных вводили в наркоз (нейролептаналгезия: 0,005% раствор фентанила + 0,25% раствор дроперидола, в соотношении 2:1, по 0,2 мл на 100 г массы тела, внутримышечно). После окончания периода наблюдения за лабораторными животными их умерщвление выполнялось с помощью общепринятых методов эвтаназии (*aether pro narcosis*) с соблюдением гуманных методов обращения с лабораторными животными.

#### Радиосенсибилизатор

В качестве радиосенсибилизирующего агента использовали ФС хлоринового ряда фотолон (РУП «Белмедпрепараты», г. Минск, Республика Беларусь), представляющий собой тринатриевую соль хлорина еб с повидоном К17. ФС представлял собой порошок лиофилизированный для приготовления раствора для внутривенного введения в виде пористой массы зеленовато-черного цвета, 100 мг (регистрационный номер 16/11/886 от 08.11.2016 г.). Введение ФС осуществлялось путем внутривенной инфузии в условиях затемненного помещения в дозе 2,5 мг/кг массы тела (согласно инструкции по медицинскому применению).

#### Сеанс контактной лучевой терапии

Воздействие ионизирующим излучением осуществляли однократно с помощью аппарата «microSelectron HDR V3 Digital» (Нидерланды) с источником излучения 192-Ir microSelectron V2. Облучение производили в разовых очаговых дозах (РОД) 5 и 10 Гр. Активность источника излучения на момент начала экспериментов составила 5,2 Ci. Время облучения составляло 73,1 сек и 146,2 сек, соответственно. Облучение начинали через 2,5–3 ч после окончания инфузии ФС (на модели ЛСП) и через 3,5–4 ч (на модели РС1). Время между окончанием инфузии ФС и началом сеансов облучения определены в рамках предшествующих исследований, показавших именно эти временные интервалы на перевивных опухолях как время достижения максимальной концентрации ФС в опухолевой ткани.

#### Дизайн исследования

Все воздействия производились по достижению диаметра опухолевого узла не менее 4–5 мм: на 7-е сутки после перевивки ЛСП и на 21-е сутки для РС1. Исследование было выполнено на 25 лабораторных животных, случайным образом распределенных на группы по 5 особей в каждой (для каждого из опухолевых штаммов). Характеристика экспериментальных групп представлена в табл. 1.

**Таблица 1**  
Дизайн исследования  
**Table 1**  
Study design

№	Группа исследования Study groups
1	Интактный контроль Intact control
2	КЛТ, РОД 5 Гр CRT, single focal doses 5 Gy
3	КЛТ, РОД 10 Гр CRT, single focal doses 10 Gy
4	ФС фотолон 2,5 мг/кг + КЛТ, РОД 5 Гр PS photolon 2.5 mg/kg + CRT, single focal doses 5 Gy
5	ФС фотолон 2,5 мг/кг + КЛТ, РОД 10 Гр PS photolon 2.5 mg/kg + CRT, single focal doses 10 Gy

#### Критерии оценки противоопухолевой эффективности

Оценку противоопухолевой эффективности воздействий осуществляли по показателям, характеризующим динамику изменения объема ( $V$ ), коэффициентом абсолютного прироста опухоли ( $K$ ) и коэффициентом торможения роста опухолей ( $TPO$ ).

Объем опухолей вычисляли по формуле (1):

$$V = \frac{1}{6} \pi \times d_1 \times d_2 \times d_3, \text{ где}$$

$d_{1,2,3}$  – три взаимно перпендикулярных диаметра опухоли (в см);

$\pi/6 = 0,52$  – постоянная величина;

$V$  – объем опухоли (в  $\text{см}^3$ ).

Коэффициент абсолютного прироста опухоли ( $K$ ) рассчитывали по формуле (2):

$$K = \frac{V_t - V_0}{V_0}, \text{ где}$$

$V_0$  – исходный объем опухоли (до введения химиопрепарата);

$V_t$  – объем опухоли на определенный срок наблюдения.

Коэффициент торможения роста опухоли ( $TPO$ ) рассчитывали по формуле (3):

$$TPO\% = \frac{V_{\text{контроля}} - V_{\text{опыта}}}{V_{\text{контроля}}} * 100, \text{ где}$$

$V_{\text{контроль}}$  – средний объем опухоли в контрольной группе ( $\text{см}^3$ );

$V_{\text{опыт}}$  – средний объем опухоли в основной группе ( $\text{см}^3$ ).

Количественные критерии оценки ингибирующего эффекта на перевивных опухолях у лабораторных животных были следующими (табл. 2) [17]:

Динамику роста перевивных опухолей регистрировали, начиная с 7-х суток после перевивки опухолевого штамма ЛСП и с 21-х суток для РС1 в течение 2 нед с интервалом 2–3 сут.

Частота полных регрессий (ПР) оценивалась через 60 суток после проведенных воздействий. В каждой группе оценивали относительное количество животных (%), у которых отсутствовали визуальные и пальпаторные признаки опухолевого роста [17].

*Статистическая обработка данных*

Статистическая обработка экспериментальных данных и графическое представление результатов проводилась с помощью пакетов прикладных программ Excel 2010, Origin Pro (версия 7.0) и Statistica (версия 8.0). Результаты представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – среднее арифметическое,  $m$  – ошибка среднего. Для оценки достоверности различий использовали  $U$  критерий Манна–Уитни. Различия считались статистически значимыми при уровне значимости  $p < 0,05$ .

*Результаты и обсуждение*

Перевиваемость обеих моделей опухолей (ЛСП и РС1) у лабораторных животных составила 100%.

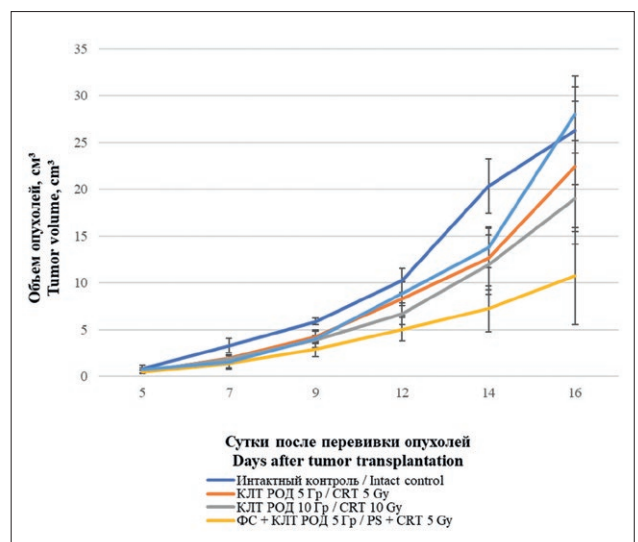
В ходе исследования проводили сравнение противоопухолевой эффективности КЛТ как самостоятельного вида терапевтического воздействия и комбинации КЛТ с применением ФС хлоринового ряда в качестве радиосенсибилизатора. Результаты оценки эффективности КЛТ после системного введения фотолонна на модели ЛСП представлены на рис. 1 и в табл. 3.

Как видно из представленных данных, КЛТ в РОД 5 Гр вызвала незначительное торможение роста перевивных опухолей, по сравнению с интактным контролем. Увеличение РОД до 10 Гр усиливало эффект КЛТ, однако отличия средних объемов опухоли ( $V_{\text{ср}}$ ) в группах животных, подвергавшихся лучевому воздействию в дозах 5 Гр или 10 Гр, были статистически незначимы ( $p = 0,69$ ).

**Таблица 2**  
 Критерии оценки противоопухолевой эффективности  
**Table 2**  
 Evaluation criteria for antitumor efficacy

Критерии Criteria	Эффективность Efficacy
$TPO < 20\%$ $TGI < 20\%$	0
$TPO < 20-50\%$ $TGI < 20-50\%$	±
$TPO < 51-80\%$ $TGI < 51-80\%$	+
$TPO < 81-90\%$ $TGI < 81-90\%$	++
$TPO < 91-100\% + ПР < 50\%$ $TGI < 91-100\% + CR < 50\%$	+++
$TPO < 91-100\% + ПР > 50\%$ $TGI < 91-100\% + CR > 50\%$	++++

Примечание:  $TPO$  – коэффициент торможения роста опухоли; ПР – полная регрессия.  
 Note:  $TGI$  – tumor growth inhibition; CR – complete regression



**Рис. 1.** Динамика роста перевивных опухолей модели ЛСП при исследуемых схемах терапевтического воздействия  
**Fig. 1.** Dynamics of growth of transplanted tumors of the PLS model under the studied therapeutic regimens

**Таблица 3**

Эффективность лечения лабораторных животных с перевивными опухолями ЛСП

**Table 3**

Effectiveness of treatment of laboratory animals with transplantable PLS tumors

Наименование группы Groups	Показатели Indicators				
	$V_{cp}$ опухоли до начала эксперимента, $cm^3$ Average tumor volume before experiments, $cm^3$	$V_{cp}$ опухоли на 14-е сутки эксперимента, $cm^3$ Average tumor volume 14 days after the start of experiments, $cm^3$	К коэффициент абсолютного прироста опухолей Coefficient of absolute tumor growth	TPO, % TGI, %	ПР, % CR, %
Интактный контроль Intact control	0,83±0,12	26,31±5,81	30,70	–	0
КЛТ РОД 5 Гр CRT 5 Gy	0,48±0,19	22,45±6,97	45,77	14,67	20
КЛТ РОД 10 Гр CRT 10 Gy	0,51±0,13	18,99±4,86	36,24	27,82	20
ФС + КЛТ РОД 5 Гр PS + CRT 5 Gy	0,46±0,15	10,75±5,18	22,37	59,14	60
ФС + КЛТ РОД 10 Гр PS + CRT 10 Gy	0,75±0,48	28,06±2,85	36,41	-6,65	20

Внутривенное введение фотолон в дозе 2,5 мг/кг массы тела с последующей КЛТ в РОД 5 Гр усиливало противоопухолевый эффект лучевого воздействия, по сравнению с КЛТ в той же РОД без сенсibilизатора. Так, на 14–е сутки после сеанса облучения в группе крыс, получавших комбинированное лечение,  $V_{cp}$  был в 2 меньше, чем в группе животных, подвергавшихся только КЛТ (10,75±5,18  $cm^3$  и 22,45±6,97  $cm^3$ , соответственно), хотя это отличие и не достигало статистически значимого уровня ( $p=0,19$ ).

Внутривенное введение фотолон, предшествующее КЛТ в РОД 10 Гр не приводило к увеличению противоопухолевого эффекта лучевого воздействия, по сравнению с КЛТ в РОД 10 Гр без сенсibilизатора.

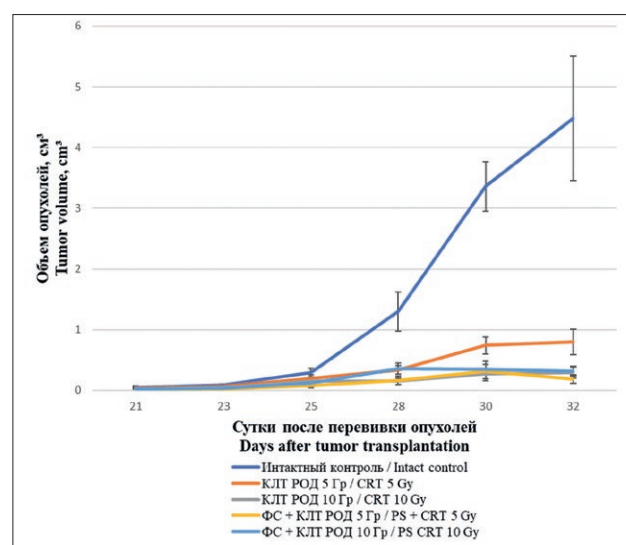
Таким образом, оптимальной схемой лечения на модели ЛСП являлось внутривенное введение фотолон в дозе 2,5 мг/кг массы тела с последующим, через 2,5–3 ч, однократным воздействием ионизирующим излучением в РОД 5 Гр. На 14–е сутки после сеанса лечения животных коэффициент К составил 22,37%, величина ТРО, по сравнению с интактным контролем – 59,14%, а частота ПР – 60%. Эффективность воздействия соответствовала «+» по полуколичественной шкале оценки (табл. 2).

Оценка эффективности комбинированного применения КЛТ и фотолон в качестве радиосенсибилизатора на модели РС1 у крыс показала следующее.

Как видно из данных, представленных на рис. 2 и в табл. 4, КЛТ в РОД 5 Гр вызывала статистически значимое торможение роста перевивных опухолей, по сравнению с интактным контролем: на 14–е сутки наблюдения  $V_{cp}$  у крыс в контрольной группе составил

4,48±1,03  $cm^3$ , в группе животных после сеанса КЛТ в РОД 5 Гр – 0,80±0,21  $cm^3$ . Повышение РОД облучения до 10 Гр приводило к увеличению противоопухолевой эффективности воздействия, а отличие величин  $V_{cp}$  в группах животных, получавших КЛТ в РОД 5 Гр и 10 Гр приближалось к уровню статистической значимости ( $p=0,053$ ).

Внутривенное введение фотолон в дозе 2,5 мг/кг массы тела, предшествующее лучевому воздействию, существенно потенцировало противоопухолевый эффект КЛТ в РОД 5 Гр: на 14–е сутки после сеанса облучения  $V_{cp}$  в этой группе животных составил



**Рис. 2.** Динамика роста перевивных опухолей модели РС1 при исследуемых схемах терапевтического воздействия  
**Fig. 2.** Dynamics of growth of transplanted tumors of the RS1 model under the studied therapeutic regimens

Таблица 4

Эффективность лечения лабораторных животных с перевивными опухолями РС1

Table 4

Effectiveness of treatment of laboratory animals with transplantable RS1 tumors

Наименование группы Groups	Показатели Indicators				
	$V_{\text{ср.}}$ опухоли до начала эксперимента, $\text{см}^3$ Average tumor volume before experiments, $\text{см}^3$	$V_{\text{ср.}}$ опухоли на 14-е сутки эксперимента, $\text{см}^3$ Average tumor volume 14 days after the start of experiments, $\text{см}^3$	К коэффициент абсолютного прироста опухолей Coefficient of absolute tumor growth	ТРО, % TGI, %	ПР, % CR, %
Интактный контроль Intact control	0,05±0,02	4,48±1,03	88,60	–	0
КЛТ РОД 5 Гр CRT 5 Gy	0,04±0,02	0,80±0,21	19,00	82,14	0
КЛТ РОД 10 Гр CRT 10 Gy	0,03±0,01	0,29±0,09	8,67	93,53	20
ФС + КЛТ РОД 5 Гр PS + CRT 5 Gy	0,03±0,01	0,19±0,07	5,33	95,76	0
ФС + КЛТ РОД 10 Гр PS + CRT 10 Gy	0,03±0,01	0,32±0,08	9,67	92,86	0

0,19±0,07  $\text{см}^3$ . Отличия величин  $V_{\text{ср.}}$  в группе крыс, которым перед КЛТ вводили фотолон, и в группе животных, получавших только КЛТ в РОД 5 Гр, статистически значимы ( $p=0,022$ ).

Как и на модели ЛСП, у крыс с перевивной опухолью РС1 внутривенное введение фотолон, предшествующее КЛТ в РОД 10 Гр, не приводило к повышению терапевтической эффективности лучевого воздействия.

Таким образом, оптимальной схемой комбинированного лечения на модели РС1 у крыс является внутривенное введение ФС в дозе 2,5 мг/кг массы тела с последующим, через 3,5–4 ч, однократным воздействием ионизирующим излучением в РОД 5 Гр. На 14-е сутки наблюдения после сеанса лечения коэффициент К составил 5,33%, величина ТРО, по сравнению с контрольной группой животных – 95,76%. ПР опухоли после лечения у крыс с перевивной опухолью РС1 не зарегистрировано. Эффективность воздействия соответствовала «++» по полуколичественной шкале оценки.

## Обсуждение

На данный момент актуальными и перспективными являются исследования, направленные на изучение радиосенсибилизирующих свойств различных классов ФС. Подавляющее число публикаций, посвященных рассмотрению данного направления, в рамках экспериментальных исследований *in vitro* и *in vivo*, посвящено таким ФС, как гематопротифин и фотофрин II [9–11].

Основные механизмы реализации противоопухолевого ответа при комбинированном применении

ЛТ и ФС изучены недостаточно. По мнению Shaffer M. и соавт., с одной стороны, ФС (на примере, фотофрина II) под влиянием ионизирующего излучения может усиливать радиолитический эффект за счет форм кислорода, образующихся в опухолевой клетке под влиянием самого излучения [18]. С другой стороны, ЛТ приводит к сублетальному и летальному повреждению опухолевых клеток. В дальнейшем сублетальные изменения носят, как правило, обратимый характер, связанный с реализацией механизмов восстановления функций опухолевой клетки. В случае активации фотофрин II ионизирующим излучением олигомерные компоненты указанного ФС, взаимодействуя со промежуточными свободными радикалами (гидроксильные радикалы), образовавшимися в опухолевой клетке при облучении, препятствуют развитию этих процессов и, следовательно, такая комбинация приводит к реализации противоопухолевых эффектов [18, 19].

Результаты экспериментальных исследований по изучению радиосенсибилизирующего эффекта фотосенсибилизирующих агентов представлены в ряде научных публикаций других авторов.

Так, в исследовании Kulka U. и соавт., выполненном на клеточных линиях рака мочевого пузыря RT4 и глиобластомы U-373 MG, была оценена эффективность комбинированного применения ионизирующего излучения в РОД от 2 до 8 Гр и фотофрина. Максимальный противоопухолевый эффект, выразившейся в статистически значимом уменьшении количества жизнеспособных опухолевых клеток, был отмечен при использовании ФС и облучения в РОД 6 и 8 Гр. Процент жизнеспособных опухолевых клеток U-373 MG в группах «ФС + РОД 6 Гр» и «ФС + РОД 8 Гр» соста-



вил  $2,7 \pm 1,1\%$  и  $0,2 \pm 0,1\%$ , соответственно, и был статистически значимо меньше, чем при облучении с теми же параметрами без добавления в питательную среду ФС ( $3,9 \pm 1,1\%$  и  $0,5 \pm 0,2\%$ , соответственно;  $p < 0,05$ ). Процент жизнеспособных опухолевых клеток RT4 в группах «ФС + РОД 6 Гр» и «ФС + РОД 8 Гр» составил  $4,7 \pm 2,3\%$  и  $0,9 \pm 0,5\%$ , соответственно, и был статистически значимо меньше, чем при облучении с теми же параметрами без добавления в питательную среду ФС ( $6,7 \pm 2,2\%$  и  $1,7 \pm 0,7\%$ , соответственно;  $p < 0,05$ ). Авторы пришли к выводу, что облучение опухолей, сенсibilизированных ФС и в максимальных концентрациях адсорбирующихся в митохондриях, приводит к образованию большого количества активных форм кислорода и, как следствие, инициации окислительного стресса, вызывающего летальные и сублетальные повреждения клеток путем апоптоза [20].

Shaffer M. и соавт., основываясь на результатах, полученных в экспериментах *in vivo* на линейных мышах с подкожной моделью рака мочевого пузыря RT4, пришли к выводу, что комбинированное использование фотофрина и ионизирующего излучения (10 Гр) позволяет увеличить время удвоения объема опухоли с 6,2 до 10,9 сут по сравнению с облучением в монорежиме ( $p < 0,05$ ) [21].

Rutkovskienė L. и соавт. исследованы радиосенсибилизующие свойства деривата гематопорфирина (1 мкг/мл) и темпорфина (0,1 мкг/мл) на культуре клеток глиомы С6. Облучение культуры клеток в монослое осуществляли  $\gamma$ -лучами с использованием кобальта-60 (мощность дозы 1,1 Гр/мин) с варьированием РОД от 2 до 8 Гр. Авторами показано, что применение ФС без облучения не оказывало токсического действия на глиому С6. Облучение без ФС в РОД 2 Гр сокращало количество жизнеспособных клеток на 20%, в СОД 4 Гр – на 50%. Радиосенсибилизация дериватом гематопорфирина в сочетании с облучением в СОД 2–8 Гр достоверно сокращало данный показатель по сравнению с группой облучения в монорежиме ( $p < 0,05$ ). Темпорфин не проявил радиосенсибилизующих свойств [22].

В исследованиях группы Schaffer M. и соавт. предпринимаются попытки апробации разработанных в эксперименте схем лечения у пациентов со злокачественными новообразованиями [10, 23–25].

В 2002 г. опубликованы результаты лечения 2 пациентов с нерезектабельным рецидивным раком мочевого пузыря. В качестве ФС использовался фотофрин II, а облучение (дистанционная ЛТ) проводилось в СОД  $44,8 + 14$  Гр через 24 ч после введения ФС в дозе 1 мг/кг массы тела. Используемая методика позволила уменьшить объем опухолей на 35% и 40%, соответственно, и по окончании курса ЛТ выполнить оперативное вмешательство [23].

В 2006 г. Schaffer M. и соавт. представили опыт клинического применения фотофрина II в комбинации с

ЛТ у 12 пациентов (7 – с нерезектабельными солидными опухолями малого таза, 3 – со злокачественными глиомами, 1 – с рецидивом орофарингиальной карциномы, 1 – с рецидивом аденокарциномы сфеноидального синуса). Облучение (дистанционная ЛТ) производили в СОД 30–50,4 Гр через 24 ч после внутривенного введения ФС в дозе 1 мг/кг массы тела. Медиана наблюдения составила 12,9 мес. Серьезных нежелательных реакций отмечено не было. Частота ПР составила 33,3% (4 пациента), уменьшение объема опухоли на 45% и более – 33,3% (4 пациента) и стабилизация процесса – 33,3% (4 пациента). Только у 1 пациента через 5 мес после лечения отмечено возникновение локального рецидива заболевания [10].

В 2013 г. группой ученых опубликованы результаты лечения пациента с астроцитомой grade III с использованием дистанционной ЛТ (СОД 60 Гр) с предварительной внутривенной инфузией фотофрина II в дозе 1 мг/кг массы тела. Введение ФС производилось за 24 ч до начала облучения. Авторы отмечают длительный период наблюдения (106 мес) без прогрессирования заболевания, отсутствие нежелательных реакций и явлений [24].

В 2019 г. Schaffer P. и соавт. представили результаты лечения пациентки с карциномой шейки матки (FIGO IIIb ст.). В качестве ФС использовался фотофрин II, а облучение (дистанционная ЛТ) проводилось через 24 ч после введения ФС в дозе 1 мг/кг массы тела в СОД  $50,4 + 14$  Гр (фракционированно; РОД 1,8–2 Гр ежедневно, 5 раз в неделю). Как сообщают авторы, локальный рецидив заболевания выявлен спустя 30 мес после окончания курса лечения (осуществлена гистерэктомия) [25].

Стоит отметить, что подавляющее количество исследований направлено на изучение противоопухолевой эффективности комбинированного применения ФС и дистанционной ЛТ. В доступных литературных источниках нами была найдена только одна публикация, посвященная использованию контактной ЛТ. А. Morandi и соавт. представили результаты комбинированного применения фотофрина II в дозе 3 мг/кг массы тела и интратканевой ЛТ. В качестве модели использовали солидную форму аденокарциномы молочной железы у линейных мышей BALB/c. Воздействие ионизирующего излучением осуществляли через 24 ч после окончания инфузии ФС в РОД 5 и 10 Гр. Полученные результаты свидетельствуют об увеличении противоопухолевой эффективности интратканевой ЛТ при ее использовании с ФС [26].

## Заключение

Пилотные данные, полученные на основании анализа непосредственных и отдаленных результатов экспериментального исследования на различных моделях перевивных опухолей у крыс, свидетельству-

ют о явно выраженной тенденции к более высокому противоопухолевому эффекту комбинированного лечения, включающего применение ФС с последующим проведением сеансов КЛТ в определенных дозах облучения, по сравнению с КЛТ в монорежиме. Экспериментальных исследований, посвященных изучению эффективности комбинированного применения ФС хлоринового ряда и ионизирующего излучения, демонстрирующих положительные результаты, в доступных источниках литературы не представлено, что позволяет сделать вывод о необходимости и перспективности развития более глубоких исследований в данном направлении.

Экспериментальные исследования эффектов комбинированного лечения на лабораторных животных с перевивными опухолями будут продолжены с целью дальнейшей оптимизации режимов КЛТ с применением ФС хлоринового ряда в качестве радиосенсибилизатора.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований Национальной Академии наук Беларуси (грант № М19М-137, 2019–2021 гг.).*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Церковский Д.А., Протопович Е.Л. Радиосенсибилизирующий эффект фотосенсибилизаторов (обзор результатов экспериментальных и клинических исследований) // Онкологический журнал. – 2018. – Т. 12, № 2. – С. 110–115.
2. Sokolov V.V., Filonenko E.V., Telegina L.V., Bulgakova N.N., Smirnov V.V. Combination of fluorescent imaging and local spectrophotometry in fluorescent diagnostics of early cancer of larynx and bronchus // *Quantum Electronics*. – 2002. – Vol. 32(11). – P. 963–969.
3. Sokolov Victor V., Chissov V.I., Filonenko E.V., Sukhin Garry M., Yakubovskaya R.I., Belous T.A., Zharkova Natalja N., Kozlov Dmitrij N., Smirnov V.V. Photodynamic therapy of cancer with the photosensitizer PHOTOGEN // *Proceedings of SPIE - The International Society for Optical Engineering*. – 1995. – Vol. 2325. – P. 367–374.
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). – P. 211–216.
5. Sokolov Victor V., Chissov V.I., Filonenko E.V., Yakubovskaya R.I., Sukhin D.G., Galpern Maria G., Vorozhtsov Georgij N., Gulin A.V., Zhitkova M.B., Zharkova Natalja N., Kozlov Dmitrij N., Smirnov V.V. First clinical results with a new drug for PDT // *Proceedings of SPIE - The International Society for Optical Engineering*. – 1995. – 2325. – P. 364–366.
6. Семенов Д.Ю., Васильев Ю.Л., Дыдыкин С.С., Странадко Е.Ф., Шубин В.К., Богомазов Ю.К., Морохотов В.А., Щербюк А.Н., Морозов С.В., Захаров Ю.И. Антимикробная и антимикотическая фотодинамическая терапия (обзор литературы) // *Biomedical Photonics*. – 2021. – Т. 10(1). – С. 25–31. <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2021-10-1-25-31>
7. Филоненко Е.В., Трушина О.И., Новикова Е.Г., Зароченцева Н.В., Ровинская О.В., Иванова-Радкевич В.И., Каприн А.Д. Фотодинамическая терапия в лечении интраэпителиальных неоплазий шейки матки, вульвы и влагалища. // *Biomedical Photonics*. – 2020. – Т. 9(4). – С. 31–39. <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2020-9-4-31-39>
8. Рахимжанова Р.И., Шаназаров Н.А., Туржанова Д.Е. Фотодинамическая терапия внутрикожных метастазов рака молочной железы (обзор литературы) // *Biomedical Photonics*. – 2019. – Т. 8(3). – С. 36–42. <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2019-8-3-36-42>
9. Kulka U. et al. Radiosensitization of tumours by porphyrins // *Cancer Lett*. – 2006. – Vol. 235. – P. 40–47.
10. Schaffer M. et al. Feasibility of photofrin II as a radiosensitizing agent in solid tumors – preliminary results // *Onkologie*. – 2006. – Vol. 29. – P. 514–519.

## REFERENCES

1. Tzerkovsky D.A., Protopovich E.L. Radiosensitizing effect of photosensitizers (review of the results of experimental and clinical studies). *Oncological Journal*, 2018, Vol. 12(2), pp. 110–115 (in Russian).
2. Sokolov V.V., Filonenko E.V., Telegina L.V. et al. Combination of fluorescent imaging and local spectrophotometry in fluorescent diagnostics of early cancer of larynx and bronchus. *Quantum Electronics*, 2002, Vol. 32(11), pp. 963–969 (in Russian).
3. Sokolov Victor V., Chissov V.I., Filonenko E.V. et al. Photodynamic therapy of cancer with the photosensitizer PHOTOGEN. *Proceedings of SPIE - The International Society for Optical Engineering*, 1995, Vol. 2325, pp. 367–374.
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.
5. Sokolov Victor V., Chissov V.I., Filonenko E.V., Yakubovskaya R.I. et al. First clinical results with a new drug for PDT. *Proceedings of SPIE - The International Society for Optical Engineering*, 1995, Vol. 2325, pp. 364–366.
6. Semyonov D.Yu., Vasil'ev Yu.L., Dydykin S.S. et al. Antimicrobial and antimycotic photodynamic therapy (review of literature). *Biomedical Photonics*, 2021, Vol. 10(1), pp. 25–31 (in Russian). <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2021-10-1-25-31>
7. Filonenko E.V., Trushina O.I., Novikova E.G. et al. Photodynamic therapy in the treatment of intraepithelial neoplasia of the cervix, vulva and vagina. *Biomedical Photonics*, 2020, Vol. 9(4), pp. 31–39 (in Russian). <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2020-9-4-31-39>
8. Rakhimzhanova R.I., Shanazarov N.A., Turzhanova D.E. Photodynamic therapy of intradermal metastatic breast cancer (literature review). *Biomedical Photonics*, 2019, Vol. 8(3), pp. 36–42 (in Russian). <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2019-8-3-36-42>
9. Kulka U. et al. Radiosensitization of tumours by porphyrins. *Cancer Lett*, 2006, Vol. 235, pp. 40–47.
10. Schaffer M. et al. Feasibility of photofrin II as a radiosensitizing agent in solid tumors – preliminary results. *Onkologie*, 2006, Vol. 29, pp. 514–519.
11. Schaffer M. et al. Radiation therapy combined with photofrin or 5-ALA: effect on Lewis sarcoma tumor lines implanted in mice. Preliminary results. *Tumori*, 2002, Vol. 88, pp. 407–410.
12. Bloznelytė-Plėdionienė L. and Rutkovskienė L. Radiosensitized treatment of primary or metastatic malignant brain tumors with hematoporphyrin derivative. *Electron. Electric Engineer*, 2006, Vol. 4(68), pp. 83–86.

11. Schaffer M. et al. Radiation therapy combined with photofrin or 5-ALA: effect on Lewis sarcoma tumor lines implanted in mice. Preliminary results // *Tumori*. – 2002. – Vol. 88. – P. 407–410.
12. Bloznelytė-Plėdėnienė L. and Rutkovskienė L. Radiosensitized treatment of primary or metastatical malignant brain tumors with hematoporphyrin derivative // *Electron. Electric. Engineer*. – 2006. – Vol. 4(68). – P. 83–86.
13. Yamamoto J. et al. Radiosensitizing effect of 5-aminolevulinic acid-induced protoporphyrin IX in glioma cells in vitro // *Oncol. Rep*. – 2012. – Vol. 27. – P. 1748–1752.
14. Санитарные правила и нормы 2.1.2.12–18–2006 «Устройство, оборудование и содержание экспериментально-биологических клиник (вивариев)», Постановление от 31.10.2006 г. № 131, г. Минск, Республика Беларусь.
15. Лимфосаркома Плисса [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [http://www.bionco.ru/methods/exp\\_chemotherapy/strains/char\\_strains/LSP/](http://www.bionco.ru/methods/exp_chemotherapy/strains/char_strains/LSP/). – Дата доступа: 15.03.2021.
16. Холангиома (альвеолярный рак печени PC1) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [http://www.bionco.ru/methods/exp\\_chemotherapy/strains/char\\_strains/rs1/](http://www.bionco.ru/methods/exp_chemotherapy/strains/char_strains/rs1/). – Дата доступа: 15.03.2021.
17. Методические указания по изучению противоопухолевой активности фармакологических веществ / Трещалина Е.М. и др. // В кн.: Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общей ред. член-корр. РАМН проф. Р.У. Хабриева. – 2 изд., перераб. и доп. – М.: ОАО изд. «Медицина», 2005 г. – 832 С. – С. 637–651.
18. Schaffer M. et al. The application of photofrin II as a sensitizing agent for ionizing radiation – a new approach in tumor therapy? // *Current Med. Chem*. – 2005. – Vol. 12. – P. 1209–1215.
19. Schaffer M. et al. Effect of Photofrin II as a radio-sensitizing agent in two different oesophageal carcinoma cell lines // *J. Porphyrins Phthalocyanines*. – 2005. – Vol. 9. – P. 470–475.
20. Kulka U. et al. Photofrin as a radiosensitizer in an in vitro cell survival assay // *Biochem. Biophys. Res. Commun*. – 2003. – Vol. 311. – P. 98–103.
21. Shaffer M. et al. Photofrin as a radiosensitizing agent for tumors: studies in comparison to other porphyrins, in an experimental in vivo model // *J. Photochem. Photobiol. B*. – 2002. – Vol. 66(3). – P. 157–164.
22. Rutkovskienė L. et al. Sensitization of rat C6 glioma cells to ionizing radiation by porphyrins // *Acta Medica Lituanica*. – 2011. – Vol. 18(2). – P. 56–62.
23. Shaffer M. et al. Application of Photofrin II as a specific radiosensitizing agent in patients with bladder cancer – a report of two cases // *Photochem. Photobiol. Sci*. – 2002. – Vol. 1(9). – P. 686–689.
24. Schaffer M. et al. Treatment of astrocytoma grade III with Photofrin II as a radiosensitizer. A case report // *Strahlenther Onkol*. – 2013. – Vol. 189(11). – P. 972–976.
25. Shaffer P. et al. Treatment of cervix carcinoma FIGO IIIb with Photofrin II as a radiosensitizer: a case report // *Photochem. Photobiol. Sci*. – 2019. – Vol. 18(5). – P. 1275–1279.
26. Moradi A. et al. In vivo evaluation of photofrin II radiosensitivity for the treatment of adenocarcinoma tumors in balb/C mice using brachytherapy // *IFMBE Proceedings*. – 2009. – Vol. 25(1). – P. 141–143.
13. Yamamoto J. et al. Radiosensitizing effect of 5-aminolevulinic acid-induced protoporphyrin IX in glioma cells in vitro. *Oncol. Rep*, 2012, Vol. 27, pp. 1748–1752.
14. Санитарные правила и нормы 2.1.2.12–18–2006 «Устройство, оборудование и содержание экспериментально-биологических клиник (вивариев)», Постановление от 31.10.2006 г. № 131, г. Минск, Республика Беларусь [Resolution No. 131 of 31.10.2006, Minsk, Republic of Belarus] (in Belarus).
15. Лимфосаркома Плисса [Electronic source]. [http://www.bionco.ru/methods/exp\\_chemotherapy/strains/char\\_strains/LSP/](http://www.bionco.ru/methods/exp_chemotherapy/strains/char_strains/LSP/). – Accessed: 15.03.2021 (in Russian).
16. Холангиома (al'veolyarnyj rak pečeni RS1) [alveolar liver cancer PC1] [Electronic source]. – Rezhim dostupa: [http://www.bionco.ru/methods/exp\\_chemotherapy/strains/char\\_strains/rs1/](http://www.bionco.ru/methods/exp_chemotherapy/strains/char_strains/rs1/). – Accessed: 15.03.2021 (in Russian).
17. Metodicheskie ukazaniya po izucheniju protivopuholevoj aktivnosti farmakologicheskikh veshhestv / Treshhalina E.M. i dr. // V kn.: Rukovodstvo po jeksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniju novyh farmakologicheskikh veshhestv / pod obshhej red. chlen-korr. RAMN prof. R.U. Habrieva. – 2 izd., pererab. i dop. – M.: OAO izd. «Medicina» [2nd ed., reprint. and add. - M.: JSC ed. "Medicine"], 2005, Vol. 832 S, pp. 637–651 (in Russian).
18. Schaffer M. et al. The application of photofrin II as a sensitizing agent for ionizing radiation – a new approach in tumor therapy? *Current Med. Chem*, 2005, Vol. 12, pp. 1209–1215.
19. Schaffer M. et al. Effect of Photofrin II as a radio-sensitizing agent in two different oesophageal carcinoma cell lines. *J. Porphyrins Phthalocyanines*, 2005, Vol. 9, pp. 470–475.
20. Kulka U. et al. Photofrin as a radiosensitizer in an in vitro cell survival assay. *Biochem. Biophys. Res. Commun*, 2003, Vol. 311, pp. 98–103.
21. Shaffer M. et al. Photofrin as a radiosensitizing agent for tumors: studies in comparison to other porphyrins, in an experimental in vivo model. *J. Photochem. Photobiol*, 2002, Vol. 66(3), pp. 157–164.
22. Rutkovskienė L. et al. Sensitization of rat C6 glioma cells to ionizing radiation by porphyrins. *Acta Medica Lituanica*, 2011, Vol. 18(2), pp. 56–62.
23. Shaffer M. et al. Application of Photofrin II as a specific radiosensitizing agent in patients with bladder cancer – a report of two cases. *Photochem. Photobiol. Sci*, 2002, Vol. 1(9), pp. 686–689.
24. Schaffer M. et al. Treatment of astrocytoma grade III with Photofrin II as a radiosensitizer. A case report. *Strahlenther Onkol*, 2013, Vol. 189(11), pp. 972–976.
25. Shaffer P. et al. Treatment of cervix carcinoma FIGO IIIb with Photofrin II as a radiosensitizer: a case report. *Photochem. Photobiol. Sci*, 2019, Vol. 18(5), pp. 1275–1279.
26. Moradi A. et al. In vivo evaluation of photofrin II radiosensitivity for the treatment of adenocarcinoma tumors in balb/C mice using brachytherapy. *IFMBE Proceedings*, 2009, Vol. 25(1), pp. 141–143.

# ФОТОБИОМОДУЛЯЦИЯ ОСТРОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА ПОСЛЕ СЕПТОПЛАСТИКИ

И.В. Кастыро<sup>1</sup>, Ю.С. Романко<sup>2</sup>, Г.М. Мурадов<sup>1</sup>, В.И. Попадюк<sup>1</sup>, И.К. Калмыков<sup>1</sup>,  
М.Г. Костяева<sup>1</sup>, Ю.Ш. Гущина<sup>1</sup>, С.Г. Драгунова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Российский Университет дружбы народов, Москва, Россия

<sup>2</sup>Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия

## Резюме

В работе оценена эффективность фотобиомодуляционной терапии (ФБМТ) для минимизации острого болевого синдрома в раннем постоперационном периоде у пациентов после проведения септопластики. В исследование были включены две группы наблюдения в количестве 31 пациент каждая. В первой группе была проведена септопластика со стандартным ведением в послеоперационном периоде. Во второй группе к стандартным мероприятиям послеоперационного периода добавляли ФБМТ через 3, 6 и 24 ч после септопластики ( $\lambda=0,890$  мкм,  $P=10$  Вт, 2 мин) и далее интраназально через 48 ч после операции ( $\lambda=0,630$  мкм,  $P=8$  Вт, 2 мин). В обеих группах оценивали вариабельность сердечного ритма (ВСР) и болевой синдром при помощи визуально-аналоговой шкалы в течение 48 ч после септопластики. У пациентов второй группы на фоне применения ФБМТ показатели ВСР имели значимо меньшую общую мощность по сравнению с пациентами первой группы. После проведения ФБМТ ультранизкочастотный компонент спектрального анализа ВСР в первой группе составил  $18580 \pm 2067$  мс<sup>2</sup>, во второй группе –  $8086 \pm 3003$  мс<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ). Низкочастотный компонент ВСР также был значимо выше в первой группе:  $1871 \pm 405$  мс<sup>2</sup> и  $1095 \pm 190$  мс<sup>2</sup> соответственно ( $p < 0,005$ ), что свидетельствует о повышении напряжения симпатического отдела вегетативной нервной системы в группе без применения ФБМТ. В первые 3 ч после септопластики интенсивность боли между группами не имела достоверных различий ( $p=0,07$ ). В период от 6 до 24 ч после хирургического вмешательства пациенты, которым не проводилась ФБМТ, испытывали более интенсивную боль, чем пациенты второй группы ( $p < 0,001$ ). Таким образом, в нашем исследовании группа пациентов с ФБМТ показала лучшие результаты по выраженности болевого синдрома и ВСР по сравнению с классической реабилитацией пациентов после септопластики.

**Ключевые слова:** септопластика, боль, фотобиомодуляция, вариабельность сердечного ритма.

**Для цитирования:** Кастыро И.В., Романко Ю.С., Мурадов Г.М., Попадюк В.И., Калмыков И.К., Костяева М.Г., Гущина Ю.Ш., Драгунова С.Г. Фотобиомодуляция острого болевого синдрома после септопластики // Biomedical Photonics. – 2021. – Т. 10, № 2. – С. 34–41. doi: 10.24931/2413-9432-2021-10-2-34-41

**Контакты:** Кастыро И.В., e-mail: ikastyro@gmail.com

## PHOTOBIO-MODULATION OF ACUTE PAIN SYNDROME AFTER SEPTOPLASTY

Kastyro I.V.<sup>1</sup>, Romanko Yu.S.<sup>2</sup>, Muradov G.M.<sup>1</sup>, Popadyuk V.I.<sup>1</sup>, Kalmykov I.K.<sup>1</sup>, Kostyaeva M.G.<sup>1</sup>, Gushchina Yu.Sh.<sup>1</sup>, Dragunova S.G.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

<sup>2</sup>First Sechenov Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

## Abstract

The paper evaluates the effectiveness of the use of therapeutic laser exposure (photobiomodulation therapy – PBMT) to minimize acute pain in the early postoperative period in patients after septoplasty. The study included two groups of patients. Patients of the first group (31 patients) underwent septoplasty with standard management in the postoperative period. Patients of the second group (31 patients) also underwent septoplasty, and then added PBMT to the standard measures of the postoperative period at 3, 6 and 24 h after septoplasty ( $\lambda = 0.890 \mu\text{m}$ ,  $P = 10 \text{ W}$ , 2 min) and then intranasally 48 h after septoplasty ( $\lambda = 0.630 \mu\text{m}$ ,  $P = 8 \text{ W}$ , 2 min). In patients of both groups, heart rate variability and pain were assessed using a visual analog scale within 48 hours after septoplasty. In patients of the second group, after the use of PBMT, the indicators of heart rate variability had a significantly lower total power, compared with patients of the first group. So, after PBMT, the ultra-low-frequency component of the spectral analysis of heart rate variability in the first group was  $18580 \pm 2067 \text{ ms}^2$ , which is significantly higher than in the second group ( $8086 \pm 3003 \text{ ms}^2$ ) ( $p < 0.001$ ). The low-frequency component of heart rate variability was also significantly higher in the first group ( $1871 \pm 405 \text{ ms}^2$ ) compared to the second ( $1095 \pm 190 \text{ ms}^2$ ) ( $p < 0.005$ ), which indicates an increase in the tension of the sympathetic part of the autonomic nervous system in the group without the use of PBMT. In the first 3 hours after surgery, the severity of pain between the groups did not differ significantly ( $p = 0.07$ ). In the period from 6 to 24 hours after surgery, patients who did not undergo PBMT experienced significantly higher pain than patients with PBMT ( $p < 0.001$ ). Thus, in our study, the

group of patients with PBMT showed better results in pain and heart rate variability compared to the classical rehabilitation of patients after septoplasty.

**Key words:** septoplasty, pain, photobiomodulation, heart rate variability.

**For citation:** Kastyro I.V., Romanko Yu.S., Muradov G.M., Popadyuk V.I., Kalmykov I.K., Kostyaeva M.G., Gushchina Yu.Sh., Dragunova S.G. Photobiomodulation of acute pain syndrome after septoplasty. *Biomedical Photonics*, 2021, T. 10, No. 2, pp. 34–41 (in Russian). doi: 10.24931/2413–9432–2021–10–2–34–41

**Contacts:** Kastyro I.V., e-mail: ikastyro@gmail.com

## Введение

Хирургическая коррекция искривленной перегородки носа (ИПН) – септопластика, является одной из самых распространенных операций в ринопластики. Частыми осложнениями после вмешательства являются носовое кровотечение, гематома перегородки носа, острый риносинусит и болевой синдром [1, 2].

Септопластика заключается в отсепаровке слизисто-надхрящичного и/или слизисто-надкостничного листков и удаление искривленных участков хрящевого и/или костного отделов перегородки носа. Как правило, ровные участки извлеченной части перегородки носа помещают обратно между двумя листками надхрящичной. Полость носа после операции тампонируют во избежание осложнений [3].

Особое положение занимает вопрос реабилитации пациентов после септопластики, включающей качественное анестезиологическое пособие, анальгетическую терапию, применение местных лекарственных средств. Ранее нами было продемонстрировано, что септопластика сама по себе [4], а также при некачественном анестезиологическом пособии провоцирует развитие дистресс синдрома: дисбаланс вегетативной нервной системы (ВНС), выраженный болевой синдром и нарушение качества жизни в ранний послеоперационный период, что подтверждается изменениями баланса ВНС и изменениями ВСР [5].

Для уменьшения проявления побочных явлений после септопластики, таких как боль, отек тканей, воспаление, экхимоз, в последнее время все чаще применяется фотобиостимуляция [6], которая улучшает и ускоряет репарацию тканей, следовательно, и заживление хирургической раны. Эти эффекты фотобиостимуляции основаны на улучшении внутриклеточного метаболизма кальция и ускорения синтеза АТФ в митохондриях [7, 8]. Фотобиомодуляционная терапия (ФБМТ), является формой световой терапии. При ФБМТ используются источники света, такие как лазеры или светоизлучающие диоды (светодиоды) с длиной волны 0,6–1 мкм и мощностью менее 500 мВт на диод [9], чтобы вызвать фотохимическую реакцию,

приводящую к увеличению синтеза АТФ в митохондриях, передаче сигнала в биологических мембранах и клетках, синтезу ДНК, пролиферации клеток, дифференцировке и модуляции про- и противовоспалительных медиаторов, уменьшающих уровень боли и воспаление [10, 11, 12]. ФБМТ широко используется для лечения различных заболеваний: диабетические язвы, заболевания крови, костно-мышечные осложнения, ишемическая болезнь сердца, а также с целью заживления ран, снижения боли и воспаления, восстановления и регенерации тканей [13, 14].

Известно, что после септопластики ФБМТ применяется интраназально уже после удаления тампонов, либо сразу в случае наложения сплинтов [15]. При этом практически отсутствуют данные, где проведена оценка эффективности ФБМТ при воздействии во время тампонады в первые двое суток после септопластики.

Принимая во внимание вышеизложенное, настоящее исследование было проведено с целью оценки эффективности применения фотобиомодуляции (ФБМ) для минимизации острого болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде у пациентов после проведения септопластики.

## Материалы и методы

### Ринопластика

Септопластика под общей анестезией была проведена 62 пациентам, из них 40 мужчинам и 22 женщинам в возрасте от 18 до 44 лет. Случайным образом пациенты были распределены на 2 группы по 31 больному в каждой с равным количеством мужчин и женщин. Женщинам септопластика проводилась в периовуляторный период, так как известно, что именно в эту фазу овариально-менструального цикла минимален риск носового кровотечения после ринопластики [16]. Сразу после операции всем пациентам устанавливалась передняя тампонада носа марлевыми тампонами в перчаточной резине на двое суток. Всем пациентам септопластика проводилась с использованием местной инфильтрационной анестезии 1% раствором прокаина (250 мг) с 0,1% раство-

ром эпинефрина (10 мг) и общей анестезии, для которой использовали фентанил (30 мкг/мл), пропофол (150 мг), цисатракурия безилат (нимбекс) (6 мг), транексамовую кислоту (транексам) (1000 мг), атропин (0,5 мг) и метоклопрамид (церукал) (10 мг). С целью профилактики развития острого бактериального воспаления околоносовых пазух назначалась пероральная антибактериальная терапия азитромицином по схеме: 500 мг однократно утром в течение трех дней с первым приемом утром в день операции.

#### *Фотобиомодуляционная терапия*

Через 3 ч, 6 ч и 24 ч после септопластики пациентам второй группы проводилась лазерная терапия. Головки излучателя генерировали инфракрасное импульсное лазерное излучение с длиной волны 890 нм и установленной мощностью 10 Вт (аппарат «ЛАЗМИК-01», Россия). Головки излучателя устанавливались в проекции латерального хряща и большого хряща крыла носа с обеих сторон в течение 2 мин.

Через 48 ч после операции удаляли тампоны носа пациентам обеих групп. Во второй группе проводили интраназальную ФБМТ с насадкой в непрерывном, модулированном режиме работы в красном оптическом диапазоне, с длиной волны 630 нм и с мощностью излучения 8 мВт. Головки устанавливались в обе половины носа на 2 мин (аппарат «ЛАЗМИК-01», Россия).

#### *Анализ variability сердечного ритма и болевого синдрома*

Для оценки ВСР проводили суточную запись ЭКГ по Холтеру с помощью аппаратов МТ-200 (Schiller, Swiss). Система записи ЭКГ устанавливалась пациентам за 30 мин до септопластики и снималась через 24 ч после нее. Изучались параметры ВСР в частотном диапазоне: низкие частоты (LF, мс<sup>2</sup>), ультранизкие частоты (ULF, мс<sup>2</sup>), высокие частоты (HF, мс<sup>2</sup>) и общая мощность (Total power, мс<sup>2</sup>).

Болевой синдром оценивался с помощью визуальной-аналоговой шкалы (рис.1) через 1, 3, 6, 12, 24 и 48 ч после септопластики, во второй группе – сразу после проведения сеансов лазерной терапии. Пациентов просили поставить вертикальную линию или точку в том месте шкалы, которое, по их мнению, соответствовало испытываемой ими боли. Длина шкалы составляла 100 мм. Интенсивность боли измеряли в мм [5].

#### *Статистический анализ*

Вся статистическая обработка данных была выполнена с использованием программного пакета JASP, версия 0.14.0 (University of Amsterdam, The Netherlands) для Windows®. Непрерывные переменные (величина боли, LF, ULF, HF, Total power) были представлены как среднее ± ошибка средней (M±SE) и проанализированы с помощью t-критерия независимых выборок после проверки нормальности с помощью теста Шапиро-Уилка. Нормально распре-



**Рис. 1.** Визуально-аналоговая шкала оценки интенсивности острого болевого синдрома

**Fig. 1.** Visual analog scale for assessing the intensity of acute pain syndrome

деленные данные оценивались с использованием t-критерия Стьюдента независимых выборок, а ненормально распределенные данные оценивались с использованием U-критерия Манна-Уитни. Значения  $p < 0,05$  считались статистически значимыми.

## Результаты

### *Вариабельность сердечного ритма*

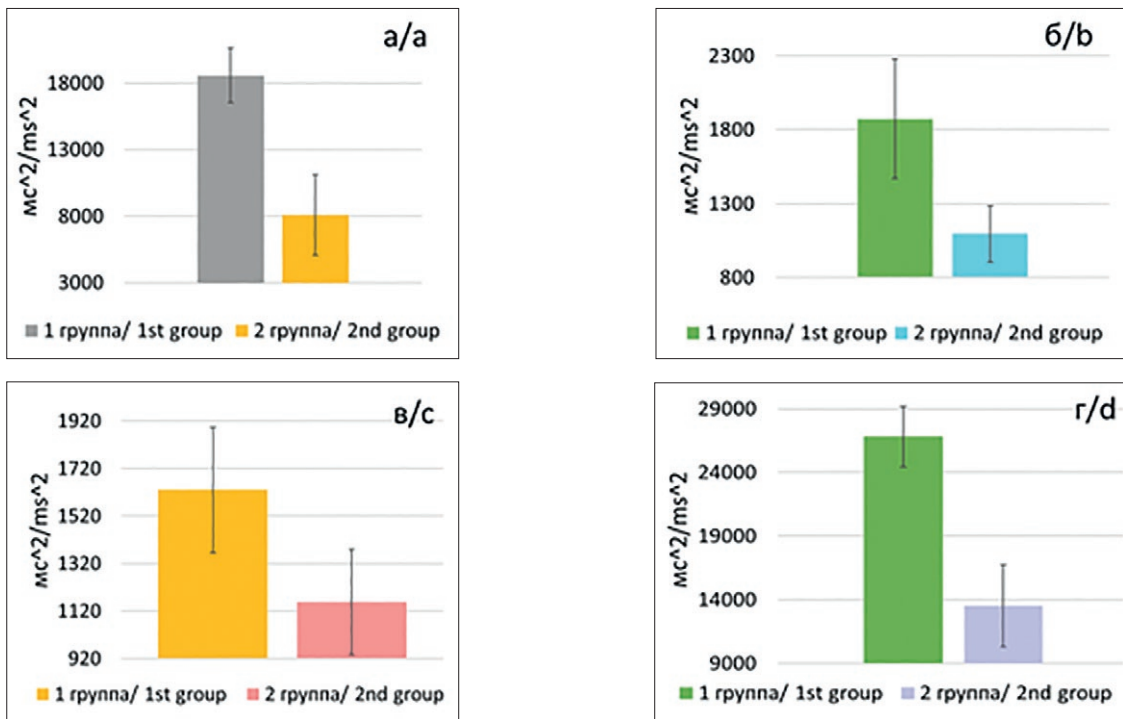
После проведения сеансов ФБМТ ультранизкочастотный компонент спектрального анализа ВСР был достоверно ниже во второй группе ( $8086 \pm 3003$  мс<sup>2</sup>), по сравнению с первой ( $18580 \pm 2067$  мс<sup>2</sup>) ( $p < 0,001$ ) (рис. 2а). Низкочастотный компонент ВСР был значительно выше в первой группе ( $1871 \pm 405$  мс<sup>2</sup>), по сравнению со второй ( $1095 \pm 190$  мс<sup>2</sup>) ( $p < 0,005$ ), что свидетельствует о повышении напряжения симпатического отдела ВНС в группе без применения ФБМТ (рис. 2б). На основании анализа высокочастотного компонента ВСР, было зафиксировано понижение активности парасимпатической нервной системы за периперационные сутки в целом также во второй группе:  $1157 \pm 220$  мс<sup>2</sup> против  $1630 \pm 263$  мс<sup>2</sup> в первой группе ( $p < 0,01$ ) (рис. 2в). Во второй группе общая мощность ВСР ( $13498 \pm 3226$  мс<sup>2</sup>) была достоверно ниже ( $p < 0,001$ ), чем в первой ( $26808 \pm 2371$  мс<sup>2</sup>) (рис. 2г).

### *Болевой синдром*

В первые 3 ч после проведения хирургического вмешательства интенсивность боли между группами не различалась ( $p = 0,07$ ). В первой группе интенсивность боли через 6 ч увеличилась по сравнению с 3 ч после операции, но достоверного отличия не было зафиксировано ( $p = 0,01$ ). Через 6 ч во второй группе интенсивность болевого синдрома начала снижаться по сравнению с предыдущим сроком ( $p < 0,05$ ) (рис. 3). Далее интенсивность болевого синдрома продолжала снижаться в обеих группах, и через 48 ч после септопластики пациенты либо не ощущали боли, либо она была минимальна и не причиняла явного дискомфорта. При этом в период с 6 до 24 ч после хирургического вмешательства пациенты, которым не проводилась ФБМТ, испытывали боль достоверно выше, чем пациенты, которым ФБМТ была выполнена ( $p < 0,001$ ) (рис. 3, табл.).

## Обсуждение

Известно, что удаление тампонов целесообразно через двое суток после операции, когда происходит



**Рис. 2.** Изменения показателей частотной области variability сердечного ритма с применением ФБМТ после септопластики и без нее: а – ULF, б – LF, в – HF, г – общая мощность  
**Fig. 2.** Changes in the indicators of the frequency domain of heart rate variability with the use of PBMT after septoplasty and without it: а – ULF (ultralow-frequency), б – LF (low-frequency), в – HF (high-frequency), г – Total power

**Таблица**

Интенсивность острого болевого синдрома после септопластики

**Table**

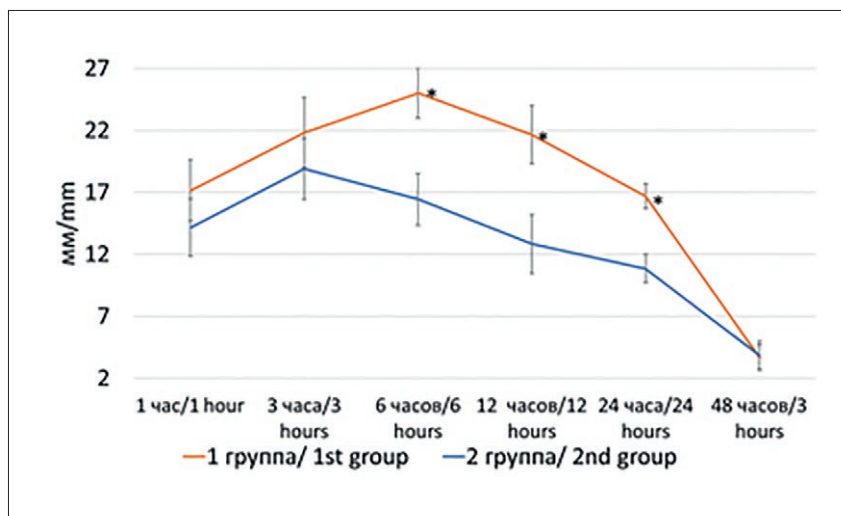
Intensity of acute pain after septoplasty

Группа Groups	Динамика интенсивности острого болевого синдрома после операции, мм Dynamics of the intensity of acute pain syndrome after surgery, mm					
	1ч 1 h	3ч 2 h	6ч 6 h	12ч 12h	24ч 24 h	48ч 48 h
1 группа 1 <sup>st</sup> group	17,15±2,46	21,82±2,83	25±2,02	21,64±2,36	16,68±1,01	3,68±1,01
2 группа 2 <sup>nd</sup> group	14,16±2,31	18,88±2,45	16,43±2,08	12,83±2,38	10,84±1,15	3,84±1,15

спад воспалительных процессов и начинается восстановление слизистой оболочки, нормализация кровоснабжения хрящевой и костной тканей [1, 2], поэтому мы считали важным применять ФБМТ именно в течение первых двух суток. В доступной литературе нами не было обнаружено работ, где проводилась бы ФБМТ у пациентов после септопластики с внутриносовыми тампонами и с высокой частотой сеансов терапии в первые сутки после ринохирургических вмешательств.

Общепринятой теорией механизма биологического воздействия ФБМ является поглощение света

хромофорами [17]. ФБМТ приводит к следующим эффектам: уменьшение отека и воспаления, уменьшение боли, синтез коллагена, повышение эластичности, усиление перфузии тканей и увеличение васкуляризации тканей, усиление пролиферации клеток, особенно фибробластов, что в целом способствует восстановлению поврежденных тканей [6]. Недавние исследования показали, что ФБМТ эффективна при различных состояниях: от диабетической стопы до андрогенной алопеции и мукозита после химиотерапии, также при заживлении ран и воспалении [7, 8, 17, 18, 19]. ФБМТ может сыграть роль в уменьшении количества новых



**Рис. 3.** Интенсивность болевого синдрома после септопластики  
\* – достоверные различия между группами,  $p=0,001$

**Fig. 3.** Intensity of pain after septoplasty  
\* – significant differences between groups,  $p=0.001$

кровоизлияний после проведения хирургических вмешательств в челюстно–лицевой области. При этом ФБМТ позиционируют как новую альтернативу другим вмешательствам, так как она является простым в использовании и минимально инвазивным методом [6].

Hersant et al. оценивали влияние низкоинтенсивного лазера на результаты приживаемости лоскута в пластической хирургии лица. Авторы показали, что ФБМТ способствует более высокой приживаемости лоскута, ускоряет заживление ран [20]. Enwemeka et al. обнаружили, что ФБМТ с высокой эффективностью способствует восстановлению поврежденных тканей в течение всех трех фаз и уменьшению болевого синдрома [21].

Описанные выше эффекты ФБМТ, особенно восстановление поврежденной ткани и неоваскуляризация, обеспечивают уменьшение отека и воспалительных реакций, снижение вероятности кровоизлияния [6] и, следовательно, болевого синдрома в ткани после септопластики. При интраназальном применении лазерной терапии достигаются также и системные эффекты через клетки и компоненты крови [22], что, вероятно, может способствовать и положительному нейротерапевтическому воздействию [23]. Ткани вокруг полости носа имеют обильное кровоснабжение с относительно медленным кровотоком. Было показано, что ФБМТ улучшает реологию крови [24], снижает ее вязкость [25] и улучшает статус свертывания крови [26] при различных патологических состояниях. Значимо меньшая интенсивность болевого синдрома, отмечаемая во второй группе наблюдения по сравнению с пациентами первой группы, свидетельствует об относительно низких воспалительных реакциях со стороны системы крови в поврежденной области после применения ФБМТ [27].

У пациентов на фоне применения ФБМТ показатели ВСП имели значимо меньшую общую мощность по

сравнению с пациентами, которым лазерная терапия не проводилась. Так, ультранизкочастотный компонент, который часто ассоциируют с циркадианными ритмами [28], был ниже во второй группе. Повышение мощности ULF свидетельствует о сбое циркадианных ритмов в результате хирургической травматизации на фоне воспалительных явлений в группе без применения ФБМТ. Высокочастотный (HF) компонент ВСП показывает тонус парасимпатической нервной системы в то время, как низкочастотный (LF), по мнению ряда авторов, может отражать и симпатический (преимущественно), и парасимпатический тонус [29]. Снижение LF и HF после септопластики с применением ФБМТ отражает снижение симпатического и парасимпатического тонуса после коррекции ИПН. Смещение баланса ВНС в сторону ее симпатического компонента является физиологически обоснованным и соответствует степени выраженности воздействия стрессовых факторов. Увеличение тонуса парасимпатической нервной системы в условиях стресса может говорить о неадекватном ответе организма [30], что может отражать степень хирургического повреждения в челюстно–лицевой области [31]. Было показано, что после септопластики LF ВСП может резко снижаться [29]. В нашем исследовании у группы пациентов с классическим вариантом постоперационной реабилитации была повышена активность и симпатического, и парасимпатического отделов ВНС. Исследования показали взаимосвязь между реологией крови, когнитивными функциями [27] и улучшением настроения [32]. Было высказано предположение, что системные эффекты ФБМТ после облучения крови также могут в конечном итоге оказывать нейропротекторное действие [23, 33, 34]. Известно, что интраназальное облучение крови имеет такие же неврологические последствия, как и внутривенная или внутрисосудистая ФБМТ [35]. Данные факты могут облегчать понимание более низкого



уровня болевого синдрома, меньших изменений в балансе ВНС в ответ на хирургическое повреждение после септопластики у пациентов с применением ФБМ в раннем послеоперационном периоде.

## Заключение

В нашем исследовании группа пациентов с ФБМТ показала лучшие результаты при оценке показателей

болевого синдрома и ВСР по сравнению с классической реабилитацией пациентов после септопластики. По нашему мнению, необходимо в дальнейшем разработать протоколы реабилитации пациентов после септопластики с различными видами тампонады полости носа.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Пустовит О. М., Наседкин А. Н., Егоров В. И., Исаев В. М., Исаев Е. В., Морозов И. И. Использование ультразвуковой кавитации и фотохромотерапии для усиления процесса репарации слизистой оболочки носа после септопластики и подслизистой вазотомии нижних носовых раковин // Голова и шея Русский журнал. – 2018. – Т. 6 №2. – С. 20–26.
2. Sommer F, Hoffmann T.K. Septoplasty – a surgical or political challenge? // *The Lancet*. – 2019. – Vol. 394. – P. 276–277.
3. Кастыро И. В., Торшин В. И., Дроздова Г. А., Попадюк В. И. Интенсивность острой боли у мужчин и женщин после септопластики // Российский открытый медицинский журнал. – 2017. – Т. 6, №3. – С. 1–6.
4. Кастыро И. В., Иноземцев А. Н., Шмаевский П. Е., Хамидуллин Г. В., Торшин В. И., Коваленко Ю. Н., Пряников П. Д., Гусейнов И. И. Влияние травмы слизистой оболочки перегородки носа у крыс на поведенческие реакции и изменения баланса вегетативной нервной системы (пилотное исследование) // *J. Phys.: Conf. Ser.* – 2020. – Том 1611. – С. 012054.
5. Попадюк В. И., Ермакова Н. В., Торшин В. И. Септопластика и тонзиллэктомия: острый стресс-ответ как мера эффективности местных анестетиков // *Вестник Оториноларингол.* – 2016. – Т. 81, №3. – С. 7–11.
6. Karimi S, Sadeghi M, Amali A, Saedi B. Effect of Photobiomodulation on Ecchymosis after Rhinoplasty: A Randomized Single-Blind Controlled Trial. *Aesthetic Plast Surg.* – 2020. – Vol. 44, №5. – P. 1685–1691.
7. Suchonwanit P, Chalermroj N, Khunkhet S. Low-level laser therapy for the treatment of androgenetic alopecia in Thai men and women: a 24-week, randomized, double-blind, sham device-controlled trial. // *Lasers Med Sci.* – 2018. – Vol. 2018. – P. 1–8.
8. Alegre-Sánchez A., Saceda-Corralo D., Segurado-Miravalles G., de Perosanz-Lobo D., Fonda-Pascual P., Moreno-Arrones O.M., Buendía-Castaño D., Perez-García B., Boixeda P. Pulsed dye laser on ecchymoses: clinical and histological assessment // *Lasers Med Sci.* – 2018. – Vol. 33. – №3. – P. 683–688.
9. Zein R., Selting W., Hamblin M.R. Review of light parameters and photobiomodulation efficacy: dive into complexity // *J. Biomed. Opt.* – 2018. – Vol. 23. – P. 120901.
10. Costa M.S., Pinfildi C.E., Gomes H.C., Liebano R.E., Arias V.E., Santos Silveira T., Ferreira L.M. Effect of low-level laser therapy with output power of 30 mW and 60 mW in the viability of a random skin flap // *Photomed Laser Surg.* – 2010. – Vol. 28. – №1. – P. 57–61.
11. Santos F.T., Santos R.S., P.L., Weckwerth V., Dela Coleta Pizzol K.E., Pereira Queiroz T. Is low-level laser therapy effective on sensorineural recovery after bilateral sagittal split osteotomy? Randomized trial // *J Oral Maxillofac Surg.* – 2019. – Vol. 77. – №1. – P. 164–173.
12. Musstaf R.A., Jenkins D.F., Jha A.N. Assessing the impact of low level laser therapy (LLLT) on biological systems: a review // *Int J Radiat Biol.* – 2019. – Vol. 95. – №2. – P. 120–143.

## REFERENCES

1. Pustovit O.M., Nasedkin A.N., Egorov V.I., Isaev V.M., Isaev E.V., Morozov I.I. Using ultrasonic cavitation and photochromotherapy to increase nasal mucosa reparation process after septoplasty and submucous vasotomy of the inferior nasal turbinates. *Golova I Sheya Head and neck Russian Journal*, 2018, Vol. 6(2), pp. 20–26.
2. Sommer F, Hoffmann T.K. Septoplasty—a surgical or political challenge? *The Lancet*, 2019, Vol. 394, pp. 276–277.
3. Kastyro I.V., Torshin V.I., Drozdova G.A., Popadyuk V.I. Acute pain intensity in men and women after septoplasty. *Russian Open Medical Journal*, 2017, Vol. 6(3), pp. 1–6.
4. Kastyro I.V., Inozemtsev A.N., Shmaevsky P.E., Khamidullin G.V., Torshin V.I., Kovalenko A.N., Pryanikov P.D., Guseinov I.I. The impact of trauma of the mucous membrane of the nasal septum in rats on behavioral responses and changes in the balance of the autonomic nervous system (pilot study). *J. Phys.: Conf. Ser.*, 2020, Vol. 1611, pp. 012054.
5. Popadyuk V.I., Kastyro I.V., Ermakova N.V., Torshin V.I. Septoplasty and tonsillectomy: acute stress response as a measure of effectiveness of local anesthetics. *Vestn Otorinolaringol*, 2016, Vol. 81(3), pp. 7–11.
6. Karimi S., Sadeghi M., Amali A., Saedi B. Effect of Photobiomodulation on Ecchymosis after Rhinoplasty: A Randomized Single-Blind Controlled Trial. *Aesthetic Plast Surg*, 2020, Vol. 44 №5, pp. 1685–1691.
7. Suchonwanit P, Chalermroj N, Khunkhet S. Low-level laser therapy for the treatment of androgenetic alopecia in Thai men and women: a 24-week, randomized, double-blind, sham device-controlled trial. *Lasers Med Sci*, 2018, Vol. 2018, pp. 1–8.
8. Alegre-Sánchez A., Saceda-Corralo D., Segurado-Miravalles G., de Perosanz-Lobo D., Fonda-Pascual P., Moreno-Arrones O.M., Buendía-Castaño D., Perez-García B., Boixeda P. Pulsed dye laser on ecchymoses: clinical and histological assessment. *Lasers Med Sci*, 2018, Vol. 33(3), pp. 683–688.
9. Zein R., Selting W., Hamblin M.R. Review of light parameters and photobiomodulation efficacy: dive into complexity. *J. Biomed. Opt.*, 2018, Vol. 23, pp. 120901.
10. Costa M.S., Pinfildi C.E., Gomes H.C., Liebano R.E., Arias V.E., Santos Silveira T., Ferreira L.M. Effect of low-level laser therapy with output power of 30 mW and 60 mW in the viability of a random skin flap. *Photomed Laser Surg*, 2010, Vol. 28(1), pp. 57–61.
11. Santos F.T., Santos R.S., P.L., Weckwerth V., Dela Coleta Pizzol K.E., Pereira Queiroz T. Is low-level laser therapy effective on sensorineural recovery after bilateral sagittal split osteotomy? Randomized trial. *J Oral Maxillofac Surg*, 2019, Vol. 77(1), pp. 164–173.
12. Musstaf R.A., Jenkins D.F., Jha A.N. Assessing the impact of low level laser therapy (LLLT) on biological systems: a review. *Int J Radiat Biol*, 2019, Vol. 95(2), pp. 120–143.
13. Chung H., Dai T., Sharma S.K., Huang Y.-Y. et al. The nuts and bolts of low-level laser (light) therapy. *Ann. Biomed. Eng.*, 2012, Vol. 40, pp. 516–533.

13. Chung H., Dai T., Sharma S.K., Huang Y.-Y., Carroll J.D., Hamblin M.R. The nuts and bolts of low-level laser (light) therapy. // *Ann. Biomed. Eng.* – 2012. – Vol. 40. – P. 516–533.
14. Arany P.R., Cho A., Hunt T.D., Sidhu G., Shin K., Hahn E., Huang G.X., Weaver J., Chen A.C.-H., Padwa B.L., Hamblin M.R., Barcellos-Hoff M.H., Kulkarni A.B., Mooney D.J. Photoactivation of endogenous latent transforming growth factor- $\beta$ 1 directs dental stem cell differentiation for regeneration. // *Sci. Transl. Med.* – 2014. – Vol. 6. – P. 238ra269.
15. Naik K. A Novel Way of Trans-Septal Splint Suturing Without Nasal Packing for Septoplasty. // *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2015. – 67. – №1. – 48–50.
16. Findikcioglu K., Findikcioglu F., Demirtas Y., Yavuzer R., Ayhan S., Atabay K. Effect of the menstrual cycle on intraoperative bleeding in rhinoplasty patients // *Eur J Plast Surg.* – 2009. – Vol. 32. – P. 77–81.
17. Kazemikhoo N., Vaghardoost R., Dahmardehei M., Mokmeli S., Momeni M., Nilforoushzadeh M.A., Ansari F., Razagi M.R., Razagi Z., Amirkhani M.A., Masjedi M.R. Evaluation of the effects of low level laser therapy on the healing process after skin graft surgery in burned patients (a randomized clinical trial). // *J Lasers Medi Sci.* – 2018. – Vol. 9. – №2. – P. 139.
18. Tchanque-Fossuo C.N., Ho D., Dahle S.E., Koo E., Li C.-S., Jagdeo R.R.I., J. A systematic review of lowlevel light therapy for treatment of diabetic foot ulcer. // *Wound Repair Regen.* – 2016. – Vol. 24. – №2. – P. 418–426.
19. Wang W., Jiang W., Tang C., Zhang X., Xiang J. Clinical efficacy of low-level laser therapy in plantar fasciitis: a systematic review and meta-analysis. // *Medicine.* – 2019. – Vol. 98. – №3. – P. e14088.
20. Hersant B., SidAhmed-Mezi M., Bosc R., Meningaud J.P. Current indications of low-level laser therapy in plastic surgery: a review. // *Photomed Laser Surg.* – 2015. – Vol. 33. – №5. – 283–297.
21. Enwemeka C.S., Parker J.C., Dowdy D.S., Harkness E.E., Sanford L.E., Woodruff L.D. The efficacy of low-power lasers in tissue repair and pain control: a meta-analysis study // *Photomed Laser Therapy.* – 2004. – Vol. 22 №4. – P. 323–329.
22. Salehpour F., Gholipour-Khalili S., Farajdokht F., Kamari F., Walski T., Hamblin M.R., DiDuro J.O., Cassano P. Therapeutic potential of intranasal photobiomodulation therapy for neurological and neuropsychiatric disorders: a narrative review // *Rev Neurosci.* – 2020. – Vol. 31, №3. – P. 269–286.
23. Hennessy M., Hamblin M.R. Photobiomodulation and the brain: a new paradigm // *J. Opt.* – 2016. – Vol. 19. – P. 013003.
24. Liu T.C.-Y., Wu D.-F., Gu Z.-Q., Wu M. Applications of intranasal low intensity laser therapy in sports medicine // *J. Innov. Opt. Health Sci.* – 2010. – Vol. 3. – 1–16.
25. Liu T.C.-Y., Cheng L., Su W.-J., Zhang Y.-W., Shi Y., Liu A.-H., Zhang L.-L., Qian, Z.-Y. Randomized, double-blind, and placebo-controlled clinic report of intranasal low-intensity laser therapy on vascular diseases // *Int. J. Photoenergy.* – 2012. – Vol. 489713. – P. 1–5.
26. Gao X., Zhi P., Wu X. Low-energy semiconductor laser intranasal irradiation of the blood improves blood coagulation status in normal pregnancy at term // *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* – 2008. – Vol. 28. – P. 1400–1401.
27. Elwood P.C., Pickering J., Gallacher J.E. Cognitive function and blood rheology: results from the Caerphilly cohort of older men // *Age Ageing.* – 2001. – Vol. 30. – 135–139.
28. Bersani I., Piersigilli F., Gazzolo D., Campi F., Savarese I., Dotta A., Tamborrino P.P., Auriti C., Di Mambro C. Heart rate variability as possible marker of brain damage in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy: a systematic review. // *European Journal of Pediatrics.* – 2020. – Vol. 27. – P. 1–11.
29. Celiker M., Cicek Y., Tezi S., Ozgur A., Polat H.B., Dursun E. Effect of Septoplasty on the Heart Rate Variability in Patients With Nasal Septum Deviation. // *J Craniofac Surg.* – 2018. – Vol. 29(2), pp. 445–448.
30. Kastyro I.V., Reshetov I.V., Khamidulin G.V. et al. The Effect of Surgical Trauma in the Nasal Cavity on the Behavior in the Open Field and the Autonomic Nervous System of Rats. // *Doklady Biochemistry and Biophysics.* – 2020. – Vol. 492, pp. 121–123.
31. Dolgalev A.I.A.I., Svyatoslavov D.S., Pout V.A., Reshetov I.V., Kastyro I.V. Effectiveness of the Sequential Use of Plastic and Titanium Implants for Experimental Replacement of the Mandibular Defect in Animals using Preliminary Digital Design. // *Doklady Biochemistry and Biophysics.* – 2021. – Vol. 496, pp. 36–39.

- Попадюк В. И. Влияние хирургической травмы полости носа на поведение в открытом поле и вегетативную нервную систему крыс // Доклады биохимии и биофизики. – 2020. – Т. 492. – С. 121–123.
31. Долгалев А.А., Святославов Д. С., Поут В. А., Решетов И. В., Кастыро И. В. Эффективность последовательного использования пластиковых и титановых имплантатов для экспериментального замещения дефекта нижней челюсти у животных с использованием предварительного цифрового дизайна // Доклад по биохимии и биофизике. – 2021. – Том 496. – С. 36–39.
32. Gao Z.-S., Zhang L., Qin C.-I. The relationship between hemorheological changes and the anxiety and depression symptoms in schizophrenia // *Chin. J. Hemorheol.* – 2004. – Vol. 1.
33. Xiao X., Guo Y., Chu X., Jia S., Zheng X., Zhou C. Effects of low power laser irradiation in nasal cavity on cerebral blood flow perfusion of patients with brain infarction // *Chin. J. Phys. Med.* – 2005. – Vol. 27. – P. 418–420.
34. Caldieraro M.A., Sani G., Bui E., Cassano P. Long-term near-infrared photobiomodulation for anxious depression complicated by Takotsubo cardiomyopathy // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2018. – Vol. 38. – P. 268–270.
35. Dou Z., Xiquan H., Zhu H. The effects of two kinds of laser irradiation on patients with brain lesion // *Chin. J. Phys. Med. Rehabil.* – 2003. – Vol. 2. – P. 38–43.
32. Gao Z.-S., Zhang L., Qin C.-I. The relationship between hemorheological changes and the anxiety and depression symptoms in schizophrenia. *Chin. J. Hemorheol*, 2004, Vol. 1.
33. Xiao X., Guo Y., Chu X., Jia S., Zheng X., Zhou C. Effects of low power laser irradiation in nasal cavity on cerebral blood flow perfusion of patients with brain infarction. *Chin. J. Phys. Med*, 2005, Vol. 27, pp. 418–420.
34. Caldieraro M.A., Sani G., Bui E., Cassano P. Long-term near-infrared photobiomodulation for anxious depression complicated by Takotsubo cardiomyopathy // *J. Clin. Psychopharmacol*, 2018, Vol. 38, pp. 268–270.
35. Dou Z., Xiquan H., Zhu H. The effects of two kinds of laser irradiation on patients with brain lesion. *Chin. J. Phys. Med. Rehabil*, 2003, Vol. 2, pp. 38–43.

# ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ РАКЕ КОЖИ ЛИЦА, РАЗВИВШЕГОСЯ В ЗОНЕ ПРЕДШЕСТВУЮЩЕЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

Е.В. Филоненко<sup>1</sup>, Н.И. Григорьевых<sup>1</sup>, В.И. Иванова-Радкевич<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

<sup>2</sup>Российский Университет дружбы народов, Москва, Россия

## Резюме

Приведены результаты 13-летнего клинического наблюдения пациентки после лечения базальноклеточного рака кожи правой щеки I ст cT2N0M0. Анамнез заболевания связан с тем, что пациентке в раннем детстве по поводу гемангиомы нижнего века правого глаза и правой щеки выполнена лучевая терапия. В 2008 г., на фоне постлучевых изменений в области правой щеки, диагностирован базальноклеточный рак в МНИОИ им. П.А. Герцена. В Центре лазерной и фотодинамической диагностики и терапии опухолей пациентке проведено органосохраняющее лечение методом ФДТ. Проведен курс фотодинамической терапии (ФДТ) с 5-аминолевулиновой кислотой. В последующем больная наблюдалась 13 лет без рецидива в зоне ФДТ. В 2016 г у пациентки диагностирован рецидив заболевания в виде нового очага базальноклеточного рака кожи верхнего века справа IA ст cT1N0M0. Пациентке проведен курс ФДТ с фотосенсибилизатором на основе хлорина е6. Достигнута полная регрессия опухоли, срок безрецидивного наблюдения – 5 лет.

**Ключевые слова:** базальноклеточный рак кожи, фотодинамическая терапия, лучевая терапия, фотосенсибилизатор, хлорин е6, 5-аминолевулиновая кислота, индуцированный рак.

**Для цитирования:** Филоненко Е.В., Григорьевых Н.И., Иванова-Радкевич В.И. Фотодинамическая терапия при раке кожи лица, развившегося в зоне предшествующей лучевой терапии (клиническое наблюдение) // *Biomedical Photonics*. – 2021. – Т. 10, № 2. – С. 42–50. doi: 10.24931/2413–9432–2021–10–2–42–50

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

## PHOTODYNAMIC THERAPY FOR FACIAL SKIN CANCER DEVELOPED IN THE ZONE OF PREVIOUS RADIOTHERAPY (CLINICAL CASE)

Filonenko E.V.<sup>1</sup>, Grigoryevykh N.I.<sup>1</sup>, Ivanova-Radkevich V.I.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>P.A. Herzen Moscow Oncology Research Center – branch of FSBI NMRRС of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

## Abstract

The results of a 13-year clinical observation of a patient after treatment for basal cell carcinoma of the skin of the right cheek 1st cT1N0M0 are presented. The history of the course of the disease is associated with the fact that the patient underwent radiation therapy in early childhood for hemangioma of the lower eyelid of the right eye and right cheek. In 2008, against the background of post-radiation changes in the area of the right cheek, basal cell carcinoma was diagnosed at the Moscow Oncological Research Institute. P.A. Herzen. At the Center for Laser and Photodynamic Diagnostics and Tumor Therapy, the patient underwent organ-preserving PDT treatment. A course of photodynamic therapy (PDT) with 5-aminolevulinic acid was carried out. Subsequently, the patient was followed up until 2021 without relapse in the PDT area. In 2016, the patient was diagnosed with a relapse of the disease in the form of a new focus of basal cell carcinoma of the upper eyelid skin on the right last cT1N0M0. The patient underwent a course of PDT with a chlorin e6-based photosensitizer. Complete regression of the tumor was achieved, the period of relapse-free follow-up was 5 years.

**Keywords:** basal cell skin cancer, photodynamic therapy, radiation therapy, photosensitizer, chlorin e6, 5-aminolevulinic acid, induced cancer.

**For citations:** Filonenko E.V., Grigoryevykh N.I., Ivanova-Radkevich V.I. Photodynamic therapy for facial skin cancer developed in the zone of previous radiotherapy (clinical case), *Biomedical Photonics*, 2021, T. 10, No. 2, pp. 42–50 (in Russian). doi: 10.24931/2413–9432–2021–10–2–42–50.

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

## Введение

Фотодинамическая терапия (ФДТ) – успешно применяемый в клинической практике метод противопухолевой терапии. За несколько десятилетий применения в России метод зарекомендовал себя как эффективный и безопасный для лечения больных раком различных локализаций. ФДТ применяют при злокачественных новообразованиях кожи, органов мочеполовой системы, желудочно-кишечного тракта, головного мозга, бронхов и других нозологий [1–3]. В последние годы постоянно расширяется спектр показаний к применению метода, появляются новые эффективные фотосенсибилизаторы и методики ФДТ [4–6].

## Клинический пример

Приводим клиническое наблюдение лечения больной с диагнозом: первично множественный метакхронный рак: 1) базальноклеточный рак кожи (БКРК) правой щеки I ст cT2N0M0, состояние после ФДТ в 2008 г.; 2) БКРК верхнего века правого глаза IA ст cT1N0M0, состояние после ФДТ в 2016 г.

Больной Ш, 1986 г.р., в 1991 г., в возрасте 5 лет, по поводу гемангиомы правой щеки с распространением на нижнее веко правого глаза в НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца проведена лучевая терапия.

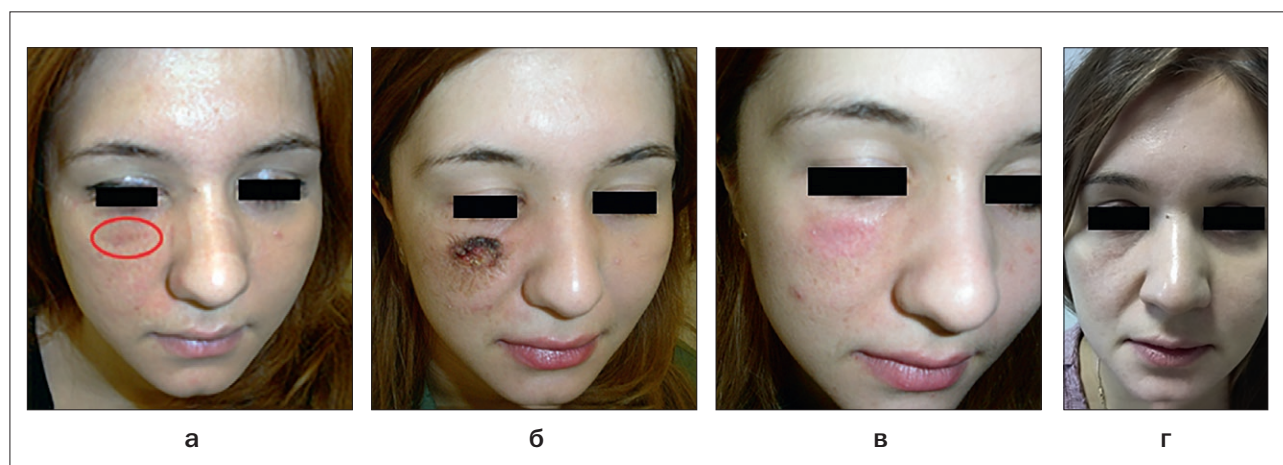
В 2008 г. пациентка отметила образование на коже правой щеки в области предшествующего лечения, самостоятельно обратилась в МНИОИ им. П.А. Герцена. При осмотре – у пациентки, на фоне постлучевых изменений кожи, имеется участок по-

верхностной опухолевой инфильтрации кожи с нечеткими границами, максимальным размером 2,3 см (рис. 1а). Выполнено цитологическое исследование образования, диагностирован БКРК. Больная обсуждена на расширенном консилиуме, рекомендовано проведение ФДТ.

В мае 2008 г. пациентке выполнен курс ФДТ с препаратом на основе 5-аминолевулиновой кислоты. Лечение пациентка перенесла удовлетворительно, без осложнений. Достигнута полная регрессия опухоли после одного курса ФДТ (рис. 1в). В последующем пациентка наблюдалась без рецидива опухоли в зоне лечения с периодическим подтверждением достигнутого эффекта контрольными цитологическими исследованиями из зоны ФДТ (рис. 1г; 2в,г).

В сентябре 2015 г. пациентка отметила появление образования на коже верхнего века правого глаза, в офтальмологической клинике выполнена биопсия опухолевого образования, по данным гистологического исследования – БКРК. В декабре 2015 г. пациентка самостоятельно обратилась в МНИОИ им. П.А. Герцена. При осмотре в области верхнего века визуализируется след от биопсии опухоли, опухолевая инфильтрация кожи верхнего века. По данным пересмотра гистологических стекол №51232/15 – БКРК (рис. 2а). Больная обсуждена на консилиуме рекомендовано проведение ФДТ опухоли кожи верхнего века правого глаза.

26.01.2016 выполнен курс ФДТ опухоли кожи верхнего века правого глаза с фотосенсибилизатором хлорин еб. Перед проведением сеанса лазерно-

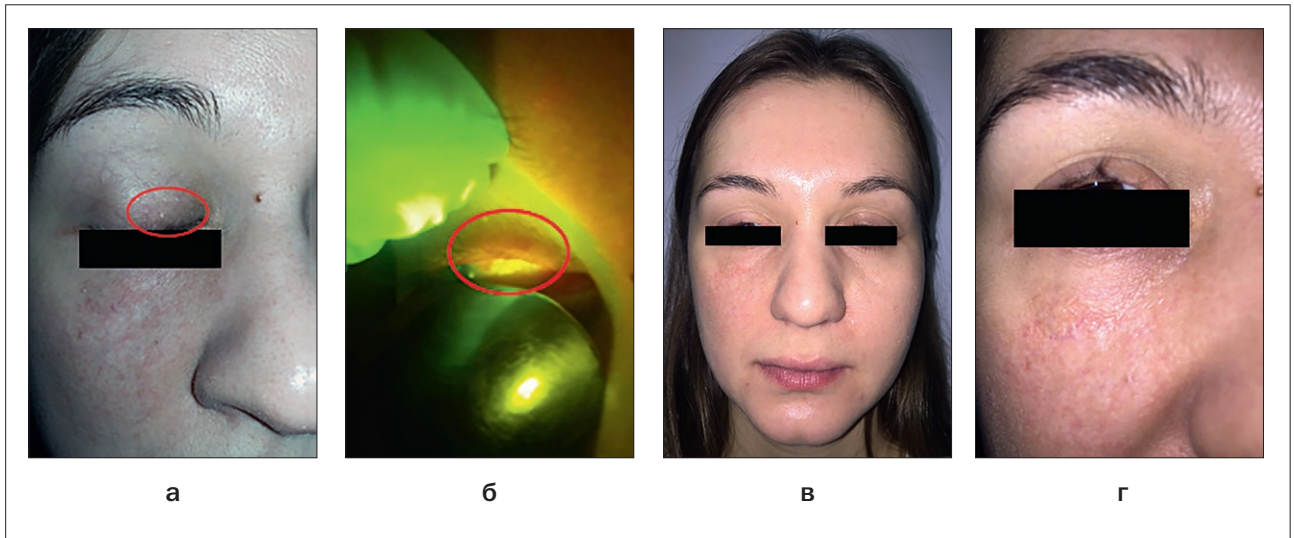


**Рис. 1.** Лечение БКРК правой щеки:

- а – опухоль правой щеки до лечения;
- б – некроз опухоли через неделю после ФДТ;
- в – полная регрессия опухоли через месяц после ФДТ;
- г – состояние без рецидива после лечения через 6 лет после ФДТ (2014 г.)

**Fig. 1.** Treatment of basal cell carcinoma of the skin of the right cheek:

- а – tumor of the right cheek before treatment;
- б – tumor necrosis a week after PDT;
- в – complete tumor regression one month after PDT;
- г – condition without relapse after treatment 6 years after PDT (2014)



**Рис. 2.** Лечение БКРК верхнего века правого глаза:

а – опухоль до ФДТ (после биопсии);

б – флуоресценция опухоли при проведении ФД (определение границ опухоли);

в, г – полная регрессия опухоли верхнего века справа через 1 год после ФДТ, состояние без рецидива опухоли правой щеки через 9 лет после ФДТ (2017 г.)

**Fig. 2.** Treatment of basal cell skin cancer of the upper eyelid of the right eye:

a – tumor before PDT (after biopsy);

б – tumor fluorescence during PD (definition of tumor boundaries);

в, г – complete regression of the tumor of the upper eyelid on the right 1 year after PDT, condition without tumor recurrence in the right cheek 9 years after PDT (2017)

го облучения выполнен сеанс флуоресцентной диагностики (ФД). Оценены границы опухоли верхнего века для планирования полей облучения (рис. 2б), а также осмотрены другие участки кожи, включая зону рубцовых изменений после ФДТ опухоли правой щеки. Дополнительных участков повышенной флуоресценции не выявлено. Проведен сеанс лазерного облучения с учетом границ опухолевого поражения, определенных по результатам ФД. Лечение пациентка перенесла хорошо, без осложнений. Достигнута полная регрессия опухоли (рис. 2в,г). Пациентка находится под наблюдением без рецидива после ФДТ в зоне лечения опухоли верхнего века справа – 5 лет, правой щеки – 13 лет.

### Обсуждение

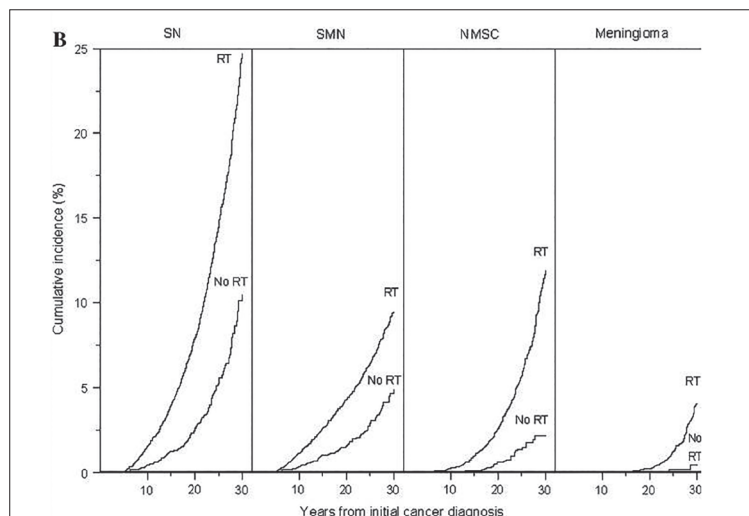
У пациентки через 22 года и 29 лет после проведения лучевой терапии доброкачественной патологии кожи были диагностированы два очага рака кожи на участках, которые были расположены либо непосредственно в зонах лучевого воздействия, либо по краю зоны облучения. Можно ли трактовать развитие данных очагов рака кожи следствием проведенной ранее лучевой терапии?

Одним из наиболее значительных эффектов лучевой терапии (ЛТ) на нормальные ткани является мутагенез, который является основой развития радиационно-индуцированных злокачественных но-

вообразований. Радиационно-индуцированные злокачественные новообразования – это поздние осложнения, возникающие после ЛТ, частота которых увеличивается среди выживших как у детей, так и у взрослых [7].

Выделяют три основных критерия, по которым злокачественные новообразования относят к индуцированным ЛТ: возникновение в месте предшествующего облучения, латентный период не менее 2 лет после начала ЛТ, гистология, отличная от первичной опухоли (в случае ее наличия) [8–10].

Friedman D.L. и соавт. (2010) проведено ретроспективное исследование, оценивающее частоту развития вторых первично-множественных новообразований у выживших после детского рака [11]. Из 14 359 пациентов с 5-летней общей выживаемостью у 1402 впоследствии развились 2703 новообразования. Кумулятивная заболеваемость через 30 лет после постановки диагноза рака в детстве составила 20,5% для всех вторых новообразований, в том числе 7,9% для вторых злокачественных новообразований за исключением немеланомного рака кожи, 9,1% для немеланомного рака кожи и 3,1% для менингиомы. Связь ЛТ с повышенным риском развития вторых новообразований была доказана авторами в многофакторном анализе Пуассона. Кумулятивная заболеваемость через 30 лет после постановки диагноза рака у детей составила 20,5% для всех первых



**Рис. 3.** Кумулятивная частота вторых новообразований через 30 лет после первого рака у пациентов с ЛТ и без ЛТ (Friedman D.L. и соавт., 2010 [11]); RT – ЛТ; No RT – без ЛТ; SN – второе новообразование (доброкачественное или злокачественное); SMN – второе злокачественное новообразование; NMSC – немеланомный рак кожи  
**Fig. 3.** Cumulative incidence of second neoplasms (SNs) at 30 years after initial cancer diagnosis, stratified by radiation therapy (RT) treatment or no RT (Friedman D.L. et al., 2010 [11]); SN – second neoplasm; SMN – second malignant neoplasm; NMSC – nonmelanoma skin cancer

из последующих новообразований и была выше у пациентов, получавших ЛТ для лечения первого рака в детском возрасте, чем у тех, кто не получал ЛТ (рис. 3). Результаты исследования показали, что ЛТ увеличивала риск любого последующего новообразования в 2,7 раза. Проведенный анализ подтвердил, что воздействие ЛТ было связано с повышенным риском вторых опухолей центральной нервной системы, сарком мягких тканей и костей, а также рака щитовидной железы [11].

При попадании головного мозга в зону облучаемых тканей, наиболее частыми вторыми опухолями, возникновение которых индуцировано ЛТ, являются новообразованиями центральной нервной системы. Так, в 1991 г. Neglia J. P. и соавт. [12] было проведено ретроспективное исследование, включающее 9720 детей, которым ранее был поставлен диагноз острый лимфобластный лейкоз и которые лечились в соответствии с терапевтическими протоколами Детской группы по изучению рака с применением облучения краниальной и краниоспинальной зон. Среднее время наблюдения составило 4,7 года (от 2 мес до 16 лет). Авторы обнаружили, что у детей, включенных в исследование, возникло 43 вторых новообразования, в том числе у 24 (55,8%) – новообразования центральной нервной системы (у 14 пациентов – астроцитома высокой степени злокачественности и мультиформная глиобластома, у 3 – примитивная нейроэктодермальная опухоль, у 2 – менингиома, у 2 – астроцитома или глиома низкой степени злокачественности, у 1 – медуллобластома, у 1 – глиома ствола мозга, у 1 – эпендимома), у 10 (23,3%) – новые лейкозы и лимфомы (у 6 пациентов неходжкинская лимфома, у 2 – острый нелимфобластный лейкоз, у 1 – иммунобластная саркома, у 1 – болезнь Ходжкина) и у 9 (20,9%) – другие новообразования (у 3 пациентов – рак щитовидной железы, у 2 – мукоэпидермо-

идная карцинома околоушной железы, у 1 – дисгерминома, у 1 – меланома, у 1 – ганглионейробластома, у 1 – лейомиосаркома подвздошной кишки). Авторы указывают, что эти цифры представляют собой 7-кратное превышение всех видов рака и 22-кратное превышение новообразований центральной нервной системы по сравнению с общей популяцией этого возраста. Все новообразования центральной нервной системы возникли у детей, ранее перенесших облучение. Связи с воздействием циклофосфамида или антрациклинов не было выявлено. Это доказывает индуцирующее воздействие ЛТ на развитие опухолей центральной нервной системы [12].

В исследовании Armstrong G.T. и соавт. (2011) проведен анализ частоты развития первично-множественных метакронных злокачественных новообразований у пациентов, выживших после лечения рака, диагностированного в детском возрасте [13]. Из 14358 выживших после детского рака у 1382 (9,6%) пациентов было диагностировано по одной метакронной первично-множественной опухоли. Из них у 386 (27,9%) пациентов, после лечения данных опухолей, развились в последующем другие метакронные первично-множественные опухоли. При этом, среди пациентов с развившейся в последующем повторной метакронной опухолью – у 153 (39,6%) было диагностировано более двух метакронных первично-множественных опухолей. Кумулятивная частота развития повторных первично-множественных метакронных опухолей через 20 лет после диагностики первой первично-множественной метакронной опухоли составила 38,8%. При этом, кумулятивная частота повторных первично-множественных метакронных опухолей в группе больных, выживших после ЛТ первого рака, составила 41,3% через 15 лет по сравнению с 25,7% для пациентов, которые не получили ЛТ [13].

В исследовании Travis L.B. и соавт. (2003) представлены результаты о связи ЛТ с развитием вторых опухолей у пациентов с болезнью Ходжкина [14]. Болезнь Ходжкина обычно затрагивает шейные и средостенные лимфатические узлы, и классическая ЛТ при болезни Ходжкина нацелена на зоны лимфатических узлов, что приводит к облучению тканей молочной железы и легких. Авторами было показано, что риск рака груди после ЛТ+ХТ при болезни Ходжкина зависит от дозы облучения, при этом, доза 4 Гр или более связана с 3,2-кратным увеличением риска по сравнению с пациентами, получающими более низкие дозы, и риск увеличивается до восьми раз при дозах более 40 Гр. Авторы делают вывод, что риск рака груди после ХТ+ЛТ, по-видимому, в первую очередь связан с ЛТ, поскольку лечение только алкилирующими агентами приводило к снижению риска развития рака груди. Вероятность развития рака груди снижалась с увеличением количества циклов алкилирующих агентов и сокращении использования ЛТ у этих пациентов [14].

В обзоре Braunstein S. и соавт. (2013) приведены данные о частоте развития вторых опухолей после ЛТ первичных новообразований различной локализации. Авторы указывают на повышенный риск развития индуцированных ЛТ опухолей после облучения органов малого таза и брюшной полости. Так, пациенты после ЛТ рака яичка подвергаются повышенному риску развития индуцированных ЛТ опухолей кишечного и мочеполового трактов, а пациенты после ЛТ рака шейки матки и эндометрия – повышенному риску второго рака толстой и прямой кишки, мочевого пузыря и половых органов. Люди, пережившие рак простаты, также подвержены риску развития радиационно-индуцированных опухолей, что особенно важно, учитывая, что эти пациенты обычно получают лечение в значительно более старшем возрасте, чем больные раком яичка или шейки матки. Проведенное исследование мужчин, больных раком простаты, пролеченных в период с 1988 по 2003 гг., показало, что относительный риск развития второго рака мочевого пузыря равен 1,88 для пациентов, получавших дистанционную ЛТ, по сравнению с простатэктомией. Пациенты после ЛТ рака головы и шеи подвержены повышенному риску развития индуцированных ЛТ опухолей в области головы и шеи, пищевода или легких вероятность возникновения индуцированной ЛТ опухоли в течение 5 лет составляет 15% [7].

Наиболее часто встречающимся типом индуцированного рака кожи у пациентов после ЛТ является БКРК [15]. При этом индуцированный ЛТ БКРК обычно возникает при низких и умеренных дозах радиации, например при использовании ЛТ для лечения патологии, не относящейся к злокачественным но-

вообразованиям: опоясывающего лишая, гипертрофического тонзиллита, обыкновенных угрей, атопического дерматита и гипертиреоза. Есть данные, указывающие, что плоскоклеточный рак кожи (ПКРК) чаще развивается после более высоких доз облучения [10, 16–18].

Существуют как радиационно-зависимые, так и независимые факторы риска развития рака кожи, вызванного ЛТ. Радиационно-зависимые факторы риска включают более высокую общую дозу облучения, методику ЛТ (двумерная конформная ЛТ > ЛТ с модуляцией интенсивности > 3-мерная конформная ЛТ > протонная терапия), повышенную восприимчивость к ультрафиолету / более светлый тип кожи и более молодой возраст во время радиационного воздействия. К факторам риска, не зависящим от излучения, относятся генетическая предрасположенность к злокачественным новообразованиям, аспекты образа жизни (алкоголь, табак и лекарства) и воздействие других канцерогенов [8].

Развитие злокачественных новообразований, индуцированных ЛТ, характеризуется рядом особенностей. Так, канцерогенез в данном случае индуцируется довольно низкими уровнями доз излучения, и риск увеличивается с дозой. При более высоких дозах облучения (как и при воздействии солнечного света на ранее облученные участки) продолжительность латентного периода значительно ниже [7,10]. Второй особенностью является тот факт, что молодой возраст во время воздействия ЛТ является фактором риска канцерогенеза [7,19,20]. Также есть указания на то, что у молодых пациентов инкубационный период между воздействием ионизирующего излучения и появлением симптомов БКРК короче [10]. Еще одной особенностью является то, что развитие опухолей, индуцированных лучевой терапией, характеризуется длительным латентным периодом, который обычно составляет несколько лет и может растягиваться на десятилетия [7]. В литературе описаны случаи возникновения индуцированного рака кожи через 2–65 лет после проведения лучевой терапии. Чаще всего по литературным данным этот период составляет 20–45 лет [10]. Наконец, хотя БКРК обычно характеризуется медленным ростом, минимальной инвазивностью подлежащих тканей и высокими показателями излечения, БКРК, индуцированный ЛТ, имеет тенденцию быть более агрессивным и более склонным к рецидивам [19, 21, 22].

Исследования, описывающие молекулярный механизм, лежащий в основе патогенеза агрессивных радиационно-индуцированных БКРК, немногочисленны [19]. Несколько лет назад Voaventura P. и соавт. обнаружили, что частота мутации митохондрий D-Loop D310 была связана с более высокой дозой



облучения, хотя роль этой мутации в развитии БКРК у детей еще предстоит показать [23].

Раньше показаниями для клинического применения лучевой терапии были различные доброкачественные состояния, например, ревматологические, дерматологические и инфекционные заболевания. Это важный контекст, в котором могут быть идентифицированы поздние радиационные эффекты, потому что, в отличие от злокачественных заболеваний, долгая выживаемость этих пациентов позволяет отследить радиационно-индуцированные злокачественные новообразования с длительным латентным периодом [7].

До появления противогрибковых препаратов в 1950-х гг. рентгеновское облучение широко использовалось для лечения опоясывающего лишая. По оценкам, около 200 тыс. детей во всем мире получили рентгеновское лечение от этого заболевания [19]. О первом исследовании долгосрочных эффектов ЛТ при дерматомикозе на голове сообщили Albert R.E. и соавт. в 1968 г. Среди 2043 детей, пролеченных в больнице Нью-Йоркского университета, было выявлено 14 случаев злокачественных опухолей, 7 из которых были случаи БКРК [19, 24]. Последующее исследование с участием 2215 пациентов, результаты которого были опубликованы в 1976 г., подтвердило, что ЛТ у детей с инфекцией опоясывающего лишая на голове была связана с повышенным риском рака кожи (включая БКРК), а также злокачественных новообразований головного мозга, околоушной железы, костей и щитовидной железы. Во всех последующих исследованиях БКРК был основным типом рака кожи, на который влияла терапевтическая радиация, тогда как частота ПКРК и меланомы существенно не изменялась. У пролеченных пациентов была отмечена высокая распространенность множественных форм БКРК, большинство из которых были представлены узловым типом [19, 25].

В исследовании Shore R.E. и соавт. 2224 детей, получавших ЛТ по поводу дерматомикоза на голове (стригуций лишай волосистой части головы), наблюдали в течение 50 лет для определения частоты заболеваемости раком. Контрольную группу составили 1380 пациентов с опоясывающим лишаем кожи головы, получавших только лекарства местного действия. В исследовании оценивали относительный риск развития БКРК при облучении кожи головы – отношение вероятности развития БКРК в группе, подвергавшейся воздействию ЛТ, к вероятности его развития в группе без аналогичного воздействия. БКРК развился у 124 пациентов в группе, получавшей ЛТ, и у 21 пациента в группе без ЛТ. Таким образом, при облучении кожи головы в суммарной дозе 4,8 Гр относительный риск развития БКРК составил 3,6. Случаев развития меланомы кожи головы и шеи не

наблюдали, были зарегистрированы единичные случаи ПКРК. Среди пациентов с БКРК около 40% имели множественные формы. Также в исследовании было показано, что уровень риска развития БКРК приблизительно постоянен во времени с момента воздействия, что позволяет предположить, что риск, вероятно, будет сохраняться всю жизнь [20].

В мультицентровом ретроспективном исследовании Ron E. и соавт. показали, что ЛТ волосистой части головы у детей с дерматомикозом привела к четырехкратному увеличению заболеваемости раком кожи, в первую очередь БКРК, и к трехкратному увеличению заболеваемости доброкачественными опухолями кожи. При этом, как и в предшествующих исследованиях, риск развития злокачественной меланомы у таких пациентов увеличен не был [26].

Maalej M. и соавт. сообщили о 98 пациентах, у которых развился радиоиндуцированный рак волосистой части головы после облучения в детском возрасте по поводу опоясывающего лишая, при этом у 81 (82%) пациента был проведен только один сеанс ЛТ. У 98 пациентов было зарегистрировано 150 очагов злокачественных новообразований, 125 из которых – БКРК, 16 – ПКРК, 2 – злокачественные неходжкинские лимфомы, 4 очага меланомы и 3 – другие опухоли. Период от проведения ЛТ до развития рака кожи составил в среднем  $36 \pm 14$  лет [15].

В исследовании Mseddi M. и соавт. описаны 33 пациента с БКРК, индуцированным предшествующей ЛТ очагов опоясывающего лишая. Латентный период составил 21–51 год [27].

В настоящее время значительную группу пациентов со злокачественными новообразованиями кожи, индуцированными ЛТ, составляют пациенты, перенесшие облучение по поводу онкологических заболеваний в детском возрасте. Так, в исследовании Watt T.C. и соавт. было показано, что лучевая терапия связана с повышенным риском развития БКРК. В исследование были включены 199 пациентов, выживших после рака в детском возрасте, у которых впоследствии развился БКРК. Группу сравнения составили 597 пациентов, выживших после рака в детском возрасте, без БКРК. Это исследование выявило взаимосвязь «доза-ответ», показывающая рост отношения риска заболеваемости с коэффициентом 1,09 на 1 Гр. Так, у пациентов, получивших дозу 35 Гр, риск развития БКРК был в 39,8 раз выше, чем у выживших, не получавших лучевую терапию [28].

За 40 лет использования трансплантации гемопоэтических клеток появилась еще одна большая когорта пациентов, перенесших ЛТ и имеющих высокие риски развития индуцированных злокачественных новообразований. У этих пациентов была выявлена повышенная частота злокачественных новообразований, при этом наиболее частым является БКРК

[19]. Многие из пациентов проходят предварительное тотальное облучение всего тела в качестве подготовки к трансплантации гемопоэтических клеток. Leisenring W. и соавт. сообщили, что использование режима с тотальным облучением тела было значительным фактором риска для развития БКРК, но не для ПКРК в исследовании с участием 4810 выживших пациентов после трансплантации аллогенных гемопоэтических клеток, которые получали лечение в период с 1969 по 2003 г. Разовая или дробная доза 14 Гр значительно увеличивала частоту БКРК: более чем в 1,8 раза по сравнению с режимами без тотального облучения [29]. Schwartz J.L. и соавт. приводят результаты исследования, в котором оценивали риски развития БКРК у 6306 пациентов, получавших лечение трансплантацией гемопоэтических клеток с или без тотального облучения всего тела, и сообщили, что общий относительный риск развития БКРК составлял 1,76 у пациентов с тотальным облучением, которые подвергались предписанным дозам облучения от 7,5 до 18,4 Гр. Риск развития БКРК был самым высоким у пациентов, подвергшихся воздействию в возрасте менее 10 лет, и снижался на 10,9% в год для пациентов старше 10 лет. Не было выявлено повышенного риска развития БКРК, связанного с тотальным облучением всего тела, для пациентов в возраст-

те старше 40 лет при трансплантации гемопоэтических клеток [30].

Авторы всех описанных исследований указывают на необходимость тщательного наблюдения за пациентами, в прошлом проходившими ЛТ. К сожалению, как уже было отмечено, индуцированный ЛТ БКРК имеет тенденцию быть более агрессивным, сложнее поддается лечению и более склонен к рецидивам, чем спорадические поражения. Пациентам с ЛТ в анамнезе показано периодическое пожизненное обследование облученных областей. Более того, очень важно информировать пациентов о том, что они должны обращаться к своему врачу при любых подозрительных поражениях.

### Заключение

Данное клиническое наблюдение демонстрирует важность диспансерного наблюдения за излеченными онкологическими больными даже после завершения 5-летнего безрецидивного периода. У пациентки возникла опухоль кожи через 8 лет после радикальной ФДТ другой опухоли кожи. И только регулярное наблюдение у онколога позволило диагностировать вторую опухоль на ранней стадии, когда возможно было с успехом применить органосохраняющий метод с высоким косметическим эффектом – фотодинамическую терапию.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Sokolov V.V., Chissov V.I., Filonenko E.V. et al. Photodynamic therapy of cancer with the photosensitizer PHOTOGEN // Proceedings of SPIE. – The International Society for Optical Engineering. – 1995 – Vol. 2325 – P. 367–374.
2. 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). – P. 211–216.
3. 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>
4. Sokolov V.V., Chissov V.I., Filonenko E.V. et al. First clinical results with a new drug for PDT // Proceedings of SPIE -The International Society for Optical Engineering. – 1995 – Vol. 2325. – P. 364–366. [doi.org/10.1117/12.199168](https://doi.org/10.1117/12.199168)
5. Ivanova-Radkevich V.I., Negrimovskii V.M., Barkanova S.V. et al. Biokinetic investigation of the photodynamic activity of new photosensitizers // Pharmaceutical Chemistry Journal. – 2009. – Vol. 43(5). – P. 239–241. DOI: 10.1007/s11094-009-0286-z
6. Сидоров Д.В., Гришин Н.А., Ложкин М.В., Троицкий А.А., Мошуров Р.И., Быкасов С.А., Урлова А.Н., Филоненко Е.В. Интраоперационная фотодинамическая терапия и гипертермическая внутрибрюшная химиотерапия при циторедуктивном хирургическом лечении больных диссеминированной муцинозной карциномой аппендикса // Biomedical Photonics. – 2020. – Т. 9(4). – С. 23–30. <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2020-9-4-23-30>

### REFERENCES

1. Sokolov V. V., Chissov V. I., Filonenko E. V. et al. Photodynamic therapy of cancer with the photosensitizer PHOTOGEN. *Proceedings of SPIE – The International Society for Optical Engineering*, 1995, Vol. 2325, pp. 367–374.
2. 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.
3. Tumanina A. N., Polezhaev A. A., Apanasevich V. A. et al. Experience of using photodynamic therapy in the treatment of esophageal cancer. *Biomedical Photonics*, 2019, Vol. 8(2), pp. 19–24. <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2019-8-2-19-24>.
4. Sokolov V.V., Chissov V.I., Filonenko E.V. et al. First clinical results with a new drug for PDT. *Proceedings of SPIE -The International Society for Optical Engineering*, 1995, Vol. 2325, pp. 364–366. [doi.org/10.1117/12.199168](https://doi.org/10.1117/12.199168)
5. Ivanova-Radkevich V.I., Negrimovskii V.M., Barkanova S.V. et al. Biokinetic investigation of the photodynamic activity of new photosensitizers. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 2009, Vol. 43(5), pp. 239–241. DOI: 10.1007/s11094-009-0286-z
6. Sidorov D.V., Grishin N.A., Lozhkin M.V. et al. Intraoperative photodynamic therapy and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in cytoreductive treatment of patients with disseminated mucinous carcinoma of appendix. *Biomedical Photonics*, 2020, Vol. 9(4), pp. 23–30 (In Russ.) <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2020-9-4-23-30>
7. Braunstein S., Nakamura J.L. Radiotherapy-induced malignancies: review of clinical features, pathobiology, and evolving approaches for mitigating risk. *Front Oncol*, 2013, Vol. 3, pp.73.

7. Braunstein S., Nakamura J.L. Radiotherapy-induced malignancies: review of clinical features, pathobiology, and evolving approaches for mitigating risk // *Front Oncol.* – 2013. – Vol. 3. – P.73.
8. Deutsch A., Balagula Y., McLellan B.N. Anticancer therapies associated with secondary cutaneous malignancies: A review of the literature // *J Am Acad Dermatol.* – 2020. – Vol. 83(5). – P. 1425–1433. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.074
9. Cahan W.G., Woodard H.Q., Higinbotham N.L. et al. Sarcoma arising in irradiated bone: report of eleven cases. 1948 // *Cancer.* – 1998. – Vol. 82(1). – P. 8–34.
10. Meibodi N.T., Maleki M., Javidi Z., Nahidi Y. Clinicopathological evaluation of radiation induced basal cell carcinoma // *Indian J Dermatol.* – 2008. – Vol. 53(3). – P. 137–139.
11. Friedman D. L., Whitton J., Leisenring W., Mertens A.C., Hammond S., Stovall M. et al. Subsequent Neoplasms in 5-Year Survivors of Childhood Cancer: The Childhood Cancer Survivor Study // *JNCI: Journal of the National Cancer Institute.* – 2010. – Vol. 102(14). – P. 1083–1095. doi:10.1093/jnci/djq238
12. Neglia J. P., Meadows A. T., Robison L. L., Kim T. H., Newton W. A., Ruymann F. B. et al. Second neoplasms after acute lymphoblastic leukemia in childhood // *N. Engl. J. Med.* – 1991. – Vol. 325. – P. 1330–1336. doi:10.1056/NEJM199111073251902
13. Armstrong G.T., Liu W., Leisenring W., Yasui Y., Hammond S., Bhatia S. et al. Occurrence of multiple subsequent neoplasms in long-term survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study // *J. Clin. Oncol.* – 2011. – Vol. 29. – P. 3056–3064. doi:10.1200/JCO.2011.34.6585
14. Travis L.B., Hill D.A., Dores G.M., Gospodarowicz M., van Leeuwen F.E., Holowaty E., et al. Breast cancer following radiotherapy and chemotherapy among young women with Hodgkin disease // *JAMA.* 2003. – Vol. 290. – P. 465–475. doi:10.1001/jama.290.4.465
15. Maalej M., Frikha H., Kochbati L., Bouaouina N. et al. Radio-induced malignancies of the scalp about 98 patients with 150 lesions and literature review // *Cancer Radiother.* – 2004. – Vol. 8. – P. 81–87
16. Ekmekçi P., Bostanci S., Anadolu R. et al. Multiple basal cell carcinomas developed after radiation therapy for tinea capitis: A case report // *Dermatol Surg.* – 2001. – Vol. 27. – P. 667–669.
17. Handa Y., Miwa S., Yamada M., Ono H. et al. Multiple pigmented basal cell carcinomas arising in the normal appearing skin after radiotherapy for carcinoma of the cervix // *Dermatol Surg.* – 2003. – Vol. 29. – P. 1233–1235.
18. Misago N., Ogusu Y., Narisawa Y. Keloidal basal cell carcinoma after radiation therapy // *Eur J Dermatol.* – 2004. – Vol. 14. – P. 182–185.
19. Li C., Athar M. Ionizing Radiation Exposure and Basal Cell Carcinoma Pathogenesis // *Radiat Res.* – 2016. – Vol. 185(3). – P. 217–218. doi: 10.1667/RR4284.S1.
20. Shore R.E., Moseson M., Xue X., Tse Y. et al. Skin cancer after X-ray treatment for scalp ringworm // *Radiat Res.* – 2002. – Vol. 157. – P. 410–418.
21. Zargari O. Radiation-induced basal cell carcinoma // *Dermatol Pract Concept.* – 2015. – Vol. 5. – P. 109–112.
22. Hassanpour S.E., Kalantar-Hormozi A., Motamed S. et al. Basal cell carcinoma of scalp in patients with history of childhood therapeutic radiation: a retrospective study and comparison to nonirradiated patients // *Ann Plast Surg.* – 2006. – Vol. 57. – P. 509–512.
23. Boaventura P, Pereira D, Mendes A, Batista R, da Silva AF, Guimaraes I, et al. Mitochondrial D310 D-Loop instability and histological subtypes in radiation-induced cutaneous basal cell carcinomas // *J Dermatol Sci.* – 2014. – Vol. 73. – P. 31–39.
24. Albert R.E., Omran A.R., Brauer E.W. et al. Follow-up study of patients treated by x-ray epilation for tinea capitis. II. Results of clinical and laboratory examinations // *Arch Environ Health.* – 1968. – Vol. 17. – P. 919–934
25. Shore R.E., Albert R.E., Pasternack B.S. Follow-up study of patients treated by X-ray epilation for Tinea capitis; resurvey of
8. Deutsch A., Balagula Y., McLellan B.N. Anticancer therapies associated with secondary cutaneous malignancies: A review of the literature. *J Am Acad Dermatol*, 2020, Vol. 83(5), pp. 1425–1433. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.074
9. Cahan W.G., Woodard H.Q., Higinbotham N.L., Stewart F.W., Coley B.L. Sarcoma arising in irradiated bone: report of eleven cases. 1948. *Cancer*, 1998, Vol. 82(1), pp. 8–34.
10. Meibodi N.T., Maleki M., Javidi Z., Nahidi Y. Clinicopathological evaluation of radiation induced basal cell carcinoma. *Indian J Dermatol*, 2008, Vol. 53(3), pp. 137–139.
11. Friedman D. L., Whitton J., Leisenring W., Mertens A.C., Hammond S., Stovall M. et al. Subsequent Neoplasms in 5-Year Survivors of Childhood Cancer: The Childhood Cancer Survivor Study. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 2010, Vol. 102(14), pp. 1083–1095. doi:10.1093/jnci/djq238
12. Neglia J. P., Meadows A. T., Robison L. L., Kim T. H., Newton W. A., Ruymann F. B. et al. Second neoplasms after acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N. Engl. J. Med.*, 1991, Vol. 325, pp. 1330–1336. doi:10.1056/NEJM199111073251902
13. Armstrong G.T., Liu W., Leisenring W., Yasui Y., Hammond S., Bhatia S. et al. Occurrence of multiple subsequent neoplasms in long-term survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J. Clin. Oncol.*, 2011, Vol. 29, pp. 3056–3064. doi:10.1200/JCO.2011.34.6585
14. Travis L.B., Hill D.A., Dores G.M., Gospodarowicz M., van Leeuwen F.E., Holowaty E., et al. Breast cancer following radiotherapy and chemotherapy among young women with Hodgkin disease. *JAMA*, 2003, Vol. 290, pp. 465–475. doi:10.1001/jama.290.4.465
15. Maalej M., Frikha H., Kochbati L. et al. Radio-induced malignancies of the scalp about 98 patients with 150 lesions and literature review. *Cancer Radiother*, 2004, Vol. 8, pp. 81–87.
16. Ekmekçi P., Bostanci S., Anadolu R. et al. Multiple basal cell carcinomas developed after radiation therapy for tinea capitis: A case report. *Dermatol Surg*, 2001, Vol. 27, pp. 667–669.
17. Handa Y., Miwa S., Yamada M., et al. Multiple pigmented basal cell carcinomas arising in the normal appearing skin after radiotherapy for carcinoma of the cervix. *Dermatol Surg*, 2003, Vol. 29, pp. 1233–1235.
18. Misago N., Ogusu Y., Narisawa Y. Keloidal basal cell carcinoma after radiation therapy. *Eur J Dermatol*, 2004, Vol. 14, pp. 182–185.
19. Li C., Athar M. Ionizing Radiation Exposure and Basal Cell Carcinoma Pathogenesis. *Radiat Res*, 2016, Vol. 185(3), pp. 217–218. doi: 10.1667/RR4284.S1.
20. Shore R.E., Moseson M., Xue X. et al. Skin cancer after X-ray treatment for scalp ringworm. *Radiat Res*, 2002, Vol. 157, pp. 410–418.
21. Zargari O. Radiation-induced basal cell carcinoma. *Dermatol Pract Concept*, 2015, Vol. 5, pp. 109–112.
22. Hassanpour S.E., Kalantar-Hormozi A., Motamed S. et al. Basal cell carcinoma of scalp in patients with history of childhood therapeutic radiation: a retrospective study and comparison to nonirradiated patients. *Ann Plast Surg*, 2006, Vol. 57, pp. 509–512.
23. Boaventura P, Pereira D, Mendes A. et al. Mitochondrial D310 D-Loop instability and histological subtypes in radiation-induced cutaneous basal cell carcinomas. *J Dermatol Sci*, 2014, Vol. 73, pp. 31–39.
24. Albert R.E., Omran A.R., Brauer E.W. et al. Follow-up study of patients treated by x-ray epilation for tinea capitis. II. Results of clinical and laboratory examinations. *Arch Environ Health*, 1968, Vol. 17, pp. 919–934.
25. Shore R.E., Albert R.E., Pasternack B.S. Follow-up study of patients treated by X-ray epilation for Tinea capitis; resurvey of post-treatment illness and mortality experience. *Arch Environ Health*, 1976, Vol. 31, pp. 21–28.
26. Ron E., Modan E.B., Preston D. et al. Radiation-induced skin carcinomas of the head and neck. *Radiat Res*, 1991, Vol. 125, pp. 318–320.
27. Mseddi M., Bouassida S., Marrekchi S. et al. Basal cell carcinoma of the scalp after radiation therapy for tinea capitis: 33 patients. *Cancer Radiother*, 2004, Vol. 8, pp. 270–273.

- post-treatment illness and mortality experience // *Arch Environ Health*. – 1976. – Vol. 31. – P. 21–8.
26. Ron E., Modan E.B., Preston D. et al. Radiation-induced skin carcinomas of the head and neck // *Radiat Res*. – 1991. – Vol. 125. – P. 318–320.
  27. Mseddi M., Bouassida S., Marrekchi S., et al. Basal cell carcinoma of the scalp after radiation therapy for tinea capitis: 33 patients // *Cancer Radiother*. – 2004. – Vol. 8. – P. 270–273.
  28. Watt T.C., Inskip P.D., Stratton K. et al. Radiation-related risk of basal cell carcinoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study // *J Natl Cancer Inst*. – 2012. – Vol. 104. – P. 1240–1250.
  29. Leisenring W., Friedman D.L., Flowers M.E. et al. Nonmelanoma skin and mucosal cancers after hematopoietic cell transplantation // *J Clin Oncol*. – 2006. – Vol. 24. – P. 1119–1126.
  30. Schwartz J.L., Kopecky K.J., Mathes R.W. et al. Basal cell skin cancer after total-body irradiation and hematopoietic cell transplantation // *Radiat Res*. – 2009. – Vol. 171. – P. 155–163.
  28. Watt T.C., Inskip P.D., Stratton K. et al. Radiation-related risk of basal cell carcinoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst*, 2012, Vol. 104, pp. 1240–1250.
  29. Leisenring W., Friedman D.L., Flowers M.E. et al. Nonmelanoma skin and mucosal cancers after hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol*, 2006, Vol. 24, pp. 1119–1126.
  30. Schwartz J.L., Kopecky K.J., Mathes R.W. et al. Basal cell skin cancer after total-body irradiation and hematopoietic cell transplantation. *Radiat Res*, 2009, Vol. 171, pp. 155–163.

## ТРЕБОВАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ СТАТЕЙ

**Н**астоящие 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](http://www.pdt-journal.com). Для этого Автору, ответственному за контакты с Редакцией, необходимо пройти процедуру регистрации, после чего появляется техническая возможность направить статью в Редакцию через специальную форму. Формат загружаемого файла doc. или docx.

Метаданные необходимо дополнительно внести в отдельную электронную форму.

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

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

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

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

Титульная страница должна содержать:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

За точность библиографии несет ответственность Автор.

Пример оформления списка литературы:

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

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

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

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

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

Публикация статей в журнале бесплатная.

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

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



ЖИВАЯ  
ЭНЕРГИЯ  
СВЕТА



Фоторан e<sub>6</sub><sup>®</sup>

## НОВЫЙ РОССИЙСКИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

- ✓ Действующее вещество природного происхождения
- ✓ Быстрое накопление в патологической ткани – 1,5-3 часа
- ✓ Отсутствие аллергических реакций
- ✓ Длительное хранение без потери активности вещества – 3 года
- ✓ Отсутствие гепато и нефротоксичности, низкая фототоксичность
- ✓ Низкая стоимость

### ПАРТНЁРЫ:



Национальный медицинский исследовательский центр онкологии  
Адгейский республиканский онкологический диспансер

СККОД

ФБУЗ Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины

По вопросам  
приобретения

+7 (495) 659-64-93

+7 (499) 726-26-98



# ФОТОДИТАЗИН®

[fotoditazin]

ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОР ХЛОРИНОВОГО РЯДА



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

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


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

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

В соответствии с приказами МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ:

Приказ № 1629н от 29 декабря 2012 г. «Об утверждении перечня видов высокотехнологичной медицинской помощи»

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

 [www.fotoditazin.com](http://www.fotoditazin.com)  
[www.фотодитазин.рф](http://www.фотодитазин.рф)

ООО «ВЕТА-ГРАНД»

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

