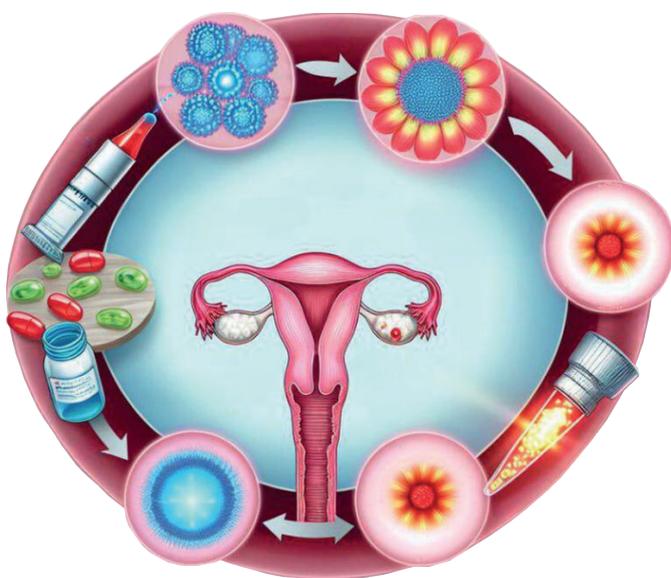


Әйел жыныс мүшелерінің HPV-ассоциацияланған ауруларының фотодинамикалық терапиясы

Өңдеушілер

Шаназаров Н.А., Гришачева Т.Г., Зинченко С.В.



Астана - Санкт-Петербург - Қазан,
2024

УДК 616-08-039.71

ББК 57.15

Ш 20

Рецензенттер:

Бенберин Валерий Васильевич, м.ғ.д., профессор, ҚР ҰҒА академигі, Қазақстан Республикасы Президенті Іс басқармасының Медициналық орталығы Ауруханасының ғылым және геронтология бөлімінің басшысы (Астана қ.)

Кузнецова Ирина Всеволодовна, м.ғ.д., профессор, Халықаралық гинекологтар, эндокринологтар, терапевтер қауымдастығының президенті (ХГЭТҚ), «Витбиомед+» ЖШС бас директорының ғылыми-зерттеу жұмыстары жөніндегі орынбасары, Women's CLINIC журналының бас редакторы, (Мәскеу қ.)

Өңдеушілер:

Шаназаров Н.А., Гришачева Т.Г., Зинченко С.В.

Авторлық ұжым:

Афанасьев М.С., Айткалиев А.Д., Алдаберген Г.С., Абильдинова Г.Ж., Бекенова Н.Б., Боровикова А.В., Вощенкова Т.А., Гришачева Т.Г., Душкин А.Д., Дудкина Л.В., Зинченко С.В., Иманкулова Б.Ж., Касиева Б.С., Литвинов А.П., Оборнев А.Д., Сальмаганбетова Ж.Ж., Смаилова С.Б., Сейтбекова К.С., Шаназаров Н.А.

Монография ісік алды және онкологиялық ауруларды, соның ішінде әйелдердің жыныс мүшелерінің HPV-мен байланысты ауруларды анықтауға және емдеуге арналған. Кітапта әлемде де, Қазақстан Республикасында да флуоресцентті диагностика және фотодинамикалық терапия – фототераностика саласының пайда болу және даму тарихы жайлы мағлұматтар берілген. Осы басылымда жинақталған емдеу және ғылыми зерттеулердің нәтижелері онкологтарға, денсаулық сақтау саласындағы ұйымдастырушыларға, еңбек жолын жаңа бастап жатқан онкологтарға, медициналық ЖОО жоғары курс студенттеріне, интерндерге, резиденттерге және клиникалық ординаторларға арналған. Монография 2023 жылғы 25 қаңтардағы №39-ПЦФ-23-24 келісім бойынша BR18574160 «Адам папилломасы вирусымен байланысты жатыр мойнының фондық және ісік алды ауруларын диагностикалау мен емдеудің тиімділігін арттыратын инновациялық технологияларды әзірлеу» ғылыми-техникалық бағдарламасын жүзеге асыру шеңберінде дайындалған.

ISBN 978-601-7078-24-9

ҚР ПІБ МО орталығының ғылыми-клиникалық кеңесімен баспа түрінде басып шығаруға бекітілген және мақұлданған (ҚР ПІБ МО орталығының ФКК отырысының №1 хаттамасы) «1» 29 ақпан 2024 ж.

© Шаназаров Н.А., Гришачева Т.Г., Зинченко С.В.

МОНОГРАФИЯНЫҢ МАЗМҰНЫ

АЛҒЫ СӨЗ.....	7
1. ФДТ-ның теориялық аспектілері.....	11
1.1. ФДТ-ның тарихи жолы.....	11
1.2. Фотодинамикалық терапияның болашағы.....	22
<i>Қолданылған әдебиеттер:</i>	26
1.3. Фотодинамикалық терапияның онкологиядағы мүмкіндіктері.....	31
1.3.1. Терінің базальды жасушалық қатерлі ісігі кезіндегі ФДТ.....	32
1.3.2. Өңеш ісігіндегі ФДТ.....	35
1.3.3. Асқазан обырына кезіндегі ФДТ.....	39
1.3.4. Қуықтың бұлшықетке инвазивті емес обыры кезіндегі ФДТ.....	41
1.3.5. Сүт безі обырының тері метастаздарының ФДТ-сы.....	43
1.3.6. Операция ішілік ФДТ.....	46
1.3.7. Жүйелі фотодинамикалық терапия.....	49
<i>Қолданылған әдебиеттер:</i>	51
1.4. ФДТ-ның негізгі компоненттері.....	55
1.4.1. Фотосенсибилизаторлар.....	55
1.4.2. Сәулелену.....	63
1.4.3. Оттегі: АОФ-ны басқару тәсілдері.....	70



<i>Қолданылған әдебиеттер:</i>	72
1.5. ФДТ-ның әсерлері.....	74
1.5.1. Цитотоксикалық әсері.....	74
1.5.2. Тамырға әсер ету механизмі.....	76
1.5.3. Иммундық механизм.....	77
1.6. ФДТ кезеңдері.....	79
1.6.1. Фотосенсибилизаторды енгізу.....	81
<i>Қолданылған әдебиеттер:</i>	83
1.6.2. Жатыр мойны дисплазиясын флуоресцентті диагностикалау.....	86
1.6.3. Фотоактивация.....	88
1.6.4. Тіндердің ФДТ-ға реакциясы.....	90
<i>Қолданылған әдебиеттер:</i>	93
1.7. Гинекологиядағы ФДТ мүмкіндіктері.....	94
1.7.1. Гинекологиядағы ФДТ жүргізуге көрсетілімдер...	94
1.7.2. Гинекологиядағы ФДТ жүргізуге қарсы көрсетілімдер:.....	95
1.7.3. ФДТ-дан кейінгі тағайындаулар.....	96
<i>Қолданылған әдебиеттер:</i>	98
1.8. Жатыр мойны дисплазиясының дамуындағы генетикалық факторлардың рөлі	100
<i>Қолданылған әдебиеттер:</i>	112



2.	Жатыр мойны патологиясын емдеу.....	113
2.1.	Жатыр мойнына ФДТ жүргізу хаттамасы.....	115
2.1.1.	Жатыр мойнының жеңіл дисплазиясын емдеу (толық клиникалық кейстер).....	119
2.1.2.	Жатыр мойнының ауыр дисплазиясын емдеу (толық клиникалық кейстер).....	130
2.2.	Сарпай ауруларын емдеу.....	138
	Сарпайға ФДТ жүргізу хаттамасы.....	142
	<i>Қолданылған әдебиеттер:</i>	146
3.	Қорытынды. ФДТ перспективалары.....	149
4.	«Фотодинамикалық терапия және флуоресцентті диагностика негіздері» оқу бағдарламасы.....	177
5.	Фотодинамиялық терапияның практикалық қолдану мысалдары.....	206
6.	Авторлық ұжым.....	209



ҚЫСҚАРТУЛАР ТІЗІМІ

ААЭ	Ацетоак эпителий
АОТ (АОФ)	Активті оттегі түрлері
АО	Асқазан обыры
АТФ	Аденозинтрифосфат
ГОІҚІРҚ	Гипертермиялық интраабдоминальды химиотерапия
ДДҰ	Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымы
5-АЛҚ	Аминолевулин қышқылы
ЖМО	Жыныс мүшелерінің обыры
ЖФДТ	Жүйелі фотодинамикалық терапия
ЖОД	Жалпы ошақты доза
ЖШС	Жабық шаруашылық серіктестігі
ҚІ	Қатерлі ісіктер
ҚҮБИЕҚІ	Қуықтың үстіңгі немесе бұлшықетке инвазивті емес қатерлі ісігі
ОІФДТ	Операция ішілік фотодинамикалық терапия
ӨО	Өңеш обыры
ОІСТ	Операция ішілік сәулелік терапия
ПТР	Полимеразды тізбекті реакция
ПП ІХ	Протопорфирин ІХ
ТУР	Трансуретральды резекция
ТИЛТ	Төмен интенсивті лазерлік терапия
ТБЖҚІ	Терінің базальды жасушалы қатерлі ісігі
ФДТ	Фотодинамикалық терапия
ФС	Фотосенсибилизатор
ФД	Флюоресцентті диагностика
НРV	Адам папиллома вирусы



АЛҒЫ СӨЗ

Қазіргі әлем планета тұрғындарының саны қарқынды өсуімен қатар, ғылымның, техниканың, өнеркәсіптің, білімнің барлық салаларының қарқынды дамуы мен өмір сүру сапасының жақсаруымен ғана емес, сонымен қатар жыл сайын миллиондаған адамның өмірін қиятын алуан түрлі аурулар санының өсуімен де ерекшеленеді. Дүние жүзіндегі халық санын табиғаттың өзі реттеп отырған секілді.

Қазіргі уақытта ең жаман аурулардың бірі – қатерлі ісіктер (ҚІ). Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының (ДДҰ) мәліметі бойынша, 2035 жылға қарай дүние жүзінде онкологиялық аурулардың жыл сайын тіркелетін жаңа жағдайларының саны 25 миллионнан асатын болады, ал 12 миллионнан астам адам қайтыс болады. Демек, қатерлі ісік ауруын ерте диагностикалау және тиімді емдеу мәселесі бүгінгі күнге дейін ең өзекті мәселелердің бірі болып қала береді!

Қатерлі ісікпен ауыратын адамдар санының артуы тиімді және ұтымды терапияның жаңа құралдарын іздеуге алып келеді. Бұл мәселені шешу үшін медицинаға көмекке физика, химия және табиғаттың өзі келеді.

Тарихтың негізін білмейінше, алға жылжу мүмкін емес. Жаңа технологиялардың дамуымен және білім көлемінің ұлғаюымен әртүрлі ауруларды диагностикалау және емдеу мүмкіндіктерін кеңейтуге, сол арқылы миллиондаған адамдардың өмірін сақтауға мүмкіндік беретін медицинаға білімнің басқа салаларынан көптеген жаңалықтар, ашылулар келді.

Қатерлі ісіктерді емдеудің ең жаңа, бірақ ұмытылған әдістерінің бірі – фотодинамикалық терапия (ФДТ). Әдістің негізінде активті оттегі түрлерінің (АОТ) түзілуімен белгілі бір толқын ұзындығының жарығымен белсендірілген арнайы затты – фотосенсибилизаторды (ФС) пайдалану жатыр.

Дәрілік заттардың әртүрлі түрлерінің фотохимиялық қасиеттеріне негізделген емдеу әдістерінің даму тарихы біздің дәуірімізге дейінгі кезеңнен басталады. Ежелгі дереккөздерге сәйкес, 6 мың жыл бұрын Ежелгі Египетте өсімдіктерді жарыққа сезімтал дәрілер ретінде және оларды белсендіру ретінде күн сәулесін пайдаланды, нәтижесінде олар тіндерде қажетті реакцияға қол жеткізді.

Дегенмен, ФДТ әдісін қолдану ХХ ғасырдың басында, дәрігерлер Tarpeiner мен Jodblauer алғаш рет тері қатерлі ісігіне ФДТ жасаған кезде ғана танылды.

1960 жылы лазерлердің және 1962 жылы жарықдиодты шамдардың сәулелену көздері ретінде пайда болуы ФДТ дамуына айтарлықтай үлес қосты. Осы фотоактивация көздерінің селективті қасиеттері ФДТ тиімділігін айтарлықтай арттырды. Бірақ көптеген елдердің ғалымдары, химиктері мен биологтары әлі де мінсіз фотосенсибилизаторды жасау үшін күресуде.

Соңғы жылдары ФДТ әдісі өзінің тиімділігі мен минималды инвазивтілігіне байланысты гинекология саласындағы мамандардың назарын көбірек аударуда. HPV-ассоциацияланған жатыр мойнының, қынаптың және сарпайдың патологиялары бар әйелдер санының тұрақты өсуі, сондай-ақ осы аурулардың жасару тенденциясы, ағзаны сақтайтын емдеу әдістерін іздестіруге түрткі болады, ФДТ әдісі де сондай әдістердің қатарына кіреді. Сонымен қатар, бұл атиптік жасушаларды жоюға ғана емес, сонымен қатар адам папиллома вирусын жергілікті жоюға бағытталған жалғыз әдіс.

Бұл монография флуоресцентті диагностика мен фотодинамикалық терапияны қолдана отырып, гинекологиядағы онкологиялық және ісік алды ауруларды диагностикалау мен емдеудің тиімділігін арттыратын инновациялық технологияны дамытудың нәтижелерін ұсынады.

Ең алдымен, жатыр мойны обырының (ЖМО) алдын алу мақсатын көздей отырып, фондық және ісік алды ауруларды емдеу түбегейлі болуы керек, бірақ сонымен бірге жатыр мойнының анатомиялық және функционалды тұтастығын сақтауы керек, бұл репродуктивті жүйенің жағдайын айтарлықтай анықтай алады.

Бұл монографияда ФДТ негізгі принциптері, осы саладағы ғылыми жетістіктер көрсетіліп, гинекологияда ФДТ қолдану бойынша практикалық ұсыныстар берілген. Авторлар ұжымы осы монографияда әдістің теориялық аспектілерін де, оның тиімділігін көрсете отырып, клиникалық қолдану нәтижелерін де жинақтауға ұмтылды. Осы басылымды жазу барысында біз болжамдық немесе терапевтік маркерлер ретінде қызмет ете алатын иммунологиялық және молекулалық ассоциацияларды анықтауға бағытталған, сонымен қатар емдеуде ФДТ қолданудың патогенетикалық негіздемесін беруге бағытталған жатыр мойнының, қынаптың және сарпайдың НРV-ассоциирленген онкопатологиясындағы өз зерттеулеріміздің нәтижелерін қолдандық. Біз материалды белгілі бір саладағы мамандарға ғана емес, сонымен қатар осы саладағы білімі мен тәжірибелік дағдыларын кеңейтуді қалайтын медицина мамандарының кең тобына қолжетімді етуге ұмтылдық.

Гинекологиядағы онкологиялық және ісік алды ауруларды емдеудегі тәсілдің маңыздылығын тереңірек түсінуді қалай отырып, біз бұл монография ФДТ дамыту үшін пайдалы болады және клиникалық тәжірибеде науқастарды емдеу сапасын арттырады деп үміттенеміз.

Бұл жобада мамандардың үлкен тобы жұмыс істеді – онкологтар, гинекологтар, биологтар, генетиктер, физиктер, химиктер және т.б. Біз осы кітапты шығаруда тек Қазақстан Республикасында ғана емес, сонымен бірге бүкіл әлемде флуоресцентті диагностика мен

фотодинамикалық терапияның дамуына жан-жақты үлес қосқан барлық әріптестер мен зерттеушілерге шын жүректен алғысымызды білдіреміз.

Қолдау көрсетіп, шексіз шыдамдылық, махаббат пен түсіністік танытқан отбасымыз бен жақындарымызға арнаймыз. Мұның барлығы махаббат үшін және ғылым үшін.

*Насрулла Абдуллаевич Шаназаров,
Татьяна Георгиевна Гришачева,
Сергей Викторович Зинченко.*

1. ФДТ ТЕОРИЯЛЫҚ АСПЕКТИЛЕРІ

*“Күн өзінің нұрлы сәулесімен өмір береді”
(Эфестегі Диана құдайдың храмындағы жазу)*

1.1. ФДТ-ның тарихи жолы

Науқасқа жарықпен әсер етіп емдеу әдісі – фототерапия өте ұзақ уақыт бойы қолданылып келеді. Гиппократ – күн сәулесімен емдеуді ұсынған алғашқы емшілердің бірі. Ежелгі Греция мен Ежелгі Римде емдік және профилактикалық мақсатта үйлердің шатырларына соляррийлер орнатылды. Сонау орта ғасырларда күн сәулесімен емдеу Еуропада әлі танымал болмаған кезде Әбу Әли ибн Сина (Авиценна) бұл әдісті кеңінен насихаттады. Авиценна таңғы жарық тағамды қорытуға көмектеседі, қызыл түс қан ағымын жылдамдатады, ақ және көк оны салқындатады, ал сары түс бұлшықет ауыруы мен қабынуын басады деп сенді (Graham бойынша келтірілді, 2004 ж.). Фотомедициналық процедуралар біздің дәуірімізге дейінгі 1550 жылы Эбер папирусында және «Atharva Veda» киелі үнді кітабында сипатталған (1-2-сурет).



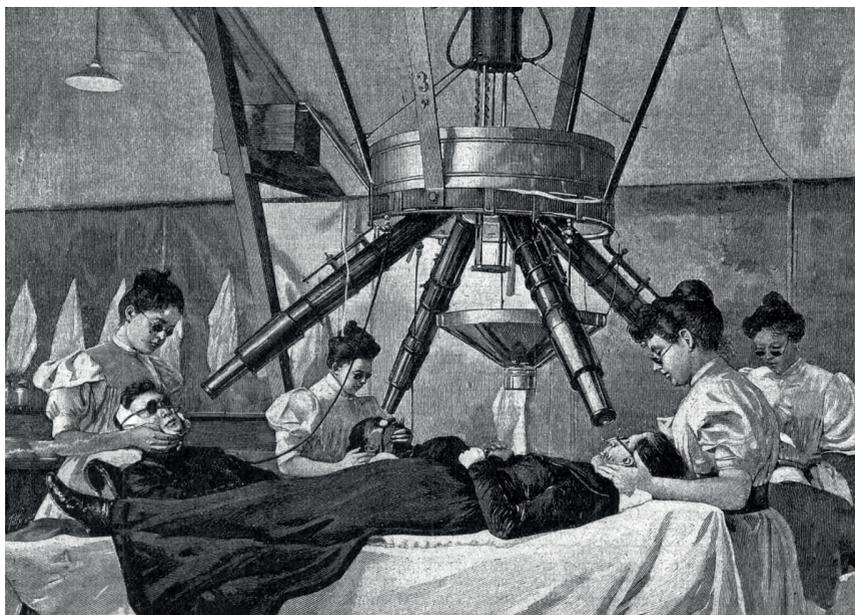
1 сурет. Эбер папирусы



2 сурет. «Atharva Veda» киелі үнді кітабы

Демек, сол кездің өзінде биологиялық объектілерге жарықтың селективті әсер етуінің алғы шарттары пайда болды. Бірақ жарық жайлы түсініктер әлі тұжырымдалмаған болатын. 1774 жылы француз дәрігері Фор аяқтың ашық жарасын емдеу үшін күн сәулесін қолдануды ұсынды. 1876 жылы Август Джеймс Плисонтон әртүрлі созылмалы ауруларды емдеу үшін көк жарықты қолдану әдістерін сипаттайтын «Көк және күн сәулесі» кітабын шығарады. (Pleasanton, 1876). Сол кезде Э.Баббиттің «Жарық және түс принциптері» кітабы жарық көрді, ол линза мен күн сәулесінің көмегімен ісіктерді қалай жоюға болатынын сипаттайды, ол сонымен қатар көк түсті жарықтың қабынуға қарсы әсері бар екенін атап өтті (Babbitt, 1878).

Фототерапияның дамуына үлкен үлес қосқан дат физиотерапевті Нильс Рибберг Финсен 1896 жылы Копенгагенде жарық терапиясы институтын құрып, онда табиғи және жасанды ультракүлгін (УК) сәулелерді қолдану арқылы фототерапияның ғылыми негізін жасады. Оның доғалы көмір шамдармен және арнайы сүзгілермен жүргізген тәжірибелері туберкулез бактериялары тудыратын тері зақымдануын емдеуде өте тиімді болған ультракүлгін сәулеленудің ауқымын анықтауға әкелді. (Møller et al. бойынша келтірілді, 2005).



3 сурет. Копенгагендегі жарық терапиясы институтында Финсен шамымен емдеу. Жылуды кетіру үшін доғалы көмір жарығы су бағанынан өткізілді. Кварцтық оптиканы қолдану ультракүлгін сәулесінің қанық ағынын қамтамасыз етті (Тилли Э., 1901)

1903 жылы Н.Р.Финсенге физиология және медицина саласындағы «медицина ғылымында кең жаңа көкжиектер ашқан концентрацияланған жарық сәулесін қолдану арқылы ауруларды, әсіресе қызыл жегіні емдеудегі еңбегін тануда» Нобель сыйлығы берілді (Finsen, 1903; Пильнов, 1904).

1899 жылы Әскери-медициналық академияда (Санкт-Петербург, Ресей империясы) жарық терапиясы бөлімі ашылып, онда Данияға сапары кезінде императрица Мария Федоровнаға сыйлық ретінде тарту етілген Финсен шамы орнатылды. Проф. Н.А.Вельяминова

жетекшілігімен аталмыш бөлімде ғылыми зерттеулер жүргізілді, нәтижесінде көк-күлгін сәуленің бактерицидтік әсері дәлелденді. Зерттеу нәтижелері «Русский доктор», «Хирургиялық архив» журналдарында жарияланды (Пономаренко бойынша келтірілді, 2010).

Фотосенсибилизацияның әсерін алғаш рет 1900 жылы О.Рааб сипаттады, ол алдын ала бояғыштармен (акридин, эозин) инкубациялаудан кейін парамецияларға күн сәулесінің әсерінен жасушалардың өлімі болатынын көрсетті (Urbach бойынша келтірілді, 1976 ж.). 1902 жылы Leboux-Lebards бақылауымен, бірдей жағдайларда парамецийдің өлуі жабық Петри табақшаларына қарағанда ашық Петри табақшаларында тезірек болатынын байқады және оттегінің болуы фототоксикалық әсерді жүзеге асырудың негізгі шарты болуы керек деп ұсынды (Akroyd et al. бойынша келтірілді, 2001). Бұл әсер кейінірек «фотодинамикалық әсер» деп аталатын (Tarrpeiner және et al. бойынша келтірілді, 1904), іргелі фотобиологиялық үрдісті білдірді.

Фотодиагностика мен фототерапияның одан әрі дамуына физик Р.Вудтың зерттеулері үлкен әсер етті, ол 1903 жылы кейін өзінің атымен Вуд шамы деп аталған сынап шамының негізінде УК сәулелену көзін ұсынды (Wood, 1919). Содан бері бүгінгі күнге дейін сынап-кварц шамы тері ауруларын диагностикалау және емдеу үшін қолданылады (Genina, 2012).

1908 жылы W. H. Hausmann жануарлардың қанынан алынған гематопорфириннің фототоксикалық әсерін алғаш рет парамециямен тәжірибеде қолдана отырып сипаттады. F. Meyer-Betz оның адам ағзасына әсерін өзінің басынан кешірді. 1912 жылы қазанда ол 0,2 г гемопорфиринді көктамыр ішіне енгізіп, күн сәулесінің сезімталдығын ісіну және гиперпигментация түрінде көрсетті.

1960 жылы қатерлі ісікпен ауыратын науқастарды емдеу үшін қолданылған гемопорфирин негізінде оның туындысы

жасалды - hematoporphyrin derivative (HpD), (Lipson et al., 1967, Dougherty et al., 1978; 1980). Dougherty T. J. et al. еңбектерінде үлкен клиникалық материал негізінде көрсетілген әртүрлі ісіктерді емдеудегі фотодинамикалық терапия әдісінің жоғары тиімділігі бүкіл әлем зерттеушілерінің қызығушылығын тудырды және бұл әдісті клиникалық тәжірибеде кеңінен қолданудың бастамасы болды.

ФДТ әдісі даму тарихындағы маңызды идеялардың бірі организмге эндогендік фотосенсибилизатор протопорфирин IX (ПП IX) - 5-аминолевулин қышқылының (5-АЛҚ) прекурсорын жергілікті енгізу болды. 1990 жылы Кеннеди мен Потье клиникалық жағдайда 5-АЛҚ негізіндегі ФДТ қолдануды бастады, содан бері препарат тез дамып келеді және осы ФС жүргізілген зерттеулердің санына негізделген ең көп қолданылатын дәрі болып табылады.

Ресейде ФДТ әдісін клиникалық жұмысқа енгізу 1992 жылы басталды (Странадоко, 2015 ж. бойынша келтірілді). Оған дейін отандық ФС жасау жолында әртүрлі зерттеулер жүргізілген болатын. Көптеген ғалымдар ФДТ өткізу үшін отандық препараттарды жасауға және оларды клиникалық тәжірибеге енгізуге үлкен үлес қосты (Койфман және т.б., 1985; Красновский кіші және т.б., 1988; Миронов, 1990; Якубовская және т.б., 1998; Решетников және т.б., 1999; Грин және т.б., 2013).

Қазіргі уақытта фотосенсибилизаторлар ретінде бірқатар бояғыштар қолданылады: 5-АЛҚ (Еуропа елдері және АҚШ); Photofrin® (АҚШ, Канада); Foscan® (Германия); NiPorfin® (Қытай); Photolon® (Беларусь); Радахлорин® («Рада-Фарма» ЖШС, Ресей); Фотодитазин® («Вета-Гранд» ЖШС, Ресей); Photoran-E6® («Ранфама» ЖШС, Ресей) және т.б. Жануарларға жасалған эксперименттерде одан да көп фотосенсибилизаторлар сыналады.

ФС фотоактивациясы үшін шамдар (ксенон, галоген немесе сынап шамдары), жарықдиодты матрицалар және лазерлік сәулелену көздері қолданылады. Лазерлік

емес жарық көздерінің негізгі кемшіліктеріне: тұрақсыз жұмысы, қондырғылардың айтарлықтай көлемі және салмағы, сондай-ақ оларды тек сыртқы орналастыруда пайдалануында шектеуді қамтиды. Бұл проблемалар клиникалық онкологияда мұндай жарық көздерін кеңінен қолдануды айтарлықтай шектеді. Лазерлік көздер патологиялық аймақтарды дәлірек нысанаға алуға және қоршаған сау тіндерге әсер етуді азайтуға мүмкіндік беретін шоғырланған және бағытталған жарықты қамтамасыз етеді. Сонымен қатар, жұқа оптикалық талшықтар арқылы тек лазерлік сәулеленуді жіберуге болады, бұл оларды эндоскопиялық жағдайларда фотоактивациялау үшін пайдалануға мүмкіндік береді. Сәулелену көздеріне қойылатын негізгі талаптар – сәуле шығару спектрі қолданылатын ФС жұтылу спектріне сәйкес келуі; фотоактивацияға қажетті қуат тығыздығына сәйкес келеді және гипертермиялық реакция тудырмайды. Нысанаға сәулеленуді жеткізу құралдары да аса маңызды. Осы мақсатта әртүрлі кварцты қондырмалар мен оптикалық талшықтар қолданылады.

Егер бұрын ФДТ әдісі негізінен тері ісіктерін емдеу үшін қолданылса, бүгінгі күні ФДТ ішкі органдардың қатерлі ісіктерін емдеуде Ресейде де, шетелде де медицинаның тәуелсіз және қарқынды дамып келе жатқан бағыты болып табылады. Жыл сайын ФДТ Конгресі медицинаның әртүрлі салаларындағы өзекті мәселелерді шешу үшін Ресейдің түкпір-түкпірінен, жақын шет елдерден және Еуропадан мамандарды жинайды.

Гинекологияда НpD қолдану туралы алғашқы басылымдардың бірі 1984 жылдан басталады (Rettenmaier MA, 1984). Сонымен қатар, зерттеуді бірнеше клиникалық дәрігерлер тобы бастайды. Medline деректер базасына сәйкес 1984-2002 жылдар аралығындағы 33-ке жуық клиникалық зерттеулер тіркелген (Lele SB, 1989; Corti L, 1996; Koren H, 1996; Muroya T, 1996; Keefe KA, 2002). Одан

кейінгі жылдары әртүрлі препараттармен фотодинамикалық әсер ету режимдерін оңтайландыру және салыстырмалы зерттеулер жүргізу әрекеттері жасалды. Бүгінгі күні жатыр мойны патологиясын емдеудегі ФДТ тиімділігін зерттеу нәтижелерін ұсынатын 2000-нан астам жарияланымдар бар (Unanyan A, 2021; Shanazarov NA, 2024). Емнің тиімділігін арттыру үшін ФС және фотоактивацияның оңтайлы дозасының арақатынасы, дәрі-жарық аралығының ұзақтығы, ФС енгізу әдістері және жатыр мойны каналына, жатыр денесіне жарық беру әдістері және т.б. зерттелді.

Бүгінгі күні жатыр мойнының, қынаптың және сарпайдың ісік алды ауруларына қарсы тиімді емдеу хаттамасы ретінде қолданылатын нақты түсінік бар [41-45]. Кітапты жаза отырып, біз оқырманға гинекологиядағы HPV-ассоциацияланған ауруларды емдеуде ФДТ қолдану туралы заманауи ақпаратты беру, әдістің материалдық-техникалық бөлігін көрсету, емдеу хаттамасын егжей-тегжейлі талдауды және ықтимал асқынуларды алдын алуды негізгі міндет етіп қойдық.

Қазақстанда фотодинамикалық терапия 2000 жылдан бастап қолданылады. Осылайша, «Қабак ісіктерінің фотодинамикалық терапиясы үшін фотосенсибилизатор ретінде малахиттүстес жасыл» диссертациялық жұмысының аясында Нигматуллина В.Р. Қазақ көз аурулары ғылыми-зерттеу институтының базасында жаңа фотосенсибилизатордың тиімділігі бағаланды, су ерітіндісі мен жасыл малахиттің жақпа формасын қолдану арқылы фотодинамикалық әсерден кейін ісік тінінің құрылымдық және функционалдық өзгерістері зерттелді. Есімова А., ҚР ҒА химиктерімен бірлесіп, жасқа байланысты макулярлы дистрофияда ФДТ үшін қолданылатын отандық фотосенсибилизаторды жасаумен айналысты. Астанадағы Ұлттық онкология және трансплантология ғылыми орталығында ғылыми зерттеу аясында 2013 жылдың маусым айында өкпенің орталық қатерлі ісігі бар науқастарда бірнеше ФДТ сеанстары өткізілді.

Шеберлік сыныбын Челябині облыстық клиникалық онкологиялық диспансерінің фотодинамикалық терапия орталығының меңгерушісі, медицина ғылымдарының докторы Гюлов Х.Я. жүргізді. Шеберлік сыныбы барысында дәстүрлі химиотерапия фонында өкпенің орталық ісігінің үдемелі түрі бойынша күрделі науқастарға фотодинамикалық терапия жүргізілді. Операция барысында ФДТ-ның бірегей мүмкіндіктері, оны пайдаланудың қарапайымдылығы және тамаша жедел нәтижелер көрсетілді.

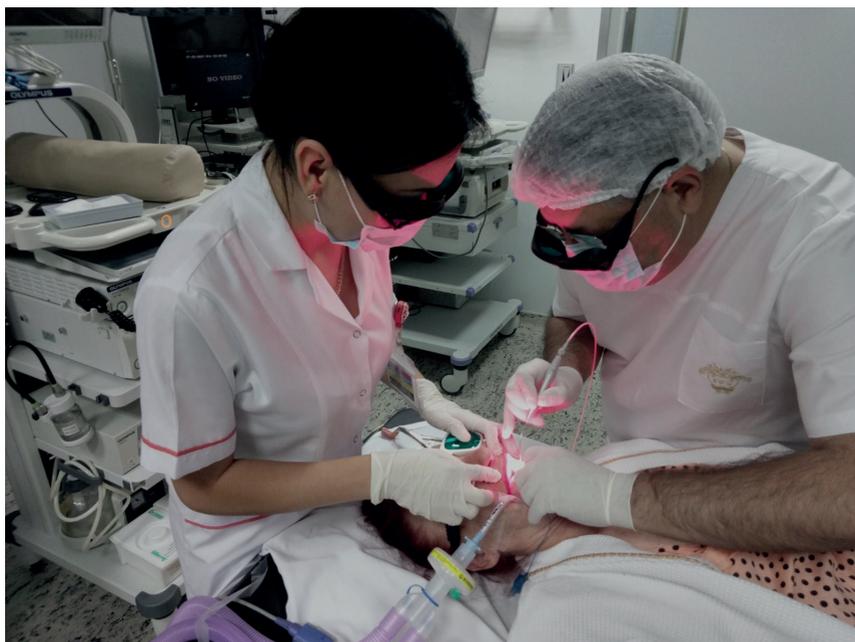
Осындай қиын, бір қарағанда үмітсіз болып көрінетін жағдайларда ФДТ нәтижелерінен шабыттанған бір топ мамандар осы әдістемені Қазақстанда енгізу жолдарын белсенді түрде зерттеп, іздей бастады. Бірінші нәтиже 2016ж Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің Денсаулық сақтауды дамыту республикалық орталығы бекіткен «Сыртқы локализациялар мен қуыс мүшелерінің қатерлі ісіктерінің флуоресцентті диагностикасы және фотодинамикалық терапиясы» клиникалық хаттамаларын әзірлеу болып есептелді.

2016 жылдың қараша айында Қазақстан Республикасы Президенті Іс басқармасы Медициналық орталығының ауруханасында Қазақстанда алғаш рет фотодинамикалық терапия орталығы ұйымдастырылды. Қатерлі ісік пен қатерсіз ісіктердің әртүрлі локализациясы үшін ФДТ белсенді түрде тәжірибеге енгізу жүзеге асырыла бастады.

2017 жылы «Денсаулық сақтаудағы инновациялар» II форумы аясында халықаралық қатысумен «Онкологиядағы инновациялық технологиялар – фотодинамикалық терапия» конференция өтті, ол фотодинамикалық терапия мен флуоресцентті диагностиканы қолдану нәтижелері бойынша тәжірибе алмасу үшін практикалық алаң болды.

Бұл әдістің таралуы мен қолданылуына оның аз инвазивтілігі, экономикалық орындылығы, қауіпсіздігі және келешегі негіз болды. ФДТ әдісін тарату оның

тиімділігін одан әрі зерттеуді, көп орталықты клиникалық және эксперименттік зерттеулерге негізделген ғылыми тұжырымдалған дәлелдемелік базаны құруды талап етеді және сонымен қатар бұл әртүрлі мамандықтар өкілдерінің бірлескен жұмысы болуы керек, осыған байланысты бұл өзекті мәселені негізге ала отырып, осы монографияны жазу басты мақсат болып табылады.



4 сурет. 2018 жылы алғаш рет Қазақстан Республикасы Президенті Іс басқармасы Медициналық орталығының ауруханасында тіл ісігіне фотодинамикалық терапия жүргізілді (операцияны проф. Шаназаров Н.А. жасады).

ФД және ФДТ қолдану нәтижелері 100-ден астам медициналық басылымдарда, оның ішінде нөлдік емес импакт-факторы бар шетелдік басылымда жарияланды, 4 патент және 9 авторлық куәлік алынды (2-қосымша),

клиникалық тәжірибеге 10-нан астам технологиялар енгізілді, 6 оқу-әдістемелік құрал дайындалып, ұсыныстар жарияланды. Орталық материалдары негізінде «6D110100 – Медицина» мамандығы бойынша ғылым PhD докторы ғылыми дәрежесін алу үшін «Сүт безі қатерлі ісігі тері метастаздарының флуоресцентті диагностикасы және фотодинамикалық терапиясы», тақырыбында диссертация сәтті қорғалды, 7M10102-Медицина мамандығы бойынша «Жатыр мойны дисплазиясында қолданылатын флуоресцентті диагностика» академиялық магистр дәрежесін алуға арналған диссертация сәтті қорғалды.

Бір топ бастамашылар 2018 жылы Қазақстан фотодинамикалық қауымдастығын құрды.

Орталықтағы күнделікті жұмыстан басқа, ФДТ Қазақстанның барлық аймақтарына, сондай-ақ ТМД елдеріне белсенді түрде таратылады. Осылайша, Ресей Федерациясында, Тәжікстан мен Өзбекстанда лекциялар топтамасы мен шеберлік сабақтары өткізілді.



5 сурет. Фотодинамикалық терапия бойынша біліктілікті арттыру циклінің курсанттары. Қазан, 2019 ж.

Қазіргі уақытта фотодинамикалық терапия дамуын жалғастыруда және кең тәжірибеге белсенді түрде енгізілуде. ФДТ-ны Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі әзірлеп жатқан «2023-2025 жылдарға арналған қатерлі ісікпен күресудің кешенді жоспарына енгізу жоспарлануда, соған сәйкес ел тұрғындарына онкологиялық көмек көрсетуді одан әрі жетілдіру перспективалары белгіленеді, қалыптасады».

«Қазақстан Республикасы Президенті Іс басқармасы Медициналық орталығының ауруханасы Республика өңірлеріндегі күндері» аясында Ақтөбе, Шымкент, Өскемен, Алматы, Ақтау және т.б. қалаларында ФДТ бойынша оқу семинарлары өткізілді.

Фотодинамикалық терапияға қызығушылықтың артып келе жатқанының тағы бір дәлелі белсенді түрде жүзеге асырылып жатқан «Адам папилломавирусымен байланысты жатыр мойнының фондық және ісік алды ауруларын диагностикалау мен емдеудің тиімділігін арттыратын инновациялық технологияларды әзірлеу» ғылыми-техникалық бағдарламаны қаржыландыру болып табылады.

Осылайша, фотодинамикалық терапия алдағы жылдарда қатерлі ісік алды ауруларды да, қатерлі ісіктерді де емдеуде өзінің лайықты орнын алады.

1.2. Фотодинамикалық терапияның болашағы

ФДТ онкологияда өз орнын тез тапты және әртүрлі сатыдағы және локализациядағы қатерлі ісікпен ауыратын науқастарды, сондай-ақ бірқатар ісікті емес ауруларды емдеуде пайдалы болды.

ФДТ ісік алды ауруларды және бастапқы қатерлі ісіктерді емдеудің тәуелсіз және радикалды әдісі ретінде, сондай-ақ ісіктің резекциялануын жақсарту үшін неоадьювантты

режимде және рецидивсіз өмір сүруді жақсарту үшін адьювантты режимде қолданылуы мүмкін. Сондай-ақ, операция ішілік әдіс ретінде хирургиялық араласудан басқа, ісік алынғаннан кейін антибластикалық мақсатта дереу қолданылатын қосымша әдіс болуы мүмкін.

Флуоресцентті диагностика (ФД) ісік шекарасын анықтауға, жасырын ошақтарды табуға және күзетші лимфа түйіндерін бақылауға мүмкіндік береді. Ресей Федерациясында жылына орта есеппен 8,5 мыңға жуық ФДТ операциясы тәуелсіз әдіс ретінде де, аралас емдеу бөлігі ретінде де жасалады. ФДТ және ФД саласындағы ғылыми-зерттеу жұмыстары айтарлықтай өсті. Дегенмен ФДТ операторлар арасында процедура хаттамасының сақталуына қатысты сұрақтарды тудырады. ФДТ тиімділігі көп жағдайда емдеу алгоритмін сақтауға, ФС таралуын түсінуге және лазерлік сәулеленудің параметрлеріне байланысты. ФДТ жүргізу кезіндегі сұрақтар негізінен биологиялық құрылымдар, оның ішінде дене қуыстары болып табылатын геометриялық күрделі беттердегі дозиметрия есептерімен байланысты. Осындай мәселелерді шешу үшін сенсорлық элементтері бар, жоғары дәлдіктегі навигациялық аппараттық және бағдарламалық қамтамасыз етуі және жасанды интеллект технологияларының элементтері бар біртұтас медициналық жүйеде ФДТ жоспарлау мен жүргізуге арналған бірегей дозиметриялық есептеу бағдарламалық пакеті бар роботтық қондырғылар әзірленді. Мұның бәрі қатерлі ісіктерді емдеуде дербестендірілген тәсілді автоматтандыруға және енгізуге мүмкіндік береді.



6 Сурет. ООО “Медицинская робототехника” ФДТ өндірісі үшін шығарған бірінші ресейлік робот.

Роботтандыру ФДТ дәлдігін арттыруға мүмкіндік береді, лазерлік фотоактивация параметрлерін таңдаудағы оператор қателерін жояды, ФДТ кезінде дәрігердің жүктемесін азайтады және әдісті қайталанатын, сыналатын және жүйелі етеді.

Осылайша, ФДТ бүгінде тиімді, ал ертеңгі күні қатерлі ісіктерді және ісік емес ауруларды емдеудің заманауи, жоғары технологиялық әдісі болмақ, оның хирургиялық, сәулелік және химиотерапия сияқты дәстүрлі әдістермен салыстырғанда бірқатар артықшылықтары бар. Оның

жоғары селективтілігі, қайталанатындығы, диагностика мен емдеудің үйлесімі және амбулаториялық жағдайда процедураны орындау мүмкіндігі оны сапалы және тиімді емдеуге ұмтылатын көптеген пациенттер үшін тартымды етеді.

Қолданылған әдебиеттер:

1. Abrahamse H, Hamblin MR. New photosensitizers for photodynamic therapy. *Biochem J.* (2016) 473:347–64. doi: 10.1042/BJ20150942
2. Ackroyd, R. The history of photodetection and photodynamic therapy / Ackroyd R., Kelty C., Brown N., Reed M. // *Photochem. Photobiol.* — 2001, Nov. — Vol. 74, No. 5. — P. 656–669.
3. Allison RR, Sibata CH. Oncologic photodynamic therapy photosensitizers: a clinical review. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* (2010) 7:61–75. doi: 10.1016/j.pdpdt.2010.02.001
4. Babbitt, E. D. The principles of light and color / E. D. Babbitt, D. Edwin. — Babbitt & Co, 1878. DOI: 10.5479/sil.212066.39088000131623.
5. Corti L, Mazzarotto R, Belfontali S, De Luca C, Baiocchi C, Boso C, Calzavara F. Photodynamic therapy in gynaecological neoplastic diseases. *J Photochem Photobiol B.* 1996 Nov;36(2):193-7.
6. Dougherty, T. J. Photoradiation therapy for the treatment of malignant tumors / T. J. Dougherty, J. E. Kaufman, A. Goldfarb, K. R. Weishaupt, et al. // *Cancer Res.* — 1978. — Vol. 38, No. 8. — P. 2628–2635.
7. Dougherty, T. J. Photoradiation therapy of malignant tumors / T. J. Dougherty, R. E. Thoma, D. Boyle, K. R. Weishaupt. In: *Role of the laser : Laser in Photomedicine and Photobiology* [Ed.: Pratesi R., Sacchi C.]. — N.-Y.: Springer, 1980. — P. 67–75.
8. Graham, H. *Discover Colour therapy* / H. Graham. — USA, CA: Ulysses Press, 2004. — 1998 p.
9. Keefe KA, Tadir Y, Tromberg B, Berns M, Osann K, Hashad R, Monk BJ. Photodynamic therapy of high-grade cervical intraepithelial neoplasia with 5-aminolevulinic acid. *Lasers Surg Med.* 2002;31(4):289-93.
10. Kennedy JC, Pottier RH, Pross DC. Photodynamic therapy

- with endogenous protoporphyrin IX: basic principles and present clinical experience. *J Photochem Photobiol B.* (1990) 6:143–8. doi: 10.1016/1011-1344(90)85083-9
11. Koren H, Alth G. Photodynamic therapy in gynaecologic cancer. *J Photochem Photobiol B.* 1996 Nov;36(2):189-91.
 12. Lele SB, Piver MS, Mang TS, Dougherty TJ, Tomczak MJ. Photodynamic therapy in gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol.* 1989 Sep;34(3):350-2.
 13. Lipson, R. L. Hematoporphyrin derivative for detection and management of cancer / R. L. Lipson, E. J. Baldes, M. J. Gray // *Cancer.* —1967. — Vol. 20, No. 12 — P. 2255–2257.
 14. Møllerl, K. How Finsen's light cured lupus vulgaris / K. Møllerl, B. Kongshoj, A. P. Philipsen, et al. // *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* — 2005, Jun. — Vol. 21, No. 3. — P. 118–124.
 15. Muroya T, Suehiro Y, Umayahara K, Akiya T, Iwabuchi H, Sakunaga H, Sakamoto M, Sugishita T, Tenjin Y. [Photodynamic therapy (PDT) for early cervical cancer] *Gan To Kagaku Ryoho.* 1996 Jan;23(1):47-56.
 16. Niels Ryberg Finsen. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1903.—Access mode:<https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1903/summary/>.
 17. Pleasanton, A. The influence of the blue ray of the sunlight and of the blue color of the sky in developing animal and vegetable life; in arresting disease and in restoring health in acute and chronic disorders to human and domestic animals / A. Pleasanton, et al. — Philadelphia: Claxton, Remsen & Heffelfinger, 1876. — 185 p.
 18. Rettenmaier MA, Berman ML, DiSaia PJ, Burns RG, Berns MW. Photoradiation therapy of gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol.* 1984 Feb;17(2):200-6.
 19. Simões JCS, Sarpaki S, Papadimitroulas P, Therrien B, Loudos G. Conjugated photosensitizers for imaging and PDT in cancer research. *J Med Chem.* (2020) 63:14119–50. doi: 10.1021/acs.jmedchem.0c00047

20. Shanazarov NA, Zare A, Mussin NM, et al. Photodynamic therapy of cervical cancer: a scoping review on the efficacy of various molecules. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. 2024;15. doi:10.1177/20406223241233206
21. Unanyan A, Pivazyan L, Davydova J, et al. Efficacy of photodynamic therapy in women with HSIL, LSIL and early stage squamous cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2021; 36: 102530.
22. Urbach, F. Cutaneous photobiology: Past, present and future / F. Urbach, P. D. Forbes, R. E. Davies, D. Berger // *J. Investig. Dermatol.* — 1976. — Vol. 67, No. 1. — P. 209–224. DOI: 10.1111/P. 1523-1747.ep12513042.
23. Von Tappeiner, H. On the effect of photodynamic (fluorescent) substances on protozoa and enzymes / H. Von Tappeiner, A. Jodlbauer // *Deut. Arch. Klin. Med.* — 1904. — Vol. 80. — P. 427–487.
24. Wood, R. W. Secret communications concerning light rays / R. W. Wood // *J. Physiol.* — 1919. — 5e serie. — t IX.
25. Генина, Э. А. Методы биофотоники: фототерапия : Учебное пособие / Э. А. Генина. — Саратов : Новый ветер, 2012. — 119 с.
26. Грин, М. А. Новые фотосенсибилизаторы на основе бактериопурпуринимида и их фотоиндуцированная противоопухолевая активность / М. А. Грин, И. В. Пантюшенко, Е. А. Плотникова, А. Д. Плутинская, и др. // *Фотодинамическая терапия и фотодиагностика*. 2013. — Т. 2, № 3. — С. 33–34.
27. Койфман, О. И. Методы получения и модификации простейших синтетических порфиринов / О. И. Койфман, А. С. Семейкин, Б. Д. Березин. В кн. : *Порфирины: структура, свойства, синтез.* — М. : Наука, 1985. — С.205–238.
28. Красновский, А. А. Фотофизические параметры феофорбида а: фосфоресценция и генерация

- синглетного кислорода / А. А. Красновский мл., К. В. Неверов, С. Ю. Егоров, Б. Редер // Оптика и спектроскопия. — 1988. — Т. 64, № 4. — С. 790–795.
29. Миронов, А. Ф. Фотосенсибилизаторы на основе порфиринов и родственных соединений / А. Ф. Миронов // Итоги науки и техники. Совр. пробл. лаз. физ. — М.: ВИНТИ. — 1990. — Т. 3. — 224 с.
30. Пильнов, М. С. К вопросу о лечении волчанки (*lupus vulgaris*) концентрированным светом по способу R. Niels Finsen'a. Клинико-гистологическое исследование / М. С. Пильнов. — Казань, 1904. — 368 с.
31. Пономаренко, Г. Н. Лауреат Нобелевской премии физиотерапевт Нильс Финсен / Г. Н. Пономаренко // Вестник физиотерапевта. — 2010. — Т. 12, № 3. — С. 5–7.
32. Решетников, А. В. Водорастворимые тетрапиррольные фотосенсибилизаторы для фотодинамической терапии рака / А. В. Решетников, В. И. Швец, Г. В. Пономарев // Успехи химии порфиринов. — 1999. — СПб: НИИ Химии СПбГУ. — Т. 2. — Гл. 4. — С. 70–114.
33. Странадко, Е. Ф. Двадцатилетний опыт фотодинамической терапии рака кожи / Е. Ф. Странадко, М. В. Рябов // Лазерная медицина. — 2012. — Т. 16, вып. 2. — С. 19–25.
34. Странадко, Е. Ф. Новая лазерная технология в медицине — фотодинамическая терапия / Е. Ф. Странадко, М. В. Рябов // Анналы хирургии. — 2003. — № 2. — С. 16–20.
35. Странадко, Е. Ф. Основные механизмы фотодинамической терапии / Е. Ф. Странадко // Фотобиология и экспериментальная медицина. — 1999. — № 1. — С. 36–43.
36. Странадко, Е. Ф. Основные этапы развития фотодинамической терапии в России / Е. Ф. Странадко // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. — 2015. — № 1. — С. 3–10.
37. Странадко, Е. Ф. Фотодинамическое воздействие на

- патогенные микроорганизмы (Современное состояние проблемы антимикробной фотодинамической терапии) / Е. Ф. Странадко, И. Ю. Кулешов, Г. И. Караханов // Лазерная медицина. — 2010. — Т. 14, № 2. — С. 52-56.
38. Странадко, Е. Ф. Фотодинамическая терапия: наукометрическое исследование / Е. Ф. Странадко, В. Н. Каменская // Лазерная медицина. — 2013. — Т. 17, № 2. — С. 44-49.
39. Тилли Е. Журнал «Нива», № 18, 1901.
40. Улащик В.С. Физиотерапия. Универсальная медицинская энциклопедия / - Мн.: Книжный Дом, 2008.-640 с: ил.
41. Флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия в клинической онкологии / Под ред. В. И. Чиссова, Е. В. Филоненко. – М.: Изд. Триумф, 2012. – 270 с.
42. Фотодинамическая терапия в лечении предраковых заболеваний и раннего рака вульвы. А.М. Сдвижков, В.Л. Филинов, В.В. Соколов и др. Пособие для врачей. М.: ФГУ «МНИО И им. П.А.Герцена Росмедтехнологий» -2008-13 с
43. Фотодинамическая терапия. Фундаментальные и практические аспекты: учебное пособие для обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования. Гельфонд М. Л., Рогачев М. В. – СПб.: НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, 2018. – 148 с.
44. Фотодинамическая терапия. Цыб А.Ф. Каплан М. А. Романко Ю.С. Попучиев В.В. М.: ООО «Медицинское инфоационное агенство»: 2009. 192 с.
45. Фотодинамическая терапия: иммуномодулирующий метод в онкогинекологии. / Караулов А.В., Афанасьев М.С., Петрищев Н.Н., Гришачёва Т.Г., Несвижский Ю.В., [и др.], под ред. Караулов А. В., Афанасьев М.С., Петрищев Н.Н., 1-е изд., Москва: ООО «Контакт», 2020. 144 с.

1.3. Фотодинамикалық терапияның онкологиядағы мүмкіндіктері

Қатерлі ісік ауруларының саны тұрақты өсуде және қазіргі уақытта 20 миллионға жетеді, ал өлім көрсеткіші 10 миллионды құрайды. Қазіргі заманғы медицинада қол жеткізілген жетістіктерге қарамастан, онкология мәселесі шешілді деп санауға болмайды. Қатерлі ісіктерді емдеудің басқа әдістерімен қатар, бүгінгі күні онкологиядағы келешегі бар бағыттардың бірі – дербес нұсқа ретінде де, пациенттер үшін кешенді терапияда да қолдануға болатын ФДТ. ФДТ терапиялық тиімділікті айтарлықтай арттырады және өмір сүру сапасы мен ұзақтығын жақсартады.

2012 жылы базальды жасушалы, терінің жалпақ жасушалы обырын, Меркель карциномасын және дерматофибросаркомаларды емдеуге арналған NCCN хаттамаларына және 2014 жылы жергілікті дамыған өкпе обырын емдеуге арналған хаттамаларға ФДТ емдеу әдісі ретінде қосылды. Қатерлі ісікке арналған ФДТ-ны кеңінен қолдану мүмкіндіктері әр түрлі деректер базаларында және ғылыми электронды кітапханаларда ұсынылған жарияланымдармен расталады, онда жыл сайын ФДТ-ға арналған 200-ден астам жарияланымдар шығады. 2012 жылы Ресей Федерациясында ФДТ әдісі қатерлі ісіктердің бірқатар локализациясы бойынша жоғары технологиялық медициналық көмек тізіміне енгізілді (бауыр мен өт жолдарының біріншілік және метастатикалық ісігі, өкпенің және трахеяның ұсақ жасушалы емес қатерлі ісігі, қуықтың қатерлі ісігі, өңеш ісігі және т.б.). Қазіргі уақытта Scopus деректер базасында ФДТ және ФД-ге арналған 217 мыңнан астам жарияланым бар және 2000 жылдан бастап ФДТ-ге деген қызығушылық қарқынды өсе бастады. ФДТ-ге арналған басылымдардың динамикалық қисығы бұл әдіске қызығушылықтың артқанын көрсетеді. Айта кету керек, басылымдар саны бойынша жетекші орындарды

Қытай, АҚШ, Үндістан және т.б. мемлекеттер алуда. Бұл тізімде Ресей Федерациясы 11-ші орында, Қазақстан ФДТ қолданылатын әлемнің 160 елінің ішінде 66-шы орында. Ұсынылған сандар бүкіл әлемде фотодинамикалық терапияның танымалдылығын дәлелдейді.

1.3.1. Терінің базальды жасушалық қатерлі ісігі кезіндегі ФДТ

Терінің базальды жасушалы қатерлі ісігі (ТБЖҚІ) Еуропада, АҚШ-та және Австралияда жиі кездесетін тері ісігі болып табылады. Жаһандық бағалауларға сәйкес жыл сайын меланомалы емес тері ісігінің 2-3 миллион жаңа жағдайы анықталады. Сонымен қатар ТБЖҚІ тері ісігінің 75-80% құрайды. Статистикаға сәйкес, әйелдер мен ерлерде терінің БЖҚІ даму қаупі бірдей, ең жоғары ауру деңгейі 50 жастан асқан адамдарда кездеседі.

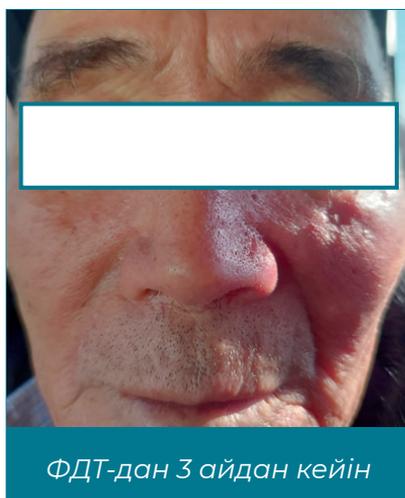
Қазақстан Республикасында жыл сайын өмірінде алғаш рет қатерлі тері ісіктері анықталған науқастардың саны үш мыңнан астам адамды құрайды. Қазақстан Республикасының ерлер тұрғындарының қатерлі ісік ауруларының құрылымында тері обыры 3-ші орында (10,1%), ал әйелдер арасында 2-ші орында (12,1%). Қазақстан Республикасы бойынша барлығы 21200 науқас тері жамылғысының қатерлі ісігі диагнозымен онкологтардың бақылауымен емделуде (сілтеме).

ТБЖҚІ терапиясында ісікке қарсы емдеудің әртүрлі түрлері мен әдістерінің кең ауқымы, соның ішінде: хирургиялық кесу, кюретаж және электрокоагуляция, криодеструкция, лазерлік хирургия, сәулелік терапия, дәрілік терапия (цитостатиктер, иммунотропты препараттар және т.б.) және олардың комбинациялары қолданылады. Классикалық емдеу әдісіне хирургиялық ем және сәулелік терапия жатады.

Ісіктерді жоюдың радикалдылығымен қатар терапияның тиімділігінің көрсеткіштері: функционалдық, косметикалық нәтижеге қол жеткізу және асқынулар индексін азайту.

Терінің қатерлі ісіктерін емдеудегі ФДТ тиімділігі 1970-ші жылдары Т.Догерти мен әріптестерінің порфирин туындыларын, 5-аминолевулин қышқылын және көрінетін жарық әсерін қолдану арқылы жүргізген зерттеулерінде расталды. 15 рандомизацияланған зерттеулердің нәтижелері PubMed дерекқорларында жарияланды, оның ішінде 2300-ден астам емделушіде 3500-ден астам ТБЖҚІ жағдайы болды. Авторлар ФДТ тиімді және қауіпсіз, асқыну қаупі төмен деген қорытындыға келді. А.Ф. Цыба атындағы Медициналық радиология ғылыми орталығында және М.Ф. Владимирский атындағы МОНИКА (Мәскеу аймақтық ғылыми-зерттеу клиникалық институтында) жүргізілген зерттеу бойынша, “Фотолон” фотосенсибилизаторымен тері ісігінің I сатысының (T1N0M0) 156 зақымдалуы бар 130 пациентте ФДТ қолданудың жедел және ұзақ мерзімді нәтижелері көрсетілді. Ісіктің алғашқы түрі бар науқастарда толық ісік регрессиясының жиілігі – 90,9%; қайталанатындарда 88,9% құрады. 3 айдан 76 айға дейінгі бақылау кезеңдерінде науқастардың 6,9%-ында жергілікті ісік қайталануы анықталды. Фотолонды енгізгеннен кейін 2-3 күн ішінде тікелей күн сәулесі түсуіне жол бермей, жарық режимін сақтаған емделушілерде фотоуыттылық көріністері байқалған жоқ.

ФДТ ТБЖҚІ емдеуде, ерте кезеңдердегі радикалды бағдарлама ретінде де (сурет...), сонымен қатар жергілікті бақылау әдісі ретінде де (сурет...) асқынған жағдайларда паллиативтік мақсатта қолданылуы мүмкін.



7 Сурет. М.72 жаста. Бет терісінің базальды жасушалық қатерлі ісігі. Көпцентрлік өсу. 1 ФДТ сеансы орындалды.

Фотосуреттерде ұсынылған клиникалық бақылаулар ФДТ мүмкіндігін «ыңғайсыз» жерлерде қатерлі ісіктерді түбегейлі емдеуде де, тері қатерлі ісігінің жайылған түрлерінде жергілікті бақылауға қол жеткізуге болатынын де көрсетеді. 2017 жылдан қазіргі уақытқа дейінгі кезеңде Қазақстанда тері ісігі диагнозы қойылған 237 науқасқа 263 ФДТ сеансы жүргізілді.



ФДТ-ға дейін



ФДТ-ның 3 курсы өткізілгеннен 6 айдан кейін

8 Сурет. Д. 74 жаста. Құлақ маңы аймағының базальды жасушалы тері ісігі. Сәулелік терапиядан кейінгі жағдай. Жалғасатын өсу. ФДТ-ның 3 курсынан кейінгі жағдайы

1.3.2. Өңеш ісіндегі ФДТ

Өңеш қатерлі ісігі бүкіл әлемде қатерлі ісік ауруының құрылымында 8-ші орында. Қазақстанда жыл сайын 1200-ге жуық өңеш қатерлі ісігі анықталады. 2018 жылы 1225 жағдай анықталды. Бұл көрсеткіштің өсімі жылына орта есеппен 3-4% құрайды. Өңеш обыры (ӨО) бар науқастардың бір жылдық өлім-жітім деңгейі 40% немесе одан жоғары сандарға жетеді. Соңғы жылдары өңеш обырын ерте кезеңде диагностикалау мен емдеудің жаңа әдістерінің пайда болуына қарамастан, аурудың III-IV сатысында өңеш обырына шалдыққан науқастарды анықтау деңгейі әлі де болса өте жоғары

деңгейде қалып отыр. Өңеш обырының қатерлі ісігінің маңызды көрсеткіші Қазақстанда да, Еуропа елдерінде де 10-15%-дан аспайтын 5 жылдық өмір сүру ұзақтығы деңгейінің төмендігі болып табылады.

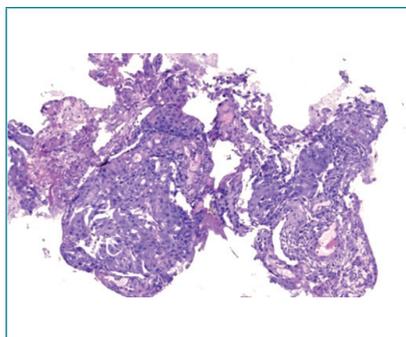
Өңеш қатерлі ісігінің негізгі клиникалық симптомдарының бірі дисфагия болып табылады, ол саңылау 50-70% тарылғанда пайда болады. Резекцияланатын өңеш обыры бар науқастарды емдеуде радикалды хирургия жалпы қабылданған стандарт болып табылады.

Дегенмен ауыр ілеспелі аурулардың болуына және жасына сай өзгерістерге байланысты радикалды операция жасай алмайтын науқастардың санаты бар. Сәулелік терапияның (СТ) хирургияға қарағанда бірнеше артықшылығы бар, соның ішінде кеңірек қолдану мүмкіндігі (көп пациенттер егде жаста және дұрыс тамақтана алмайды), эзофагэктомианы болдырмау мүмкіндігі және пациенттердің көпшілігі үшін дисфагияны айтарлықтай жеңілдету және ең бастысы жалпы мәні 60-70 Гр дейінгі жоғары жалпы ошақты дозаларға төзімді науқастарды толық емдеу мүмкіндігі. ӨО қолданылатын сәулелік терапия осы санаттағы пациенттерді емдеуде таңдау әдісі болып табылады, бірақ бұл жағдайда өңеш стенозының дамуымен аурудың қайталану ықтималдығы жоғары. Сонымен қатар, 60-70 Гр жалпы ошақты дозада (ЖОД) радикалды бағдарламаға сәйкес сәулелендіруден кейін СТ-ны қайталау курсы мүмкін болмайды. Өңештің стеноздық және үстіңгі ісігі бар науқастардың табиғи тамақтануын қалпына келтіруге және өмір сүру сапасын жақсартуға мүмкіндік беретін дисфагияны шешудің эндоскопиялық әдістерін өңдеу өзекті мәселе болып қала береді.

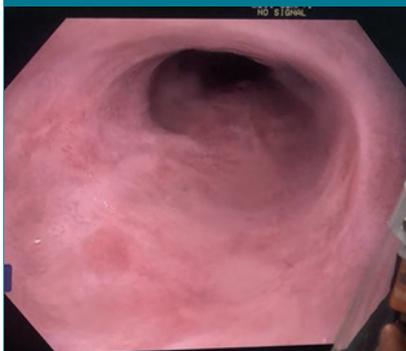
Қазіргі уақытта инвазивті эндоскопиялық технологиялар перспективасы ең көп технологиялар болып табылады, оларға: кеңейту, электролазерлік деструкциядан туындаған реканализация, аргон плазмасының коагуляциясы және стенттеу. Эндоскопиялық ФДТ қазіргі уақытта дамып келе жатқан әдістердің бірі болып саналады.



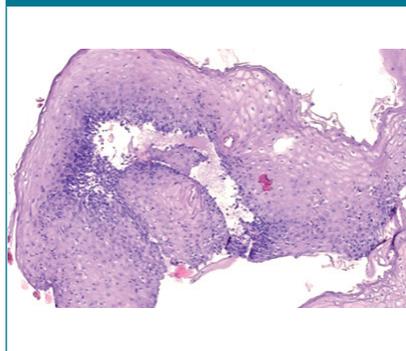
Фотодинамикалық терапияға дейінгі ортаңғы кеуде өңешінің ісігі, сәуір 2019 ж



Жалпақ жасушалы қабыршақтанатын карциноманың гистологиясы. 2019 жылдың сәуірі.



Үшінші ФДТ сеансынан кейін өңеш ісігінің регрессиясы, қыркүйек 2023 ж



Гистология. Қабыну инфильтрациясы бар грануляциялық тіннің фрагменті. Ісік жасушалары анықталмады. 2023 жылдың қыркүйек айы.

9 Сурет. Науқас А. 79 жаста. Өңеш ісігі T1N0M0 I сатысы. ФДТ 2 сеансынан кейін. Ісіктердің толық резорбциясы. Өңештің үстіңгі ісігі бар науқасты бақылау ұзақтығы емдеу аяқталғаннан кейін 59 айды құрады. 2024 жылдың наурызында қайталама тексеруде ол ремиссияда болды.

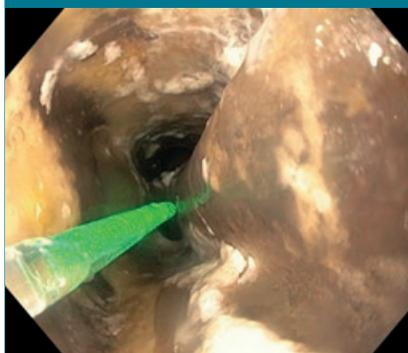
Бұл әдісті өңештің қатерлі ісігі үшін тәуелсіз әдіс ретінде де, емдеудің дәстүрлі әдістерімен (хирургиялық, сәулелік және химиотерапия) үйлесімде де қолдануға болады. Біріктірілген және аралас терапияның бұл нұсқалары онкологиялық науқастардың ең ауыр топтарын радикалды (сурет...) және паллиативтік (сурет...) емдеу нәтижелерін жақсартуға бағытталған. 2017 жылдан қазіргі уақытқа дейінгі кезеңде өңеш обыры диагнозы қойылған 57 науқасқа 80 ФДТ сеансы жүргізілді.



Стент орнатылған



ФДТ барысы



*ФДТ-дан 6 аптадан кейін
стент алынды*



*ФДТ-ның қайталамалы
сеансы*

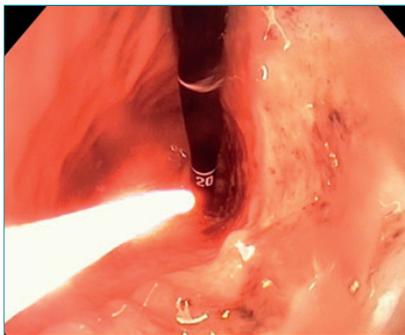
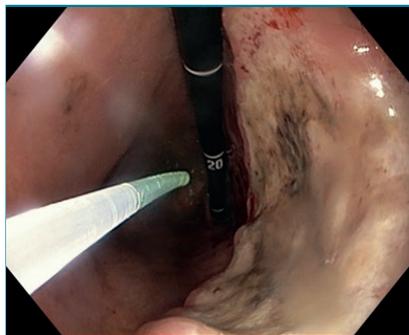
10 Сурет. 1942 жылы туған науқас Ж Дз: Өңештің С-г. T4N2M0. ФДТ-ның бір курсынан кейін. Түзілу массасының көлемінің төмендеуі және стенттің еркін қозғалуы байқалады. Стент алынып тасталды.

1.3.3 Асқазан обыры кезіндегі ФДТ

Әлемнің жоғары дамыған елдерінде асқазан қатерлі ісігімен сырқаттанушылықтың төмендеуіне қарамастан, бұл мәселе Қазақстан үшін өте өзекті болып қала береді. Біздің елімізде асқазан обыры (АО) онкологиялық аурулардың жалпы құрылымында үшінші, ал өлім-жітім құрылымында екінші орында тұр. Қазақстанда жыл сайын асқазанның қатерлі ісігімен ауыратын 3000-ға жуық науқастың бір жылдық өлім-жітім көрсеткіші 40%-ды құрайды және олардың 60%-да дерлік III-IV сатысында диагноз қойылады, бұл қанағаттанарлықсыз емдеу нәтижелерін алдын ала анықтайды. Көп жағдайда АО диагнозы ауыр ілеспе патологиясы бар 60 жастан асқан адамдарда қойылады, бірақ оларда радикалды хирургиялық ота жүргізу мүмкін емес. Бұл пациенттердің осы санаты үшін функционалды-аяғыш емдеудің жаңа әдістерін өңдеу қажеттілігін талап етеді. Соңғы онжылдықтарда асқазан обырын емдеудің жаңа әдістері әзірленуде, олардың бірі эндоскопиялық интралюминальды фотодинамикалық терапия болып табылады. 1998 жылдан 2000 жылға дейін шетелдік әдебиеттерде АО бар науқастарды емдеудегі ФДТ тиімділігінің 6 көп орталықты клиникалық зерттеулерінің нәтижелері (107 науқас) жарияланды. Өкінішке қарай, бүгінгі күні АО-да ФДТ тиімділігін объективті бағалау үшін рандомизацияланған клиникалық зерттеулер жүргізілген жоқ. Әртүрлі авторлардың пікірінше, ФДТ-дан кейін АО толық регрессиясы бастапқы ісіктің инвазия деңгейімен байланысты және 67-100% байқалады. Науқастардың

зерттелген топтарында өмір сүру ұзақтығы 3 жылдан 13 жылға дейін ауытқиды.

2016 жылдан 2023 жылға дейін Қазақстанда барлығы 36 науқас (17 ер және 19 әйел) емделді. Емдеу кезіндегі жасы 55-тен 93-ке дейін. Пациенттердің көпшілігі (n=23) 70 жастан асқандар болды. Науқастарды хирургиялық емдеуден бас тартудың себебі ауыр ілеспелі жүретін терапиялық патология және ісік процесінің жергілікті таралуы болды. 4 бақылауда біріншілік ісік асқазанның денесінде, 2-де – жүрек бөлігінде, 1 бақылауда – асқазанның антральды бөлігінде, 9 науқаста – асқазанның жалпы зақымдануы анықталды. Асқазанның қатерлі ісігі үшін ФДТ-ның жалпы 126 сеансы жасалды. Бірде-бір жағдайда емдеуге байланысты асқынулар болған жоқ. 1 ФДТ сеансынан кейін асқазан обыры 1 сатысы бар науқаста қайталанусыз бақылаудың максималды кезеңі 38 айды құрады.



10 Сурет. Асқазан обырындағы ФДТ үрдісі

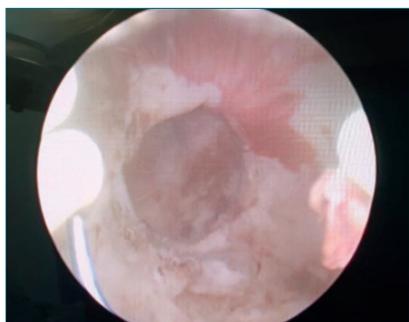
1.3.4 Қуықтың бұлшықетке инвазивті емес обырындағы ФДТ

Қуық обыры урологиялық онкологиядағы өзекті мәселе болып табылады, қуық асты безі обырынан кейін екінші орында тұр және аурушаңдық пен өлім-жітім деңгейінің жоғары болуымен қатар жүреді. Бүкіл әлемде жас бойынша стандартталған сырқаттанушылық ерлерде 100 000-нан 10-нан астам жағдайды және әйелдерде 2,5 жағдайды құрайды. Жыл сайын әлемде аурудың 220 мыңнан астам жаңа жағдайы анықталады. Қазақстанда жыл сайын ауруға ұшырағандар саны 800-ден асады. Қуықтың үстіңгі немесе бұлшықетке инвазивті емес қатерлі ісігі (ҚҰБИЕКІ) пациенттердің 70%-ында анықталады, бұл жиі қайталануымен және жиі инвазиялық қатерлі ісікке айналуымен сипатталады. ҚҰБИЕКІ қуық обырын емдеудегі негізгі проблема ісіктердің көп орталықты өсуі болып табылады. Қуық обыры ісігімен ауыратын науқастардың ең көп үлесі әдетте өнеркәсіптік өндірісі дамыған елдерде тұратын 50-65 жас аралығындағы ер адамдар болып табылады.

Қуық обыры ісігін емдеу процестің сатысымен анықталады. Негізгі емдеу әдістерінің тізіміне қуықтың трансуретральды резекциясы (ТУР) немесе цистэктомия түріндегі хирургиялық емдеу әдісі кіреді. Айта кету керек, трансуретральды резекция Та-Т1 ісігін толық жоюға әкелуі мүмкін, бірақ соңғысы көптеген жағдайларда қайталануы және кейде бұлшықет-инвазивті ісікке ұласуы мүмкін. Алғашқы 3 айда ТУР-дан кейін ісіктің қайталану ықтималдығының жоғарылығы ТУР-дың жеткіліксіздігін көрсетеді, ісіктің қайталануы ықтималдығы орташа есеппен 50% құрайды, ал рецидивтердің шамамен жартысы операциядан кейінгі бірінші жыл ішінде дамиды. Қуық обыры ісігінің асқынуының және қайталануының жоғары жиілігін ескерсек, науқастарды толық емдеу өте

қиын мәселе болып табылады. Осы себепті ТУР-дан кейін ісік процесінің қайталануын болдырмауға бағытталған шаралар маңызды. Адьювантты емдеудің негізгі бағыттары қуық ісігінің қайталану ықтималдығын орта есеппен 20%-ға азайтуға мүмкіндік беретін интравезикальды химиотерапия және иммунотерапия болып табылады. Қазіргі уақытта қуықтың бұлшықет-инвазивті емес обырының әртүрлі стандартты интравезикальды агенттермен, әсіресе БЦЖ-мен емдеу тиімсіз болған кезде адьювантты терапияның екінші желісі ретінде ФДТ қолданылуы белсенді түрде зерттелуде. XX ғасырдың 80 жылдарынан бастап ФДТ қуықтың үстіңгі ісігінің қайталануын емдеу және алдын алу үшін қолданылады. Интракавитарлы ФДТ-ның алғашқы сеанстарын J. Kelly мен M. Shell жүргізді, олар бұл емдеу әдісін қолдану мүмкіндігін және емдеу нәтижесінің ісік зақымдануының өлшемімен байланысын көрсетті.

2018-2022 жылдарға арналған ҚР ПІБ МО ауруханасы негізінде 7 науқасқа 15 ФДТ сеансы жүргізілді, оның ішінде екі науқас 3 сеанстан алды. Қуықтың биполярлы ТУР және қуықтың резекция аймағының ФДТ жасалды (сурет..).



ФДТ-ға дейінгі көрініс



ФДТ-дан кейінгі 1 жылдан соң көрініс

11 Сурет. Қуық обыры ісігінің ФДТ

ФДТ-ны қуықтың классикалық ТУР-мен біріктіріп қолдануының алғашқы нәтижелері бұл аурудың ерте кезеңдерінде жергілікті бақылауға және ауру кезінде әсіресе дәстүрлі емдеу әдістерінің мүмкіндіктерін тауысқан науқастарда жергілікті дамыған процесстерде айқын паллиативтік әсерге мүмкіндік беретін қуық обырын емдеудің тиімді, аз инвазивті әдісі болып табылады деп қорытынды жасауға мүмкіндік береді.

1.3.5 Сүт безі обырының тері метастаздарының ФДТ-сы

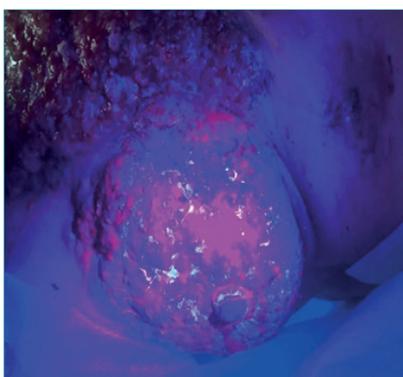
Жыл сайын әлемде 1,2 миллионға жуық, Ресей Федерациясында 52 мыңнан астам және Қазақстанда 4 мыңнан астам әйел ауыратын сүт безі қатерлі ісігі аурушаңдық пен науқастардың өлім-жітім деңгейінің жоғарылауымен мамандардың назарын аударуда. Сүт безі обырын емдеудің негізгі әдісі бүгінгі күнге дейін хирургия болып қала береді: хирургияны дамытудың заманауи тұжырымдамасына сәйкес сүт безіне жасалатын операциялардың көлемі мүшелерді барынша сақтауға, соның ішінде клиникалық теріс қолтық асты лимфа түйіндерін шектеулі алып тастауға дейін қысқарады. Сонымен қатар, сүт безі қатерлі ісігінен өмір сүрудің жоғарылауы және өлім-жітім деңгейінің төмендеуі жүйелі терапияны барабар қолданумен байланысты. Алайда сүт безі қатерлі ісігінің III-IV сатысы бар науқастардың үлесі әлі де жоғары, олардың үлесі 45% жетеді. Сонымен қатар 20% жағдайда науқастарда хирургиялық емдеуден кейін пайда болатын теріішілік метастаздардың дамуы байқалады.

Метастатикалық сүт безі обырын емдеу кезінде, әдетте, жүйелі терапия (химиотерапия, гормондық терапия) сәулелік терапиямен және метастатикалық ошақты кесумен бірге қолданылады. Дегенмен, бұл жағдайда зақымданудың

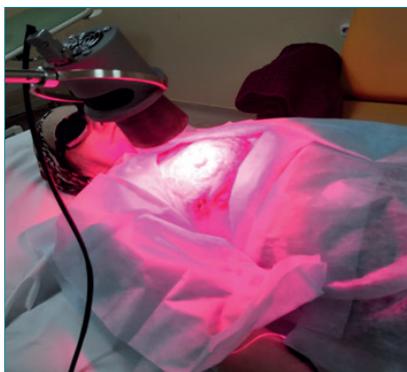
ауқымды таралуына және үрдістің ерекшелігіне байланысты хирургиялық емдеуді әр жағдайда өткізу мүмкін емес екенін атап кеткен жөн. Сонымен қатар, аралас емдеуден кейінгі науқастардың соматикалық жағдайы жиі оңтайлы хирургиялық араласуға мүмкіндік бермейді. Өз кезегінде, сүт безі қатерлі ісігінің метастаздарын сәулелі емдеумен мүмкіндіктері көп жағдайда метастаздың көп таралуымен шектеледі. Стандартты схемаларды қолдана отырып, сүт безі қатерлі ісігінің теріге метастаздарын емдеудің тиімділігі 22-27%-дан аспайды, ал ремиссия кезеңі, әдетте, тек 2-3 айды құрайды. Ремиссия кезеңін ұзарту көп курстық химиотерапияны қажет етеді. Сәулелік терапия мен химиотерапияның иммуносупрессивті әсері қайталанатын курстармен күшейеді. Сүт безі обырының тері метастаздарын емдеудің басқа әдістеріне электрохимиялық терапия, жергілікті химиотерапия (МИЛТЕКС), лазерлік жою, брахитерапия, гипертермия, криотерапия және т.б. жатады, бірақ олардың тиімділігі туралы ақпарат бүгінгі күні анық емес. Тиісінше, тері метастаздары бар сүт безі обыры бар науқастарды емдеу нәтижелеріне қанағаттанбау терапияның жаңа әдістерін іздеуді ынталандырады.



ФДТ-ға дейін



Флуоресцентті диагностика



ФДТ үрдісі



ФДТ-дан 1,5 айдан кейінгі жағдай

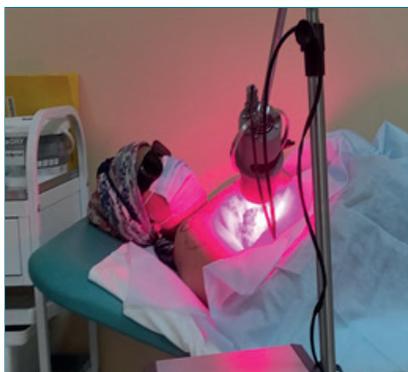
12 Сурет. Науқас К., Сол жақ сүт безінің қатерлі ісігі. T2N3M0. IIIС кезеңі. Кешенді емнен кейінгі жағдайы (3 курс НАПХТ + радикалды мастэктомия + сыртқы сәулелік сәулелік терапия ЖОД 30гр + АПХТ 4 курс). Прогрессия. ФДТ 1 сеансынан кейін айтарлықтай оң динамика байқалады.



ФДТ-ға дейін



Флуоресцентті диагностика



ФДТ үрдісі



ФДТ-дан 6 айдан
кейінгі жағдай

13 Сурет. Науқас Ш., оң жақ сүт безінің қатерлі ісігі. T4N3M1, IV кезең, көптеген интрадермальды метастаздар және алдыңғы кеуде қабырғасының, жұмсақ тіндердің инфильтрациясы, сол жақ сүт безінің метастаздық зақымдануы. НАПХТ 3 курсынан кейінгі жағдайы. Химиотерапияның тиімсіздігін ескере отырып, науқас ФДТ-ға жіберілді. ФДТ бойынша 4 курс өткізілді.

ФДТ әдісін дербес немесе хирургиялық және радиациялық емдеумен бірге, сондай-ақ паллиативтік мақсаттарда қолдануға болады. ФДТ-ның артықшылықтары ісік жасушаларының зақымдануының жоғары селективтілігі, елеулі жанама әсерлердің болмауы, емдеудің қайталанатын курстарының мүмкіндігі және бір процедурада диагностикалық және емдік нұсқалардың үйлесуі болып табылады.

1.3.6 Операция ішілік ФДТ

Қазіргі уақытта Қазақстанда да, әлемнің көптеген дамыған елдерінде де іш қуысының қатерлі ісігімен сырқаттанушылық тұрақты өсуде. Батыс Еуропа елдерінде

онкологиялық аурулар құрылымында абдоминальды қатерлі ісіктің үлесі барлық локализациялардың шамамен 30% құрайды.

Құрсақ қуысы мен жамбастың метастаздық ісіктерін емдеу қазіргі онкологияда әлі де шешілмеген мәселе болып табылады.

Өкінішке қарай, хирургиялық араласу кезінде анықталған біріншілік ісік пен метастаздық ошақтарды толық алып тастау, лимфа жолдарына ауқымды араласумен қатар жүретін кеңейтілген және аралас операциялар, іргелес мүшелерді, тамырлар мен жүйке құрылымдарын резекциялау субклиникалық метастаздар арқылы жүзеге асырылатын ісік процесі шырқауының жоғары қарқынына байланысты табанды қалпына келтіруге әкелмейді.

Авторлардың айтуынша, хирургиялық араласу кезінде асқазанның немесе тоқ ішектің қатерлі ісігі бар науқастардың 19-25%-ында және аналық без обыры бар науқастардың 70%-ында перитонеум бойымен ісіктің таралуы анықталады. Перитонеум өсуі нәтижесінде бос ісік эмболдарының құрсақ қуысына енуі, лимфа түйіндерінің кеңейтілген лимфодиссекциясы және хируриялық ота кезіндегі зақымдалған ағзалардың мобилизациясында тұтастығының бұзылуы, ісік жасушаларын фибриндік интерстициальды матрицаның десерозданған бетінің аймақтарында басып алуы және микроциркулярлық аймақтағы бұзылыстар – бұл факторлардың барлығы интраперитонеальді метастаздың дамуында маңызды этиологиялық компонент болып табылады.

Іштің ісіктерінің қайталануының келесі нұсқасы – жойылған ісіктің немесе зақымдалған ағзалардың орнында жергілікті рецидивтің дамуы. Мұндай рецидивтердің себептері ісік жасушалары, үлкен тамырлардың қабырғаларында, қоршаған тіндерде субклиникалық метастаздардың болуы болып табылады. Қазіргі уақытта перитонеальді карциноматоздың

таралуын бағалаудың стандартты әдістері, сондай-ақ жалпы қабылданған жіктеу жоқ.

Жергілікті рецидив пен перитонеальді карциноматоздың даму қаупін азайту үшін хирургиялық өріс аймағына және перитонеумға қосымша ісікке қарсы әсер етудің әртүрлі әдістерін қолдануға болады: операция ішілік сәулелік терапия (ОІСТ), гипертермиялық интраабдоминальды химиотерапия (ГОІҚІРҚ), операция ішілік фотодинамикалық терапия (ОІФДТ).

Ғалымдар алғаш рет перитонеальды IOФДТ тиімділігін эксперименттік зерттеулерде бағалады. Осылайша, 1983 жылы Н. О. Douglass et al. перитонеальды IOФДТ тиімділігін келесі мысалдармен негіздеді: қояндарға висцеральды перитонеумға, ұйқы безінің бетіне және бауыр капсуласына Brown-Pierce эпителиома жасушалары имплантацияланды. Әдебиеттер көптеген тәжірибелердің нәтижелерін жақсы нәтижелермен сипаттайды.

Эксперименттер IOФДТ үшін цетуксимабты қолдану арқылы біріктірілген емнің тиімділігін көрсетеді, бұл одан әрі фотосенсибилизатордың дозасын азайтуға, IOФДТ кезінде сәулелену тығыздығын төмендетуге және емдеудің осы түрінің емдік индексіні жақсартуға көмектеседі.

IOФДТ тиімділігін арттырудың тағы бір әлеуетті механизмі таңбаланған фотосенсибилизаторларды пайдалану болып табылады. Қазіргі уақытта IOФДТ тиімділігін арттыру үшін нанотехнологиялар қолданылады. Бензопорфирин туындысын жеткізу үшін липосомалық нанобөлшектерді, сондай-ақ фотосенсибилизатор үшін тасымалдаушы ретінде керамикалық қосылыстар немесе кремний негізіндегі нанобөлшектерді пайдалану, фотосенсибилизатор молекулалары мен антиангиогенді фуллерен препараттарын қолдану бойынша жаңа полимер нанобөлшектері декапсуляциясы бойынша зерттеулер, ФДТ көмегімен обыр жасушаларының жойылуында жаңа мүмкіндіктер көрсетеді.

Хирургиялық әдіс шартты радикалды хирургиялық араласулар кезінде локорегионарлы рецидивтің дамуын және аурудың жалпылануын болдырмайтынын ескере отырып, IOФДТ салыстырмалы әсерін ескере отырып, сонымен қатар жүзеге асырудың қарапайымдылығы, минималды инвазивтілігі және асқынулардың төмен жиілігі бойынша жергілікті бақылаудың ең перспективалы әдістерінің бірі болып табылады.

1.3.7 Жүйелі фотодинамикалық терапия

Қатерлі ісіктен болатын ауру мен өлім мәселесі қазіргі заманғы медицинадағы ең өзекті мәселелердің бірі болып табылады. Дүниежүзілік тәжірибе көрсеткендей, I-II сатыдағы қатерлі ісіктерді дер кезінде анықтап, емдеген жағдайда 5 жылдық рецидивсіз өмір сүру деңгейі 80–90% құрайды, ал III сатыдағы қатерлі ісік 30–40% аспайды. Онкологиялық статистикаға сәйкес, ісіктердің жергілікті түрлерімен ауыратын науқастардың жартысынан көбі метастатикалық процестен өледі. Бұл көрсеткіштер соңғы онжылдықтарда өзгеріссіз қалды. Негізгі себеп – дәстүрлі емдеу әдістерінің тиімділігінің жоқтығы, сондай-ақ ауруды асқынған кезеңде анықтаудың жоғары пайызы. Әртүрлі жерлерде ісік метастаздары бар науқастарды емдеу хирургиялық, радиациялық және дәрілік әдістерді немесе олардың комбинациясын қолдануды қамтиды, бірақ күтілетін емдеу нәтижелері қанағаттанарлықсыз болып қалады.

Каплан М.А. және басқалары әртүрлі локализациядағы ісіктердің алыстағы метастаздары бар науқастарда жүйелі фотодинамикалық терапияның (ЖФДТ) тиімділігін зерттеді. Олардың пікірінше, метастаздық ошақтарға ФДТ әсерінің ықтимал механизмдері – бұл ісік метастазына жауап беретін ісік жасушаларына ФДТ әсері, яғни, қанда айналатын

обыр жасушаларының жойылуы бос радикалдардың түзілуінің тізбекті реакциясына әкеледі, сондай-ақ, жүйелі фотодинамикалық терапияның пациенттердің иммундық жүйесіне әсері ретінде көрінеді. Осылайша, жүйелік фотодинамикалық терапия пациенттің иммундық жүйесіне әсер етеді, ісікке қарсы иммунитетті арттырады және ісіктің гематогенді метастазасын болдырмайды. Бұл жағдайда ісікке қарсы жауапты жүзеге асыру қанда айналатын ісік жасушаларының санын азайту арқылы жүзеге асырылады, бұл алыстағы метастаздардың алдын алу және аурудың болжамын жақсарту болып табылады. Жүйелік айналымда айналатын ісік жасушаларының жойылуы иммундық механизмдерге әсер ететін биологиялық белсенді заттардың шығарылуына ықпал етеді, мысалы, ісікке қарсы вакцина сияқты, сонымен қоса бұл әсерлер жергілікті емес, жүйелі болып табылады.

ЖФДТ тері меланомасы, жатыр мойны обыры, асқазан обыры, сүт безі обыры, ұйқы безі обыры, өңеш обыры және т.б. сияқты қатерлі ісіктердің озық түрлерімен ауыратын науқастардың өмір сүру сапасын жақсартуға айтарлықтай әсер етеді.

Осылайша, ФДТ әдісі кең таралған клиникалық тәжірибеге енгізу үшін айтарлықтай күш салуды қажет еткенімен, өте перспективалы болып көрінеді. Кітап авторлары онкологиядағы ФДТ әдісінің мүмкіндіктерін көрсетуді алдына мақсат етіп қойды. Қазіргі уақытта ФДТ көптеген елдерде белсенді қолданылады және инвазивтілігі төмен, патологиялық фокусқа әсер етудің селективтілігі және фотодинамикалық әсерді бірнеше рет қайталау мүмкіндігі сияқты артықшылықтарға ие.

Қолданылған әдебиеттер:

1. Tngebrigtsen S.G., Scheel B.I. Frequency of 'warning signs of cancer' in Norwegian general practice, with prospective recording of subsequent cancer. / *Fam. Pract.* -2013.- V.30 (2). -P.153–160
2. Sudhakar A. History of cancer, ancient and modern treatment methods./ *J Cancer Sci Ther.* – 2009. - №9.- p. 15.
3. Ma X., Yu H. Global burden of cancer. / *Yale J Biol Med.* -2006.- №3. - P. 85–94.
4. Li T., Yan L. Functional Polymer Nanocarriers for Photodynamic Therapy // *Pharmaceuticals (Basel).* – 2018. – Vol. 11(4). – P. 133.
5. Mesquita M.Q., Dias C.J., Gamelas S., et al. An insight on the role of photosensitizer nanocarriers for photodynamic therapy // *An. Acad. Bras. Cienc.* – 2018. – Vol. 90(1). – P. 1101–1130.
6. Ji C., Gao Q., Dong X., et al. A size-reducible nanodrug with an aggregation-enhanced photodynamic effect for deep chemophotodynamic therapy // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* – 2018. –Vol. 57(35). – P. 11384–11388.
7. Deng K., Li C., Huang S., et al. Recent progress in near infrared light triggered photodynamic therapy. // *Small.* – 2017. –Vol. 13(44). doi: 10.1002/smll.201702299.
8. V. Benberin 1, N. Shanazarov 1,2, R. Rakhimzhanova 2, R. Akhmetzakirov2, D. Turzhanova2. Photodynamic therapy in the treatment of patients with purulent wounds. // <https://doi.org/10.32014/2019.2519-1629.33>
9. GhossainiM, F. O., Michailidou, K., Turnbull, C., Marjanka, K., Dicks, E., et al. (2018). Genome-wide association analysis identifies three new breast cancer susceptibility loci. *Nature Genetics*, 44(3), 312–318. <https://doi.org/10.1038/ng.1049>.
10. Indicators of the Cancer Service of the Republic of Kazakhstan for 2018, 2019. *KazNIIOiR Almaty* 1:209.

11. Montaseri, H., Kruger, C., & Abrahamse, H. (2020). Review: Organic nanoparticle based active targeting for photodynamic therapy treatment of breast cancer cells. *Oncotarget*, 11(22), 2120–2136. <https://doi.org/10.18632/oncotarget>.
12. Kristen A. Ban, Constantine V. Godellas, *Epidemiology of Breast Cancer* / <http://dx.doi.org/10.1016/j.soc.2014.03.011>.
13. Mohandas K Mallath., et al. The growing burden of cancer in India: epidemiology and social context / www.thelancet.com/oncology Vol 15 May 2014.
14. Brian T. Helfand, William J. Catalona. The Epidemiology and Clinical Implications of Genetic Variation in Prostate Cancer <http://dx.doi.org/10.1016/j.ucl.2014.01.001>
15. Jaw-Town Lin. Screening of Gastric Cancer: Who, When, and How / *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2014;12:135–138
16. Gao F, Bai Y, Ma SR, Liu F, Li ZS. Systematic review: photodynamic therapy for unresectable cholangiocarcinoma. // *Journal of Hepato-biliary-pancreatic Sciences* 2010; 17(2): 125-131.
17. Keyvan Moghissi. Where Does Photodynamic Therapy Fit in the Esophageal Cancer Treatment Jigsaw Puzzle? *J Natl Compr Canc Netw* 2012;10:S-52-S-55
18. National Institute for Clinical Excellence. Photodynamic therapy for advanced bronchial carcinoma. London: National Institute for Clinical Excellence (NICE) 2004: 2
19. Bown S.G. Photodynamic therapy—current status and future prospects // *Endoscopy* —1993. —V. 25. —P. 693—695.
20. Ron R. Allison, Keyvan Moghissib. Oncologic photodynamic therapy: Clinical strategies that modulate mechanisms of action. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* (2013) 10, 331—341.
21. Шаназаров Н.А., Зинченко С.В., Ташпулатов Т.Б., Муратов Н.Ф. Особенности фотодинамической терапии в лечении базальноклеточного рака кожи головы и лица // Материалы XXV Российского онкологического конгресса. 9–11 ноября 2021, Москва. -с.20-21

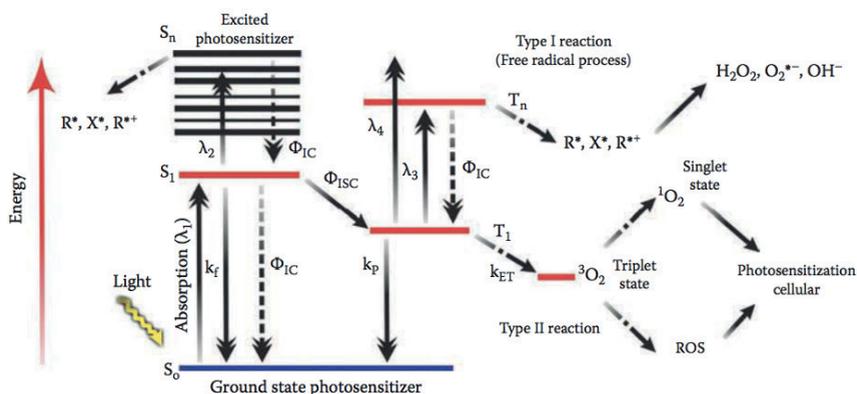
22. Шаназаров Н.А., Рахимжанова Р.И., Туржанова Д.Е., Ташпулатов Т.Б. Паллиативная фотодинамическая терапия в лечении местнораспространенных форм рака молочной железы // Материалы XXV Российского онкологического конгресса. 9–11 ноября 2021, Москва. -с.24
23. Шаназаров Н.А., Гюлов Х.Я., Рахимжанова Р.И., Туржанова Д.Е., Ташпулатов Т.Б. Возможность фотодинамической терапии в комплексном лечении кожных метастазов рака молочной железы // Материалы четвертого международного форума онкологии и радиологии For Life. 20-24 сентября 2021. Москва. – с. 146-147.
24. Шаназаров Н.А., Рахимжанова Р.И., Ахметзакиров Р.Р., Туржанова Д.Е. Место фотодинамической терапии в лечении гнойных ран // Академический журнал Западной Сибири. 2021. №4. С. 23-29
25. Шаназаров Н.А., Зинченко С.В., Туржанова, Т.Б., Жаппаров Е.И., Кумисбекова Р.К. Клинический случай применения фотодинамической терапии в лечении рака молочной железы IV стадии с множественными метастазами // Поволжский онкологический вестник. 2021. Том 12, №3. С.- 73-79.
26. Зинченко С.В., Галиев И.З., Шаназаров Н.А. Клинический случай применения флуоресцентной диагностики производными 5-АЛК при хирургическом лечении пациентки с третичным гиперпаратиреозом // Вестник МЦ УД ПРК №4(85). - 2021. - с. 19-25.
27. Гюлов Х.Я., Шаназаров Н.А., Рахимжанова Р.И., Евстигнеев А.Р., Туржанова Д.Е., Ташпулатов Т.Б. Флуоресцентная диагностика при кожных метастазах рака молочной железы. *Лазерная медицина*. 2021;25(3S):31. <https://doi.org/10.37895/2071-8004-2021-25-3S-31>
28. Бенберин В.В., Шаназаров Н.А., Рахимжанова Р.И., Туржанова Д.Е. Особенности флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии при

- метастазах кожи рака молочной железы / Сүт безі қатерлі ісігі тері метастаздарының флуоресцентті диагностикасы және фотодинамикалық терапиясының ерекшеліктері // Вестник МЦ УД ПРК №4(85). - 2021. - с. 16-19.
29. Бенберин В.В., Шаназаров Н.А., Рахимжанова Р.И., Ташпулатов Т.Б., Налгиева Ф.Х., Ахметов К.Р., Туржанова Д.Е. Роль фотодинамической терапии в лечении запущенных и рецидивирующих форм рака кожи// Вестник МЦ УД ПРК №4(85). - 2021. – с. 25-37.
30. Рахимжанова Р.И., Шаназаров Н.А., Туржанова Д.Е. Фотодинамическая терапия внутрикожных метастазов рака молочной железы (обзор литературы). Biomedical Photonics. 2019;8(3):36-42. <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2019-8-3-36-42>
31. Шаназаров Н.А., Шолох П.И. Опыт применения фотодинамической терапии при лечении поверхностных форм рака мочевого пузыря // Вестник медицинского Центра Управления делами Президента республики Казахстан, №4 (77), 2019. – С. 64-67.
32. Шаназаров Н.А., Рахимжанова Р.И., Туржанова Д.Е. Флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия кожных метастазов при раке молочной железы (обзор литературы) // Вестник медицинского Центра Управления делами Президента республики Казахстан, №1 (78), 2020. – С. 98-104.
33. Рахимжанова Р.И., Шаназаров Н.А., Ташпулатов Т.Б., Туржанова Д.Е. Фотодинамическая терапия внутрикожных метастазов рака молочной железы // Тезисы докладов XI Съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии. Казань. 23-25 апреля 2020. - С. 43

1.4. ФДТ-ның негізгі компоненттері

1.4.1. Фотосенсибилизаторлар

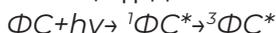
Фотосенсибилизаторлар – тұрақты электрондық конфигурацияға ие, негізгі күйі синглет (S_0) болатын табиғи немесе синтетикалық текті күрделі химиялық қосылыстар (Сурет). Жарық квантын жұту арқылы ФС молекуласы қысқа мерзімді (10^{-9} – 10^{-7} с) синглетті қозған күйге (S_n) өтеді. Әрі қарай ФС толқын ұзындығы ұзағырақ, бірақ интенсивтілігі төмен жарық кванты – флуоресценцияның сәулеленуімен бірге өзінің бастапқы күйіне оралады немесе ұзақ өмір сүретін (10^{-4} – 10^{+2} с) триплет күйіне (T_1 – T_n) өтеді. (Hamblin et al., 2017), бұл ФС-ті жарыққа сезімтал зат етеді.



14 Сурет 2. Фотохимиялық процестерді көрсететін Яблонски диаграммасы (Hamblin et al., 2017)

Фотодинамикалық реакциялар фотохимиялық реакциялардың бір түрі болып табылады. 1991 жылы С. S. Foote фотосенсибилизацияланған реакцияларды екі түрге бөлуді ұсынды (2-сурет). Жарық әсерінен қозғалған ФС молекулалары қоршаған химиялық заттармен

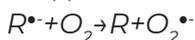
әрекеттіп, бос радикалдар түзеді – I типті механизмге сәйкес реакциялар. Содан кейін радикалдар оттегімен әрекеттеседі, ол супероксид анионын және басқа реактивті оттегі түрлерін қалыптастыру үшін тізбекті асқын тотығуды бастайды. Фотосенсибилизацияланған реакцияларды схемалық түрде келесідей көрсетуге болады:



Әрі қарай электрондар немесе протондар R субстратқа FC және субстрат радикалдарының түзілуімен тасымалданады:



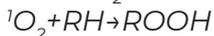
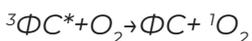
оттегінің қатысуымен бос радикалдар реакцияларға қатысады және тізбекті асқын тотығуды бастауы мүмкін:



Супероксидті анион O_2^* басқа ROS сияқты тотығу нәтижесінде биомембрананың зақымдалуына әкеледі.

II типті фотодинамикалық реакцияларда FC молекуласы қозған энергиясын оттегіге береді, нәтижесінде синглеттік оттегі түзіледі, ол әртүрлі биологиялық молекулалармен әрекеттескенде бос радикалдар мен пероксидтердің түзілуімен тотығуға әкеледі.

Бұл жағдайда реакция схемасын былай көрсетуге болады:



содан кейін асқын тотығу процестерінің тізбегі басталады (Baptista et al., 2017).

I типті фотодинамикалық реакцияларда электрондарды тасымалдау кезінде түзілетін радикалдар диэлектрлік өтімділігі жоғары ортада салыстырмалы түрде тұрақты болады, мысалы, кері электронның тасымалдануы қиын су ерітінділерінде (Узденский, 2010). Демек, бұл реакциялар негізінен цитозольдағы гидрофильді FC қатысуымен жүреді. Полярлы емес липидті орталарда синглет оттегінің қызмет ету

мерзімі ұзағырақ, ал II типті реакциялар биомембрананың липидті фазасындағы гидрофобты ФС-пен жеңілірек жүреді. Бірақ сулы ортада II типті реакциялар синглет оттегінің диффузиялық коэффициентінің жоғары болуына байланысты I типті реакцияларға қарағанда әлдеқайда тиімді өтеді. ФДТ кезінде I типті және II типті фотохимиялық реакциялар бір уақытта жүруі мүмкін. Реакциялардың екі түрінің қайсысы басым болатыны ФС құрылымына, оның жасушадағы локализациясына, сыртқы жағдайларға және оттегі концентрациясына байланысты. Өмір сүру ұзақтығы суда 3 мкс дейін және цитоплазмада 0,01 мкс болатын синглетті оттегі жасушада 20 нм қашықтықта диффузияға қабілетті және тек ФС молекулаларына жақын орналасқан биологиялық құрылымдарды зақымдауы мүмкін, сондықтан жасушаның фотодинамикалық зақымдануы негізінен ФС жасушаішілік локализациясымен анықталады (Moan et al., 1991; Juzeniene et al., 2006). Электрондық және флуоресценциялық микроскопия әдістерімен (Henderson et al., 1992), кейбір ФС цитоплазмалық мембранада, жасуша органеллаларында ең белсенді түрде жиналып, митохондриялық ферменттердің (цитохром с оксидазасы, кальций АТФазасы және т.б.) инактивациясына әкелетінін көрсетті. Жасуша жарғақшасы құрылымдарының тұтастығын бұзуға әкелетін жарықпен ФС белсендірілуі препараттың бастапқы локализация орнынан босатылуын тудыруы және ФС-ны бүкіл жасуша ішінде орын ауыстыруы мүмкін (Moan et al., 1995).

Сонымен, біріншілік фотохимиялық реакция фотоқозу энергиясын әртүрлі биомолекулалар мен оттегі беру арқылы, радикалды өнімдер мен активті белсенді оттегі түзілуіне әкеледі. Келесі кезеңде жасушаларда ақуыз бен басқа биомолекулалардың зақымдалуының бос радикалды процестері, майлардың асқын тотығуы, жасушалық функциялардың бұзылуы, тотығу стрессінің дамуы және ақырында жасушалардың жойылуы жүреді және бұл

реакциялар ұзақ мерзімді перспективада, сәулелену болмаған кезде орын алуы мүмкін.

ФДТ үшін әртүрлі ФС қолданылады (Allison et al., 2004; Castano et al.; 2004; 2005; Узденский, 2010; Abrahamse et al., 2016; Chen M, 2024), оларды шартты түрде келесі топтарға бөлуге болады:

- 1) Табиғи шыққан ФС (куркума, флавин туындылары, гиперицин);
- 2) порфирин негізінде жасалған — гематопорфирин және олардың туындылары;
- 3) хлорофилл-негізіндегі — хлориндер, пурпуриндер, бактериохлориндер;
- 4) синтетикалық бояғыштар (метилен көк, толуидин көк, қызғылт бенгал)
- 5) фталоцианиндер (фталоцианин мырышы, сульфондалған алюминий фталоцианин)
- 6) әртүрлі препараттарды жеткізу жүйелерімен, мысалы, ісік маркерлерінің антиденелерімен немесе магниттік нанобөлшектері бар ФС күрделі қосылыстары.

Әртүрлі топтардағы барлық ФС фотодинамикалық тиімділікке әсер ететін бірқатар физикалық және химиялық сипаттамалармен ерекшеленеді: жұтылу толқын ұзындығы, молярлық экстинция коэффициенті, флуоресценция мен синглет оттегінің кванттық шығымы, суда ерігіштігі және т.б.

Клиникада ең көп қолданылатын дәрілердің қатарына порфирин туындылары немесе құрамында порфирин құрылымы бар дәрілер жатады (De Annunzio et al., 2019). Порфириндер тірі организмдердегі фотосинтез, энергия өндіру және оттегінің тасымалдануы сияқты маңызды биологиялық, биохимиялық, фотохимиялық және ферменттік процестерге қатысады (Bonnet, 1995). Олар гемоглобиннің, цитохромдардың, ферменттердің (каталаза, пероксидаза және т.б.) құрамына кіреді. Осылай эндогендік порфириндер фотосенсибилизациялық белсенділікке

ие болғандықтан, бұл әртүрлі ауруларды диагностикалау және емдеуде қолдану үшін порфириндердің синтезінің алғышарты болды. Порфириндер – клиникалық тәжірибеге енген ен алғашқы фотосенсибилизаторлар. Порфирин негізіндегі ФС өкілдерінің бірі Фотофрин (АҚШ), Фотосан (Германия). Ресейлік аналог – Фотогем (Мионов и др., 1996). Бұл препараттардың тиімділігіне порфириндердің судағы агрегациясы әсер етеді, өйткені агрегацияланған молекулалар фотохимиялық белсенді емес, бірақ липофильді және жасуша мембраналарына жақсы енеді (Узденский, 2010). НpD 630 нм шамасында төмен сіңіру шыңына ие және салыстырмалы түрде төмен молярлық өшу коэффициентіне ие (Fernandez et al., 1997). Сонымен қатар осы топтағы препараттардың ағзадан ұзақ жартылай шығарылу кезеңі бар – 4-6 апта, бұл бүкіл уақыт ішінде қараңғы режимді сақтауды қажет етеді. Оң зарядталған порфирин ФС митохондрияларда жиналады, оның бұзылуы фосфорлану тотығуына, гликолиз процестерінің бұзылуына және АТФ деңгейінің төмендеуіне әкеледі (Castano et al., 2004).

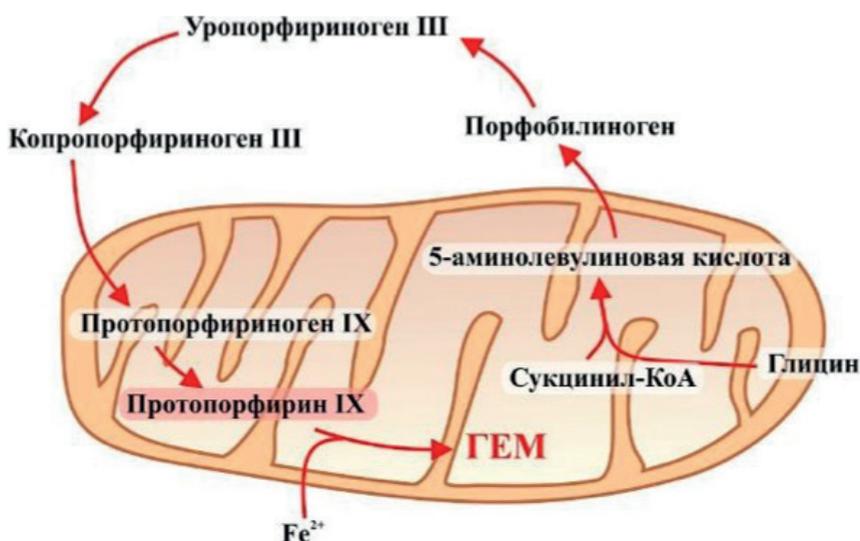
80-ші жылдардың басында НpD және оның аналогтарымен салыстырғанда жақсартылған ФС жасау бойынша жұмыс жүргізілген еді. Осылайша екінші дәрежелі ФС феофорбид А туындылары пайда болды және ФДТ үшін хлорин қатарын пайдалану туралы алғашқы ескерту 1984 жылы аталады. Хлорин қатарлы ФС 660–670 нм диапазонында қарқынды сіңіру жолағына ие, бұл тіндердегі ФС-ге 5-8 мм тереңдікте әсер ету және қан гемоглобинінің жарық сіңіруін азайтуға мүмкіндік береді. (Stranadko et al., 2000). Одан бөлек, олар денеден тез – 24-48 сағатта шығады, өз барысында бұл қараңғы режимді сақтау мерзімін қысқартады. Хлоринді фотосенсибилизаторлар екі жолмен алынады: өсімдік материалдарынан алынған хлорофиллді модификациялау және химиялық синтез. Хлорофиллдің маңызды туындысы – хлорин еб. Оны өндірудің бастапқы

материалы – микробалдырлар — *Spirulina platensis*. Е6 хлоринін FS ретінде қолданудың алғашқы нәтижелері 1990 жылы Spikes зерттеуінде жарияланған. Бүгінгі таңда Радахлорин (Рада-Фарма, Ресей), Фотодитазин (ООО «Вета-Гранд», Ресей), Фотолон (РУП «Белмедпрепараты», Белоруссия), Фоторан Е6 (ООО «Ranpharma», Ресей), Фоскан («WuChesAv», Германия) сияқты ФС хлорин қатарлы туындыларыны тәжірибеде кең қолданылады.

Жарық көмегімен синглет оттегін түзетін бояғыштар ретінде эозин, эритрозин, метилен көк, толуидин көк, индоцианин жасыл, раушан бенгал, акридин апельсин және басқалары колданады (Wainwright, 1998; Meisel et al. (2005). Ісіктердің ФДТ және бактерияға қарсы мақсаттарда негізінен тиозинді бояғыштар тобына жататын метилен көгін пайдаланады (Kleemann et al., 1990; Zeina et al., 2001). Индоцианин жасылы – негізінен флуоресцентті диагностика үшін қолданылатын трикарбоцианинді бояу (Schmidt-Erfurth et al., 2005; Папаян және б., 2018). Ол спектрдің ИҚ-ға жақын аймағында (805 нм) сіңуімен, аз уыттылығымен және организмнен тез шығарылуымен сипатталады (3-4 минуттан кейін қандағы концентрация 2 есе төмендейді).

Дәрілік заттардың жеке тобын IX протопорфириннің прекурсорлары – 5-аминолевулин қышқылы (5-АЛҚ) алады, олар гель түрінде немесе ішке қолданылатын түрде жергілікті ФС ретінде кеңінен қолданылады. 5-АЛҚ жасушаға түскенде гем синтезі іске қосылады, бұл жасушаның митохондриялары мен цитоплазмасында басталатын көп сатылы процесс. Ісік жасушаларының ішінде 5-АЛҚ қабылдағаннан кейін оның порфобилиногенге (PBG) айналуы іске қосылады, содан кейін уропорфириноген және копропорфириноген сияқты келесі гем синтезінің аралық өнімдеріне айналады. Темір қосылғанға дейінгі соңғы өнім протопорфирин IX, ісік жасушаларында көп мөлшерде жиналады. Ісік жасушаларында гем түзу үшін IX протопорфиринге темір иондарының қосылуына

жауап беретін феррохелатаза ферментінің белсенділігінің жетіспеушілігі байқалады. Бұл протопорфирин IX ісік жасушаларында қалыпты жасушаларға қарағанда әлдеқайда көп мөлшерде жинақталуына әкеледі. Бұл механизм ісік жасушаларында фотосенсибилизатордың селективті жинақталуын қамтамасыз етеді, оларды жарықтың емдік әсерінің нысанасына айналдырады және сау тіндердің зақымдалуын болдырмайды.



15 Сурет. 5-АЛҚ-ның протопорфирин IX-ке айналу схемасы

Бірқатар авторлар еб хлориннің диметил эфирі (ХДЭ) және хлориннің еб триметил эфирі (ХТЭ) хлорин еб полярл емес туындылары болып табылатыны және тиімді ФС екенін көрсетті (Савицкий, 2008; Зорина және т.б., 2012), бірақ олар суда іс жүзінде ерімейді, сондықтан бұл оларды енгізуді қиындатады. Сулы ортада хлорин еб туындыларының (Хл еб) агрегациясы олардың фотосенсибилизациялау белсенділігін айтарлықтай

төмендетеді, сонымен қатар фармакокинетикасын айтарлықтай өзгертеді. Бұл проблемаларды полярлы емес препараттар үшін әртүрлі наноөлшемді жеткізу жүйелерін қолдану арқылы шешуге болады (Соснов және т.б., 2008). Липосомалық жеткізу жүйелерін қолдану ФС агрегация процестерін болдырмауға ғана емес, сонымен қатар олардың фотосенсибилизациялық қасиеттерін жақсартуға мүмкіндік береді. Олар токсикалық емес, биологиялық ыдырайтын сипатқа ие және олардың мембранасы жасушалық мембраналармен бірігуі мүмкін, бұл ФС жасушаішілік локализациясына тиімдірек болуына әкеледі.

Фталоцианиндер ФС-дың екінші буыны болып табылады, бірақ хлорофилл туындыларынан айырмашылығы, олар ұзақ толқынды спектрде сіңіру максимумы - 676 нм, жоғары молекулалық жойылу коэффициенті - 105 М⁻¹ см⁻¹ (Ormond және т.б., 2013). Дегенмен, фталоцианиндер гидрофобты болып табылады және сулы ортада бірігуі мүмкін. Фталоцианиндерді суда еріту үшін оларды сульфаттайды (Лукьянец, 2013). Осы топтағы препараттардың бірі клиникалық тәжірибеде қолдануға рұқсат етілген Фотосенс (НИОПИК, Ресей) болып табылады, ол сульфатталу дәрежесі әртүрлі алюмофталоцианиннің (AlPcSn) натрий тұздарының қоспасы болып табылады. Фотосенс диффузия арқылы эндоцитоз нәтижесінде жасушаға енеді, ал AlPcS2 гидрофобты болып табылады және негізінен перинуклеарлы аймақта, митохондрияларда және везикулдарда орналасады; AlPcS4 гидрофильді және лизосомаларда орналасады (Узденский, 2010). Chan et al. (1997) гидрофильді алюминий фталоцианиндерінің (AlPcS3 және AlPcS4) липофильді дисульфонирилденген туындыларына (AlPcS2) қарағанда тікелей цитоуыттылығы аз екенін көрсетті.

Сонымен, әртүрлі ФС фотодинамикалық белсенділігі молярлық өшу коэффициенті, флуоресценция мен синглет оттегінің кванттық шығымы, полярлық, липофильдік, гидрофильдік, мономерлі, димерлі және олигомерлік

формаларының ара-қатынасы физика-химиялық қасиеттерге байланысты. Жаңа, тиімдірек дәрілерді жасаудың қиындығы оларға қойылатын қиын үйлесетін талаптардың үлкен жиынтығымен түсіндіріледі, мысалы, төмен қараңғылық уыттылығы, суда рұқсат етілген ерігіштігі, ОБТ ең жоғары кванттық шығымдылығы, ісікте селективті жинақтау және т.б.

1.4.2. Сәулелену

Ежелгі өркениет дәуірінен бері жарық пен күн сәулесі өмір мен денсаулықтың қайнары ретінде қарастырылып, олардың емдік қасиеттері әртүрлі ауруларды емдеу үшін пайдаланылған. Медицина атасы Гиппократ күн сәулесін денсаулықты нығайту құралы ретінде ұсынған; римдіктер күн ванналарын және ашық алаңдарды (мысалы, термалар) денсаулықты жақсарту үшін қолданған. Олар күн сәулесінің теріні тазартып, жалпы денсаулық жағдайын жақсартатынына сенген. Алайда жарықтың биологиялық ұлпаларға әсер ету механизмін түсіндіретін теориялар әлі болмаған.

Жарық туралы алғашқы түсінікті голландиялық физик Х. Гюйгенс XVII ғасырда ұсынды. Ол жарықты орта арқылы таралатын толқындар ретінде сипаттады және бұл жарықтың толқындық табиғатының негізін қалады. Сол кезде оның қарсыласы И.Ньютон жарық туралы басқа теорияны — корпускулярлық теорияны ұсынды, оған сәйкес жарық жарық шығаратын денелерден шығатын бөлшектер (корпускулалар) ағыны болып табылады. XVIII ғасырдың басында жарықтың табиғаты туралы екі қарама-қарсы көзқарас болды: Ньютонның корпускулярлық теориясы және Гюйгенстің толқындық теориясы. Әрбір теория жарықтың түзу сызықты таралуын, сондай-ақ шағылу және сыну заңдарын түсіндірді. XVIII ғасыр бойы осы теориялар арасындағы күрес жалғасты.

Қазіргі уақытта жарықт корпускулярлық-толқындық дуализмге ие деп саналады. Жарық тек көрінетін диапазонды ғана емес, сонымен қатар электромагниттік сәулеленудің инфрақызыл (ИК) және ультракүлгін (УК) аймақтарын да қамтиды. Бұдан басқа электромагниттік спектр радиотолқындарға, рентгендік және гамма-сәулеленуге бөлінеді. Өзінің физикалық қасиеттері бойынша жарық басқа диапазондардағы электромагниттік сәулеленуден айырмашылығы жоқ; спектрдің әртүрлі аймақтары тек толқын ұзындығымен (λ) және жиілігімен (ν) ерекшеленеді. Кванттық оптиканың негізгі қағидасы – заттың атомдарының бір энергетикалық деңгейден екіншісіне өтуінің дискреттілігі немесе сатылы болуы. Ішкі энергия белгілі бір мәндерге ие болады. Төменгі деңгей – негізгі тұрақты деңгей. Атомды сыртқы әсер арқылы қоздырғанда, яғни оған белгілі бір энергия бергенде, ол жарық квантын сіңіріп, жоғары деңгейге өтеді. Бірақ жоғары деңгей қозған күйде болғандықтан, атом бастапқы жағдайына оралғысы келеді және жоғары деңгейден төменгі деңгейге ауысу жарық квантының шығуымен жүреді. Әдетте, бұл ауысулар өздігінен орындалады, ал атомдар бір-бірінен тәуелсіз жарық шығарады, олардың фотондарының фазасы мен бағыты әртүрлі. Мұндай сәулеленуді бізге таныс жарық көздері — қыздыру лампалары, люминесцентті шамдар, қыздырылған денелер және тіпті Күн шығарады.

Алайда, егер сыртқы сәулелену әсерінен басқа кванттық жүйелер есебінен өздігінен болатын сәулелену күшейетін жағдайлар жасалса және осы кезде шығарылатын және мәжбүрлейтін сәулеленудің жиілігі, фазасы және бағыты сәйкес келетін болса, онда жүйе бірегей қасиеттері бар сәулеленуді генерациялайтын болады. Бұл жағдай атомдардың жоғары деңгейде болу уақыты төменгі деңгейде болу уақытынан ұзақ болған кезде мүмкін болады, бұл жағдай физикада инверсті қоныстану деп аталады, және осы сәтте орта сәулеленуді күшейтеді. Осылайша, лазерлік

сәулелену – бұл мәжбүрленген сәулелену, ол атомдардың метастабильді жоғары деңгейден тұрақты төменгі деңгейге өтуі нәтижесінде туындайды.

Лазерлік сәулелену кез келген басқа жарық түрі сияқты кванттық-толқындық дуализмге бағынады. Сондықтан жарықтың биологиялық ұлпаларға әсер ету механизмі де кванттық оптика заңдарына бағынады.

Лазер сөзі ағылшын тіліндегі «Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation» («сәулеленудің мәжбүрлі эмиссиясы арқылы жарықты күшейту») тіркесінің акронимі және ол XX ғасырдың ең ғажайып және көпфункционалды ашылуларының бірі болып табылады.

Лазерлік сәулеленудің ерекше қасиеттері

- ◆ Сәулеленудің монохроматтылығы – ең қарапайым түсінік бойынша, бір толқын ұзындығындағы (немесе өте тар — 3-5 нм — толқын ұзындығы диапазонында) сәулеленуді генерациялау. Сәулелену энергиясы өте тар спектрлік диапазонда шоғырланғандықтан, лазерлер биотіндерге таңдамалы әсер етеді;
- ◆ Когерентті сәулелену – бірнеше толқындық процестің уақыт бойынша синхронды түрде өтуі, яғни белсенді затпен шығарылған екі жарық кванттарының фазалар айырмашылығы уақыт пен кеңістікте тұрақты болып қалады, бұл айқын және фокусталған сәулелерді жасауға көмектеседі. Бұл қасиет лазерлік хирургия және оптикалық томография сияқты дәл операциялар мен диагностика үшін маңызды;
- ◆ Жоғары бағыттылық және сәуле шоғырының аз таралғыштығы – мұнда таралу деп лазер шоғырын ортада таралу кезінде көлденең қимасының артуы түсініледі. Бұл қасиет лазерді скальпель ретінде қолдануға мүмкіндік береді;
- ◆ Жоғары дәрежелі поляризация – толқын таралуы кезінде электрлік кернеу векторының бағытын тұрақты сақтау. Яғни, лазер жарығы оның толқындары бір бағытта

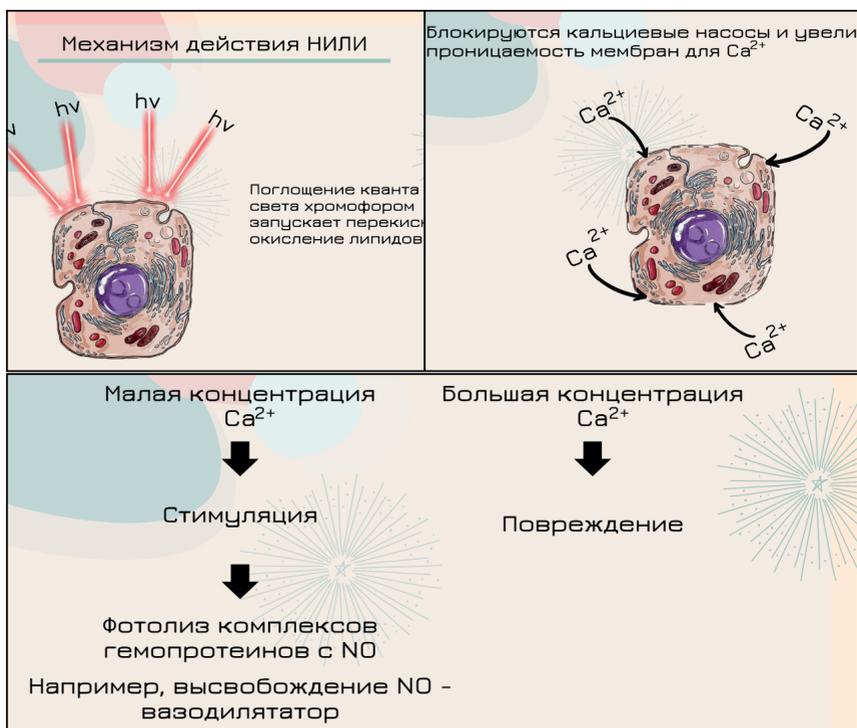
тербелетіндей етіп ұйымдастырылуы мүмкін. Бұл қасиет биологиялық молекулалар мен тіндердің құрылымын диагностикалық зерттеулерде маңызды.

- ◆ Кіші аймақта энергия тығыздығын үлкен мөлшерге дейін арттыру мүмкіндігі, бұл лазерлерді хирургияда қолдануға мүмкіндік береді.

Бұл қасиеттер лазерлерді хирургиядан диагностика мен терапияға дейінгі әртүрлі медициналық қолдануларда тиімді етеді, жоғары дәлдікпен және қоршаған тіндерге минималды әсермен қамтамасыз етеді. Жасушаларда белгілі бір толқын ұзындығы диапазонында жарықты сіңіруге қабілетті фотоқабылдағыштар бар екеніне негізделі отырып, бұл молекуланың жарық квантының сіңірілуі жарықтың әрекет ету механизміндегі бірінші қадам болып табылады. Бұл сіңіру оны қозған күйге ауыстырады және тіннің қасиеттері мен әсер ету параметрлеріне байланысты бұл молекула бастапқы күйіне қайтып оралып, сіңірілген энергияны шығарады – сол кезде флуоресценция пайда болады; немесе ол өз энергиясын басқа молекулаларға береді және биологиялық әсерлер тізбегі іске қосылады, бұл принцип бойынша лазерлік терапия жүргізіледі; немесе, егер ынталандыру жеткілікті күшті болса, бұл жасушада қайтымсыз құбылыстар орын алады, бұл хирургиялық лазерлердің әрекет ету механизмін түсіндіреді.

Лазерлік технологияларды қолдану тәсілдері олардың қолдану мақсатына байланысты әртүрлі болады:

1. **Төмен интенсивті лазерлік терапия (ТИЛТ)** – бұл жарық әсері, ол тіндерде жасушалық метаболизмді және тіндік алмасуды белсендіреді, бұл биомодуляция әсерін алуға мүмкіндік береді. ТИЛТ кезінде энергия тығыздығының параметрлері төмен болғандықтан, жарықтың әсері тіндерде қайтымсыз салдарға әкелмейді. Клиникада байқалатын ТИЛТ әсерлері, мысалы, қабынуға қарсы, анальгезиялық әсер, тіндердің регенерациясын жеделдету көбіне микроциркуляцияны жақсартумен байланысты.



16 Сурет. ТИЛТ механизмі әсері ішкі жасуша компоненттерімен фотон энергиясының сіңірілуінен басталады. Температура градиенті пайда болғаннан кейін жасуша мембранасының липидтерінің тотығуы іске қосылады. Цитозольде Ca^{2+} иондарының концентрациясының тербелісі және таралуы Ca^{2+} тәуелді процестерді іске қосады: митохондриялардың редокс-потенциалының артуы, АТФ синтезінің және жинақталуының артуы, NO бөлінуі, эндо және экзоцитоздың белсендірілуі және жасушалық контактілер мен секрецияны реттеуде шешуші болып табылатын басқа процестер.

Мұнда жасушаның тотығу-қалпына келу потенциалының өзгеруі басты рөл атқарады. Активті оттегі түрлері (АФК) не NO-синтаза әсері арқылы, не гуанилатциклаза арқылы

азот тотығының бөлінуіне әкеледі, ол вазодилататор болып табылады. Лазерлік сәулелену жасуша мембраналарындағы липидтердің тотығуын тудырады, бұл кальций сорғыларын блоктайды және мембрананың кальцийге өткізгіштігін арттырады. Кальцийдің шағын дозалары ынталандыру процестерін іске қосады, ал үлкен дозалары зақымға әкеледі.

2. **Лазерлік хирургия** – жарықтың әсері, ол тіндерде жылу релаксациясын немесе қолданылатын сәулелену параметрлеріне байланысты механикалық зақымданулар тудырады. Лазерлік хирургия жақсы мәлім фактіге негізделген: тіндерге сәулеленудің әсерінен пайда болатын температура градиенті қайтымсыз өзгерістерге әкеледі. Температураның жоғарылауымен макромолекулалардың конфигурациялары өзгереді, мембраналық функциялардың қайтымды бұзылуы (шамамен 40-42°C), тіндердің коагуляциясы және некрозы (~60°C), булану (~100°C), карбонизация (~150°C), және соңында пиролиз (термиялық ыдырау) (~600°C) пайда болады. Сонымен қатар тіннің карбонизациясы (көмірленуі) оның радиациялық энергияны сіңіру қабілетін айтарлықтай арттырады, бұл ұлпа температурасының өсу жылдамдығының күрт артуына әкелетінін атап өткен жөн.

3. **Фотодинамикалық терапия** кейбір жарық сезгіш заттардың — фотосенсибилизаторлардың (ФС) жасушаларда жинақталып, жарық әсерінен белсенділену қабілетіне негізделген. ФС сіңіру шыңымен сәйкес келетін толқын ұзындығы диапазонында жарық әсер еткенде және оттегі бар кезде фотохимиялық реакциялардың дамуына әкеледі (Hamblin et al., 2017).

Сәулеленудің биологиялық объектілерге әсер ету механизмі

Кванттық-толқындық дуализм теориясына сәйкес жарық электромагниттік толқын мен бөлшектер (жарық

кванттары немесе фотондар) қасиеттеріне ие. Жекелеген фотонның энергиясы толқын ұзындығына тәуелді, толқын ұзындығы ұзарған сайын энергия азаяды (спектрдің ультракүлгін аймағындағы фотондардың энергиясы көкке қарағанда жоғары, ал жасыл аймақтағы фотондардың энергиясы қызылға қарағанда жоғары және т.б.). Биологиялық молекуламен (хромоформен) фотонның сіңірілуі сәулеленудің биологиялық объектілерге әсер ету механизмінің алғашқы тізбегі болып табылады. Алайда биологиялық әсерлер сәулеленудің энергиясына ғана емес, сонымен қатар жасушалардың белгілі бір толқын ұзындығына сезімталдығына да байланысты.

Лазерлік сәулеленудің ерекше қасиеттері **селективті фототермолиз** ұғымын тудырды. Жасушаларда жарықты белгілі бір толқын ұзындығы диапазонында сіңіре алатын молекулалар (фотоқабылдағыштар) бар, бұл фотобиологиялық реакцияларға әкеледі. Қазіргі уақытта фотоқабылдағыш ретінде порфириндер, гемі бар ферменттер, нуклеин қышқылдары, амин қышқылдары, липидтер, молекулярлық оттегі, су және басқа да заттар қарастырылады. Себебі тіндерде жарықты әртүрлі толқын ұзындығында сіңіретін бірнеше хромофорлар бар, жарық кванттарын әртүрлі фотоқабылдағыштар бір уақытта сіңіруі де мүмкін. Фотоқабылдағышпен жарық квантының сіңірілуі бірқатар процестерді бастайды: фотоизомеризация, фотолиз, белсенді оттегі түрлерінің түзілуі. Жарықтың әрекет етуінің әмбебап механизмдерінің бірі – белсенді оттегі түрлерінің түзілуі, олардың мөлшеріне байланысты сәулелену әсерінің физиологиялық әсерлері биостимуляция (мысалы, вазодилатация, тіндердің оттегіні сіңіруінің артуы, организмнің қорғаныс жүйелерінің іске қосылуы) немесе патологиялық процестердің дамуы (вазоконстрикция, тромбоциттер агрегациясы, апоптоз) түрінде көрінуі мүмкін.

1.4.3. Оттегі: АОФ-ны басқару тәсілдері

Активті оттегі формалары (АОФ) – бұл әртүрлі жасушалық компоненттермен, мысалы, нуклеин қышқылдары, ақуыздар және липидтермен әрекеттесе алатын химиялық белсенді молекулалар немесе радикалдар. АОФ-қа синглеттік оттегі (1O_2), супероксид анионы ($O_2^{\cdot-}$), сутегі асқын тотығы (H_2O_2), гидроксил радикалы ($\cdot OH$), пероксинитрит ($ONOO^-$), озон (O_3) және т.б. жатады. Бұл заттар физиологиялық процестерде, соның ішінде жасушалық тыныс алуда, сигнализацияда және иммундық жауапта маңызды рөл атқарады, бірақ сонымен бірге оксидативті стрессті тудырып, жасушалардың зақымдануына ықпал етуі мүмкін. Оттегі фотодинамикалық терапияда (ФДТ) маңызды рөл атқарады, себебі жасушаларда жинақталған фотосенсибилизатордың фотоактивациясы фотохимиялық реакциялар тізбегін іске қосады, нәтижесінде автолиз, апоптоз және некроз сияқты процестер орын алуы мүмкін. Соңғы зерттеулер фотодинамикалық әсерге ұшыраған қатерлі ісік жасушаларының параптоз, пироптоз, некроптоз және ферроптоз сияқты басқа жасушалық өлім механизмдерінен өту мүмкіндігін анықтады.

Жасушаның өлімін индукциялау тіндерде жеткілікті мөлшерде оттегі бар болуына байланысты. Демек, оттегінің жеткіліксіздігімен сипатталатын тіндердің жағдайы, соның ішінде ісіктер, ФДТ тиімділігін төмендетуі мүмкін. Ісік тіндерінде гипоксия жиі кездеседі, өйткені олардың тез өсуі мен нашар қанмен қамтамасыз етілуі оттегінің жеткіліксіздігіне әкеледі. Ісік жасушалары гипоксияға бейімделіп, өмір сүруді қолдайтын жолдарды белсендіре алады, бұл терапияны қиындатады, өйткені мұндай жасушалар ФДТ-ға аз сезімтал болады.

Ісіктердегі оттегі деңгейін арттыру гипербарикалық оксигенация арқылы жүзеге асырылуы мүмкін, бұл кезде науқас жоғары қысымды оттегіні тыныстайды. Бұл

тіндердің оттегімен қанығуын арттырып, ФДТ тиімділігін жақсартады. Оттегінің төмен деңгейінде тиімді жұмыс істей алатын немесе реакция барысында оттегін өндіре алатын фотосенсибилизаторларды жасау бойынша зерттеулер жүргізілуде.

Бұл факторды тіндердің оттегімен қамтамасыз етілуін және гипоксиялық жағдайларда ФДТ тиімділігін төмендететін сәулелік терапия немесе химиотерапия сияқты емдеу әдістерімен ФДТ біріктіру кезінде есте сақтау қажет.

Сондықтан, оттегі фотодинамикалық терапияда шешуші рөл атқарады, ал гипоксияға байланысты ісік тіндеріндегі оттегінің жетіспеушілігі емдеудің табысты болуына айтарлықтай кедергі болып табылады. Алайда бұл кедергіні еңсеруге және ФДТ тиімділігін арттыруға бағытталған әдістер бар.

Қолданылған әдебиеттер:

1. Aguilera CA, de la Varga R, García LO, Jiménez D, Planelles CA, Barrios ML. Heterozygous cylindromatosis gene mutation c.1628_1629delct in a family with Brooke-Spiegler syndrome. *Indian J Dermatol.* 2016;61(5):580. <https://doi.org/10.4103/0019-5154.190130> PMID:27688459 PMCID:PMC5029256
2. Dhua S, Sekhar DR. A rare case of eccrine spiradenoma-treatment and management. *Eur J Plast Surg.* 2016;39:143-6. <https://doi.org/10.1007/s00238-015-1103-4> PMID:27069311 PMCID:PMC4803810
3. Ankad BS, Beergouder SL, Dombre V, Sujana L. A serpentine inside eccrine spiradenoma: A new trichoscopic sign. *Int J Trichology.* 2015;7(1):38-40. <https://doi.org/10.4103/0974-7753.153460> PMID:25878450 PMCID:PMC4387699
4. Yen TTH, Ramenskaya GV, Oborotova NA. Chlorin derivatives in cancer photodynamic therapy. *Russian J Biotherapy.* 2009;4:99-101.
5. Rajan N, Langtry JA, Ashworth A, Roberts C. Familial cylindromatosis and Brooke-Spiegler syndrome: A review of current therapeutic approaches and the surgical challenges posed by two affected families. *Dermatol Surg.* 2009;35(5):845-52. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2009.01142.x> PMID:19397670
6. Jordão C, de Magalhães TC, Cuzzi T, Ramos-e-Silva M. Cylindroma: An update. *Int J Dermatol.* 2015;54(3):275-8. <https://doi.org/10.1111/ijd.12600> PMID:25515269
7. Lallas A, Apalla Z, Tzellos T, Lefaki I. Dermoscopy of solitary cylindroma. *Eur J Dermatol.* 2011;21(4):645-6. <https://doi.org/10.1684/ejd.2011.1413> PMID:21697054
8. Shanazarov N, Zinchenko S, Zhapparov E, et al. The clinical case of successful application of photodynamic therapy in the skin metastases treatment of breast

- cancer. *BioNanoScience*. 2021;11:957-61. <https://doi.org/10.1007/s12668-021-00907-5>
9. Siegel, R., Miller, K., & Jemal, A. (2018). Cancer statistics, 2018. *CA: a Cancer Journal for Clinicians*, 68(1), 7–30. <https://doi.org/10.3322/caac.21442>.
 10. Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R., Torre, L., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a Cancer Journal for Clinicians*, 68, 394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.
 11. Carioli, G., Malvezzi, M., Bertuccio, P., Levi, F., Boffetta, P., & Negri, E. (2019). Cancer mortality and predictions for 2018 in selected Australasian countries and Russia. *Annals of Oncology*, 30(1), 132–142. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy489>.
 12. Momenimovahed, Z., Tiznobaik, A., Taheri, S., & Salehiniya, H. (2017). Ovarian cancer in the world: epidemiology and risk factors. *Int. J. Women's Health*, 11, 287–299. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S197604>.
 13. Akeson, M., Zetterqvist, B., Dahllöf, K., Brännström, M., & Horvath, G. (2008). Effect of adjuvant paclitaxel and carboplatin for advanced stage epithelial ovarian cancer: a population-based cohort study of all patients in western Sweden with long-term follow-up. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 87, 1343–1352. <https://doi.org/10.1080/00016340802495491>.
 14. Poveda, A., & Marth, C. (2017). Platinum or nonplatinum in recurrent ovarian cancer: that is the question. *Future Oncology*, 13(23s), 11–16. <https://doi.org/10.2217/fon-2017-0317>
 15. Casson, A. (2009). Photofrin PDT for early stage esophageal cancer: a new standard of care? *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 6, 155–156. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2009.09.002>

1.5. ФДТ-ның әсерлері

Фотодинамикалық әсер ету кезінде терапиялық әсерді іске асырудың негізгі механизмдері патологиялық жасушаларға тікелей уытты әсер, ісік тамырларының зақымдануы және организмнің иммундық жауабын бастау болып табылады. Әрбір механизмнің әсер етуші терапиялық нәтижеге қосқан үлесі әдебиетте талқылануда. Фотосенсибилизатордың ісік жасушасына енуі және кейіннен жергілікті сәулеленуі жасушалардың селективті өліміне әкеледі, мұнда жасуша өлімі түрі (некроз, апоптоз немесе аутофагия) ФС концентрациясына және фотоактивация режиміне байланысты. Жарықтың жоғары дозалары жасуша некрозын және қабыну процесінің дамуын тудырады, ал төмен дозалар апоптоз механизмдерін— программаланған жасуша өлімін іске қосады. Аз мөлшерде зақым келтіру аутофагияны тудырады, ол зақымданудың дәрежесіне байланысты кейіннен басқа реттелетін жасуша өлімі механизмдерін іске қосуы мүмкін.

1.5.1. Цитотоксикалық әсері

Цитотоксикалық әсер белсенді оттегінің формаларының түзілуіне негізделген, олардың арасында синглетті оттегі мен супероксид анионы радикалы ең үлкен маңызға ие, олар әдетте реакцияға қабілетті сутегі асқын тотығына (H_2O_2) және гидроксил радикалына ($HO\cdot$) айналады. Осылайша, фотодинамикалық әсер ФС-тің маңызды қасиеттерімен анықталады, оның клиникалық қолдануда табысты болуы үшін бірқатар маңызды сипаттамалары болуы тиіс, олардың бірі — синглетті оттегінің (фД) генерациясының кванттық шығуы. Синглетті оттегінің жасушадағы бірнеше потенциалды

нысаналары анықталған — ақуыздардың ароматикалық және күкіртке бай бүйір тізбектері, қанықпаған липидтер, стероидтар мен нуклеотидтер; сондықтан синглетті оттегінің жасуша ішінде пайда болу уақыты суда (35 мкс) немесе органикалық еріткіштерде (10-250 мкс) болу уақытынан қысқа. Синглетті оттегінің әрекет ету радиусы H_2O инкубацияланған жасушаның ішінде шамамен 1-15 мкм. Осылайша, синглетті оттегі тек ФС-ке жақын орналасқан құрылымдарға әсер етуі мүмкін, және фотодинамикалық әсер ФС-тің жасушадағы орналасуына байланысты болады. Тіндік деңгейде белсенді оттегінің әсері тек патологиялық өзгерген жасушаларға ғана емес, сонымен қатар микроциркуляциялық арналардағы қан ағымына да әсер етеді, өйткені оның төмендеуі тіндердің гипоксиясын күшейтеді, некроздың құбылыстарын арттырады. Жасушалардың өліміне бірнеше механизмдер қатысады, олардың негізгілері некроз және апоптоз. Кейбір әсер ету механизмдері екі жолды да белсендіреді алады. Негізгі айырмашылық – апоптоз жасушада белгілі бір процестердің (сигналдық жолдар, ақуыздарды модификациялау, геномдық ДНК-ның ыдырауы) дамуын талап етеді, яғни бұл зақымдалған жасушаның репарация процессінде өліміне әкелетін реттелген процесс, ал апоптоздық денешіктер фагоциттермен сіңіріледі; ал некроз жағдайында жасушалық фрагменттердің пайда болуымен реттелмейтін жасуша өлімі орын алады. Фотодинамикалық терапияны жүргізу кезінде максималды терапевтік әсерге жету үшін жасуша өлімі механизмдерінің екеуі де болуы қажет. Тері қабыну ауруларын емдеу кезінде жасушалардың өлімі фотодинамикалық әсердің мақсаты болып табылмайды, терапевтік әсер негізінен жасушалардың өзгерістері арқылы қол жеткізіледі, алайда апоптоздың да үлесі болуы мүмкін (мысалы, псориазды емдеу кезінде лейкоциттердің апоптозы).

1.5.2. Тамырға әсер ету механизмі

Фотодинамикалық терапияның тамырлы әсерінің механизмдері әр түрлі: вазоактивті заттармен адгезия молекулаларының экспрессиясымен, тамыр қабырғаларының өткізгіштігінің жоғарылауымен, қанағымның жылдамдығының өзгеруімен, тоқтағанға дейінгі оттегінің белсенді түрлерімен индукцияланған эндотелий дисфункциясы. Стазды туғызатын оқиғалар тізбегі қолданылатын ФС-ке және қолданылатын фотоактивация режимдеріне байланысты өзгеріп отырады. ФДТ кезінде қан ағымының баяулауы мен тіндердің перфузиясының төмендеуі мына механизмдермен түсіндіріледі: артериолдардың тарылуы, тромбоциттердің адгезиясы мен агрегациясы, тромбтардың пайда болуы және микроциркуляцияның бітелуі.

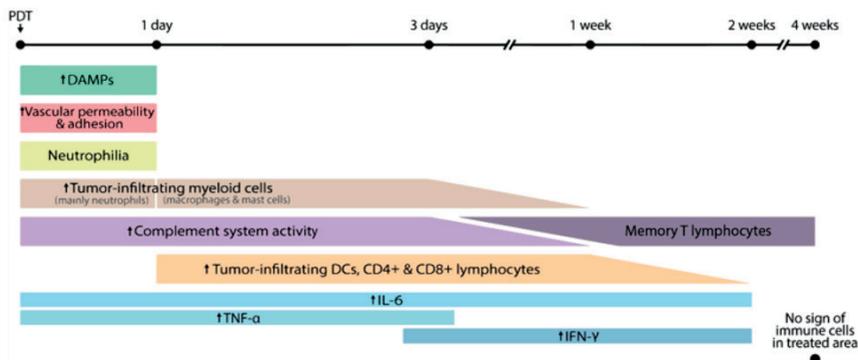
Онкологиялық терапияның бір нысанасы — ісік өсіп-өркендеуіне қажетті тамырлар. Жаңа тамырлардың түзілу механизмдері алуан түрлі (васкулогенез, ангиогенез, инвагинация), олардың кейбіреулері тек ісік тіндеріне тән — тамырлық мимикрия, ісік жасушаларының бар тамырларды «жаулап алуы», ісік жасушаларының эндотелийге дифференциациялануы. Алайда тамырларға селективті әсер ету, мысалы, тамыр өсу факторларын ингибирлейтін препараттарды қолдану, тек кейбір рак түрлерінде немесе басқа терапия түрлерімен комбинацияда тиімділігін көрсетті. Сондықтан тамырларға әсер етуге бағытталған жаңа емдеу әдістерін іздеу әділ және тоқтаусыз жалғасуда. Онкология тұрғысынан алғанда, ісік тамырларын бұзу, қан ағымының бұзылуы, стаз немесе тромбоз нәтижесінде пайда болатын қосымша зақымдаушы факторлар патологиялық процессті толық жоюға алып келеді, сонымен қатар микроциркуляторлық арналардағы тамырларды зерттеу ерекше қызығушылық тудырады. Гипоксия мен қоректік заттардың жетіспеушілігі, ісікті жарық әсерімен салыстырғанда ұзақ уақыт зақымдауға алып келеді.

1.5.3. Имундық механизм

Имундық бақылау гипотезасына сәйкес, егер имундық жүйе обыр жасушалары ісікті қалыптастырудан бұрын оны жоюға қабілетті болмаса, онкологиялық аурушандық жоғары болар еді. Алайда обыр ісігі бар болғандықтан, бұл ісік қандай да бір жолмен имундық жауаптан немесе оның жойылуынан құтылуға қол жеткізгендігін білдіреді. ФДТ ісікті оттегіге тәуелді тікелей цитотоксикалық әсері арқылы жойып, тамырларға зақым келтіріп, жергілікті және жүйелі қабыну реакциясын бастайды. ФДТ-дан кейінгі ісік реакциясы күрделі имундық жауаппен қатар жүреді.

Соңғы уақытта жүргізілген бірнеше клиникаға дейінгі және клиникалық зерттеулер ФДТ-ның ісікке қарсы имундық жауапты тудыратынын көрсетеді. Бұл деректер ФДТ, егер оны белгілі бір жағдайда жүргізсе, емделген аймақта жергілікті қабыну реакциясын тудыратынын, ол жүйелі ісікке қарсы имунитетті дамытып, ісік өсуінің ұзақ мерзімді бақылауын қамтамасыз ететінін көрсетеді.

ФДТ-дан кейінгі жасушалар мен медиаторлардың ең маңызды өзгерістері алғашқы 24 сағатта (туынды жауап) және алғашқы аптаның ішінде (адаптивті жауап) орын алады. Келесі суреттегі уақыт шкаласы ФДТ-дан кейінгі негізгі иммунологиялық оқиғаларды көрсетеді.



Сурет. ФДТ-дан кейінгі алғашқы қабыну жауап DAMP және комплемент активаторларының әсерінен туындайды, бұл ісіктің қабыну аймағында тамырлық адгезия мен өткізгіштіктің артуына ықпал етеді. Айқын нейтрофилия пайда болады, содан кейін алғашқы 24 сағат ішінде ісікті инфильтрациялайтын және кем дегенде алғашқы 72 сағат ішінде макрофагтар мен шырлы жасушаларды инфильтрациялайтын нейтрофилдер көбейеді. ФДТ-дан кейінгі күні ДК және лимфоциттер ісік аймағында жинала бастайды. Бұл индукцияланған адаптивті жауап екі апта бойы жалғасып, IL-6, TNF- α және IFN- γ деңгейінің жоғарылауымен, сондай-ақ комплемент белсенділігінің артуымен бірге жүреді. Алғашқы иммунологиялық жауап уақытша болып табылады, ал ФДТ-дан кейін төрт аптадан соң иммундық жасушалар өңделген аймақта анықталмайды. Осы алғашқы жауаптан кейін циркуляцияда немесе ісікте болатын ісікке тән эффекторлық жад Т-жасушаларының пайда болуын күтуге болады

Сонымен, ФДТ-дан туындаған АФК-лар жасуша мембраналарын, ақуыздар мен ДНҚ-ны зақымдайды, бұл жасушалардың өліміне алып келеді және жасушаішілік компоненттердің, соның ішінде антигендердің босатылуына себеп болады. Жасушалардың бұзылуы «қауіпті» сигналдардың (DAMPs — damage-associated molecular patterns- зақыммен байланысты молекулалық үлгілер) босатылуына әкеледі, мысалы, жылу шок белоктары, АТФ, несеп қышқылы және басқа молекулалар. Бұл сигналдар туынды иммундық жасушаларды (мысалы, дендриттік жасушалар, макрофагтар және нейтрофилдер) белсендіреді, олар зақымдалған жасушаларды фагоцитирлеуді бастайды және қабынуға қарсы цитокиндерді (мысалы, интерлейкин-1, интерлейкин-6, ісік некрозы факторы альфа) бөледі. Жасушалардың зақымдану нәтижесінде белсенділенген дендриттік жасушалар ісік антигендерін ұстап алып, лимфа түйіндеріне миграциялайды, онда олар бұл антигендерді

T-жасушаларына ұсынады. Ісік антигендерін танитын T-жасушалары белсендіріледі және ісік жасушаларына қарсы спецификалық иммундық реакцияны бастайды. Белсенді T-жасушалары кейіннен организмде айналып, ФДТ-мен тікелей зақымдалмаған қалған ісік жасушаларын жоя алады, бұл жүйелі ісікке қарсы иммунитетті қамтамасыз етеді.

Осылайша, ФДТ иммуногендік жасушалық стрессті тудырып, иммундық реакцияны іске қосуы мүмкін, бұл ағзаға әсер ету орнында ғана емес, сонымен қатар жүйелік деңгейде де патологиялық жасушалармен күресуге көмектеседі.

1.6. ФДТ кезеңдері

Қазіргі уақытта ФДТ әйел репродуктивті жүйесінің ауруларын, соның ішінде созылмалы эндометрит, аденомиоз, сыртқы генитальды эндометриоз, кондиломалар, беріштенуші лихен, цервикалды, сарпайрлы және вагиналды интраэпителиальді неоплазиялар, сондай-ақ жатыр мойны мен сарпайдың бастапқы стадиядағы қатерлі ісігін емдеуде табысты қолданылады. ФДТ-ны әр науқасқа жеке бағалау және локалды статусты, ауру тарихын, бұрынғы емді және басқа факторларды ескере отырып жүргізу қажет.

Фотодинамикалық терапияның процесі бірнеше кезеңдерді қамтиды:

1. **Фотосенсибилизатордың (ФС) енгізілуі.** Бұл ФС ерітіндісін инфузиялау немесе нұсқаулықта көрсетілген дозалар бойынша локалды аппликация түрінде болуы мүмкін. ФС-ті веноздық енгізу уақыты 30 минуттан аспауы тиіс. ФС аппликациясының уақыты 30-дан 60 минутқа дейін өзгеруі мүмкін.

2. **Тіндерде ФС-тің жинақталуы.** Бұл кезең қолданылатын фотосенсибилизатордың түріне байланысты әртүрлі уақытты алады. Көптеген хлориндік ФС үшін бұл кезең 2-ден 4 сағатқа дейін, ал порфириндік ФС үшін 24-тен 72 сағатқа дейін созылады.
3. **Флуоресцентті диагностика** – жоғары концентрацияланған ФС-тің жинақталуы нәтижесінде туындаған флуоресценцияның жоғарлауын анықтауға негізделген инвазивті емес диагностикалық әдіс.
4. **Фотоактивация** – ФС концентрациясы максимал деңгейге жеткеннен кейін жүзеге асырылады. Лазерлік сәулелену параметрлері әрбір жағдайда жеке таңдалады.
5. **Сәулеленуге реакция.** ФДТ-дан 2-5 күн өткен соң басталады. Сәулеленген аймақта патологиялық тіндердің жойылуына және олардың түспеуіне әкелетін процестер дамиды, бұл 3-8 апта ішінде жүзеге асады.
6. **Жараның жазылуы.** Жара бетінің толық эпителизациялануы немесе дәнекер тінінің тыртығының пайда болуы арқылы өтеді.

ФДТ жүргізу кезінде кейбір жағдайларда орташа ауырлықтағы жағымсыз реакциялар пайда болуы мүмкін. Алайда олар емдеуге оңай жауап береді және емдеу мен стационарлық уақытқа әсер етпейді.

Негізгі жағымсыз реакциялар:

- ◆ Әсер ету аймағында ауырсыну сезімдері.
- ◆ Терінің фотоуыттылығы: қышу, гиперемия және конъюнктивит. Бұл симптомдар науқас организмінде терапевтік тиімді концентрацияларда ФС-тің және жарық режимінің бұзылуы кезінде пайда болады.
- ◆ Дене температурасының 37,7-38,0 °C-қа дейін көтерілуі.
- ◆ Фотооблучение аймағында жұмсақ тіндердің орташа ісінуі.

- ◆ Аллергиялық реакциялар: тері бөртпесі, қышу, кропивница (өте сирек)
 ФС-ті жүйелік енгізумен байланысты барлық ықтимал жағымсыз реакциялар дәрі-дәрмектің нұсқаулығында өте егжей-тегжейлі сипатталған.

1.6.1. Фотосенсибилизаторды енгізу

Гинекологияда ФДТ әсерін жүзеге асыру үшін бұл нұсқаулықта хлориндік қатардағы препараттар (Фоторан, Фотолон, Фотодитазин, Радахлорин) пайдаланылады, олардың негізгі компоненті — хлорин еб. Олар 660 нм диапазонында интенсивті сіңіру жолағына ие, бұл ФС-ті тіндерде 5-8 мм тереңдікке дейін белсендіруді қамтамасыз етеді. ФС-тің оптималды дозасы 0,8-1,2 мг/кг құрайды. Алайда аталған препараттарда белсенді заттардың әртүрлі мөлшері болуы керек.

Қажетті дозаны алу үшін препараттың қажетті мөлшерін есептеу үшін (1) формуланы пайдалануға болады:

$$(N \times m \times V) / A, \quad (1)$$

Мұнда:

N — қажетті ФС дозасы;

m — науқастың салмағы (кг);

V — флакондағы ерітінді көлемі (мл); егер лийофилизат түрінде ұсынылған «Фотолон» немесе «Фоторан» ФС болса, флакондағы ұнтаққа 0,9%-ды NaCl ерітіндісінің максималды көлемі 50 мл-ге қосылады;

A — флакондағы белсенді заттың мөлшері.

ФС енгізу жартылай қараңғы бөлмеде жүргізіледі. Венозды енгізуден кейін ФС-тер қан мен тіндерде салыстырмалы түрде тез таралады. ФС енгізілген сәттен бастап ФС-тің патологиялық тінде концентрациясы сау тіндерге қатысты максималды болуы үшін 2-3 сағат уақыт

қажет. ФС организмде метаболизденбейді және өзгеріссіз күйде өтпен және зәрмен шығарылады.

Науқасқа 24-48 сағат бойы «қараңғы режимді» сақтау ұсынылады. Яғни, ол күннен қорғайтын көзілдірікті киюі, телефон, компьютер және планшет қолдануын азайтуы және бұл құрылғылардың жарықтығын минималды деңгейге дейін азайтуы тиіс. Бөлмедегі жарық 50 люкстен аспауы керек. Қажет болған жағдайда, науқас 50 SPF қорғау факторы бар күннен қорғайтын кремді пайдалана алады.

Қолданылған әдебиеттер:

1. Brancalion, L., Moseley, H. Laser and Non-laser Light Sources for Photodynamic Therapy. *Lasers Med Sci*, 2002, vol. 17, .173-186.
2. Fowler J.R., Maani E.V., Dunton C.J., Jack B.W. Cervical Cancer. 2022 Nov 2. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023, . 28613745.*
3. Okunade K.S. Human papillomavirus and cervical cancer. *J Obstet Gynaecol*, 2020, vol. 40(5), . 602-608. doi:10.1080/1443615.2019.1634030.
4. Sravani A.B., Ghate V., Lewis S. Human papillomavirus infection, cervical cancer and the less explored role of trace elements. *Biol Trace Elem Res*, 2023, vol. 201(3). .1026-1050. doi: 10.1007/s12011-022-03226-2.
5. Doorbar J., Egawa N., Grin H., Kranjec C., Murakami I. (2016). Human papillomavirus molecular biology and disease association. *Rev. Med. Virol*, vol. 25, . 2-23. doi: 10.1002/rmv.1822
6. Serrano B., Brotons M., Bosch F. X., Bruni L. Epidemiology and burden of HPV related disease. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol*, 2017, vol. 47, . 14-26. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2017.08.006
7. Medda A., Duca D., Chiocca S. Human Papillomavirus and Cellular Pathways: Hits and Targets. *Pathogens*, 2021, vol. 10(3),. 262. doi: 10.3390/pathogens10030262.
8. De Martel C., Plummer M., Vignat J., Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type *Int. J. Cancer*, 2017, vol. 141, . 664-670. doi:10.1002/ijc.30716
9. Van Straten D., Mashayekhi V., De Bruijn H.S., Oliveira S., Robinson D.J. Oncologic Photodynamic Therapy: Basic Principles, Current Clinical Status and Future Directions. *Cancers (Basel)*, 2017, vol.9(2), . 18-19. doi:10.3390/cancers9020019.

10. Chizenga E.P., Chandran R., Abrahamse H. Photodynamic therapy of cervical cancer by eradication of cervical cancer cells and cervical cancer stem cells. *Oncotarget*, 2019, vol. 10(43), . 4380-4396. doi: 10.18632/oncotarget.
11. Doorbar J., Egawa N., Grin H., Kranjec C., Murakami I. Human papillomavirus molecular biology and disease association. *Rev. Med. Virol*, 2016, vol. 25, . 2-23. doi: 10.1002/rmv.1822
12. Serrano B., Brotons M., Bosch F. X., Bruni L. Epidemiology and burden of HPV related disease. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol*, 2017, vol. 47., 14-26. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2017.08.006
13. Walboomers J.M., Jacobs M.V., Manos M.M., Bosch F.X., Kummer J.A., Shah K.V., Snijders P.J., Peto J., Meijer C.J., Munoz N. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*, 1999, vol. 189., 12-19.
14. Yeo-Teh N.S.L., Ito Y., Jha S. High-Risk Human Papillomaviral Oncogenes E6 and E7 Target Key Cellular Pathways to Achieve Oncogenesis. *Int. J. Mol. Sci*, 2018, vol. 19, .1706. doi: 10.3390/ijms19061706.
15. Oh S.T., Longworth M.S., Laimins L.A. Roles of the E6 and E7 proteins in the life cycle of low-risk human papillomavirus type 11. *J Virol*, 2004, vol. 78(5), . 2620-2626. doi: 10.1128/jvi.78.5.2620-2626.2004.
16. Schener M., Werness B.A., Huibregtse J.M., Levine A.J., Howley P.M. Oncoprotein E6, encoded by human papillomavirus types 16 and 18, contributes to the degradation of p53. *Cell*, 1990, vol. 63., 1129-1136. doi: 10.1016/0092-8674(90)90409-8.
17. Hudelist G., Manavi M., Pischinger K.I., Watkins-Riedel T., Singer C.F., Kubista E., Czerwenka K.F. Physical state and expression of HPV DNA in benign and dysplastic cervical tissue: different levels of viral integration are correlated with lesion grade. *Gynecol Oncol*, 2004, vol. 92(3), .873-80. doi: 10.1016/j.ygyno.2003.11.035.

18. Daniel B., Rangarajan A., Mukherjee G., Vallikad E., Krishna S. The link between integration and expression of human papillomavirus type 16 genomes and cellular changes in the evolution of cervical intraepithelial neoplastic lesions. *J Gen Virol*, 1997, vol. 78(5), 1095-101. doi: 10.1099/0022-1317-78-5-1095
19. Шаназаров Н.А. Флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия злокачественных новообразований (обзор литературы) // Вестник Медицинского центра Управления Делами президента Республики Казахстан. №2 (55) 2014 С. 62-67.
20. Гюлов Х.Я., Важенин А.В., Шаназаров Н.А., Султанбутова С.А. Маршрутизация онкологических больных подлежащих фотодинамической терапии в Челябинском областном онкологическом диспансере // Астана медициналық журналы №1.2014. –С. 114-115
21. Шаназаров Н.А. Современное состояние флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии в лечении злокачественных новообразований (обзор литературы) // Consilium №3-4. 2014. С.85-89.
22. Гюлов Х.Я., Шаназаров Н.А., Яйцев С.В. Фотодинамическая терапия как альтернативный метод в лечении пациентов со злокачественными новообразованиями в пожилом и старческом возрасте. // Вестник Медицинского центра Управления Делами президента Республики Казахстан. №1 (58) 2015 с. 140-142

1.6.2. Жатыр мойны дисплазиясын флуоресцентті диагностикалау.

Қазіргі медицинаның басым бағыттарының бірі — экзогендік фотосенсибилизаторларды (ФС) енгізу арқылы флуоресцентті диагностиканы қолдану. Қан ағымына түскен ФС сарысулық белоктармен байланысып, кешенді қосылыстар түзіледі. ФС мен белоктардың түзілген кешендері қан тамырлары капиллярларындағы эндотелий жасушаларымен сіңіріліп, сосын тамырлардың адвентициясымен байланысып, экстрацеллюлярлық матрицаға еніп, патологиялық өзгерістерге ұшыраған жасушаларда жинақталады. Көк жарықпен қоздырылған кезде қызыл флуоресценция пайда болады, бұл патологиялық өзгерістері бар тіндер мен сау тіндер арасындағы анық флуоресцентті контрастты тудырады. Биопсияның дәлдігі мен сенімділігін арттыруға көмектескен флуоресцентті диагностика «оптикалық биопсия» деп аталатын болды.

ФД-ны қолдану жатыр мойнының обыралды өзгерістерін кешенді диагностикалауда, зақымдану орнын және мөлшерін анықтауда диагностикалық тиімділікті арттырады, осылайша емдеу үшін толық визуализацияны қамтамасыз етеді. Бұл диагностикалау әдісінің сенімділігінің негізгі параметрі — флуоресцентті ошақтардың диспластикалық статусын гистологиялық растау. Сонымен қатар тіндердің дисплазия дәрежесі мен флуоресценция интенсивтілігі арасында корреляция бар. Флуоресцентті визуализация клиникалық зақымдарды анықтауды жеңілдетеді.

Қатерлі ісіктің жылдам түрлерін диагностикалаудың флуоресцентті әдістері өте жоғары сезімталдыққа ие, 90% жетеді және спецификалығы төмен. Қоздырғыш әсердің ену тереңдігі шектеулі болғандықтан, олар қуыс мүшелердің шырышты қабаттарының беткі қабаттарында орналасқан патологиялық ошақтарды анықтауға мүмкіндік

береді. Диагностикалық ақпарат көзі флуоресцентті кескіндердің көрнекі сенімділігі немесе тін бетінің орналасқан жерінде *in vivo* өлшеулер кезінде лазерлік индукцияланған флуоресценция спектрлерінің сандық талдауы болып табылады (жергілікті флуоресцентті спектроскопия, ЖФС). Флуоресцентті суреттерді бақылау кезінде патологиялық ошақтар жасыл аймақтағы сау тіндерге жететін флуоресценция фонында қалыптан тыс флуоресценция толқынымен анықталады. ЖФС өткізген кезде флуоресцентті кескіндерді тексеру флуоресцентті диагностика әдістерінің болжамдық мәнін арттырады.

Рандомизацияланған клиникалық зерттеулер флуоресцентті кольпоскопияның әдеттегі кольпоскопиямен салыстырғанда диагностикалық құндылығын анықтау үшін жүргізілді, онда флуоресцентті сигналмен анықталған тіннен биопсиялық материал алынды. Зерттеулердің нәтижелері флуоресцентті кольпоскопияның жатыр мойны патологиясын екінші рет скринингтеу үшін жоғары әлеуеті бар әдіс екендігін көрсетті.



Сірке қышқылы сынағы
(автордың суреті)



Флуоресцентті
кольпоскопия

Сурет 17

ФС енгізгеннен кейін үш сағаттан кейін патологиялық және сау жасушалар мен тіндерге біркелкі таралып, максималды контраст жасайды.

Сондықтан ФДТ-ның екінші кезеңінде ФС жинақталуын бақылау үшін флуоресцентті диагностика жүргізіледі. Осы мақсатта 405 нм диапазонында жұмыс істейтін жарықдиодты сәулелену көздерін және бейнекольпоскопқа орнатылған сары оптикалық сүзгіні пайдалануға болады. Сүзгі ультракүлгін сәулеленуді бұғаттап, патологиялық өзгерген тіндердің қызыл флуоресценциясын жазуға мүмкіндік береді. ФС флуоресценция патологиялық зақымданулардың мөлшері мен дәрежесін бағалау және шырышты қабаттағы жасырын зақымдануларды анықтау үшін қолданылады.

1.6.3. Фотоактивация

Жатыр мойнына ФДТ парацервикалды блокадамен (2% Новокаин ерітіндісі немесе басқа зат) немесе жалпы анестезиямен (наркоз, жұлынды анестезия) жүргізілуі мүмкін, себебі әсер ету аймағында ауырсыну синдромы болады. Флуоресцентті диагностикадан алынған деректерді ескере отырып, патологиялық процесстің таралуына байланысты ФС-ті активациялау үшін сәулелену жоспарланады. Хлориндік ФС-ті фотоактивациялау 662 нм толқын ұзындығы бар лазерлік сәулелену арқылы жүзеге асырылады. Алдымен жатыр мойнының каналы лазерлік диффузордың 4 см жұмыс ұзындығы арқылы сәулеленуге ұшырайды, бұл жатыр мойнының каналында емдеуді дұрыс жүргізуге мүмкіндік береді. Диффузордың диаметрі (~2 мм) цервикалды каналды кеңейтпестен құралды енгізуге мүмкіндік береді.

Сәулелену уақыты мына формула бойынша есептеледі:

$$T = (\theta \cdot (0,104 \cdot L \cdot r) \cdot (W / P),$$

Мұнда: Θ - импульс ұзақтығы; 0,104 - формуладағы түрлену коэффициенті; L - диффузордың ұзындығы (см); r - диффузор осінен жатыр мойнының каналының бетіне дейінгі арақашықтық (см); W - энергия тығыздығы (Дж/см²); P - лазерлік сәулелену қуаты (Вт).

Жатыр мойнының каналына энергия тығыздығы 250-400 Дж/см² аралығында болуы мүмкін; аппараттағы қуат 0,6-дан 1,2 Вт-қа дейін, қуат көрсеткіштері индикаторлармен бақыланады. Формула бойынша есептелген сәулелену уақыты 16-дан 29 минутқа дейін болуы мүмкін, ол таңдалған параметрлерге байланысты.

Содан кейін қынаптың жатыр мойны бөлігінде, қынап күмбездері және қынап қабырғаларында патологиялық процесс таралуына байланысты фотодинамикалық әсер болады. Лазерлік сәулелену сыртқы сәулелену үшін макролинза немесе микролинза арқылы беріледі. Сәулелену дистанциялық, сәулеленген бетке перпендикуляр орналасуы тиіс. Патологиялық процесс сыртқы ауыз аймағында орналасқан болса, монопозициялық сәулелену әдісі қолданылуы мүмкін. Егер жатыр мойны деформацияланған болса немесе патологиялық процесс күмбездерге өтсе, полипозициялық әдіс қолданылады: жарық алаңының диаметрі 1-ден 3 см-ге дейін болады. Алаңдардың саны мен мөлшері процесс таралуына және жатыр мойнының жарық лазер сәулесінің перпендикуляр түсуі үшін оны мобилизациялауға байланысты болады. Сәулелену қуаты 0,3-тен 2,5 Вт-қа дейін. Бір алаңдағы жарық әсерінің ұзақтығы мына формула бойынша есептеледі:

$$T = (0,013 \cdot W \cdot d^2) / P,$$

мұнда: W — энергия тығыздығы (Дж/см²); d - алаң диаметрі (см); P — қуат (Вт).

ФДТ-да 100-ден 400 мВт/см²-ге дейінгі жарық сәулелену қуатының тығыздығы пайдаланылады. Бұл қуаттың

тығыздығы деңгейінен асып кету гипертермиялық реакцияларға әкеледі. Патологиялық ошаққа берілетін жарық энергиясының энергия тығыздығы немесе дозасы 100-ден 350 Дж/см²-ге дейін болады. Демек, бір жарық өрісінің сәулелену уақыты жарық өрісінің диаметріне және қолданылатын лазер қуатына байланысты 5-тен 15 минутқа дейін ауытқиды.

1.6.4. Тіндердің ФДТ-ға реакциясы

Фотодинамикалық әсердің белгілері тіндерде сәулеленуден кейін бірден байқалады және біртіндеп күшейеді. Сәулеленуден кейін әсер ету аймағында ишемия түрінде жергілікті реакция пайда болады, бұл ФДТ-ның тамырлық әсерін көрсетеді. Егер сәулеленген аймақта сау шырышты қабық болса, онда сәулеленуден кейін ол сұр-ақ түсті реңкке ие болады (1-сурет). Жатыр мойнының диспластикалық процесіне ұшыраған бөлігін сәулелендіргенде, сәулеленуден кейін ол көк реңкке ие болады (2-сурет). Флуоресцентті бақылау ФДТ процесінде ФС-тің жанып кету дәрежесін бағалауға мүмкіндік береді.

ФДТ-дан кейінгі бір апта ішінде асептикалық қабыну дамиды, фибриннің пайда болуы байқалады (3-сурет), бұл патологиялық учаскелерде некроздың түзілуіне әкеледі. Шамамен 14-21 күннен кейін некротикалық қабықтың түсуі және тіндердің одан әрі регенерациясы жүреді. Жатыр мойнының эпителизация процесі ФДТ-дан кейін 5-6 апта ішінде жүзеге асырылады.



Сурет-1. Жатыр мойнының жеңіл дисплазиясы кезінде ФДТ-дан кейін бірден жатыр мойны эпителийінің реакциясы



Сурет-2. Жатыр мойнының аденокарциномасы *in situ* үшін ФДТ-дан кейін бірден жатыр мойны эпителийінің реакциясы



Сурет-3. ФДТ-дан бір аптадан кейін фотохимиялық реакцияларға реакция ретінде жатыр мойнында фибриннің түзілуі

Лазерлік сәулелену сәулеленген бетке перпендикуляр қашықтықтан жүзеге асырылады. Жарық экспозициясы жеке өрісі бар анықталған ісік аймағында және қосымша органның бүкіл бетінде бір ФДТ сеансы кезінде жүзеге асырылады. Бұл ретте қабаттасатын өрістерден бір ошаққа берілетін жарық энергиясы жинақталады. Сәулелену өрісінің шекарасы көрінетін ісік шекарасынан 0,5-1,0 см асып кетуі керек, қынаптың, тік ішектің және уретраның шырышты қабығын тікелей, шашыраңқы және шағылысқан лазерлік сәулелерден қорғау үшін бұл аймақтар оқшауланады. Инвазивті өсу жағдайында контактiлі лазерлік сәулелендіру ісік орналасқан жерлерде жұмыс бөлігінде диаметрі 1 см макролинзаны қолдану арқылы қосымша жүргізіледі (инвазивті емес интерстициалды ФДТ түрі ретінде).

Көктем-жаз кезеңінде терінің фототоксикалық реакцияларын болдырмау үшін пациентке жарық режимін сақтау, ФС-тің енгізілген күнінен бастап күннен қорғайтын кремдерді қолдану, ФДТ-дан кейін 3 күннен

соң антиоксиданттарды (С, Е витаминдері, β -каротин) бір ай бойы қабылдау ұсынылады.

ФДТ-дан кейін пациенттер іштің төменгі бөлігінде тартылған ауырсыну сезімдерін, жағымсыз күйді сезінеді. ФДТ-дан кейінгі кезеңде асқазан-ішек жолдарының токсикалық әсерлері (құсу, жүрек айнуы) байқалады. Алғашқы операциядан кейінгі кезеңде температураның субфебрильді деңгейге дейін көтерілуі байқалады. Температура 38°C -тан жоғарыласа, қызуды төмендететін дәрілерді қабылдау ұсынылады. Егер вирус инфекциясы эпителий, қынаптың күмбездері мен сарпайға өтсе, операциядан кейін жыныс еріндерінің ісінуі, үлкен және кіші жыныс еріндерінің, артқы тесіктің күйіп кетуі байқалуы мүмкін.

Операциядан кейін қабыну процесінің дамуына әкелетін инфекция қосылуы мүмкін. Осының нәтижесінде жатыр мойны каналының атрезиясына алып келетін процестер пайда болады. Бұл асқынудың алдын алу үшін операциядан кейін антибактериалды, қабынуға қарсы терапия жүргізу қажет. Атрезияның пайда болуы ФДТ-ның нәтижесіне әсер етпейді. Жатыр мойны күмбездерінде кең таралған процесс жағдайда ФДТ-дан кейін қынапта жыланкөз пайда болуы мүмкін.

Қолданылған әдебиеттер:

1. Matsui T, Tamoto R, Iwasa A, *et al.* Nonlinear optics with near-infrared excitation enable realtime quantitative diagnosis of human cervical cancers. *Cancer Res* 2020; 80: 3745–3754.
2. Feng Y, Tamadon A and Hsueh AJW. Imaging the ovary. *Reprod Biomed Online* 2018; 36: 584–593.
3. Yurттаş AG, Sevim AM, Zinar K, *et al.* The effects of zinc(II) phthalocyanine photosensitizers on biological activities of epitheloid cervix carcinoma cells and precise determination of absorbed fluence at a specific wavelength. *Dyes Pigm* 2022; 198: 110012.
4. Zhang SC, Li ZQ, Xu ZM, *et al.* Reactive oxygen species-based nanotherapeutics for head and neck squamous cell carcinoma. *Mater Des* 2022; 223:111194.
5. Cang W, Gu L, Hong Z, *et al.* Effectiveness of photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid on HPV clearance in women without cervical lesions. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2021; 34:102293.
6. Yu C, Li L, Wang S, *et al.* Advances in nanomaterials for the diagnosis and treatment of head and neck cancers: a review. *Bioact Mater* 2023; 25: 430–444.
7. Wu A, Li Q, Ling J, *et al.* Effectiveness of photodynamic therapy in women of reproductive age with cervical high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL/CIN2). *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2021; 36: 102517.
8. Lan M, Zhao S, Liu W, *et al.* Photosensitizers for photodynamic therapy. *Adv Healthc Mater* 2019; 8: e1900132.

1.7. Гинекологиядағы ФДТ мүмкіндіктері

Фотодинамикалық терапия (ФДТ) — қазіргі заманғы ағзаны сақтап қалу әдісі. Бұл әдіс әйелдердің денсаулығына зиян келтірмейді. Процедура барысында қолданылатын препараттар сау жасуша құрылымдарына теріс әсер етпейді. Лазерлік сәулелену әсерінен тіндерде жинақталған ФС белсендіріледі және патологиялық жасушаларды таңдаулы түрде жояды. Осылайша, сау жасушалар зақымданбайды. Патологиялық тін орналасқан жерде жаңа тін пайда бола бастайды. Жазылу мерзімі әсер ету аймағына және патологиялық жағдайға байланысты 1-3 айды құрайды. Гинекологияда ФДТ жатыр мойны, сарпай және қынаптың қатерлі ісіктерін, сондай-ақ ісік алды жағдайларды және басқа да ауруларды емдеуде қолданылады. Процедура хирургиялық емдеу әдістерімен салыстырғанда аз инвазивті болып табылады және сәулелік терапия немесе химиотерапиямен салыстырғанда аз жанама әсерлерге ие болуы мүмкін.

Жалпы, ФДТ — гинекологияда белгілі бір ауруларды емдеуде пайдаланылатын емдеу әдістерінің бірі болып табылады, оның қолданылуы әр науқас үшін медициналық жағдайы мен басқа факторларына сәйкес жеке шешілуі тиіс.

1.7.1. Гинекологиядағы ФДТ жүргізуге көрсетілімдер

1. *Жатыр мойны аурулары:*
 - Жатыр мойнының сыртқы гениталды эндометриозы
 - Жатыр мойны лейкоплакиясы
 - CIN 1 – жатыр мойнының жеңіл дисплазиясы
 - CIN 2 – жатыр мойнының орташа дисплазиясы
 - CIN 3 – жатыр мойнының ауыр дисплазиясы
 - Ca in situ – жатыр мойнының қатерлі ісігі

2. *Сарпай аурулары:*

- Сарпай лейкоплакиясы немесе склерозға әкелетін лихен (крауроз)
- Жалпақжасушалы сарпай интраэпителиальді неоплазиясы:
VIN 1 – сарпайдың жеңіл дисплазиясы
VIN 2 – сарпайдың орташа дисплазиясы
VIN 3 – сарпайдың ауыр дисплазиясы

3. *Қынап аурулары:*

- Қынаптың кондиломалары;
- Жалпақжасушалы интраэпителиальді неоплазия:
VaIN 1 – қынаптың жеңіл дисплазиясы
VaIN 2 – қынаптың орташа дисплазиясы
VaIN 3 – қынаптың ауыр дисплазиясы.

4. *Жатыр аурулары:*

- Созылмалы эндометрит;
- Аденомиоз;
- Күрделі эндометрий гиперплазиясы;

5. *Папилломавирус инфекциясының таралуы; кондиломатоз.*

1.7.2. Гинекологиядағы ФДТ жүргізуге қарсы көрсетілімдер:

ФДТ-ға қарсы негізгі көрсеткіштер:

- ФС және оның компоненттеріне жеке төзімсіздік;
- Асқынған аллергоанамнез;
- Жүрек-қан тамырлары және тыныс алу жүйелерінің жетіспеушілігі;
- Бауыр мен бүйректің декомпенсацияланған аурулары;
- Жүйелі қызыл волчанка;
- Кахексия;
- Жүктілік және балалық жас.

Емдеуден кейін сау тіндер өзгеріссіз қалады, жатыр мойны мен сарпай өздерінің тұтастығын сақтап қалады. Процедура кейінгі жүктілікке және босануға әсер етпейді, сондықтан жүктілікті жоспарлайтын әйелдер үшін басым таңдау болып табылады.

1.7.3. ФДТ-дан кейінгі тағайындаулар

ФДТ-дан кейінгі реабилитация мерзімі науқастың жеке ерекшеліктеріне, зақымдану алаңы мен тереңдігіне байланысты. Орташа есеппен 1-2 айды құрайды. Тіндердің регенерациясын жеделдету үшін дәрігер жазылу мерзімін жылдамдататын жергілікті зақымдануға арналған препараттарды тағайындайды.

Гинекологиялық ауруларды емдеу кезінде жалпы ұсыныстар:

- Бір ай немесе дәрігердің бақылау тексерісіне дейін жыныстық тыныштық сақтау;
- Екі күн бойы, тіпті үйде жарық қосылғанда да күннен қорғайтын көзілдірікті кию;
- Ашық жерлерді, тіпті бұлтты ауа-райында да тікелей күндізгі жарықтан қорғау;
- 4-5 апта бойы моншаға, саунаға, бассейнге барудан аулақ болу;
- Дәрігердің бақылау тексерісіне дейін тампондар мен қалпақшалар, бүркіп жуу процедураларынан бас тарту;
- Физикалық жүктемелерді шектеу;
- Алкогольді тұтынуды болдырмау.

Жатыр мойны ФДТ-дан кейін науқастарды бақылау бойынша ұсыныстар:

Процедурадан кейін келесі күні науқасты дәрігер міндетті түрде тексереді. Содан кейін ФДТ-дан 5-7 күн өткен соң, некроздың қалыптасуы басталғанда тексеру

жүргізу ұсынылады. Дезинтоксикация әсерлерін жою үшін су тұтынуды көбейту ұсынылады. ФДТ-дан кейінгі алғашқы бірнеше күнде дротаверинді қабылдау міндетті болып табылады. Ауырсыну синдромы болса, дротаверин қабылдағаннан кейін 30 минуттан соң стероидты емес қабынуға қарсы (негізгі дәрілер) қабылдауға болады. Жүрек айнуы болса, құсуға қарсы дәрілерді тағайындау қажет. Қынаптан бірнеше күн бойы қоңыр түсті бөлінулер болуы мүмкін. Бұл жағдай қалыпты болып саналады және арнайы емдеуді қажет етпейді.

Жатыр мойнының ПТР-інде онкогенді HPV түрлері үшін скарификациялық биопсия және кеңейтілген кольпоскопияны ФДТ-дан кейін 2; 6 ай және 1 жылдан соң өткізу қажет. Жүктілікті жоспарламас бұрын бір жыл ішінде үш бақылау тексерісін өткізу қажет.

Қолданылған әдебиеттер:

1. Tretyakov A.A., Petrov S.V., Neverov A.N., Shchet-inin A.F. Treatment of Purulent Wounds. *Novosti Khi-rurgii*. 2015; 23 (6): 680-687.
2. Нурмаков Д.А. Лечение гнойных ран (обзор литературы). *Вестник КазНМУ*. 2016; 3 (1).
3. Винник Ю.С., Маркелова Н.М., Тюрюмин В.С. Современные методы лечения гнойных ран. *Сибирское медицинское обозрение*. 2013; 1: 18-24.
4. Странадко Е.Ф. Основные этапы развития и современное состояние фотодинамической терапии в России. *Лазерная медицина*. 2012; 16 (2): 4-14.
5. Странадко Е.Ф. Исторический очерк развития фотодинамической терапии. *Лазерная медицина*. 2002; 6 (1): 4-8.
6. Гейниц А.В., Цыганова Г.И. Лазерные технологии в медицине: настоящее и будущее. Материалы научно-практической конференции, 4-5 декабря 2014 г. М.: *Лазерная медицина*. 2014; 18 (4): 11-12.
7. Гюлов Х.Я., Шаназаров Н.А., Яйцев С.В. Место фотодинамической терапии в лечении пациентов со злокачественными новообразованиями в пожилом и старческом возрасте // *Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. Специальный выпуск*. 2015. Материалы IV Всероссийской конференции «Фотодинамическая терапия и фотодиагностика». –С. 57-58.
8. Шаназаров Н.А. Фотодинамическая терапия и флуоресцентная диагностика в онкологии (обзор литературы) // *Сборник научных трудов «Современные вопросы клинической медицины»*. Национальный научный центр онкологии и трансплантологии. -2015. –С. 153-158.

9. Шаназаров Н.А. Флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия в лечении злокачественных новообразований // Ахмет Ясауи университетінің хабаршысы, №4 (102), 2016. С. 549-555
10. Шаназаров Н.А., Ахетов А.А., Сейдалин Н.К. Первый опыт применения фотодинамической терапии в Казахстане // Материалы VI Всероссийской конференции с международным участием «Фотодинамическая терапия и Фотодиагностика» Ростов на Дону 14-16 сентября 2017. *Biomedical photonics. Специальный выпуск 2017. С.37-38.*
10. Шаназаров Н.А., Laima Plėšnienė, Сейдалин Н.К. Флуоресцентная фотосенсибилизация в дифференциальной диагностике серозитов различного генеза (обзор литературы). // Вестник МЦ УД ПРК №3(68). - 2017. - с.5-7

1.8. Жатыр мойны дисплазиясының дамуындағы генетикалық факторлардың рөлі

Молекулалары 6.21.3 хромосомалық локуста орналасқан гендердің тығыз кластерімен кодталған негізгі гистосәйкестік кешені (HLA) туа біткен және бейімделген иммундық жауаптың тиімділігін қамтамасыз етуде маңызды екені белгілі. Локус жоғары полиморфты болып табылады, HLA ақуыз тізбегіндегі айырмашылықтар көптеген ауруларға қожайынның сезімталдығын/төзімділігін қамтамасыз етеді [1]. Соматикалық мутация профильдері HLA класс I және II класс аллельдерімен байланысты. HLA класс I және II класс жасушаішілік және жасушадан тыс бөгде антигендерді байланыстыруда және жоюда маңызды рөл атқарады.

Адамның жоғары қауіпті HPV-ге бейімділігінің негізінде жатқан генетикалық нұсқалар аз белгілі [2]. Иммуногенетикалық әсерлерді түсіну HPV персистенциясына ықпал ететін молекулярлық механизмдерді анықтауға, бақыланбайтын иммундық жауаптың генетикалық қаупі бар пациенттерге жекелендірілген тәсілді ұсынуға және молекулалық ақауларды дамытуды бақылаудың тиімді технологияларын әзірлеу мақсаты ретінде HPV анықтауға мүмкіндік береді [3].

Вирус тудырған қатерлі ісіктерден қорғауға арналған ең дәйекті анықталған аллельдік вариация негізгі гистосәйкестік кешені (HLA) аймағындағы 6.21.3 локусында орналасады, бұл бірнеше еуропалық және азиялық ұрпақ популяцияларында расталған [4]. HLA жүйесі гендерінің қызметі қожайынға вирустың иммундық бақылауының жасушалық механизмімен қамтамасыз ету болып табылады [1]. Ең алдымен, бұл олардың антигенге қолжетімділігін қамтамасыз ету үшін патогенді антигенді бейнелейтін жасушаның (Т-лимфоциттер, дендритті жасушалар, макрофагтар) бетіне байланыстыруға,

жеткізуге және жүктеуге қатысу. Т-клеткаларының жұқтырған жасушаларға қарсы цитотоксикалық белсенділігі адаптивті иммундық жауапта шешуші рөл атқарады. Егер HLA 1 класы (HLA-DQB1, HLA-C, TAP2) басым түрде ерте иммундық жауапты қамтамасыз етсе, онда HLA 2 класы (HLA-DQA2) антиденелерді өндіруді және иммунологиялық жадыны қоса алғанда, ұзақ мерзімді иммунитетке қатысады. HLA-DQB1 және HLA-DQA2 жасушаішілік және жасушадан тыс бөгде антигендерді жоюда маңызды рөл атқарады, олар вирус антигенінің макромолекуласының пептидтік фрагменттерін байланыстыру және иммундық жауапты ынталандыратын бөгде антигенді қалыптастыру үшін бір заттың екі ақуызын білдіреді [3, 5]. HLA-C генінің ақуызы жасуша ішіндегі шағын пептидтерді ұсынады және TAP 2 генінің ақуызына жасушаішілік инфекциялар мен мутацияларды ағзаның бақылауы үшін CD8+ Т жасушаларының бетіне вирустық антигенді тасымалдаушы ретінде әрекет етуге көмектеседі [5].

Вирус антигенінің макромолекуласының әртүрлі пептидтік фрагменттерімен байланысатын әртүрлі HLA аллельдері әртүрлі бөгде антигендерді құрайды, олар кейін антигенді бейнелейтін жасушаның бетіне тасымалданады және CD4+ және CD8+ Т лимфоциттерімен әрекеттеседі. Дегенмен аминқышқылдарының тізбегіндегі шағын айырмашылықтар антигенді жоюда маңызды.

HLA-DQB1 генінің полиморфизмдері антигендік пептидтермен байланысу ерекшелігін анықтайды. Жатыр мойны обырындағы HLA-DQB1 аллельдері мен HPV түрлері арасындағы байланыс басқа аллельдермен салыстырғанда HPV пептидтерімен әлсіз байланысуына байланысты хабарланды, осылайша иммундық жауап әлсірейді [6]. Сонымен қатар, HLA-DQB1 реттеуші аймағындағы полиморфизмдердің HLA молекулаларының экспрессиясының өзгеруіне әсері туралы ақпарат бар [7].

Сондай-ақ HPV персистенциясымен байланысты негізгі нұсқалардың TAP генінің аймағында орналасқаны туралы дәлелдер бар [8].

Осылайша, иммуногенетикалық өзгергіштік вирустың тұрақты болуының маңызды себебі болып табылады және маңызды HLA генотиптерін анықтау иммуногенетикалық қауіптерді түсіндіру мүмкіндіктерін кеңейтуге мүмкіндік береді. Біздің зерттеуіміз HPV персистенциясына қатысатын 24 полиморфизмді (HLA-DQB1 -5; HLA-DQA2 -11; TAP2 -4; HLA-C -4) анықтайды.

Жұмыстың мақсаты: жатыр мойны дисплазиясы бар науқастарда HPV түрін тасымалдауға байланысты толық экзомалық секвенирлеу арқылы анықталған кейбір гендердің реттілігіндегі өзгерістердің таралуын бағалау.

Зерттеуді жүргізу кезінде Қазақстан Республикасының биомедициналық зерттеулерінің этикалық принциптері, адам субъектілерінің қатысуымен зерттеу этикасы бойынша ұлттық және халықаралық нұсқаулар сақталды.

Зерттеу объектісі дисплазия диагнозымен дәрігерде есепте тұрған және әртүрлі HPV түрлерімен ауыратын 131 әйел пациент болды.

Барлық пациенттерге тұтасэкзомды секвенирлеу жүргізілді. Процедура бірнеше кезеңнен тұрды: 1) өндірушінің нұсқауларына сәйкес PureLink® геномдық ДНҚ жинақтарын пайдаланып геномдық ДНҚ-ны оқшаулау; 2) хаттама бойынша секвенирлеуді жүргізу. Генетикалық мәліметтер базасында реттілік іздеу жүргізілді. Биоақпараттық талдау жүргізілді. Алынған генетикалық нұсқаларды талдау үшін деректер базалары пайдаланылды (GnomAD, ExAc, VarSome, ClinVar, OMIM, Genoox, Ensembl, и др.). Иммундық жауаппен, қабынумен, интерлейкиндік каскадпен байланысты патогенетикалық механизмдердің қатысуы тұрғысынан жатыр мойны обырының дамуында потенциалды рөл атқаруы мүмкін кандидат гендер, сондай-ақ әртүрлі локализациядағы ісіктерден алынған

биопсия материалын талдау қазіргі уақытта алынған үлгілер арасында жоғары әсер ететін гендер таңдалды.

Статистикалық есептеулер SPSS Statistics 26.0 көмегімен жүргізілді. Хи-квадрат зерттелетін гендердің тізбегіндегі өзгерістердің пайда болу жиілігіндегі айырмашылықтарды анықтау үшін пайдаланылды. 0,05-тен төмен P мәндері статистикалық маңызды деп саналады.

Біздің зерттеулеріміздің нәтижелері HPV 18 бар емделушілерде PAX 8 геніндегі дәйектілік вариациялары жиі кездесетінін көрсетті. IL36RN генінің вариациялары HPV 51 тасымалдаушыларында жиі болды. Кең таралған FOXD4L1 және SLC6A3 геніндегі реттілік вариациялары өзгерістерінің үлесі HPV 18 тасымалдаушыларында көбірек болды. Деректер 1-кестеде көрсетілген.

HLA-DQB1 геніне келетін болсақ, ең көп таралған полиморфты нұсқалар HPV 16 тасымалдаушылары арасында табылды. HPV 18 кезінде HLA-DQB1 геніндегі реттілік вариациялары іс жүзінде кездеспеді. Деректер 1-кестеде көрсетілген.

1-кестеде көрсетілгендей, HLA-DQA2 геніндегі өзгерістердің пайда болу жиілігі HPV 18 тасымалдаушылары арасында жоғары болды. Атап айтқанда, полиморфты нұсқалар келесідей тіркелді: rs62619945 (C/A), rs199931222 (G/A), rs200904145 (A/G).

TAP 2 геніндегі ең көп таралған өзгерістер HPV 51 бар әйелдерде анықталды. rs241447 (T/C), rs241449 (C/A), rs241448 (A/G) полиморфты нұсқалары 9% дерлік ауру тасымалдаушылары арасында табылды. HPV 51, HPV 16 тасымалдаушылары болғанымен, олар тек 5% жағдайда ғана кездеседі. HPV 18 кезінде TAP 2 геніндегі реттілік вариациялары іс жүзінде кездеспеді.

HLA-C геніне келетін болсақ, HPV16-да rs2308585(G/A, C,T), rs1050326(C/A,G,T), rs2308618 (G/A,C), rs241448 (A/G) полиморфты нұсқалары болды). HPV 18-де тек rs1050326 (C/A,G,T) және rs241448(A/G) табылғанына қарамастан,

олардың жиілігі HPV 16 тасымалдаушыларындағы ұқсас полиморфты нұсқалардың жиілігімен салыстырғанда жоғары болды. HPV 51 тасымалдаушыларында rs1050326(C/A,G,T), rs2308618(G/A,C), rs241448(A/G) полиморфты нұсқалары табылды. Сонымен қатар rs1050326 (C/A,G,T) жиілігі HPV 16 және 18 тасымалдаушыларындағы осы полиморфты нұсқаның жиілігімен салыстырғанда әлдеқайда жоғары болды.

Кесте 1. Тұтас экзомды секвенациясы арқылы анықталған гендердің және гендердің полиморфты нұсқаларының пайда болу жиілігі.

Ген/ полиморфизм	ВПЧ16 (n=52)	ВПЧ18 (n=9)	ВПЧ 51 (n=12)
PAX8	6(11,3%)	2(20%)	0
IL36RN	3(5,66%)	0	1(8,3%)
FOXD4L1	2(3,77%)	1(10%)	0
SLC6A3	2(3,77%)	1(10%)	0
HLA-DQB1			
rs1063322	7(13,2%)	0	1(8,33%)
rs9273527	5(9,43%)	0	1(8,33%)
rs74188963	1(1,89%)	0	0
rs9273511	0	0	1(8,33%)
rs3213490	2(3,77%)	0	1(8,33%)
HLA-DQA2			
rs62619945	10(18,9%)	5(50%)	3 (25%)
rs2051600	3 (5,66%)	0	1(8,33%)
rs115121776	7 (13,2%)	3	3 (25%)

rs9276437	5 (9,43%)	0	3 (25%)
rs138296677	7 (13,2%)	0	1(8,33%)
rs199931222	14 (26,4%)	4(40%)	3(25,0%)
rs142901825	8 (15,1%)	0	1(8,33%)
rs1129956	16 (30,2%)	3	4 (33,3%)
rs34730447	1 (1,89%)	0	2 (16,7%)
rs200904145	6 (11,3%)	4(40%)	4 (33,3%)
rs201291459	1(1,89%)	0	2 (16,7%)
TAP2			
rs1582576635	1 (1,89%)	0	0
rs241447	1 (1,89%)	0	1 (8,33%)
rs241449	2 (3,77%)	0	1 (8,33%)
rs241448	3 (5,66%)	0	1 (8,33%)
HLA-C			
rs2308585	2 (3,77%)	0	1 (8,33%)
rs1050326	2 (3,77%)	1(10%)	2 (16,7%)
rs2308618	3 (5,66%)	0	0
rs1131104	4 (7,54%)	1(10%)	1 (8,33%)

HPV 16 тасымалдауына байланысты дисплазиясы бар науқастарда HLA жүйесі гендеріндегі реттілік вариацияларының пайда болу жиілігін салыстыру.

Тұтас экзона секвенциясы кезінде HLA-DQB1 генінің полиморфты нұсқаларының пайда болу жиілігін салыстыру кезінде HPV 16 тасымалдаушыларында басқа нұсқаларды тасымалдаушы емделушілермен салыстырғанда rs1063322, rs3213490 басымдылығы анықталды. Дегенмен бұл

айырмашылықтар статистикалық маңызды емес еді. Басқа HPV нұсқаларында толық экзота секвенциясы (rs9273527, rs74188963, rs9273511) арқылы анықталған гендегі қалған реттілік өзгерістері басым болды (Кесте 2).

HPV 16 бар емделушілерде HLA-DQA2 генінің полиморфты нұсқаларының пайда болу жиілігі HPV басқа нұсқаларының тасымалдаушыларындағы полиморфты нұсқалардың жиілігінен айтарлықтай ерекшеленбеді.

Тұтасэкзомды секвенциясы арқылы анықталған HLA-C геніндегі реттілік өзгерістерінің ең жоғары жиілігі HPV 16-ға байланысты болса да, бұл айырмашылықтар статистикалық маңызды емес. Деректер 2 кестеде көрсетілген.

Кесте 2. HPV 16 тасымалдауына байланысты дисплазиясы бар науқастарда HLA жүйесі гендерінің дәйектілік вариацияларының пайда болу жиілігін салыстыру:

Ген/ полиморфизм	ВПЧ 16 тасымалдау- шылары (n=52)	Басқа ВПЧ түрлерін тасымалдау- шылар (n=78)	p
HLA-DQB1			
rs1063322	7 (13,2%)	4 (5,12%)	0,10
rs9273527	2 (9,43%)	3 (3,85%)	0,98
rs74188963	1 (1,89%)	1 (1,28%)	0,78
rs9273511	0	4 (5,13%)	0,09
rs3213490	2 (3,77%)	1 (1,28%)	0,35
HLA-DQA2			
rs62619945	10 (18,9%)	15 (19,2%)	0,96
rs2051600	3 (5,66%)	2 (2,56%)	0,36

rs115121776	7 (13,2%)	12 (15,4%)	0,73
rs9276437	5 (9,43%)	7 (8,97%)	0,93
rs138296677	7 (13,2%)	8 (10,3%)	0,60
rs199931222	14 (26,4%)	14 (17,9%)	0,25
rs142901825	8 (15,1%)	9 (11,5%)	0,55
rs1129956	16 (30,2%)	23 (29,5%)	0,93
rs34730447	1 (1,89%)	3 (3,84%)	0,52
rs200904145	6 (11,3%)	11 (14,1%)	0,64
rs201291459	1 (1,89%)	3 (3,85%)	0,52
HLA-C			
rs2308585	2 (3,77%)	1 (1,28%)	0,35
rs1050326	2 (3,77%)	6 (7,69%)	0,36
rs2308618	3 (5,66%)	2 (2,56%)	0,36
rs1131104	4 (7,54%)	4 (5,13%)	0,57

HPV 18 тасымалдауына байланысты дисплазиясы бар науқастарда HLA жүйесі гендерінің дәйектілік вариацияларының пайда болу жиілігін салыстыру.

Тұтасэкзомалық секвенирлеу кезінде HLA-DQB1 генінің полиморфты нұсқаларының пайда болу жиілігін салыстыру кезінде гендегі реттіліктегі rs1063322, rs3213490, rs9273527, rs74188263, rs74188967, rs74188963, s. HPV 18 дерлік кездеспеді. Деректер 3-кестеде берілген.

HLA-DQA2 гені реттілігінің өзгеруіне келетін болсақ, 3-кестеде көрсетілгендей, rs62619945 полиморфты нұсқаның пайда болу жиілігі HPV 18 тасымалдаушыларында басқа HPV нұсқаларының тасымалдаушыларымен (20,5 %) салыстырғанда ең көп үлесті құрады (55,6%). Бұл айырмашылықтар статистикалық маңызды болды ($p=0,01$). HPV 18 тасымалдаушыларында rs200904145

полиморфты нұсқасында пайда болу жиілігінің ұқсас статистикалық маңызды басымдығы байқалды (44,4% $p=0,008$). Мұндай полиморфты нұсқалар rs2051600, rs9276437, rs138296677, rs142901825, rs34730447, rs201291459 HPV 18 тасымалдаушыларында іс жүзінде кездеспеді.

Толықэкзомалық реттілікте HLA-C генінің полиморфты нұсқаларының пайда болу жиілігін салыстыру кезінде HPV 18-де басқа тасымалдаушыларда кездесетін rs1050326, rs1131104 сияқты гендегі реттіліктегі өзгерістер тек оқшауланған жағдайларда ғана кездесетіні анықталды. Ал rs2308585, rs2308618 полиморфты нұсқалары біздің үлгідегі HPV18 тасымалдаушыларында табылмады. Деректер 3-кестеде берілген.

Кесте 3. HPV18 тасымалдауына байланысты дисплазиясы бар науқастарда гендегі реттілік вариация нұсқаларының пайда болу жиілігін салыстыру.

Ген/ полиморфизм	ВПЧ 18 тасымалдау- шылары (n=9)	Басқа ВПЧ түрлерін тасымалдау- шылар (n=122)	p
HLA-DQB1			
rs1063322	0	11(9,02%)	0,32
rs9273527	0	5 (4,1%)	0,51
rs74188963	0	2 (1,6%)	0,78
rs9273511	0	4 (3,3%)	0,56
rs3213490	0	3 (2,5%)	0,61
HLA-DQA2			
rs62619945	5 (55,6%)	25 (20,5%)	0,01
rs2051600	0	5 (4,1%)	0,51
rs115121776	3 (33,3%)	16 (13,1%)	0,15

rs9276437	0	12 (9,8%)	0,30
rs138296677	0	15 (12,3%)	0,24
rs199931222	4 (44,4%)	24 (19,7%)	0,14
rs142901825	0	17 (13,9%)	0,20
rs1129956	3 (2,5%)	36 (29,5%)	0,99
rs34730447	0	4 (3,3%)	0,56
rs200904145	4 (44,4%)	13 (10,7%)	0,008
rs201291459	0	4	0,56
HLA-C			
rs2308585	0	3 (2,5%)	0,61
rs1050326	1 (11,1%)	7 (5,7%)	0,59
rs2308618	0	5 (4,1%)	0,51
rs1131104	1 (11,1%)	7 (5,7%)	0,59

HPV 51 тасымалдауына байланысты дисплазиясы бар науқастарда HLA жүйесі гендеріндегі реттілік вариацияларының пайда болу жиілігін салыстыру.

HPV 51 тасымалдаушыларындағы HLA-DQB1 геніндегі реттіліктің өзгеруіне келетін болсақ, толық экзомалық реттілікте HLA-C генінің полиморфты нұсқаларының пайда болу жиілігін салыстырған кезде, HPV 51 кезінде басқа тасымалдаушыларда кездесетін rs1063322, rs9273527, rs9273511, rs3213490 сияқты гендегі кездескен реттіліктегі өзгерістер тек жекелеген жағдайларда анықталды. Ал rs74188963 полиморфты нұсқасы біздің үлгідегі HPV51 тасымалдаушыларында іс жүзінде табылған жоқ.

HLA-DQA2 геніндегі полиморфты нұсқалардың жиілігін салыстыру rs9276437 полиморфты нұсқаның пайда болу жиілігі HPV 51 тасымалдаушылары арасында (25%) басқа HPV нұсқаларының тасымалдаушыларымен

(6,6%) салыстырғанда ең жоғары екенін көрсетті. Бұл айырмашылықтар статистикалық маңызды болды ($p=0,03$). Осыған ұқсас статистикалық маңызды таралу HPV 51 тасымалдаушыларында rs200904145, rs34730447, rs201291459 полиморфты нұсқалары үшін байқалды.

HPV 51 бар емделушілерде HLA-C генінің полиморфты нұсқаларының пайда болу жиілігі басқа HPV нұсқаларын тасымалдаушылардағыдан айтарлықтай ерекшеленбеді.

Кесте 3. HPV 51 тасымалдауына байланысты дисплазиясы бар науқастарда гендегі реттілік вариация нұсқаларының пайда болу жиілігін салыстыру.

Ген/ полиморфизм	ВПЧ 51 тасымалдау- шылары (n=12)	Басқа ВПЧ түрлерін тасымалдау- шылар (n=119)	p
HLA-DQB1			
rs1063322	1 (8,3%)	10 (8,4%)	0,99
rs9273527	1 (8,3%)	4 (3,4%)	0,39
rs74188963	0	2 (1,7%)	0,65
rs9273511	1 (8,3%)	3 (2,5%)	0,27
rs3213490	1 (8,3%)	2 (1,7%)	0,14
HLA-DQA2			
rs62619945	5 (41,7%)	25 (20,5%)	0,11
rs2051600	4 (33,3%)	1 (0,8%)	0,39
rs115121776	3 (25%)	16 (13,4%)	0,28
rs9276437	3 (25%)	8 (6,6%)	0,03
rs138296677	1 (8,3%)	14 (11,7%)	0,72
rs199931222	3 (25%)	25 (21%)	0,75
rs142901825	1 (8,3%)	16 (13,4%)	0,62

rs1129956	4 (33,3%)	35 (29,4%)	0,78
rs34730447	2 (16,7%)	2 (1,7%)	0,004
rs200904145	4 (30,7%)	13(10,9%)	0,03
rs201291459	2 (16,7%)	2 (1,7%)	0,004
HLA-C			
rs2308585	1 (8,3%)	2 (1,7%)	0,14
rs1050326	2 (16,7%)	6 (5,1%)	0,11
rs2308618	0	5 (4,2%)	0,47
rs1131104	1 (8,3%)	7 (5,9%)	0,74

Осылайша, дисплазиясы бар науқастарда тұтасэкзомалық секвенирлеу кезінде ген тізбегіндегі ең көп таралған өзгерістер HLA-DQA2 генінде табылды. HLA-DQA2 геніндегі өзгерістер көбінесе HPV 18 және HPV 51 бар емделушілерде орын алды. HLA-DQA2 геніндегі полиморфты нұсқалар HPV жоғарыда аталған түрлерін жұқтырған кезде иммундық жауап үшін маңызды болуы мүмкін. Осыған байланысты бұл бағытта қосымша зерттеулер қажет.

Қолданылған әдебиеттер:

1. Bai, Y., Ni, M., Cooper, B., Wei, Y., & Fury, W. (2014). Inference of high resolution HLA types using genome-wide RNA or DNA sequencing reads. *BMC genomics*, 15, 1-16.
2. Adebamowo, S. N., Adeyemo, A., Adebayo, A., Achara, P., Alabi, B., Bakare, R. A., Adebamowo, C. A. (2024). Genome, HLA and polygenic risk score analyses for prevalent and persistent cervical human papillomavirus (HPV) infections. *European Journal of Human Genetics*, 32(6), 708-716.
3. Pojero, F., Candore, G., Caruso, C., Di Bona, D., Groneberg, D. A., Ligotti, M. E., Aiello, A. (2021). The role of immunogenetics in COVID-19. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(5), 2636.
4. Espinoza, H., Ha, K. T., Pham, T. T., & Espinoza, J. L. (2021). Genetic predisposition to persistent human papillomavirus-infection and virus-induced cancers. *Microorganisms*, 9(10), 2092.
5. Georgopoulos A. P., James L. M. Association between brain cancer immunogenetic profile and in silico immunogenicities of 11 viruses //Scientific reports. – 2023. – Т. 13. – №. 1. – С. 215-228.
6. Ye, J., Zheng, L., He, Y., & Qi, X. (2023). Human papillomavirus associated cervical lesion: pathogenesis and therapeutic interventions. *MedComm*, 4(5), 368.
7. Vinokurov, M. A., Mironov, K. O., Domonova, E. A., Romanyuk, T. N., Popova, A. A., Akimkin, V. G. (2023). The genetic variant rs55986091 HLA-DQB1 is associated with a protective effect against cervical cancer. *Frontiers in Oncology*, 13, 1207935.
8. Adebamowo, S. N., Adeyemo, A., Adebayo, A., Achara, P., Alabi, B., Bakare, R. A., Adebamowo, C. A. (2024). Genome, HLA and polygenic risk score analyses for prevalent and persistent cervical human papillomavirus (HPV) infections. *European Journal of Human Genetics*, 32(6), 708-716.

2. ЖАТЫР МОЙНЫ ПАТОЛОГИЯСЫН ЕМДЕУ

Қазақстанда акушер-гинеколог дәрігерлердің тәжірибесінде жатыр мойны обырын (ЖМО) ерте диагностикалауды енгізу нәтижесінде бұл аурудың, соның ішінде оны ерте сатыда анықталуы артты. Алайда ЖМО-дан өлім көрсеткіштері әлі де жоғары деңгейде қалып отыр, бұл емдеу шараларының созылуы немесе осы патологияны емдеудің тиімсіз әдістерімен байланысты. 2020 жылы GLOBOCAN 2020 мәліметтері бойынша ЖМО-дан 340 мыңнан астам әйел көз жұмды және болжамдарға сәйкес, ЖМО-ның төмендеу тенденциясы жоқ. Қазіргі уақытта көптеген әйелдерде қатерлі ісікті кеш кезеңдерде анықталады, мұндай жағдайларда толық сауығу мүмкіндігі күрт төмендейді. Бірақ ЖМО ешқашан өзгермеген эпителийде дамымайды және оған әрдайым алдын ала ісікке дейінгі өзгерістер, атап айтқанда, төмен және жоғары дәрежелі жалпақ жасушалық интраэпителиальды зақымданулар орын алады.

Цервикальды интраэпителиальды неоплазия дамуындағы бастаушы рөлге адамның папиллома вирусы (HPV), яғни, ол көп қабатты жалпақ жасушалы эпителийде ұзақ сақталып, неогенез үшін алғышарттар жасайды. Бастапқы инфекциядан кейінгі созылмалы HPV инфекциясы барлық жұқтырған адамдарда дамымайды, бұл жеке генетикалық фонға байланысты. Инфекцияның созылуына репродуктивті жүйенің жергілікті қорғаныс жүйесі шешуші маңызы бар. HPV-нің аногенитальды аймақтың қатерлі ісікке айналуына және обырдың пайда болуына қатысуы молекулалық-биологиялық әдістер мен эпидемиологиялық зерттеулер арқылы анықталды. Қазақстандық әйелдер арасындағы папилломавирус инфекциясының таралуы зерттеулер бойынша: HPV 16, 18, 31, 33 және 52 түрлерінің жоғары жиілігін көрсетті. Сонымен қатар төмен дәрежелі (LSIL) интраэпителиальды

зақымданулары бар науқастардың 77,4%-ында HPV 16 түрі, ал 58,8%-ында HPV 18 түрі анықталды. Жоғары дәрежелі (HSIL) интраэпителиальды зақымданулары бар науқастардың арасында HPV 18 түрі 41,2%-да, ал HPV 16 түрі — 22,6%-да кездеседі. ЖМО-ның ең жоғары таралуы 40-44 жас аралығындағы, ұрпақ өрбітуге және жұмысқа қабілетті жастағы әйелдерге тиесілі. Сондықтан ЖМО-ның дамуын болдырмауға бағытталған емдеу шараларын жүргізу қажеттілігі өткір күйде тұр.

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің комиссиясы мақұлдаған Клиникалық хаттамаға сәйкес, жатыр мойны патологиясы бар науқастарды емдеудің негізгі тактикасы хирургиялық әдістер болып табылады, олар жатыр мойнының бір бөлігін алып тастайды — бұл пышақпен, электр немесе радиотолқынды эксцизиямен жүзеге асырылады. Әдетте, жатыр мойнындағы клиникалық көрінетін өзгерістер ғана жойылады немесе алынады. Жатыр мойны каналының қалған бөлігінде, некроз аймағында, папилломавирустық инфекцияның жасырын түрімен мультифокальды зақымдануларда HPV сақталуы патологиялық процестің қайта басталуына әкеледі. Сонымен қатар хирургиялық емдеу әдістері жатыр мойнының құрылымдық-функционалдық тұтастығын бұзады, бұл кейінгі жүктілік пен босануға әсер етуі мүмкін. Сондықтан жатыр мойнының HPV-мен байланысты патологияларын емдеу органның анатомиялық және функционалдық тұтастығын сақтай отырып, емдеудің ісікке қарсы және вирусқа қарсы әсеріне қол жеткізуге бағытталуы керек. Осындай әдістердің бірі фотодинамикалық терапия (ФДТ) болып табылады, ол жатыр мойнының HPV-мен байланысты ауруларын емдеудің тиімді әдісі ретінде өзін тиімді емдеу әдісі ретінде дәлелдеді.

ФДТ-ның негізгі нысандары – атипті жасушалар мен HPV әсер еткен жасушалар болып табылады. ФДТ-нің әсер ету механизмдер негізінде активті оттегі формалары (АОФ) және фотохимиялық реакция барысында түзілетін

басқа да белсенді биологиялық тотықтырғыштардың цитотоксикалық әсері жатыр. Патологиялық жасушаларды селективті жою және олардың өсуін ұзақ уақыт бойы тежеу ФДТ кезінде патологиялық жасушалардың жойылуының селективтілігі және олардың өсуін ұзақ уақыт бойы тежеу атипті жасушалардың өлуі, қабыну реакциясы және организмнің иммундық реакциясы сияқты негізгі факторлардың үйлесімі арқылы қамтамасыз етіледі.

Осылайша, фотодинамикалық терапия ол патологиялық жасушалар мен вирусы бар жасушаларды жоюға әкелетін селективті әсерді қамтамасыз ететін HPV-мен байланысты ауруларды емдеудің радикалды әдісі болып табылады.

2.1. Жатыр мойнына ФДТ жүргізу хаттамасы

ФДТ етеккірдің 5-12 күнінде жүргізіледі. Бірінші кезеңде – көктамыр ішіне 30 минут бойы дене салмағына 1,2 мг/кг концентрациясында хлор типті ФС енгізіледі. Ағзада ФС жинақталуы жарық әсеріне сезімталдықтың жоғарылауын – фотоуыттылықты тудырады, сондықтан препарат енгізілген сәттен бастап пациентке күннен қорғайтын көзілдірік кигізіп, тікелей және шашыраңқы күн сәулесінен оқшауланған бөлмені береді. Хлор типті препаратқа арналған нұсқаулыққа сәйкес ФС-ның жартылай шығарылу кезеңі 48 сағатты құрайды, оның барысында қараңғылық режимі сақталады. Қажет болса, пациент SPF 50 күннен қорғайтын кремді пайдаланады.

Екінші кезеңде ФС жинақталуын бақылау үшін флуоресценттік диагностика (ФД) жүргізіледі. Ол үшін 405 нм диапазонында флуоресценцияны қоздыруға арналған жарық диодты сәулелену көзі және ультракүлгін сәулеленуді кесіп, патологиялық өзгерген тіндердің қызыл флуоресценциясын тіркейтін видеокольпоскопқа орнатылған сары оптикалық сүзгі қолданылады.

Флуоресценцияның нәтижелеріне сүйене отырып, патологиялық ошақтың мөлшері мен таралуы бағаланады.

Үшінші кезеңде фотоактивация жүргізіледі: жатыр мойны каналына 4 см жұмыс бөлігінің ұзындығы бар диффузор арқылы, ал жатыр мойнының қынаптық бөлігіне микро немесе макролинзаны қолдана отырып, 662 нм толқын ұзындығындағы сәулесін бағыттау арқылы жүзеге асырылады. Фотоактивацияны жүргізбестен бұрын сәулеленудің қуат тығыздығы және диффузор мен макролинза үшін сәулелену уақытының параметрі алдын ала есептеледі. LSIL диагнозы бар науқасқа цервикалды арна пен жатыр мойнына лазердің энергия мөлшері 250 Дж/см², а HSIL диагнозы бар науқасқа 350 Дж/см² құрайды. Тіндерді қызып кетуден сақтау үшін қуат тығыздығы 400 мВт/см²-дан аспайды. Фотоактивациядан кейін флуоресценттік диагностика ФС-нің патологиялық тіндерде өшуін тіркеу үшін жүргізіледі.

Фотодинамикалық әсер ету нәтижесінде жатыр мойнының өзгерістері клиникалық жағдай мысалы ретінде келесі көрсетілген суреттерде бейнеленген.

31 жастағы науқасқа жүргізілген кольпоскопия. Анамнезден: 1 рет босанған, 4 жыл бойы гинекологқа бармаған. 2023 жылдың ақпанында профилактикалық тексеру кезінде сұйық онкоцитология скринингі, HPV-ға ПЦР тесті жүргізіліп, жатыр мойнының орташа дисплазиясы (HSIL) және жоғары онкогенді ВПЧ 31 түрі анықталды. а - ФДТ-ға дейінгі жатыр мойнының жағдайы; б - ФС жинақталатын патологиялық жасушалардағы флуоресценция, бұл патологиялық аймақтың нақты шекараларын анықтауға мүмкіндік береді; с - ФС фотоактивациясының аяқталу сәтіндегі жатыр мойнының жағдайы, жатыр мойнының цианозы; d - ФДТ-дан кейінгі 5-ші күні жатыр мойнының жағдайы: жатыр мойнында фибриннің түзілуімен асептикалық қабынудың дамуы; e - ФДТ-дан кейінгі 3 ай өткен соң жатыр мойнының жағдайы.



a. ФДТ-ға дейінгі жатыр мойнының жағдайы



b. ФС жинақталатын патологиялық жасушалардағы флуоресценция, бұл патологиялық аймақтың нақты шекараларын анықтауға мүмкіндік береді



c. ФС фотоактивациясының аяқталу сәтіндегі жатыр мойнының жағдайы, жатыр мойнының цианозы



d. ФДТ-дан кейінгі 5-ші күні жатыр мойнының жағдайы: жатыр мойнында фибриннің түзілуімен аseptикалық қабынудың дамуы



*е. ФДТ-дан кейінгі
3 ай өткен соң жатыр
мойнының жағдайы*

ФДТ-дан кейін жатыр мойны тіндерінде цианоз ретінде тамырлық реакция тіркеледі (С суретте көрсетілгендей). Барлық науқастар екі күн бойы жарықтан қорғану режимін сақтау керек. Жарыққа сезімталдықтың жоғарылауына байланысты асқынулар (мысалы, периорбитальды аймақтың ісінуі) тек жарық режимін сақтамау салдарынан пайда болады. Тері фототоксикалық реакцияларының алдын алу үшін ФС енгізілген күннен бастап күннен қорғайтын кремдерді қолдану, антиоксиданттарды (С және Е витаминдері, β -каротин) қабылдау ұсынылады. Емдеуден кейін барлық науқастар іштің төменгі бөлігінде тартылған ауырсыну, күйдіру сезімін байқайды. Кейбір жағдайларда интоксикация салдарынан асқазан-ішек жолдарында ауырсыну белгілері пайда болуы мүмкін (жүрек айну, құсу). Операциядан кейінгі ерте кезеңде температура $37,8 \pm 0,5$ °C дейін көтерілуі мүмкін. Бұл құбылыстар уақытша сипатта болады және өздігінен ремиссия болады.

Фотодинамикалық әсердің бағасы ФДТ кейін 5-7 күн өткенде жүргізіледі, ол кезде фотохимиялық реакциялар нәтижесінде жасушалардың өлу механизмі іске қосылады, бұл кезең жатыр мойнында фибриннің пайда болуымен және некроздың қалыптасуымен сипатталады (d суретте көрсетілгендей). Шамамен 18-21 күннен кейін некротикалық қабықтың түсуі және эпителийдің одан әрі регенерациясы

жүреді (е суретте көрсетілгендей). Емдеудің тікелей нәтижесін бағалау кеңейтілген кольпоскопия, скарификациялық биопсия, HPV-ға ПТР тесті онкогенді түрлерді анықтау ФДТ-дан кейін 2, 6 және 12 ай өткенде, одан кейін жыл сайын өткізіледі.

2.1.1. Жатыр мойнының жеңіл дисплазиясын емдеу (толық клиникалық кейстер)

ФЛЮОРЕСЦЕНТТІ ДИАГНОСТИКА

Жатыр мойнының флуоресцентті визуализациясы хлорин қатарлы фотосенсибилизатормен (FS) жүргізілді, оның құрамында белсенді зат – E6 хлорині (трисодий тұзы түрінде) бар.

ФС оңтайлы дозасын есептеу жатыр мойны дисплазиясының дәрежесіне байланысты емес және пациенттің дене салмағының 1,2 мг/кг мөлшерінде енгізіледі. «Фотолон» препаратының құрамында 100 мг құрғақ зат бар, ол 50,0 мл 0,9% стерильді изотоникалық натрий хлоридінің ерітіндісінде ерітіледі. 50,0 мл дайын ерітіндіде 100 мг белсенді зат бар. Қажетті 1,2 мг доза 0,6 мл-де бар. Сондықтан дене салмағына шаққанда N фотолонның қажетті мөлшерін есептеу үшін науқастың салмағын 0,6 мл-ге көбейту керек.

Мысалы: егер науқастың салмағы 70 кг болса, $70 \text{ кг} \times 0,6 \text{ мл} = 36 \text{ мл}$ қажет. Осы 36 мл ерітіндіні 200,0 мл-ге дейін изотоникалық натрий хлорид ерітіндісіне қосып, қараңғы бөлмеде 30 минут бойы тамырға тамшылатып енгізеді, содан кейін 3-3,5 сағаттан кейін әйел гинекологиялық креслоға орналастырылады және көлеңкелі бөлмеде флуоресцентті кольпоскопия жасалады. Флуоресценттік диагностика үшін қоздыру көзі ретінде 395 нм генерация толқын ұзындығындағы ультракүлгін қалташамның сәулеленуі қолданылады, ал кольпоскопқа сары сүзгі арқылы атипиялық тіндердің айқын қызыл флуоресценциясын тіркейді.

Құжаттама үшін видеокольпоскоптың камерасына флуоресценцияны жақсарту және ультракүлгін қалташамның күлгін сәулесін бейтараптандыру үшін окулярға сары сүзгі орналастырып, жабдықталды. Бұл флуоресценцияның теріс аймақтарында жақсы бағдарлануға және қызыл мен көк жарықтың арасындағы контрасты арттыру арқылы оң флуоресцентті кескіндерді теріс аймақтардан айқын ажыратуға мүмкіндік берді. Қызыл флуоресценцияның салыстырмалы қарқындылығы үш санат бойынша бағаланды: теріс (0), әлсіз (1) және күшті (2).

Флуоресценция ошақтарының шекаралары анықталғаннан кейін фотодинамикалық терапия жүргізілді.

Сәулелену «Лахта Милон» жартылай өткізгіш 662 нм толқын ұзындығындағы лазерлік аппаратымен жүзеге асырылды. Алдымен цервикалды арна диффузордың жұмыс бөлігінің ұзындығы (жатыр мойнының ұзындығына байланысты 3 см, 4 см, 5 см) бойымен сәулеленеді. Диффузордың диаметрі барлық жағдайда стандартты – 2 мм. Жарық әсері тұрақты немесе импульстік режимінде, жұмыс циклі 1,4 (0,7 мс арқылы 0,3 мс) режимінде жүргізіледі. T (импульстік режимдегі сәулелену уақыты) = 1,4 (жұмыс циклі) \times 104 (диффузордың жоғалту коэффициенті) \times L (диффузор ұзындығы) \times 0,1 (диффузор осінен жатыр мойны каналының бетіне дейінгі қашықтық) \times W/P (энергия тығыздығы/лазерлік сәулелену қуаты).

Цервикалды арнада энергия тығыздығы дисплазия дәрежесіне байланысты (дисплазия неғұрлым ауыр болса, энергия тығыздығы соғұрлым жоғары) (W) 250-ден 400 Дж/см²-ге дейін орнатылады. Аппараттың қуаты 0,6-дан 1,2 Вт-қа дейін орнатылады.

T (**тұрақты режимде сәулелену уақыты**) = 104 (диффузордың жоғалту коэффициенті) \times L (диффузор ұзындығы) \times 0,1 ((диффузор осінен жатыр мойны каналының бетіне дейінгі қашықтық) \times W/P (энергия тығыздығы/лазерлік сәулелену қуаты). Қысқаша түрде: $T = 10,4 \times L$

(диффузор ұзындығы) $\times W/P$ (энергия тығыздығы/лазерлік сәулелену қуаты).

Мысалы: импульстік режимде ауыр дисплазиясы бар науқаста цервикалды арнаның сәулелену уақытын есептеу қажет. Диффузордың жұмыс бөлігінің ұзындығы 4 см.

Формулаға сәйкес $T = 14,6 \times L$ (диффузор ұзындығы) $\times W/P$ (энергия тығыздығы/лазерлік сәулелену қуаты), мәндерін қойғанда: $T=14,6 \times 4$ см (жатыр мойны арнасының ұзындығына байланысты диффузордың жұмыс бөлігінің ұзындығы) $\times 300$ Дж/см² (жатыр мойны арнасы сәулеленетін энергия тығыздығы 600 Вт-қа бөлінген (құрылғыдағы максималды қуат) = 29 минут.

Егер цервикалды арнаны тұрақты режимде сәулелендіру қажет болса, онда $29/1,4 = 20,8$ минутты құрайды.

Экзоцервиксті (жатыр мойнының қынаптық бөлігін) сыртқы сәулелендіруге арналған макролинза арқылы сәулелендіреді. Ол үшін жарық дағының ауданын анықтау қажет. Жатыр мойнының флуоресцентті диагностика кезінде қызыл жарқыл тіркелген бөлігін өлшеу керек. Шеңбердің диаметрі шартты түрде сәулеленуді қажет ететін жарық дағы болып табылады. Жарық дағының диаметрін есептеу үшін $S = \pi r^2$ формуласын қолданады. Мысалы, диаметрі 2 см болса, радиус 1 см. Ауданы: $S = \pi \times 1^2 = 3,14$ см² (радиусы шеңбердің диаметрінің жартысына тең).

Келесі қадам – қуат тығыздығы 1 см²-ге 0,4 Вт-тан аз немесе оған тең болатындай етіп құрылғыдағы қуатты есептеу ($Pp \leq 0,4$ Вт/см² - сәулеленуге рұқсат етілген ең жоғары қуат, егер жоғары болса, карбонизация процесі басталады, ол ФДТ кезінде рұқсат етілмейді).

Қуат тығыздығы = P (энергия қуаты Вт, ол құрылғыда орнатылуы керек) / S (жарық дағының ауданы жоғарыда есептелген).

$0,4$ Вт = $x / 3,14$ см²; $x = 0,4$ Вт/см² $\times 3,14$ см² = 1,25 Вт құрылғыда диаметрі 2 см жарық дағы сәулелендіру үшін орнатылған.

Енді ауыр жатыр мойны дисплазиясы кезінде 1,25 Вт құрылғыда диаметрі 2 см жарық дағы сәулеленуге қажетті уақыт есептеледі (жеңіл 250-300 Дж/см², ауыр 330-380 Дж/см²). Уақытты есептеу формуласы $T=W$ (лазерлік сәулелену энергиясының тығыздығы / Р (қуат тығыздығы) = Дж/см² / 0,4 Вт/см² = 750 секунд: 60=12,5 мин жатыр мойнының ауыр дисплазиясы кезінде 300 Дж/см² алу үшін құрылғыдағы энергия қуаты 1,25 Вт болатын диаметрі 2 см жарық дағы сәулелендіру қажет. Мұндай жарық дақтары бірден бірнеше болуы мүмкін, шамамен 1-ден 4-ке дейін.

Науқас М. 30 жаста

Шағымдары: жоқ

Ауру анамнезі: 2023 жылдың басында профилактикалық зерттеуде жатыр мойны жеңіл дисплазиясы - LSIL және НРV-ның 58 түрінің 4,95 Іg титрі анықталды. Гинеколог ФДТ өтуге кеңес берді.

Гинекологиялық анамнез: етеккірі 13 жастан, қалыпты, ай сайын, 4–5 күннен, соңғы етеккірі 30.08.2023ж.

Жыныстық өмірі: некеде, контрацепция – тосқауыл әдісі, жүктілігі-2, гинекологиялық ота – жоқ.

STATUS LOCALIS: сүт бездері пальпация жолымен тексеру кезінде ауырсынусыз, тығыздалулар жоқ, емшектен бөлінділер жоқ.

Іші жұмсақ, пальпация жолымен тексеру кезінде ауырсынусыз.

STATUS GENITALIS: шаш өсуі әйелдер үлгісі бойынша. Айнада: қынаптың шырышты қабаты бозғылт қызғылт. Жатыр мойны: цилиндр тәрізді, гипертрофияланған, босанғаннан кейінгі тыртықтармен біршама деформацияланған, сыртқы ауыз саңылау тәрізді.

Қолмен тексеру кезінде: жатыр anteflexion versio нұсқасында, ұлғаймаған, тығыз, ауырсынусыз. Қосалқылар: өзгеріссіз.

09.09.2023 ж. ФДТ-ға дейінгі жасушалық иммунитет көрсеткіштері

Көрсеткіш	Нәтиже	Референс
Лейкоциттер(10Е9\л)	5,61	4-9
Лимфоциттер (10Е9\л)	1,54	0,4-4,4
Т-лимфоциттер CD3+CD19-(10Е9\л)	1,11	0,95-1,8
Т-лимфоциттер CD3+CD19-(%)	74,1	55-80
В-лимфоциттер CD3-CD19+(10Е9\л)	0,25	0,15-4
В-лимфоциттер CD3-CD19+ (%)	16,4	6-19
Т-хелперлер CD3+CD4+(10Е9\л)	0,67	0,57-11
Т-хелперлер CD3+CD4 (%)	44,5	31-51
Т-цитотокс CD3+CD8+ (10Е9\л)	0,42	0,45-0,85
Т-цитотокс CD3+CD8+ (%)	27,8	19-35
ИРИ	1,6	1,5-2
Табиғи киллерлер(10Е9\л)	0,13	0,18-0,42
Табиғи киллерлер %	8,63	7-20

Жасушалық иммунитет көрсеткіштері референсті көрсеткіштер деңгейінде.

Жалпы қан зерттеуінде гемоглобин көрсеткіші - 115 г/л.

ФДТ-ға дейінгі гуморалды иммунитет көрсеткіштері

Көрсеткіш	Нәтиже	Референс
Интерлейкин 1	0,12	0-11
Интерлейкин 6	3,03	0-34
ИНФ	<0,10	0-6

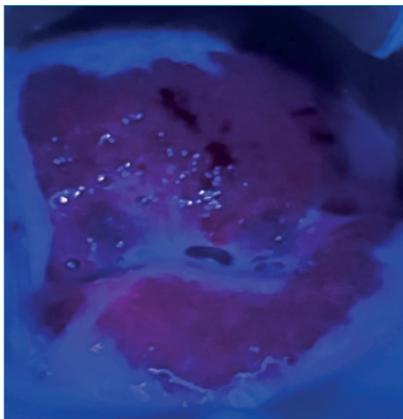
Гуморалды иммунитет көрсеткіштері референсті көрсеткіштер деңгейінде.



3% сірке қышқылы ерітіндісімен өңдеуден кейін: I типті трансформация аймағы. Бағаналы эпителийдің эктопиясы. Трансформация аймағына жақын метапластикалық эпителий, нәзік мозаика мен нәзік ацето-ақ түске ие болады.

Қорытынды: I аномальды кольпоскопиялық сурет.

Флуоресцентті кольпоскопияда ашық қызыл жарықты анықтайды. Жатыр мойны гипертрофияланғандықтан, 3 жарық өрісімен сәулелену туралы шешім қабылданды, жарық өрісінің диаметрі 2,5 см және құрылғыдағы қуат 1,9 Вт. Қанның фотомодификациясы жұбайымен бірге жүргізілді





ФДТ-дан кейінгі 5-ші күні.
Жатыр мойны ісінген, петехиалды қан құйылулар, ұстауға жағымсыз тығыз фибринді қабықшалар анықталады, жатыр мойны жанасу кезінде қан кетеді.

14.09.2023ж. ФДТ-дан кейінгі 5 тәуліктегі жасушалық иммунитет көрсеткіштері

Көрсеткіш	Нәтиже	Референс
Лейкоциттер (10E9\л)	12,63	4-9
Лимфоциттер (10E9\л)		0,4-4,4
T-лимфоциттер CD3+CD19-(10E9\л)	0,78	0,95-1,8
T-лимфоциттер CD3+CD19-(%)	71,3	55-80
B-лимфоциттер CD3-CD19+(10E9\л)	0,25	0,15-4
B-лимфоциттер CD3-CD19+(%)	12	6-19
T-хелперлер CD3+CD4+(10E9\л)	0,48	0,57-11
T-хелперлер CD3+CD4 (%)	43,6	31-51
T-цитотокс CD3+CD8+ (10E9\л)	0,28	0,45-0,85
T-цитотокс CD3+CD8+ (%)	25,6	19-35
ИРИ	1,7	1,5-2
Табиғи киллерлер (10E9\л)	0,17	0,18-0,42
Табиғи киллерлер %	15,6	7-20

Жасушалық иммунитет көрсеткіштері референсті көрсеткіштер деңгейінде.

Жалпы қан зерттеуінде гемоглобин көрсеткіші - 118 г/л.

ФДТ-дан кейінгі 5 тәуліктегі гуморалды иммунитет көрсеткіштері

Көрсеткіш	Нәтиже	Референс
Интерлейкин 1	1,57	0-11
Интерлейкин 6	28,54	0-34
ФНО	2,62	0-6

Гуморалды иммунитет көрсеткіштері референсті көрсеткіштер деңгейінде.

ФДТ дан кейін 3 айда

жатыр мойны толығымен жетілген жалпақ эпителиймен жабылған. Жатыр мойны арнасында физиологиялық ақ жарық ауруы бар. Шартты сағат циферблатының 12-де шағын жатыр мойны жылауығы (кистасы) бар.



09.12.2023 ж. бақылау онкоцитологиялық талдау зерттеуінде – NILM, HPV үшін ПТР HPV жоғары онкогенді түрлерін анықтаған жоқ.

09.12.2023 ж. ФДТ-дан кейінгі 3 айдағы жасушалық иммунитет көрсеткіштері

Көрсеткіш	Нәтиже	Референс
Лейкоциттер (10E9\л)	7,39	4-9
Лимфоциттер (10E9\л)	2,45	0,4-4,4
T-лимфоциттер CD3+CD19-(10E9\л)	1,64	0,95-1,8
T-лимфоциттер CD3+CD19-(%)	68,6	55-80
B-лимфоциттер CD3-CD19+(10E9\л)	0,32	0,15-4
B-лимфоциттер CD3-CD19+ (%)	13,3	6-19
T-хелпер CD3+CD4+(10E9\л)	0,88	0,57-11
T-хелпер CD3+CD4 (%)	36,9	31-51
T-цитотокс CD3+CD8+ (10E9\л)	0,7	0,45-0,85
T-цитотокс CD3+CD8+ (%)	29,4	19-35
ИРИ	1,2	1,5-2
Табиғи киллерлер (10E9\л)	0,38	0,18-0,42
Табиғи киллерлер %	16	7-20

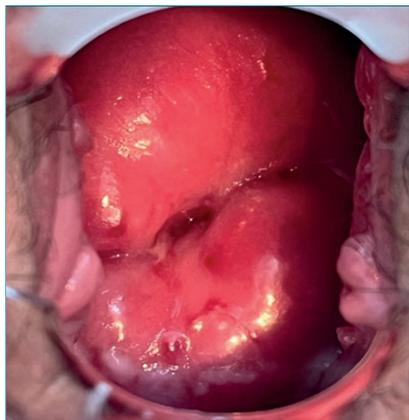
Жасушалық иммунитет көрсеткіштері референсті көрсеткіштер деңгейінде.

Жалпы қан зерттеуінде гемоглобин көрсеткіші - 137 г/л.

ФДТ-дан 3 айдан кейінгі гуморалды иммунитет көрсеткіштері

Көрсеткіш	Нәтиже	Референс
Интерлейкин 1	0,24	0-11
Интерлейкин 6	0,68	0-34
ФНО	1,92	0-6

Гуморалды иммунитет көрсеткіштері референсті көрсеткіштер деңгейінде.



ФДТ кейін бір жыл Жатыр мойны толығымен жетілген жалпақ эпителиймен жабылған. Сыртқы ернеу саңылау тәрізді. III типті трансформация зонасы – жалпақ және бағаналы эпителийдің түйіскен жері жатыр мойны арнасында орналасады.

Жағындының соңғы, бір жылдық цитологиялық зерттеуінде де – NILM, жоғары онкогенді HPV түрлері анықталған жоқ. Әйел толығымен сауығып кетті. Ұсыныстарға жыл сайын, содан кейін 3 жылда бір рет цитологиялық зерттеу кіреді.

11.09.2024 ж. ФДТ-дан 1 жылдан кейінгі жасушалық иммунитет көрсеткіштері

Көрсеткіш	Нәтиже	Референс
Лейкоциттер(10Е9\л)	6,36	4-9
Лимфоциттер (10Е9\л)	1,78	0,4-4,4
Т-лимфоциттер CD3+CD19-(10Е9\л)	1,36	0,95-1,8
Т-лимфоциттер CD3+CD19-(%)	75,4	55-80
В-лимфоциттер CD3-CD19+(10Е9\л)	0,24	0,15-4

В-лимфоциттер CD3-CD19+ (%)	13,2	6-19
Т-хелпер CD3+CD4+(10E9\л)	0,82	0,57-11
Т-хелпер CD3+CD4 (%)	45,5	31-51
Т-цитотокс CD3+CD8+ (10E9\л)	0,47	0,45-0,85
Т-цитотокс CD3+CD8+ (%)	26,4	19-35
ИРИ	1,7	1,5-2
Табиғи киллерлер(10E9\л)	1,74	0,18-0,42
Табиғи киллерлер %	9,68	7-20

Жасушалық иммунитет көрсеткіштері референсті көрсеткіштер деңгейінде.

Жалпы қан зерттеуінде гемоглобин көрсеткіші - 119 г/л.

ФДТ-дан 1 жылдан кейінгі гуморалды иммунитет көрсеткіштері

Көрсеткіш	Нәтиже	Референс
Интерлейкин 1	0,26	0-11
Интерлейкин 6	1,21	0-34
ФНО	1,69	0-6

Гуморалды иммунитет көрсеткіштері референсті көрсеткіштер деңгейінде.

11.09.2024 ж. онкоцитология нәтижесінде: материалда эритроциттер фонында көпқабатты эпителийдің үстіңгі, аралық қабаттарының жасушалары, атипия белгілері жоқ дара метапластикалық жасушалар анықталды.

11.09.2024ж. HPV үшін ПТР – жоғары онкогенді HPV түрлері анықталмады.

2.1.2. Жатыр мойнының ауыр дисплазиясын емдеу (толық клиникалық жағдайлар)

Науқас Б.30 лет

Шағымдары: жыныс жолдарынан көп шырышты бөлінділер.

Ауру анамнезі: 2022 жылы жатыр мойнының ауыр дисплазиясы анықталды - HSIL, HPV 16 және 18 түрлері. Клиникадағы әйелге онкологиялық жағдайларда жатыр мойнын конус тәріздендіру арқылы хирургиялық емдеу ұсынылады. Әйел ФДТ-мен емдеу әдісін таңдады.

Гинекологиялық анамнез: етеккірі 12 жастан, қалыпты, ай сайын, 4–5 күннен, соңғы етеккірі 12.08.2023 ж.

Жыныстық өмірі: некеде, контрацепция – тосқауыл әдісі, жүктілігі – 2, босану – 2, гинекологиялық ота – жоқ.

STATUS LOCALIS: сүт бездері пальпация жолымен тексеру кезінде ауырсынусыз, тығыздалулар жоқ, емшектен бөлінділер жоқ.

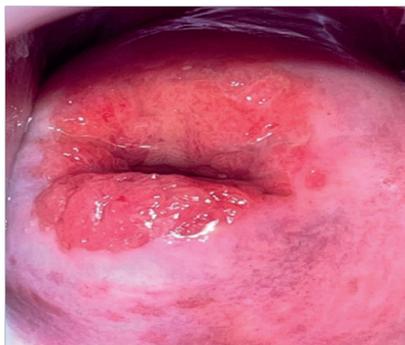
Іші жұмсақ, пальпация жолымен тексеру кезінде ауырсынусыз.

STATUS GENITALIS: шаш өсуі әйелдер үлгісі бойынша. Айнада: қынаптың шырышты қабаты бозғылт қызғылт. Жатыр мойны: цилиндр тәрізді, сыртқы ауыз саңылау тәрізді.

Қолмен тексеру кезінде: жатыр anteflexion versio нұсқасында, ұлғаймаған, тығыз, ауырсынусыз. Қосалқылар: өзгеріссіз.

Нативті кольпоскопия

Кольпоскопия кезінде трансформация аймағының 1 түрі анықталады - жетілген жалпақ және метапластикалық эпителий арасындағы барлық түйісу экзоцервиксте орналасқан. Тамырлардан жанау кезінде қан кетеді.





Сірке қышқылының 3% ерітіндісімен өңдегеннен кейін метапластикалық эпителийдің бір бөлігі әдеттегі циферблатта 13 және 18 сағаттарда кедір-бұдырлы мозаика және пунктуациямен, тығыз «жота» симптомы бар, тұрақты ацето-ақ түске ие болады. Сағат 15-те қабыршақтанған жиекті ашық без түтіктері бар

Қорытынды:

II типті аномальды колпоскопиялық сурет.

15.08.2023 ж. ФДТ-ға дейінгі жасушалық иммунитет көрсеткіштері

Көрсеткіш	Нәтиже	Референс
Лейкоциттер (10E9\л)	5,29	4-9
Лимфоциттер (10E9\л)	1,64	0,4-4,4
T-лимфоциттер CD3+CD19-(10E9\л)	1,18	0,95-1,8
T-лимфоциттер CD3+CD19-(%)	73,73	55-80
B-лимфоциттер CD3-CD19+(10E9\л)	0,14	0,15-4
B-лимфоциттер CD3-CD19+(%)	8,9	6-19
T-хелпер CD3+CD4+(10E9\л)	0,74	0,57-11
T-хелпер CD3+CD4 (%)	45,97	31-51
T-цитотокс CD3+CD8+(10E9\л)	0,41	0,45-0,85

T-цитотокс CD3+CD8+(%)	25,85	19-35
ИРИ	1,8	1,5-2
Табиғи киллерлер (10E9\л)	0,24	0,18-0,42
Табиғи киллерлер %	15,02	7-20

Жасушалық иммунитет көрсеткіштері референсті көрсеткіштер деңгейінде.

Жалпы қан зерттеуінде гемоглобин көрсеткіші - 136 г/л.

ФДТ-ға дейінгі гуморалды иммунитет көрсеткіштері

Көрсеткіш	Нәтиже	Референс
Интерлейкин 1	<0,10	0-11
Интерлейкин 6	1,83	0-34
ФНО	<0,10	0-6

Гуморалды иммунитет көрсеткіштері референсті көрсеткіштер деңгейінде.

Операция: Фотодинамическалық терапия, 15.08.2023 ж

Жатыр мойнының флуоресцентті визуализациясы хлор қатарлы фотосенсибилизатормен (ФС) жүргізілді, оның құрамында белсенді зат – хлор Е6 бар.

Флуоресцентті ошақтардың шекарасын анықтағаннан кейін фотодинамикалық терапия жүргізілді.

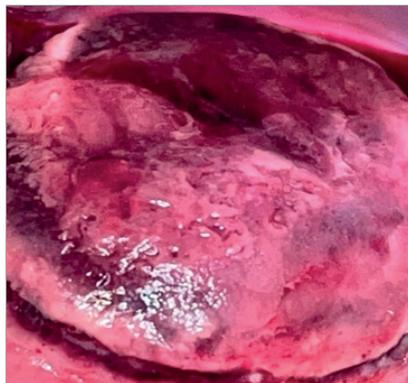
1-кезең – жатыр мойны арнасының ұзындығы бойынша жұмыс бөлігінің ұзындығы 4 см болатын диффузор арқылы жатыр мойны арнасын сәулелендіру. Диффузордың диаметрі барлығына стандартты болып табылады және 2 мм құрайды. Жарық экспозициясы тұрақты режимде 600 мВт қуатымен 22 минут бойы жүргізілді.

2 кезең – жатыр мойнының сыртқы бөлігі қуат тығыздығы 1,55 Вт арнайы макролинзамен 12 минут бойы сәулендірілді, өрістер саны – 2.



Қызыл флуоресценция аймағы 3% сірке қышқылымен өңдеуден кейін патологиялық эпителийдің бұрын анықталған аймақтарымен сәйкес келеді

ФДТ-дан кейін 5-ші күні фибринді экссудатпен сіңдірілген некротикалық тіннен тұратын тығыз қабыршақ пайда болды. Экзоцервикстегі жарықтың әсер ету аймағы нақты анықталған. Жатыр мойны оңай қанталайды.



21.08.2023 ж. ФДТ-дан кейінгі 5 тәуліктегі жасушалық иммунитет көрсеткіштері

Көрсеткіш	Нәтиже	Референс
Лейкоциттер (10Е9\л)	11,57	4-9
Лимфоциттер (10Е9\л)	1,39	0,4-4,4

Т-лимфоциттер CD3+CD19-(10E9\л)	0,97	0,95-1,8
Т-лимфоциттер CD3+CD19-(%)	69,44	55-80
В-лимфоциттер CD3-CD19+(10E9\л)	0,09	0,15-4
В-лимфоциттер CD3-CD19+ (%)	6,65	6-19
Т-хелпер CD3+CD4+(10E9\л)	0,58	0,57-11
Т-хелпер CD3+CD4 (%)	41,93	31-51
Т-цитотокс CD3+CD8+(10E9\л)	0,35	0,45-0,85
Т-цитотокс CD3+CD8+(%)	24,71	19-35
ИРИ	1,7	1,5-2
Табиғи киллерлер (10E9\л)	0,32	0,18-0,42
Табиғи киллерлер %	22,79	7-20

Жасушалық иммунитет көрсеткіштері референсті көрсеткіштен біршама төмендеген.

Жалпы қан зерттеуінде гемоглобин көрсеткіші - 121 г/л.

ФДТ-дан кейінгі 5 тәуліктегі гуморалды иммунитет көрсеткіштері

Көрсеткіш	Нәтиже	Референс
Интерлейкин 1	1,22	0-11
Интерлейкин 6	10,61	0-34
ФНО	<0,10	0-6

Гуморалды иммунитет көрсеткіштері референсті көрсеткіштер деңгейінде.



ФДТ-дан кейін 3 айдан кейін жатыр мойны жетілген эпителиймен жабылған, жалпақ және бағаналы эпителийдің қосылуы негізінен жатыр мойны арнасында – III типті трансформация аймағында орналасқан. Сағат 12-де кіші эндометриодты жылауық (киста) анықталады.

18.11.2023 ж. ФДТ-дан 3 айдан кейінгі жасушалық иммунитет көрсеткіштері

Көрсеткіш	Нәтиже	Референс
Лейкоциттер(10Е9\л)	5,38	4-9
Лимфоциттер (10Е9\л)	1,98	0,4-4,4
Т-лимфоциттер CD3+CD19-(10Е9\л)	1,32	0,95-1,8
Т-лимфоциттер CD3+CD19-(%)	65,8	55-80
В-лимфоциттер CD3-CD19+(10Е9\л)	0,13	0,15-4
В-лимфоциттер CD3-CD19+ (%)	6,67	6-19
Т-хелпер CD3+CD4+(10Е9\л)	0,73	0,57-11
Т-хелпер CD3+CD4 (%)	36,5	31-51
Т-цитотокс CD3+CD8+ (10Е9\л)	0,53	0,45-0,85
Т-цитотокс CD3+CD8+ (%)	26,6	19-35
ИРИ	1,4	1,5-2

Табиғи киллерлер(10E9/л)	0,54	0,18-0,42
Табиғи киллерлер %	27,1	7-20

Жасушалық иммунитет көрсеткіштері референсті көрсеткіштерден аздап төмендеген.

Жалпы қан зерттеуінде гемоглобин көрсеткіші - 133 г/л.

Онкоцитологиялық зерттеу - NILM, HPV үшін ПТР - жоғары онкогенді түрлері жоқ.

ФДТ-дан 3 айдан кейінгі гуморалды иммунитет көрсеткіштері

Көрсеткіш	Нәтиже	Референс
Интерлейкин 1	0,85	0-11
Интерлейкин 6	0,92	0-34
ФНО	0,16	0-6

Гуморалды иммунитет көрсеткіштері референсті көрсеткіштер деңгейінде.



ФДТ- дан кейін бір жыл

Жатыр мойнының толық эпителизациясы. Трансформация аймағының 2 түрі.

18.09.2024 ж. ФДТ-дан 1 жылдан кейінгі жасушалық иммунитет көрсеткіштері

Көрсеткіш	Нәтиже	Референс
Лейкоциттер(10E9\л)	6,91	4-9
Лимфоциттер (10E9\л)	1,96	0,4-4,4
T-лимфоциттер CD3+CD19-(10E9\л)	1,39	0,95-1,8
T-лимфоциттер CD3+CD19-(%)	69,3	55-80
B-лимфоциттер CD3-CD19+(10E9\л)	0,18	0,15-4
B-лимфоциттер CD3-CD19+ (%)	9,12	6-19
T-хелпер CD3+CD4+(10E9\л)	0,90	0,57-11
T-хелпер CD3+CD4 (%)	44,6	31-51
T-цитотокс CD3+CD8+ (10E9\л)	0,44	0,45-0,85
T-цитотокс CD3+CD8+ (%)	21,9	19-35
ИРИ	2	1,5-2
Табиғи киллерлер(10E9\л)	0,41	0,18-0,42
Табиғи киллерлер %	20,4	7-20

Жасушалық иммунитеттің көрсеткіштері референсті көрсеткіштерден аздап төмендеген.

Жалпы қан зерттеуінде гемоглобин көрсеткіші - 129 г/л.

ФДТ-дан 1 жылдан кейінгі гуморалды иммунитет көрсеткіштері

Көрсеткіш	Нәтиже	Референс
Интерлейкин 1	0,08	0-11
Интерлейкин 6	2,61	0-34
ФНО	2,31	0-6

Гуморалды иммунитет көрсеткіштері референсті көрсеткіштер деңгейінде.

Жатыр мойны арнасынан және экзоцервикстен қорытынды онкоцитологиялық жағындыны зерттеуде: As-Cus – реактивті өзгерістер.

HPV үшін ПТР 4,3 Ig титрдегі жаңа 31 түрі анықталды (бұрын ФДТ 16 және 18 типтері болған). ФДТ әйелдерді емдейді, бірақ HPV-нің басқа немесе жоғары онкогенді түрлері мен жаңа инфекцияларын жұқтырып алмауға кепілдік бола алмайды.

Әйелге 3 айдан кейін қайтадан HPV үшін ПТР және онкоцитологиялық бақылау өту ұсынылды. Адекватты иммунитетпен өзін-өзі емдеу 90% жағдайда орын алады.

2.2. Сарпай ауруларын емдеу

Көп жылдар бойы сарпай ауруларын белгілеу үшін әртүрлі терминдер қолданылып келді, осыған байланысты 1993 жылы Сарпай және қынап ауруларын зерттеу бойынша Халықаралық қоғам (ISSVD) мен Гинекологиялық патология бойынша Халықаралық қоғам (ISGP) бірлесе отырып, әйелдердің сыртқы жыныс мүшелерінің тіндеріндегі патоморфологиялық өзгерістерге негізделген жаңа классификацияны әзірледі және енгізді. Әлем бойынша кеңінен қолданылатын бұл классификация үш негізгі топты қамтиды:

1. **Алдын ала ісік аурулары** (склероатрофиялық теміреткі, жалпақ жасушалық гиперплазия, басқа дерматоздар);

2. **Сарпайдың интраэпителиальді неоплазиясы (VIN)**, ол VIN 1 (жеңіл дисплазия), VIN 2 (орташа дисплазия), VIN 3 (ауыр дисплазия және рак in situ) және жалпақ жасушалық емес интраэпителиальді неоплазия (Педжет ауруы, меланома in situ) болып бөлінеді;

3. **Инвазивті обыр.**

Әйелдердің жыныс мүшелерінің ең кең таралған алдын ала ісік жағдайларының бірі – сарпайдың лейкоплакиясы. Сарпайдың лейкоплакиясының әйел денсаулығы үшін әсері зор, өйткені ол әйелдің өмір сүру сапасын айтарлықтай төмендетуі мүмкін, ыңғайсыздық, қышу және ауырсыну тудыруы мүмкін. Сонымен қатар жыныс мүшелерінің сыртқы көрінісіндегі өзгерістерге байланысты психологиялық жағдай әйелдің өзін-өзі бағалауы мен жыныстық өміріне әсер етуі мүмкін.

Соңғы жылдары аурушандықтың артуымен қатар сарпай патологиясының айтарлықтай «жасаруы» байқалады.

Сарпай лейкоплакиясы гистологиялық емес, сипаттамалық диагноз ретінде қарастырылады, бұл «ақдақ» дегенді білдіреді (кератиннің артық мөлшерімен, кейде терең пигментациямен және салыстырмалы аваскуляризациямен туындаған), ол шектеулі аймақтарда немесе сарпайдың барлық бетіне таралуы мүмкін және бірнеше ауруларды қамтиды. Ең жиі кездесетіндері – сарпайдың беріштенуші теміреткісі және жалпақ жасушалық гиперплазиясы. Бұл екі аурудың этиологиясы, клиникалық көрінісі және емі ұқсас, бірақ гистопатологиялық өзгерістері әртүрлі. Екеуі де өмір сүру сапасын айтарлықтай төмендетуге, қатерлі ісік қаупіне және емделуден кейін рецидивке әкелуі мүмкін. Бұл аурулар созылмалы болып саналады және олардың пайда болуы иммундық жүйенің жағдайы, жыныстық гормондар деңгейі, жарақаттар, қоршаған орта, ферменттер, бос радикалдар және апоптоз сияқты көптеген факторларға байланысты. Сондай-ақ, олар генетикалық иммундық аурулар болуы мүмкін деп болжанады.

Гиперкератоздың айқындылық дәрежесіне қарай сарпайдың лейкоплакиясын үш формаға бөледі: жалпақ (қарапайым), гипертрофиялық және сүйел тәрізді:

● **Жалпақ лейкоплакия** шектеулі аймақтарда байқалуы мүмкін, ал жалпыланған үрдіс кезінде сарпайдың кең бетінде көрінуі мүмкін;

• **Гипертрофиялық лейкоплакия** құрғақ, дөңес, сұрғылт-ақ түсті түйіншектермен сипатталады, оларды сарпайдың шырышты қабығынан алып тастау мүмкін емес. Лейкоплакиялық түйіншектер кейде бірігуі мүмкін;

• **Сүйел тәрізді лейкоплакия** шектеулі зақымдану ошақтарының айтарлықтай өсуімен және қатаюымен сипатталады, ол сүйелдерді еске салады. Көбінесе жарылулардың, эрозиялардың және қабынудың дамуымен қиындайды.

Сыртқы әйел жыныс мүшелерінің тіндерінде патоморфологиялық өзгерістердің негізінде жатқан тағы бір ауру – **сарпайдың интраэпителиальді неоплазиясы (VIN)**. Бұл сарпайдың терісінің созылмалы ауруы, жалпақжасушалы эпителийдің диспластикалық өзгерістерімен сипатталатын, алдын ала ісікке жататын зақымдану. Сарпайдың жалпақжасушалы обыры дамуына әкелетін екі алдын ала ісік жағдайы бар, атап айтқанда, жоғары дәрежелі жалпақжасушалы интраэпителиальді зақымданулар (HSIL) және дифференциалданған VIN (dVIN). HSIL адамның жоғары онкогенді папиллома вирусының (HPV) тұрақты инфекциясы салдарынан туындайды.

Сарпайдың лейкоплакиясын және интраэпителиальды неоплазияны емдеу иммундық бұзылулар аясындағы сарпай-қынапты дисбиоздың және емдеуге бірыңғай патогенетикалық көзқарастың болмауының әртүрлі факторларымен күрделене түседі. Микрофлораның бұзылуы және иммундық дисфункциялар кератинизация процестерін қолдайды, бұл рецидив қаупін тудырып, эпителийді қалпына келтіруді қиындатады. Әртүрлі тәсілдерге қарамастан, бүгінгі таңда сарпайдың лейкоплакиясын емдеу мәселесі әлі шешілген жоқ. Қолданыстағы емдеу әдістерін тиімді деп санауға болмайды, өйткені олар тек уақытша белгілерді азайтады

және сарпайдың қатерлі ісігінің дамуын болдырмауын алдын алмайды. Соның салдарынан гиперпластикалық дистрофияның рецидиві 45-67% жағдайда байқалады.

Төмен интенсивті сәулемен лазерлік терапия тиімдірек, бірақ бұл әдіс те көптеген рецидивтермен, сондай-ақ ұзақ мерзімді емдеумен, көптеген процедуралармен сипатталады. Криодеструкция, лазерлік коагуляция, вульвэктомия сияқты хирургиялық емдеу әдістері жоғары жарақаттылық, жиі асқынулар және рецидивтермен ерекшеленеді.

Сонымен қатар бұл критерийлерге сәйкес келетін ықтимал шешімдердің бірі фотодинамикалық терапия (ФДТ) болып табылады. ФДТ сарпайдың алдын ала ісік ауруларын емдеудің ұсынылған әдісі болып табылады. ФДТ механизмі оттегі мен бос радикалдарды алу үшін белгілі бір толқын ұзындығындағы көрінетін жарықпен біріктірілген фотосенсибилизаторларды қолдануға негізделген, нәтижесінде апоптоз және зақымдану аймағындағы жасушалардың некрозы, қоршаған қалыпты тіндер мен жасушаларға әсер етпестен терінің зақымдануы жеңілдетіледі. Зерттеулер көрсеткендей, ФДТ қышу және терінің серпімділігінің жоғалуы сияқты клиникалық белгілер мен симптомдарды жеңілдетуі мүмкін, бұл тері зақымдану ошақтарындағы микроциркуляцияны жақсарту, жергілікті жасушалық иммундық функцияны реттеу, фибробласттардың белсенділігін ынталандыру және I және III типтегі коллагеннің синтезі арқылы жүзеге асады. Терапияның негізгі мақсаты – жыныс аймағындағы қышуды жою, ол пациент үшін күрделі мәселе болып табылады. Сарпай қышуын емдеу төрт кезеңге бөлінеді: негізгі ауруды анықтау; тері тосқауылының функциясын қалпына келтіру; кез келген қабыну асқынуларын азайту; және психологиялық әдістер арқылы циклды жою.

Сарпайға ФДТ жүргізу хаттамасы.

1-кезең – хлоринді қатардағы фотосенсибилизаторды (ФС) тамырға енгізу. ФС ретінде “Фотолон” қолданылды, себебі бұл препарат Қазақстан Республикасында сертификатталған және рұқсат етілген, ол 1,2 мг/кг дене салмағына тең концентрацияда енгізіледі. “Фотолон” ерітіндісі 0,9% натрий хлоридінде сұйылтылып, 200 мл көлемінде баяу, 30 минут бойы тамырға енгізілді. Препарат енгізілген сәттен бастап науқасқа күннен қорғайтын көзілдірік кию ұсынылады, себебі ФС-тің ағзада жинақталуы жарыққа сезімталдықтың жоғарылауына әкеледі.

2-кезең – ФС-тің жинақталуын бақылау үшін флуоресценттік диагностика (ФД) жүргізілді. Ол үшін флуоресценцияны қоздыру үшін 405 нм диапазонында жарық диодты сәулелену көзі және ультракүлгін сәулеленуді кесіп, патологиялық өзгерген тіндердің қызыл флуоресценциясын тіркейтін сары оптикалық сүзгі қолданылды.

3-кезең – сарпай зақымдалған аймағын фотоактивациялау. Фотоактивацияны жүргізбестен бұрын сәулеленудің қуат тығыздығы және сәулелену уақыты есептелді. Лейкоплакия аймағы «Латус Фара» аппаратымен, лазерлік сәулелену биіктігі 10 см болатын қашықтықтан 25-35 мВт шығыс қуатымен өңделді, процедураның ұзақтығы 30-40 минутты құрады.

Фотоактивациядан кейін патологиялық тіндердегі ФС-тің өшуін тіркеу үшін флуоресценттік диагностика жүргізіледі.

Клиникалық жағдай мысалында сарпайдағы фотодинамикалық әсердің нәтижелері.

55 жастағы Б есімді пациент. Анамнезі: 10 жыл бойы сыртқы жыныс мүшелеріндегі қышу соңғы 2 жылда күшейе түсті. Тұрғылықты жері бойынша гинекологқа жүгінген, консервативті ем (клотримазол кремi, метилурацил,

овестин) алған. Емдеудің алғашқы 2-3 айында жағдайдың жақсарғанын байқаған, осы себепті кремдерді пайдаланбаған. Екі аптадан кейін рецидив пайда болып, қышу күшейе түскен, түнде қышу салдарынан ұйқысы бұзылған. Консервативті емнің нәтижесіз болуына байланысты ФДТ алуды шешкен. Менопауза 3 жыл, 2 босану, 1 түсік жасатқан. Скринингтік тексеру бойынша сұйық онкоцитология – норма, сарпайдың биопсиясы – сарпайдың лейкоплакиясы.

Суретте ФДТ жүргізу алдындағы сарпайдың жағдайы; ФДТ-дан кейін 7-ші күні; сарпайдағы асептикалық қабынудың дамуы және некроз тінінің түзілуі; ФДТ-дан кейін 1, 2 және 3 ай өткендегі сарпайдың жағдайы бейнеленген.



Емдеуге дейін



ФДТ-дан 1 аптадан соң



ФДТ-дан 1 айдан соң



ФДТ-дан 2 айдан соң



ФДТ-дан 3 айдан соң

ФДТ-дан кейін бірден сарпай тiнiнiң iсiнуi тiркеледi.

2 тәулік бойы барлық науқастар асқынуды болдырмау үшін қараңғылық режимдi сақтайды.

Процедура кезiнде барлық пациенттер қышу сезiмiн байқайды, ол бiрте-бiрте шаншу тәрiздi ауырсынуға, содан кейiн ФДТ жүргiзiлген жерде күйдiру сезiмiне ауысады. Екiншi тәулiкте iштiң төменгi бөлiгiнде жеңiл тартылу ауырсынуы және дене температурасының $37,8 \pm 0,5$ °C-қа дейiн көтерiлуi мүмкiн. Бұл құбылыстар уақытша сипатта болады және 3-4 күн iшiнде өздiгiнен өтедi.

Фотодинамикалық терапияның дұрыс өткiзiлуiнiң нәтижесi 5-7 күннен кейiн жүргiзiледi, бұл кезде фотохимиялық реакциялар нәтижесiнде жасушалардың өлу механизми iске қосылады, некроздың түзiлуiмен бiрге жүредi. Шамамен 30-40 күн өткеннен кейiн ФДТ-дан кейiн некротикалық қабықтың түсуi және эпителийдiң одан әрi регенерациясы жүредi. Емдеудiң тiкелей нәтижесiн бағалау 1, 2 және 3 ай өткеннен кейiн жүргiзiледi.

Қолданылған әдебиеттер:

1. Гюлов Х. Я., Шаназаров Н.А. Опыт применения фотодинамической терапии в Челябинском областном клиническом центре онкологии и ядерной медицины // Вестник МЦ УД ПРК №3(68). - 2017. - с.10-12
2. Шаназаров Н. А., Ахетов А. А., Сейдалин Н. К., Ташпулатов Т. Б. Фотодинамическая терапия как метод локального контроля у больных саркомой Капоши // Материалы первого международного форума онкологии и радиологии. Исследования и практика в медицине. 2018, Том 5, Спецвыпуск 2, Том 5, С. 250
3. Шаназаров Н. А., Ахетов А. А., Сейдалин Н. К., Ташпулатов Т. Б. Фотодинамическая терапия как метод локального контроля у больных саркомой Капоши // // Материалы VII Всероссийского «Фотодинамическая терапия и Фотодиагностика» Москва. 27-28 сентября 2018. Biomedical photonics. Специальный выпуск 2018. С.61-62.
4. Международный журнал по изучению рака:141(4), 664–670 (2017)Мировое бремя рака, связанного с ВПЧ, по локализации, страна и тип ВПЧ. Катрин де Мартель, Мартин Пламмер, Джером Винья и Сильвия Франчески. Международное агентство по изучению рака, Лион, Франция.
5. ВОЗ. Стратегия ликвидации рака шейки матки <https://www.who.int/cancer/cervical-cancer/cervical-cancer-eliminationstrategy>(по состоянию на 4 июля 2019 г.).
6. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. Издательство« Медицина» Москва 1989 год стр.87-90 (459 стр).
7. Original research gynecology, volume 222, issue 2, P172. E1-172.E12, february 01, 2020.
8. Зинченко С.В, Иванов А.И., Билялов А.И., Карамаликов С.А., Мингалимова Е.Ю., Шаназаров Н.А. Клинический случай применения фотодинамической терапии у

- пациента с местнораспространенным синхронным плоскоклеточным раком пищевода и верхнедолевого бронха // The Journal of the Kazakh Society of Cardiothoracic Surgeons. №1, 2018. –с. 14-19
9. Миронов А. Ф., 1996; Лукьянец Е.А., 1999; Jones H.J., 2003; Решетников А.В., 2007–18.Том 10, № 3 (2021) (Возможности фотодинамической терапии при лечении злокачественных опухолей полости рта Ю. А. Панасейкин, Е. В. Филоненко, Ф. Е. Севрюков, В. Н. Капинус, В. В. Полькин, П.А. Исаев, А. Д. Каприн, С. А. Иванов.
 10. Всемирный журнал иммунологии 2018 май;97(21): e10864. Вэньцзя Чжан 1, Айджиа Чжан , Венде Сан , Ин Юэ , Хонг Ли pmc6392907 doi: 10.1097/MD.00000000000010864.
 11. Шаназаров Н.А., Кисикова С.Д., Албаев Р.К., Афанасьев М.С., Хамидуллина З.Г., Гришачева Т.Г., Хангелді А.Е. Применение фотодинамической терапии у женщин с ВПЧ ассоциированным предопухолевым заболеванием шейки матки. Обзор литературы // Наука и здравоохранение, №4 (Т.25), 2023. с. 231-240
 12. Сальмаганбетова Ж.Ж., Шаназаров Н.А., Гришачева Т.Г., Смаилова С.Б., Алдаберген Г.С. Комплексный подход к лечению предраковых заболеваний шейки матки в рамках государственной программы развития здравоохранения Республики Казахстан // Материалы XII Международного конгресса. «Фотодинамическая терапия и фотодиагностика». Biomedical Photonics, 2023, Специальный выпуск. –с. 50
 13. Шаназаров Н.А., Бариева Г.Ж., Мусин Н.М., Албаев Р.К., Калиев А.А., Изтлеуов Е.М., Смаилова С.Б. Фотодинамическая терапия рака шейки матки: обзор литературы // Онкология и Радиология Казахстана, №4 (70) 2023. С. 56 – 63. DOI: 10.52532/2521-6414-2023-4-70-64-67

14. Сальмаганбетова Ж.Ж., Шаназаров Н.А., Смаилова С.Б., Гришачева Т.Г., Зинченко С.В. Оценка эффективности фотодинамической терапии при лечении ВПЧ-ассоциированных плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки // Тезисы докладов XIV съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии 25-27 апреля 2024г. Душанбе, Таджикистан. Евразийский онкологический журнал, 2024, том 12, №2, приложение. С. 245.
15. Смаилова С.Б., Шаназаров Н.А., Сальмаганбетова Ж.Ж. Первый опыт применения фотодинамической терапии у женщин репродуктивного возраста с ВПЧ-ассоциированной дисплазией шейки матки // Тезисы докладов XIV съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии 25-27 апреля 2024г. Душанбе, Таджикистан. Евразийский онкологический журнал, 2024, том 12, №2, приложение. С. 247.

3. «ФОТОДИНАМИКАЛЫҚ ТЕРАПИЯ ЖӘНЕ ФЛУОРЕСЦЕНТТІ ДИАГНОСТИКА НЕГІЗДЕРІ» ОҚУ БАҒДАРЛАМАСЫ

(ФДТ бойынша білім беру бағдарламасына авторлық құқық)

РМК «Қазақстан Республикасы Президенті Әкімшілігінің Медициналық орталығының ауруханасы» ШЖҚ

Білім беру бағдарламасының атауы: «Фотодинамикалық терапия және флуоресцентті диагностика негіздері»

Мамандықтар: «Онкология», «Ересектер және балалар акушерлік және гинекологиясы», «Дерматовенерология, ересектер, балалар», «Оториноларингология, ересектер, балалар», «Жалпы хирургия», «Ересектер және балалар пластикалық хирургиясы», «Ересектер және балалар урологиясы», «Стоматология»

Жалпы сағат саны: 60 сағат

Дәрістер: 12 сағат

Семинарлық сабақтар: __ сағат

Тәжірибелік сабақтар: 48 сағат

Тыңдаушылардың өзіндік жұмысы: __ сағат

Авторлар: Шаназаров Н.А., м.ғ.д., профессор
Ержанова Ф.Н., денсаулықсақтау магистрі

Нур-Султан 2022 ж.



ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ



РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

АВТОРЛЫҚ ҚҰҚЫҚПЕН ҚОРҒАЛАТЫН ОБЪЕКТІЛЕРГЕ ҚҰҚЫҚТАРДЫҢ
МЕМЛЕКЕТТІК ТІЗІЛІМГЕ МӨЛІМЕТТЕРДІ ЕНГІЗУ ТУРАЛЫ

ҚУӘЛІК

2022 жылғы «12» қазан № 29380

Автордың (лардың) жөні, ата, әнесінің аты (егер ол жеке басым куәландыратын құжатта көрсетілсе):

ШАНАЗАРОВ НАСРУТЛА АБДУЛЛАГЕВИЧ, Ержанова Фариде Нурмухамбетовна

Авторлық құқық объектісі: ақби туынды

Объектінің атауы: Образовательная программа: «Основы фотодинамической терапии и флуоресцентной диагностики»

Объектінің жасаған күні: 03.10.2022



Құжат тексеруі үшін: <http://www.kazakhstan.kz> немесе
"Алтын Қыран" Бөлімінде тексеруге болады. <http://kcy.kz>

Подлинность документа можно проверить на сайте [kazakhstan.kz](http://kcy.kz)
и в филиале «Алтынское право» <http://kcy.kz>

ӘЛІК көп қойылды

Е. Османов

МАЗМҰНЫ

НОРМАТИВТІК СІЛТЕМЕЛЕР	3
АНЫҚТАМАЛАР МЕН ҚЫСҚАРТУЛАР	3
КІРІСПЕ	4
1-тарау. Бағдарламаның мақсаты мен міндеттері	6
2-тарау. Бағдарламаның құрылымы мен мазмұны	8
3-тарау. Дәрістер мен практикалық сабақтардың оқу-тақырыптық жоспары	7
Пайдаланылған әдебиеттер тізімі	16

НОРМАТИВТІ СІЛТЕМЕЛЕР

Оқу бағдарламасы келесі негіздер бойынша құрастырылған:

- Қазақстан Республикасының «Халық денсаулығы және денсаулық сақтау жүйесі туралы» Кодексі
- Қазақстан Республикасының «Білім туралы» Заңы
- Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің 2020 жылғы 21 желтоқсандағы № ҚР ДСМ-303/2020 бұйрығы «Денсаулық сақтау саласындағы мамандардың қосымша білім алу, денсаулық сақтау саласындағы қосымша және бейресми білім беру бағдарламаларын жүзеге асыратын ұйымдарға қойылатын біліктілік талаптары, сондай-ақ денсаулық сақтау саласындағы мамандардың қосымша және бейресми білім беру арқылы алған оқу нәтижелерін тану ережелерін бекіту туралы»
- Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің 2020 жылғы 20 желтоқсандағы № ҚР ДСМ-283/2020 бұйрығы «Денсаулық сақтау қызметкерлерінің үздіксіз кәсіби дамуы нәтижелерін растау ережелерін бекіту туралы»
- Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің клиникалық хаттамасы «Қатерлі ісікті ерте анықтау емге жақсы жауап беру ықтималдығын арттырады, пациенттің өмір сүру мүмкіндігін ұлғайтады, аурудың ауырлығын азайтады және қымбат емес емдеу әдістерін қолдануға мүмкіндік береді. Қатерлі ісікті ерте анықтау және емдеуді мүмкіндігінше ертерек бастау онкологиялық науқастардың өмірін айтарлықтай жақсартуға мүмкіндік береді», 2016 жыл
- Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау және әлеуметтік даму министрінің 2015 жылғы 28 сәуірдегі № 297 бұйрығы «Денсаулық сақтау саласы мамандарының оқудан өтуі, біліктілігін арттыруы және қайта даярлауы

туралы құжаттарды беру мемлекеттік қызмет стандартын бекіту туралы»

- Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау және әлеуметтік даму министрінің 2015 жылғы 28 желтоқсандағы № 1045 бұйрығы «Ұйымдағы мамандарды кәсіби даярлау, қайта даярлау және біліктілігін арттыруға қойылатын жалпы талаптарды бекіту туралы»

БЕЛГІЛЕР МЕН ҚЫСҚАРТУЛАР:

АІЖ	Асқазан-ішек жолы
АХЖ	Аурулардың халықаралық жіктемесі
ДДҰ	Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымы
НРV	Адамның папиллома вирусы
ПІБ	Қазақстан Республикасы Президенті Іс басқармасы Медициналық орталығының ауруханасы
ФДТ	Фотодинамикалық терапия

КІРІСПЕ

Өзектілік: Қатерлі ісіктер медицина мен әлеуметтік саланың ең өзекті мәселелерінің бірі болып қала береді. Онкологиялық аурушаңдық үнемі өсіп келеді.

Қатерлі ісіктердің бір ерекшелігі – аномальды жасушалардың жылдам көбеюі, олардың әдеттегі шекараларынан асып кетуі және қоршаған тіндерге еніп, басқа ағзаларға метастаз жасау мүмкіндігі. Таралған метастаздар қатерлі ісік салдарынан өлімнің негізгі себебі болып табылады.

ДДҰ мәліметтері бойынша обыр әлемдегі өлімнің жетекші себептерінің бірі болып табылады және 2020 жылы шамамен 10 миллион адамның өмірін қиған [1]. 2020 жылы ең жиі кездесетін қатерлі ісік түрлері (жаңа жағдайлардың саны бойынша) – сүт безі обыры (2,26 млн жағдай), өкпе обыры (2,21 млн), тоқ ішек пен тік ішек обыры (1,93 млн), қуықасты безі обыры (1,41 млн), тері обыры (немеланомалық) (1,20 млн), асқазан обыры (1,09 млн) болды. Онкологиялық аурулардан болатын өлімнің негізгі себептері – өкпе обыры (1,8 млн өлім), тоқ ішек пен тік ішек обыры (916 мың), бауыр обыры (830 мың), асқазан обыры (769 мың) және сүт безі обыры (685 мың) болды.

Жыл сайын шамамен 400 000 балада қатерлі ісік дамиды. Әртүрлі обыр түрлерінің таралуы елге байланысты өзгереді. Жатыр мойны обыры 23 елде ең кең таралған қатерлі ісік болып табылады. Қатерлі ісік ауруын ерте анықтау және емдеу онкологиялық аурулардан болатын өлімді азайтады. Қатерлі ісіктерді ерте анықтау екі шара кешенін қамтиды – ерте диагностика және скрининг.

Онкологиялық ауруларды ерте анықтау және емдеу оларға байланысты өлімді азайтады. Қатерлі ісікті ерте анықтау – бұл ерте диагностика мен скринингті қамтитын екі шара кешенін жүзеге асыруды білдіреді. Қатерлі ісікті ерте анықтау емге жақсы жауап беру ықтималдығын арттырады,

пациенттің өмір сүру мүмкіндігін ұлғайтады, аурудың ауырлығын азайтады және қымбат емес емдеу әдістерін қолдануға мүмкіндік береді. Қатерлі ісікті ерте анықтау және емдеуді мүмкіндігінше ертерек бастау онкологиялық науқастардың өмірін айтарлықтай жақсартуға мүмкіндік береді.

Диагнозды дұрыс қою сәйкес және тиімді емдеуді тағайындау үшін өте маңызды, өйткені әрбір обыр түрі арнайы терапияны талап етеді. Әдетте емдеу хирургиялық араласуды, сәулелік терапияны және/немесе жүйелі терапияны (химиотерапия, гормондық терапия, мақсатты биотерапия) қамтиды. Емдеу тактикасын дұрыс таңдау кезінде қатерлі ісік түрі, сондай-ақ пациенттің жеке ерекшеліктері ескеріледі. Алдын ала болжанған терапиялық нәтижеге қол жеткізу үшін емдеу хаттамасын белгіленген мерзімде толығымен орындау маңызды.

Емнің мақсатын анықтау маңызды бірінші қадам болып табылады. Әдетте терапияның негізгі мақсаты – қатерлі ісікті емдеу немесе пациенттің өмірін айтарлықтай ұзарту. Тағы бір маңызды мақсат – науқастың өмір сүру сапасын арттыру. Бұл үшін пациентке оның физикалық, психологиялық, әлеуметтік және рухани әл-ауқатын қолдауға бағытталған көмек, сондай-ақ аурудың терминалдық кезеңдерінде паллиативтік көмек көрсетілуі мүмкін.

Сүт безі, жатыр мойны, ауыз қуысы және колоректальды обыр сияқты кейбір кең таралған онкологиялық ауруларда ерте анықталған және алдыңғы қатарлы тәжірибеге негізделген терапия жүргізілген жағдайда емделу ықтималдығы жоғары. Сонымен қатар тестикулярлық семинома, лейкоз және лимфоманың әртүрлі түрлері сияқты кейбір қатерлі ісік түрлері тіпті қатерлі жасушалар ағзаның басқа органдары мен тіндерінде болған жағдайда да тиісті терапия жүргізілгенде жоғары емделу көрсеткіштеріне ие.

Кейбір қатерлі ісіктердің, мысалы, тестикулярлық семинома және балалық шақтағы лейкемия мен

лимфоманың әртүрлі түрлері, тіпті дененің басқа мүшелерінде немесе тіндерінде қатерлі ісік жасушалары болған кезде де, дұрыс емделгенде жоғары емделу жылдамдығына ие. Дегенмен табыс деңгейі әртүрлі елдер арасында емдеудің қолжетімділігіне қатысты айтарлықтай айырмашылықтар бар; қолда бар деректер бойынша, кешенді терапия табыс деңгейі жоғары елдердің 90%-дан астамында, ал табыс деңгейі төмен елдердің 15%-дан азында ғана қолжетімді [3].

Соңғы онжылдықта онкологиялық клиникада фотодинамикалық терапияны (ФДТ) қолдануда белгілі бір жетістіктерге қол жеткізілді. Бұл емдеу бағытын дамыту үшін фотосенсибилизаторларды белгілі бір сипаттамалармен пайдалану перспективалы бағыт болды [6].

Қатерлі ісіктері бар науқастарда ФДТ-дан кейінгі ісікке қарсы әсерді бағалау бойынша көптеген зерттеулер бар. ФДТ – қатерлі ісік пен алдын ала ісік жағдайларын емдеудің хирургиялық емес әдістерінің бірі. Әлемде ФДТ өткен ғасырдың 70-жылдарынан бастап, ал Ресейде – 10 жылдан астам уақыт бойы белсенді қолданылады.

Фотодинамикалық терапия (ФДТ) – фотохимиотерапияның бір бөлігі, онда жарық пен препараттан басқа оттегі де қажет. ФДТ-ның цитотоксикалық әсерінің механизмдері алғаш рет T.J.Dougherty және авторлардың [4, 5] еңбектерінде егжей-тегжейлі көрсетілген және оларды келесідей сипаттауға болады. Организмге енгізілген фотосенсибилизатор молекулалары ісік жасушаларының мембраналары мен митохондрияларында таңдамалы түрде бекітіледі. Препараттың тіндердегі максималды концентрациясы 24-72 сағат ішінде жетеді. Лазерлік сәулелену арқылы фотосенсибилизацияланған ісік тінін сәулелендіргенде, уытсыз триплетті оттегі (IIIО2) цитотоксикалық әсері бар синглетті (IO2) оттегіне айналады, бұл ісік жасушаларының мембраналарының бұзылуына әкеледі. Синглетті оттегі қысқа әсер ету уақытына қарамастан,

ісік жасушаларын толығымен бұзуға үлгереді. Бұл ретте цитотоксикалық әсер фотосенсибилизатордың концентрациясына, жарықтың ісік тініне ену тереңдігіне байланысты.

Фотодинамикалық терапияның (ФДТ) негізінде патологиялық жасушаларда таңдамалы түрде жиналатын және олардың жарыққа сезімталдығын арттыратын арнайы заттарды – фотосенсибилизаторларды қолдану жатыр. Белгілі бір толқын ұзындығындағы жарық толқындарының әсерінен бұл заттар фотохимиялық реакцияны тудырады және нәтижесінде қатерлі жасушаларды жоятын оттегінің белсенді формаларын түзеді. Содан кейін өлі жасушаларды ағзаның «санитарлары» – фагоциттер сіңіреді.

Сонымен қатар фотодинамикалық терапия барысында ісікке қоректік заттар мен оттегін жеткізуді бұзатын, ісікке қарай жүретін қан тамырлары да зақымдалады, бұл да оның жойылуына ықпал етеді. ФДТ әсерінен иммундық механизмдер де белсендіріледі, олар да патологиялық түзіліммен күресуге көмектеседі.

ФДТ қатерлі ісіктің және алдын ала ісік жағдайларының әртүрлі формаларында, сондай-ақ тері, көз аурулары, ревматоидтық артрит кезінде көрсетілген. Ол кез келген жастағы науқастарға жақсы шыдамдылықпен өтеді және емдеудің дербес тәсілі ретінде қолданыла алады. ФДТ ауыр қатарлас аурулар болғанда, дәстүрлі әдістер тиімсіз болғанда немесе паллиативтік емдеу қажет болғанда қолданылады.

Фотодинамикалық емдеудің артықшылықтарына емдеуден кейін тыртықтар мен жаралардың қалмауы жатады. Сонымен қатар фотодинамикалық терапияны обырдың қиын қолжетімді жерлерінде, мысалы, ерін, тіл, құлақ қалқанында және т.б. операция жасау қиын болғанда қолдануға болады. Алайда ФДТ көмегімен патологияларды тек белгілі бір органдарда емдеуге болады. Лазер сәулелері тек белгілі бір тереңдікке дейін – 1 см-ге дейін ене алады. Бұл әдіс үлкен жаңа түзілімдерде жарамайды.

ФДТ-ны алдын ала ісік зақымдануларын емдеу және профилактикада қолдану дағдыларын меңгеру өте маңызды. ФДТ алдын ала ісік және бастапқы ісік патологияларын органның анатомиялық және функционалдық тұтастығын сақтай отырып емдеудің баламалы әдісі болып табылады, бұл организмнің өмір сүру сапасы мен қызметінің жоғары болуы үшін өте маңызды [24].

1-тарау. Оқу бағдарламасының мақсаты мен міндеттері

Бағдарламаның мақсаты – «Онкология», «Ересектер және балалар акушерлік және гинекологиясы», «Дерматовенерология, ересектер, балалар», «Оториноларингология, ересектер, балалар», «Жалпы хирургия», «Ересектер және балалар пластикалық хирургиясы», «Ересектер және балалар урологиясы», «Стоматология» мамандықтары бойынша дәрігерлердің қолда бар біліктілігі аясында кәсіби қызмет үшін қажетті кәсіби білім мен дағдыларды жетілдіру.

Бағдарламаның міндеттері:

- Мамандық бойынша теориялық білімді тереңдету.
- Фотодинамикалық терапия және фотодиагностиканың негіздерін терең зерттеу.
- Қатерлі және қатерсіз ісіктері бар пациенттерді емдеу клиникалық жағдайларын талқылау.
- Қатерлі және қатерсіз ісіктері бар науқастарды емдеудің клиникалық жағдайларына талдау жүргізу. Қатерлі ісіктердің бар науқастарды емдеу стратегиясын таңдауда ФДТ-ның схемалары мен режимдерін таңдау жеке тәсілдерін қалыптастыру дағдыларын ныңайту.

Оқуды аяқтағаннан кейін тыңдаушы мыналарды білуі тиіс:

- қатерлі және қатерсіз ісіктердің зерттеудің зертханалық және аспаптық диагностиканың заманауи әдістерін қолданудың көрсеткіштері;

- қатерлі және қатерсіз ісіктері бар науқастарға медициналық көмек көрсету стандарттары;

- қатерлі және қатерсіз ісіктердің бар науқастарға медициналық көмек көрсету мәселелері бойынша клиникалық ұсынымдар (емдеу хаттамалары);

- ісік ауруларының жіктемесі (АХЖ-10, ісіктердің гистологиялық жіктелуі);

- әртүрлі онкологиялық аурулардың клиникалық және аспаптық көріністерінің ерекшеліктері;

- әртүрлі онкологиялық аурулары бар науқастарды тексеру ерекшеліктері;

- ФДТ жүргізудің көрсеткіштері;

- ФДТ жүргізу ережелері;

- әртүрлі онкологиялық патологиялары бар науқастарды диспансерлік бақылаудың ерекшеліктері;

- онкологиялық патологияны емдеудің әртүрлі әдістерінің артықшылықтары мен кемшіліктері (фотодинамикалық терапия, химиотерапия, сәулелік терапия, консервативті емдеу әдістері);

- онкологиялық ауруларды емдеудің мүмкін болатын асқынулары.

Оқуды аяқтағаннан кейін тыңдаушы мыналарды істей алуы тиіс:

- қатерлі ісіктерді дәрі-дәрмекпен емдеуде негізгі білімдерін қолдану;

- науқастарда патологиялық жағдайларды, аурулардың симптомдары мен синдромдарын, АХЖ-10 сәйкес нозологиялық түрлерді анықтау;

- қатерлі ісіктері бар науқастарға ФДТ қолдану;

- қатерлі ісіктердің дәрі-дәрмекпен емдеуді қажет ететін әртүрлі патологиялық жағдайлары бар

науқастарды физикалық тексеру нәтижелерін талдау және түсіндіру;

- қатерлі ісіктері бар науқастарға зерттеу нәтижелерін түсіндіру және қажетті зертханалық, аспаптық морфологиялық, иммуногистохимиялық, иммунологиялық, молекулалық-генетикалық зерттеулердің қажеттілігі мен көлемін негіздеу және түсіндіру;

- қатерлі ісіктері бар ересек науқастарға патологиялық ошақтың локализациясын, сатысын, аурудың клиникалық көрінісін, қатар жүретін патологияны және жүргізілген фотодинамикалық терапияның мөлшерін ескере отырып қабынуға қарсы және профилактикалық дәрі-дәрмек терапиясын тағайындау;

- ересек науқастарда емдеу асқынуларын түзету, онкологиялық ісіктер мен ісіксіз патологияларды емдеуге ФДТ-ны тағайындаудың стандартты көрсеткіштері мен қарсы көрсеткіштерін ескеру;

- қысқа мерзімде толық және сенімді диагностикалық ақпаратты алу, процестің динамикасын анықтау мақсатында науқасты тексеру алгоритмдерін әзірлеу, науқасты тексерудің көлемі мен рационалды әдістерін нақтылау, диагностикалық процесті жоспарлау, толық және сенімді диагностикалық ақпарат алу үшін алгоритмдер құрастыру;

- қатерлі ісіктері мен ісіксіз патологияларды емдеуге арналған ФДТ жүргізудің көрсеткіштерін анықтау.

Оқу бағдарламасы ПІБ базасында «Онкология», «Ересектер және балалар акушерлік және гинекологиясы», «Дерматовенерология, ересектер, балалар», «Оториноларингология, ересектер, балалар», «Жалпы хирургия», «Ересектер және балалар пластикалық хирургиясы», «Ересектер және балалар урологиясы», «Стоматология» мамандықтары бойынша дәрігерлер үшін (нысаналы аудитория) әзірленді.

2-тарау. Бағдарламаның құрылымы мен мазмұны

1. Ісік және ісік емес аурулардың фотодинамикалық терапиясының стратегиясы.
2. Флуоресцентті диагностика әдістері, қатты ісіктерді емдеу, химиотерапиялық препараттардың көрсеткіштері, қарсы көрсеткіштері және жағымсыз әсерлері.
3. Иммунотерапия негіздері.
4. Оқу процесі осы Бағдарламаның 3-тарауына сәйкес оқу жоспарына сәйкес ұйымдастырылады және көпсалалы кешенді тәсілді көздейді.

3-тарау. Дәрістер мен тәжірибелік сабақтардың оқу-тақырыптық жоспары

Оқу-тақырыптық жоспар

№ пп	Бөлімдердің және пәндердің атауы	Сағат саны		
		Барлығы	кәсіп түрі бойынша	
			дәрістер	тәжірибелік сабақтар
1	Фотодинамикалық терапия мен флуоресцентті диагностиканың физикалық, химиялық, ұйымдастырушылық және құқықтық негіздері	7	4	3
2	Онкологиядағы ФДТ мен ФД	12	3	9
3	Гинекологиядағы ФДТ мен ФД	8	2	6
4	Дерматовенерологиядағы ФДТ мен ФД	8	2	6

5	Гастроэнтерологиядағы ФДТ мен ФД	4	1	3
6	Оториноларингологиядағы ФДТ мен ФД	8	2	6
7	Стоматологиядағы ФДТ мен ФД	5	2	3
8	Эстетикалық медицина және пластикалық хирургиядағы ФДТ мен ФД	6	3	3
	Қорытынды аттестация	2	-	2
	Барлығы	60	19	41

Дәрістердің тақырыптық жоспары

№ р/н	Дәрістер тақырыптарының атаулары	Қысқаша мазмұны	Сағаттар саны
1. Бөлім «Фотодинамикалық терапия және флуоресценттік диагностика бойынша физикалық, химиялық, ұйымдастырушылық және құқықтық негіздер»			
1.	Фотохимиялық реакция ұғымы	Фотохимиялық реакция ұғымы. Фотосенсибилизаторлар түрлері.	1
2.	Фотосенсибилизаторлардың түрлері.	Әртүрлі фотосенсибилизаторлардың салыстырмалы сипаттамасы. Артықшылықтары мен кемшіліктері.	1

3.	Төмен энергиялы лазерлер түрлері	Газды және жарықдиодты лазерлердің әртүрлі түрлерінің салыстырмалы сипаттамасы. Артықшылықтары мен кемшіліктері. Лазерлік сәулеленудің әсер ету ұзындығының ұғымы	1
4.	Фотодинамикалық терапия кабинетін ұйымдастыруға қойылатын заңнамалық талаптар.	2012 жылғы 15 қарашадағы №915н РФ Денсаулық сақтау министрлігінің «Онкология саласы бойынша халыққа медициналық көмек көрсету тәртібі туралы» бұйрығының және №5804-91 СанПин «Лазерлерді орнату және пайдалану санитарлық нормалары мен ережелері» түсініктері беріледі	1
2. Бөлім «Онкологиядағы ФДТ және ФД»			
5.	Неоплазмаларды радикалды және паллиативті емдеудің мысалдары	Обырдың әртүрлі орналасуында ісіктерді толық немесе ішінара алып тастау кезінде фотодинамикалық терапияны тәуелсіз емдеу түрі немесе басқа арнайы терапиялармен (хирургиялық емдеу, химиотерапия және сәулелік терапия) үйлестіріп қолдану қағидалары	1

6.	Фотосенсибилизаторды жүйелі және интерстициалды енгізу ұғымы	ФДТ әдісі, яғни фотосенсибилизаторды енгізу тәсілі, орналасуына, өлшемдеріне және таралуына байланысты әртүрлі болуы мүмкін	1
7.	ФДТ-ға жататын қатерлі ісіктер	ФДТ сезімталдығы мен тиімділігіне байланысты әр түрлі локализациядағы қатерлі ісікпен ауыратын науқастарды емдеудегі кешенді тәсіл, тек ФДТ-ға жататын нақты нозологиялық формаларды тізімдеу	
3. Бөлім «Гинекологиядағы ФДТ және ФД»			
8.	Жатыр мойны мен сарпайдың алдын ала ісік және ісік патологиясы	Жатыр мойнының эрозиясы, эктопиясы, лейкоплакиясы, сарпайдың краурозы, I-III дәрежелі дисплазия, in situ обыры, жатыр мойны обырында фотодинамикалық терапияны тәуелсіз емдеу түрі немесе басқа арнайы терапиялармен үйлестіріп қолдану қағидалары	1
9.	Гинекологиялық ауруларда қуыстық ФДТ	Ретенционды жылауықтар, эндометриоз, ВПЧ-мен байланысты папилломатоздар кезінде органды сақтап қалу әдісі ретінде кешенді емдеу тәсілі	1

4. Бөлім «Дерматовенерологиядағы ФДТ және ФД»			
10.	Псориаз және басқа да иммундық тәуелді дерматоздар кезіндегі ФДТ	Псориаздың базалық терапиясында ФДТ-ны соматикалық ауыр науқастарды емдеу үшін қолдану	1
11.	Факультативті және міндетті алдын ала ісік тері ауруларын диагностикалау және жарықпен емдеу	Факультативті және міндетті алдын ала ісік тері ауруларын, соның ішінде ВПЧ-мен байланысты ауруларды кешенді емдеудің тәсілі	1
5. Бөлім «Гастроэнтерологиядағы ФДТ және ФД»			
12.	Асқазан-ішек жолдарының алдын ала ісік және аутоиммундық аурулар кезіндегі эндоскопиялық ФДТ	Баррет өңешінің ауруы, асқазан және тоқ ішек гиперпластикалық полиптері сияқты факультативті және міндетті алдын ала ісік аурулары бар науқастарды емдеуде ФДТ-ны қолданудың кешенді тәсілі	1
6. Бөлім «Оториноларингологиядағы ФДТ және ФД»			
13.	ЛОР мүшелерінің созылмалы қабыну ауруларын емдеудегі ФДТ-ның орны	ФДТ-ның ЛОР мүшелерінің қабыну ауруларын емдеуде клиникалық тиімділігі жоғары екендігі көрсетілген. ПДТ псориазбен ауыратын соматикалық науқастарды емдеу үшін қолданылуы мүмкін.	1

14.	ЛОР мүшелерінің қатерлі және алдын ала ісік ауруларын емдеу	Жұтқыншақтың in situ обыры, ЛОР мүшелерінің факультативті және міндетті алдын ала ісік ауруларын емдеудегі кешенді тәсіл	1
7. Бөлім «Стоматологиядағы ФДТ және ФД»			
15.	Ауыз қуысы шырышты қабатының ісік және алдын ала ісік патологиясын диагностикалау және емдеудегі ФДТ-ның орны	Лейкоплакия, in situ обыры, әртүрлі таралу деңгейіндегі ауыз қуысы шырышты қабатының обырында ФДТ-ны тәуелсіз емдеу түрі немесе басқа арнайы терапиялармен үйлестіріп қолдану қағидалары	1
16.	Ерте кариес пен ауыз қуысының басқа қабыну ауруларын емдеу және диагностикалау	Ауыз қуысының шырышты қабатының бактериялармен, вирустармен және саңырауқұлақтармен зақымдануын, оның ішінде пародонтит, периимплантит, стоматит, хейлит және т.б. жағдайларда ФДТ-ның табысты қолданылуы	1
8. Бөлім «Эстетикалық медицина және пластикалық хирургиядағы ФДТ және ФД»			
17.	Инвазивті емес контурлы фейслифтинг әдістемесі	Фотодинамикалық терапияның түпнұсқалық әдістерін қолдану дәстүрлі хирургиялық фейслифтингпен бірдей нәтижелерге қол жеткізуге мүмкіндік берді.	2

18.	Патологиялық тыртықтарды, қан тамыр ісіктерін, басқа ангиодисплазияларды лазерлік терапиясы	Эстетикалық маңызы бар жерлерде гемангиоманы, қан тамыр дисплазияларын емдеуде ФДТ таңдаулы емдеу әдісі болды	1
Барлығы			19

Тәжірибелік сабақтардың тақырыптық жоспары

№ р/н	Тәжірибелік сабақтар тақырыптарының атаулары	Қысқаша мазмұны	Сағаттар саны
1. Бөлім «Фотодинамикалық терапия және флуоресценттік диагностика бойынша физикалық, химиялық, ұйымдастырушылық және құқықтық негіздер»			
1.	Лабораториялық жануарларда фотодинамикалық терапия жүргізу	Пациенттерге in vivo көрсету, флуоресценттік диагностика және фотодинамикалық терапияның клиникалық көріністері	3
2. Бөлім «Онкологиядағы ФДТ және ФД»			
2.	Фотосенсибилизаторды жүйелі және интерстициальді енгізу түсінігі	Орналасуына, өлшемдерге және таралуына байланысты фотосенсибилизаторды енгізу	6
3.	ФДТ-ға жататын қатерлі ісіктер	Қатерлі ісіктері әртүрлі локализацияда орналасқан пациенттерді емдеудегі кешенді тәсіл	3
3. Бөлім «Гинекологиядағы ФДТ және ФД»			

4.	Жатыр мойны мен сарпайдың алдын ала ісік және ісік патологиясы	Пациенттерді талдау эрозия, эктопия, лейкоплакия және сарпай краурозы, жатыр мойнының I-III дәрежелі дисплазиясы, in situ обыры, жатыр мойны обырында ФДТ жүргізу	3
5.	Гинекологиялық ауруларда қуыстық ФДТ	Пациенттерді талдау, ретенционды кисталар, эндометриоз, НRV-мен байланысты папилломатоздар кезінде ағзаны сақтап қалу әдісі ретінде ФДТ жүргізу	3
4. Бөлім «Дерматовенерологиядағы ФДТ және ФД»			
6.	Псориаз және басқа да иммундық тәуелді дерматоздар кезінде ФДТ	Пациенттерді талдау, соматикалық ауыр науқастарда псориазды емдеуде ФДТ жүргізу	3
7.	Факультативті және міндетті алдын ала ісік тері ауруларын диагностика және жарықпен емдеу (Боуэн ауруы, Кейра эритроплакиясы және т.б.)	Пациенттерді талдау, факультативті және міндетті алдын ала ісік тері аурулары, оның ішінде НRV-мен байланысты ауруларды емдеуде ФДТ жүргізу	3
5. Бөлім «Гастроэнтерологиядағы ФДТ және ФД»			
8.	АІЖ алдын ала ісік және аутоиммунды аурулары кезінде эндоскопиялық ФДТ	Пациенттерді талдау, Барретт өңеші, асқазан және тоқ ішек гиперпластикалық полиптері сияқты факультативті және міндетті алдын ала асқазан мен өңештің шырышты қабатындағы ісік аурулары кезінде ФДТ жүргізу	3

6. Бөлім «Оториноларингологиядағы ФДТ және ФД»			
9.	ЛОР мүшелерінің созылмалы қабыну ауруларындағы ФДТ терапиясының орны	Пациенттерді талдау, ЛОР мүшелерінің қабыну ауруларын емдеуде ФДТ жүргізу	3
10.	ЛОР мүшелерінің қатерлі және алдын ала ісік ауруларын емдеу	Пациенттерді талдау, жұтқыншақ обыры in situ, ЛОР мүшелерінің шырышты қабатының факультативті және міндетті алдын ала ісік ауруларын емдеуде ФДТ жүргізу	3
7. Бөлім «Стоматологиядағы ФДТ және ФД»			
11.	Ауыз қуысы шырышты қабатының ісік және алдын ала ісік патологиясын диагностикалау және емдеудегі ФДТ орны.	Пациенттерді талдау, әртүрлі таралу деңгейіндегі лейкоплакия, in situ обыры, ауыз қуысы шырышты қабатының обырында ФДТ жүргізу	2
12.	Ерте кариес пен ауыз қуысының басқа да қабыну ауруларын емдеу және диагностика жүргізу	Пациенттерді талдау, ауыз қуысының шырышты қабатының бактериалдық, вирустық және саңырауқұлақ зақымданулары, оның ішінде пародонтит, периимплантит, стоматит, хейлит және т.б. жағдайларда ФДТ жүргізу.	1
8. Бөлім «Эстетикалық медицина және пластикалық хирургиядағы ФДТ және ФД»			

13.	Патологиялық тыртықтар, қан тамыр ісіктері, басқа ангиодисплазиялар кезінде лазеротерапия	Пациенттерді талдау, эстетикалық маңызы бар локализациядағы гемангиома, қан тамыр дисплазияларын емдеуде ФДТ жүргізу	3
Барлығы			39

6. Білімді бағалау критерийлері

Тыңдаушылардың бастапқы (негізгі) білім деңгейін анықтау үшін тест тапсырмалары түрінде базалық бақылау жүргізіледі.

Оқу барысында ағымдағы бақылау фотодинамикалық терапия аппаратымен жұмысқа бақылау жасау және әр бөлімнен кейін ауызша әңгімелесу түрінде жүргізіледі.

Оқу аяқталғаннан кейін мамандандырылған көмек көрсету бойынша теориялық және тәжірибелік дайындықты анықтайтын қорытынды бақылау өткізіледі. Ол тәжірибелік дағдыларды тестілеу түрінде жүзеге асырылады және біліктілік талаптарына, бекітілген медициналық көмек көрсету тәртіптеріне және кәсіби стандарттарға сәйкес жүргізіледі.

Тыңдаушылар «Фотодинамикалық терапия және флуоресценттік диагностика негіздері» біліктілікті арттырудың қосымша кәсіби бағдарламасы шеңберінде оқытудың оқу жоспары бойынша қарастырылған пәндерді меңгеріп, аралық аттестаттау кезеңдерінде оң бағалар алғаннан кейін ғана қорытынды аттестацияға жіберіледі.

Қорытынды аттестация практикалық дағдыларды тестілеу түрінде өтеді, онда тыңдаушы-бітірушілер алған теориялық және практикалық білімдерін көрсетеді. Тыңдаушыларға қорытынды тестілеу сұрақтарына жауап беру үшін кездейсоқ таңдау арқылы билет бойынша 60

минут бөлінеді. Тестілерді жазу бойынша дербес жұмысты аяқтағаннан кейін тыңдаушылар дөңгелек үстел түрінде аттестаттау комиссиясына таңдалған жауап нұсқасын дәлелдейді. Әрбір тыңдаушыға 10-15 минут бөлінеді.

Қосымша кәсіби біліктілікті арттыру бағдарламасын меңгерген және қорытынды аттестаттаудан сәтті өткен тыңдаушылар белгіленген үлгідегі қосымша кәсіби білім туралы құжат – біліктілікті арттыру туралы куәлік алады.

Қолданылған әдебиеттер:

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2020 (<https://gco.iarc.fr/today>, по состоянию на февраль 2021 г.).
2. de Martel C, Georges D, Bray F, Ferlay J, Clifford GM. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Health*. 2020;8(2):e180-e190.
3. Assessing national capacity for the prevention and control of noncommunicable diseases: report of the 2019 global survey. Geneva: World Health Organization; 2020.
4. Henderson B.W., Dougherty T.J. How does photodynamic therapy work? // *Photochem Photobiol.* – 1992. – Vol.55. – P.145-157.
5. Jori G., Reddi E. The role of lipoproteins in the delivery of tumour-targeting photo-sensitizers // *Int. J. Biochem.* – 1993. – Vol.25. – P.1369-1375
6. О.В. Коршунова, Н.Г. Плехова Фотодинамическая терапия в онкологии: настоящее и будущее Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия, УДК 616-006-085.831/.849.1 DOI: 10.34215/1609-1175-2020-4-15-19
7. Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Collado JJ, Gómez D, Muñoz J, Bosch FX, de Sanjosé S. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in Kazakhstan. Summary Report 22 October 2021. [Date Accessed]
8. Aimagambetova, G., Chan, C. K., Ukybassova, T., Imankulova, B., Balykov, A., Kongrtay, K., & Azizan, A. (2021). Cervical cancer screening and prevention in Kazakhstan and Central Asia. *Journal of medical screening*, 28(1), 48–50. <https://doi.org/10.1177/0969141320902482>
9. Khan M.J., Massad L.S., Kinney W., Gold M.A., Mayeaux

- E.J. Jr, Darragh T.M. et al. A common clinical dilemma: management of abnormal vaginal cytology and human papillomavirus test results. *J. Low Genit. Tract Dis.* 2016; 20(2): 119–25. DOI: 10.1097/ LGT.0000000000000185
10. Laurent J.St., Luckett R., Feldman S. HPV vaccination and the effects on rates of HPV-related cancers. *Curr. Probl. Cancer.* 2018
 11. Филоненко Е.В., Серова Л.Г. Фотодинамическая терапия в клинической практике. *Biomedical Photonics.* 2016;5(2):26-37.
 12. Cai H. et al. Application of 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy for vaginal intraepithelial neoplasia, a report of six cases//*Photodiagnosis Photodyn. Ther.* - 2020. - Vol. 31. - –†. 101837. doi: 10.1016/j.pdpdt.2020.101837
 13. А.В. Гилядова, Ю.С. Романко, А.А. Ищенко, С.В. Самойлова, А.А. Ширяев, П.М. Алексеева, К.Т. Эфендиев, И.В. Решетов. Фотодинамическая терапия предраковых заболеваний и рака шейки матки.
 14. А.Э. Протасова, Т.И. Дзюбий, Г.А. Раскин, Н.И. Тапильская, И.Е. Зазерская, Э.Д. Хаджиева Учебное пособие. –СПб.: 2014. –22 с. УДК: 618.146-006-007.17
 15. Флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия в онкологии/ Е.В. Филоненко, В.И. Чиссов, г. Москва, 2012г.
 16. Фотодинамическая терапия и флюоресцентная диагностика: сборник научных трудов/под редакцией проф. Н.Н. Петрищева, г. С.-Петербург, 2011г.
 17. Применение флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии в онкологии: методические рекомендации /проф. М.Л. Гельфонд, г. С.-Петербург, 2012.
 18. Фотодинамическая терапия. История создания метода и ее механизмы/А.В. Гейниц и др.// *Лазерная медицина.* – 2007. – Т.11., №3. – С.42-46.
 19. Соколов В.В. Комбинированный метод эндоскопического

- лечения (электрохирургия и ФДТ) больных ранним первично-множественным раком желудка/ В.В. Соколов и др.// Biomedical Photonics. – 2017г. – спец.выпуск. – с. 34-35.
20. Соколов В.В.. Видеоэндоларингеальная ФДТ при предраке и раке гортани/ В.В. Соколов с соавт.// Biomedical Photonics. – 2017г. – спец.выпуск. – с. 32-33.
 21. Черницкий А.Н. Оптимизация протокола лечения хронических заболеваний ЛОР-органов методом ФДТ/ А.Н. Черницкий, Т.Г. Гришачева// Biomedical Photonics. – 2017г. – спец.выпуск. – с. 36-37.
 22. Ефремова Н.В. Эффективность антибактериального действия ФДТ при лечении воспалительных заболеваний пародонта/Н.В. Ефремов с соавт.// Biomedical Photonics. – 2017г. – спец.выпуск. – с. 42-43.
 23. Ярославцева-Исаева Е.В. ФДТ злокачественных новообразований кожи у лиц молодого возраста/Е.В. Ярославцева-Исаева с соавт.// Biomedical Photonics. – 2017г. – спец.выпуск – с. 28.
 24. Filonenko E.V., Serova L.G. Photodynamic therapy in clinical practice, Biomedical Photonics, 2016, T. 5, No. 2, pp. 26–37(in Russian).

Дополнительная:

1. Краткое руководство по лечению опухолевых заболеваний. - пер с англ. / Тюляндин С.А., Поддубная И.В., 2009.
2. Новикова Е.Г., Чиссов В.И., Чулкова О.В., Ронина Е.А., Антипов В.А. Органосохраняющее лечение в онкогинекологии. - М.: Издательский дом ВИДАР-М, 2000. - 108 с.
3. Онкология: национальное руководство. Чиссов В.И., Давыдов М.И., 2008.

4. Онкология: справочник практического врача / Поддубная И.В., 2009.
5. Dougherty, T.J. Photodynamic therapy/ T.J. Dougherty et al. // J.Nati. Cancer Inst.-1998.-Vol.(12) – pp.889-905
6. Bonnett, R. Photodynamic therapy in historical perspective/ R. Baennett// Rev.Contemp.Pharmacother. – 1999. – v.10 - №1. – pp.1-17.
7. MacDonald, I.J. Basic principles of Photodynamic therapy/ I.J. MacDonald, T.J. Dougherty et al. // J. Porphyrins Phthalocyanines – 2001 – Vol.5 – pp 105-129
8. Анохин Ю.Н. Опухолеспецифический иммунный ответ после фотодинамической терапии/ Ю.Н. Анохин, Е.В. Абакушина// Медицинская иммунология. -2016. – Т.18. - №5. – с.405-416.

Интернет-ресурсы:

1. Злокачественные опухоли. Режим доступа: URL: <http://www.rosoncweb.ru/journal/archive> [Электронный ресурс]
2. Онкохирургия Режим доступа: URL: <http://oncosurgery.oncology.ru> [Электронный ресурс]
3. Journal of Clinical Oncology (на русском языке), Режим доступа: URL: <http://medprint.ru> [Электронный ресурс]
4. Практическая онкология, Режим доступа: URL: <http://www.practical-oncology.ru>

4. ФОТОДИНАМИКАЛЫҚ ТЕРАПИЯНЫ (ФДТ) ПРАКТИКАЛЫҚ ҚОЛДАНУДЫҢ МЫСАЛДАРЫ

Мысал 1. Науқас Ж., 36 жас, Астана қ.

Шағымдары: жыныс жолдарынан мол шырышты бөліністер.

Анамнезден: жоғарыда көрсетілген шағымдар бір ай бойы мазалайды, соңғы аптада күшейді, осыған байланысты гинекологқа жүгінген. Қарау кезінде кольпоскопия жүргізілді, «күдікті» жерден жатыр мойнынан биопсия және НРV-ның жоғары онкогенді түрлеріне ПТР алынған. Гистологиялық қорытынды - CIN I. НРV – 16, 33, 56, 58 типтері.

Жатыр мойнының дисплазиясы алғаш рет 2021 жылы жыл сайынғы профилактикалық гинекологиялық тексеру кезінде анықталған. Цитологиялық талдаудың нәтижесі - LSIL. НРV -ның жоғары онкогенді түрлеріне ПТР-да 16, 33 түрлері анықталған. Науқас гинекологқа жүгінбеген, ем қабылдамаған. Тексеру нәтижелерімен ФДТ-ға бағытталған.

Гинекологиялық анамнез: алғашқы етеккір 13 жастан, етеккірі тұрақты, ауырсынусыз, орташа 4-5 күн, аралығы 28-30 күн. Паритет: жүктілік – 2: босану – 1, түсік – 1. Жыныстық өмір – тұрақсыз, ажырасқан, контрацепция – барьерлік әдіс.

Диагноз: Жатыр мойнының жеңіл дисплазиясы. НРV-ның 16, 33, 56, 58 түрлерімен байланысты.

Қорытынды: Диагнозды, шағымдарды және пациенттің қалауын ескере отырып, ақпаратты және жазбаша келісімімен фотодинамикалық терапияға алынды. Пациент зерттеуге қосу параметрлеріне толық сәйкес келді.

Операция хаттамасы: Қараңғы бөлмеде (хлориндер II буыны фотосенсибилизатор) – Фотолонды 1,2 мг/кг концентрациясында көк тамырға енгізгеннен кейін 3 сағат өткен соң жатыр мойнына ФД және ФДТ жүргізілді.

I кезең – флуоресценттік диагностика (ФД), патологиялық ошақтарды анықтау мақсатында. ФД ФДТ параметрлерін одан әрі анықтау үшін қажет.

II кезең – цервикальды арнаны 4 см ұзындықтағы цилиндрлік диффузормен сәулелендіру, жарық дозасы – 250 Дж/см².

III кезең – макролинза көмегімен жатыр мойнын сәулелендіру. Диаметрі 2,3 см өрістер. Өрістер саны – 3. Сәулелену дозасы – 250 Дж/см².

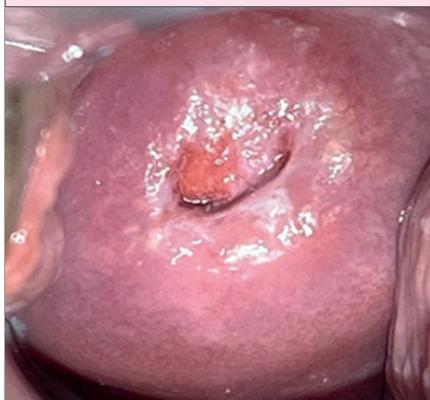
КМ. 1.1. ФДТ-ға дейінгі нативті кольпоскопия

Жатыр мойны цилиндрлік формада. Трансформация аймағы 2 типті. Сыртқы ернеу саңылау тәрізді.



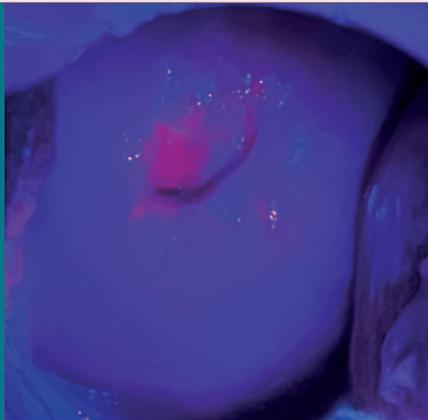
КМ. 1.2. 3% сірке қышқылы ерітіндісімен өңдегеннен кейінгі кольпоскопия

2 минутта цервикальды арна айналасында жұмсақ ацетоак эпителий (ААЭ), нәзік пунктуация және мозаика учаскелерімен, сағат тіліне сәйкес 17:00 тығыздау ААЭ байқалады 51



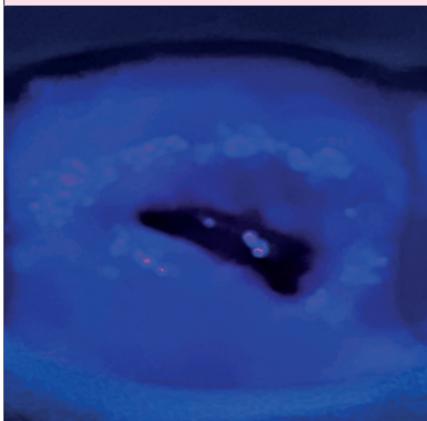
КМ. 1.3. Флюоресцентті диагностика

Флуоресценттік кольпоскопия фотосенсибилизаторды тамырға енгізгеннен кейін 3 сағат өткен соң жүргізілді. Ультракүлгін шамның сәулесін түсіргенде фотосен-сибилизатор жинаған ашық қызыл түсті жасушалар – «алау тілі» анықталды.

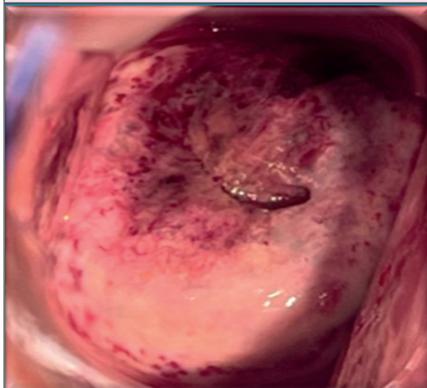


КМ. 1.4. Фотобличинг

Фотобличинг – экзогенді фотосенсибилизатор тудырған флуоресценцияның төмендеуі және жоғалуы. ФДТ сеансы кезінде емдеуді бақылау үшін жүргізіледі. Жатыр мойнына ультракүлгін жарықты бағыттау арқылы дәрігер ашық қызыл сәулеленудің жоғалуын бағалайды.



КМ. 1.5. ФДТ-дан кейінгі 5-күні



Тіндердің қабыну-некротикалық реакциясы: ісіну, гиперемия, петехиалды қан құйылулар және жатыр мойнының бетінде тығыз фибрин қабаттары анықталады.

КМ.1.6. ФДТ-дан кейінгі 3 айдан соң

Толық эпителизация байқалады. Бақылау цитологиялық талдауда: NILM – интраэпителиальды зақымданулар жоқ. Цервикальды арнадан алынған ПТР мәліметтері бойынша жоғары онкогенді HPV типтері анықталмады



Мысал- 2. Науқас Г., 30 жас, Астана қ.

Шағымдар: белсенді шағымдар жоқ.

Анамнезден: скринингтік гинекологиялық тексеру кезінде HSIL анықталды, HPV-ға ПТР – 31 тип оң нәтижелі. Жатыр мойнынан кольпоскопия және нысанаға бағытталған биопсия жүргізілді. Гистологиялық қорытынды – CIN II. Аудандық гинеколог онкогинекологтың

консультациясына жіберген. Зертханалық зерттеу деректерін ескере отырып, пациентке жатыр мойнын диатермоэлектрoкoнизациялау (ДЭК) ұсынылды, бірақ ол болашақ жүктілікті жоспарлағандықтан бас тартты. ФДТ ұсынылды.

Гинекологиялық анамнез: алғашқы етеккір 12 жастан, етеккірі тұрақты, 6-7 күн аралығымен 30-32 күн сайын, ауырсынусыз, орташа. Паритет: жүктілік – 1, босану – 1. Жыныстық өмір – тұрақты, некеде, контрацепция – барьерлік әдіс.

Диагноз: Жатыр мойнының орташа дәрежелі дисплазиясы. HPV 31 типімен байланысты.

Қорытынды: Диагнозды, ДЭК-дан бас тартуды және пациенттің қалауын ескере отырып, ақпаратты және жазбаша келісімімен фотодинамикалық терапияға алынды.

КМ. 2.1. Нативті кольпоскопия

Жатыр мойны цилиндрлік формада. Трансформация аймағы 1 типті. Сыртқы ернеу саңылау терізді



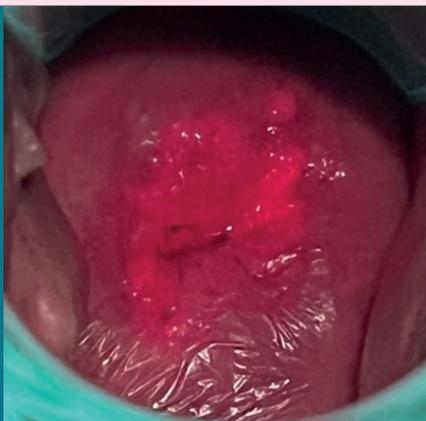
КМ. 2.2. 3% сірке қышқылы ерітіндісімен өңдегеннен кейінгі кольпоскопия



Өрескел мозаика және өрескел пунктуация анықталады, сағат тіліне сәйкес 17-де ашық цервикалды бездер тығыз қабықты жасушалармен қоршалған.

КМ 2.3. Флюоресцентті диагностика

Флуоресценттік кольпоскопия кезінде ашық қызыл флуоресценция анықталды, патологиялық аймақтар айқын көрінеді.



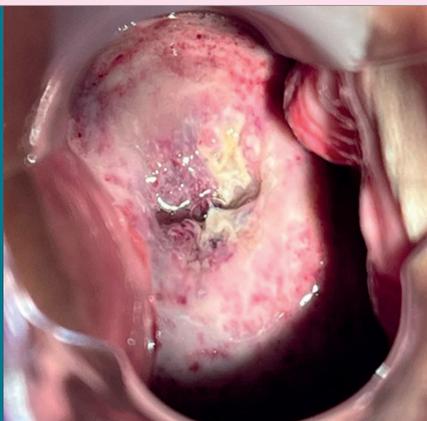
КМ 2.4. Фотобличинг



ФДТ аясында экзогенді фотосенсибилизатор тудырған флуоресценцияның төмендеуі және жоғалуы.

КМ 2.6. ФДТ-дан кейінгі 5-күні

Тіндердің қабыну-некротикалық реакциясы анықталады: ісіну, гиперемия, петехиалды қан құйылулар және жатыр мойнының бетінде фибрин қабаттары.



КМ 2.7. ФДТ-дан кейінгі 3 айдан соң



Жатыр мойны көпқабатты жалпақ эпителиймен жабылған. Бақылау цитологиялық талдауда: NILM, цервикальды каналдан алынған ПТР мәліметтері бойынша HPV барлық типтері анықталмады. Жарты жылдан кейін мәліметтер дәл сондай. 9 айдан соң әйел прегравидарлық дайындықтан өтіп, жүктілікті жоспарлауды ойластыруда

Мысал- 3. Науқас Г., 45 жас, Астана қ.

Шағымдары: шағымдары жоқ.

Анамнезден: ЭКО бағдарламасына дайындық үшін толық тексеруден өту кезінде жатыр мойнынан алынған жағындыларда HSIL анықталды. Қосымша HPV-ға ПТР жүргізіліп, 16 тип анықталды. Кольпоскопия жасалып, цервикальды арнадан шел ауруы табылды, жатыр мойнынан нысанаға бағытталған биопсия алынды, гистологиялық қорытынды: CIN II.

Гинекологиялық анамнез: алғашқы етеккір 13 жастан, етеккірі тұрақты, 6-7 күн аралығымен 27-28 күн сайын, ауырсынусыз, орташа. Паритет: жүктілік – 2, босану – 2 (1 бала 5 жасында қайғылы жағдайда қайтыс болған). Жыныстық өмір – тұрақты, некеде, контрацепция – жоқ, жүктілікті жоспарлауда.

Диагноз: Жатыр мойнының орташа дәрежелі дисплазиясы. HPV 16 түрімен байланысты. Цервикальды каналдың полипі.

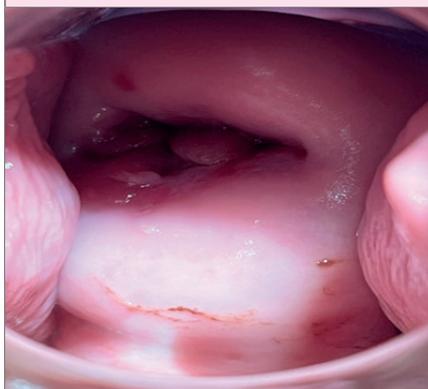
Қорытынды: Диагнозды, жүктілікті жоспарлауды және пациенттің қалауын ескере отырып, ақпаратты және жазбаша келісімімен фотодинамикалық терапияға алынды.

КМ 3.1. Нативті кольпоскопия

Трансформацияның
2 типі, цервикалды арна
ішінде аяқшадағы полип
орналасқан



КМ 3.2. 3% сірке қышқылы ерітіндісімен өңдегеннен кейінгі кольпоскопия



Жұмсақ ацетоак эпителий.
Сағат тіліне сәйкес 11-де
– эндометриодты киста,
7-де – жатыр мойнының
бетінде жатыр мойны
жабысқағы анықталды.

КМ 3.3. Флюоресцентті кольпоскопия

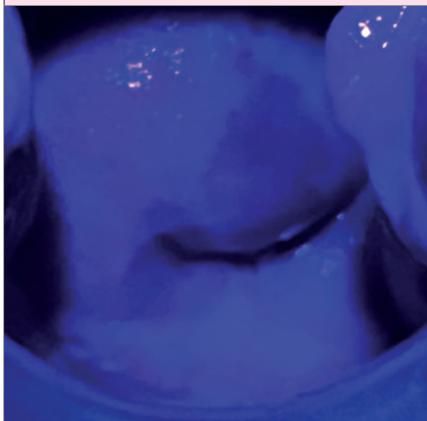
Ашық қызыл флуоресценция байқалады.

Алдымен ФДТ жүргізу, содан кейін қанмен экрандалу әсерін болдырмау үшін цервикалды арнадағы полипті алып тастау туралы шешім қабылданды.



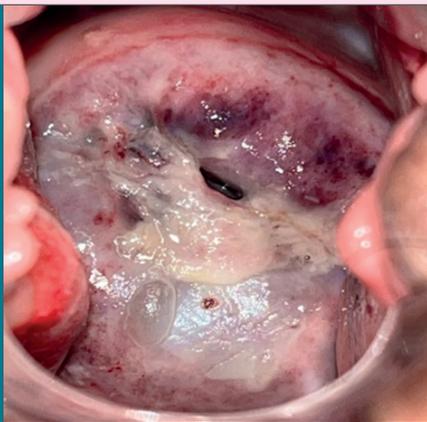
КМ 3.4. Фотобличинг

Жатыр мойнын сәулелендіргеннен кейін фотосенсибилизатордың толық жоғалуы байқалады

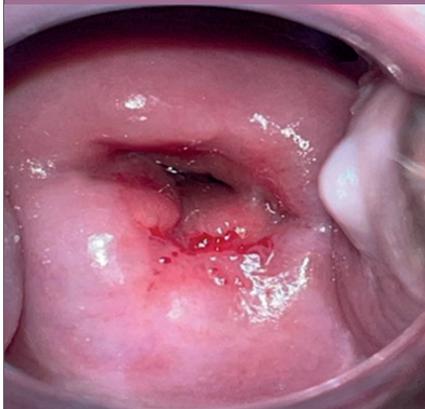


КМ 3.5. ФДТ-дан кейінгі 5-күні

Тіндердің қабыну-некротикалық реакциясы: айқын ісіну, петехиалды қан құйылулар және жатыр мойнының бетінде фибрин қабаттары. Демаркациялық сызық айқын көрінеді. Биоптаттардың гистологиялық зерттеуі – безді полип, CIN II.



КМ 3.6. ФДТ-дан кейінгі 3 айдан соң



Жатыр мойны толық эпителизацияланған (менструацияның 4-ші күні, сағат тіліне сәйкес 6-да менструальды қан). Цервикальды арна мен экзоцервиктен цитологиялық зерттеуге жағындылар алынды. ВПЧ жоғары онкогенді типтерінің бар-жоғын анықтау үшін ПТР-ға сынама алынды. ФДТ-дан кейінгі 3 және 9 айдан кейінгі бақылау цитологиялық талдауларда NILM анықталды, цервикалды арнадан ПТР мәліметтері бойынша жоғары онкогенді HPV типтері анықталмады. Әйел 9 айдан кейін ЭКО бағдарламасына дайындалды

Мысал- 4. Науқас 32 жас, Ақтау қ.

Шағымдары: шағымдары жоқ.

Анамнезден: 2021 жылы скринингтік гинекологиялық тексеру кезінде LSIL анықталды. HPV-ға ПТР жасалмаған. Астанадан көшіп келуіне байланысты ем қабылдамаған. Екі жылдан кейін сұйықтықты онкоцитологияға қайтадан жағынды тапсырған, қорытынды: LSIL, ПТР-дың сандық талдауы бойынша HPV-ның 4 типі анықталған – 35 (3,69 Ig), 52 (5,23 Ig), 58 (6,83 Ig), 59 (6,03 Ig) типтері. Зертханалық зерттеу деректерін ескере отырып, гинеколог қосымша тексеруге және фотодинамикалық терапияға жіберді.

Гинекологиялық анамнез: алғашқы етеккір 14 жастан, етеккірі тұрақты, ауырсынусыз, орташа 4-5 күн, аралығы 29-30 күн. Паритет: жүктілік – 3: босану – 3. Жыныстық өмір – тұрақты, некеде, контрацепция – жүктілікті жоспарлауда.

Диагноз: Жатыр мойнының жеңіл дәрежелі дисплазиясы? HPV 35, 52, 59, 58 типтерімен байланысты.

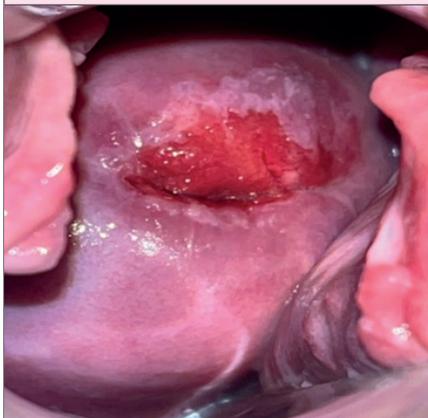
Қорытынды: Диагнозды, зертханалық зерттеу деректерін және пациенттің қалауын ескере отырып, ақпаратты және жазбаша келісімімен қосымша тексеруге (кольпоскопия және жатыр мойнынан биопсия) және фотодинамикалық терапияға алынды.

КМ 4.1. Нативті кольпоскопия

Жатыр мойны цилиндрлік формада, сыртқы ернеу саңылау тәрізді. Трансформация аймағы – 1 тип



КМ 4.2. 3% сірке қышқылы ерітіндісімен өңдегеннен кейінгі кольпоскопия



Кеңейтілген кольпоскопия кезінде алдыңғы ерінде тығыз ацетобозғылт эпителий, өрескел мозаика және пунктуация анықталады. Аномальды кольпоскопиялық көрініс II ретінде бағаланды, морфологиялық зерттеу үшін нысанаға бағытталған биопсия алу шешілді, нәтижесі – CIN I

КМ 4.3. Флюоресцентті кольпоскопия

Ультракүлгін сәулеленуді бейтараптандыру үшін сары сүзгі арқылы флуоресценттік кольпоскопия жүргізілді. Фотосенсибилизаторды тамырға енгізгеннен кейін 3 сағаттан соң ашық қызыл флуоресценция ошақтары анықталды



КМ 4.4. Фотобличинг



ФДТ процедурасынан кейін флуоресценцияда фотосенсибилизатордың толық жоғалуы байқалады. Жатыр мойнының цианотикалық түсі тамырлардың цианозымен байланысты. Патологиялық жасушалардың апоптоз механизмі іске қосылды.

КМ 4.5. ФДТ-дан кейінгі 5-күні

Жатыр мойнының тіндерінің ФДТ-ға реакциясының шыңы байқалады. Әйелдер ауырсынудың айтарлықтай төмендеуін сезінеді. Серозды бөлінділер – ФДТ-дан кейінгі қалыпты құбылыс.



КМ 4.6. ФДТ-дан кейінгі 1 айдан соң



Жатыр мойнының
эпителизация процесі
анықталады.

КМ 4.7. ФДТ-дан кейінгі 3 айдан соң

Жатыр мойны сау көпқабатты жалпақ эпителиймен жабылған. Сағат тіліне сәйкес 3-те – табиғи бөлінділер қалдығы. Сағат тіліне сәйкес 6-да – эндометриоидты гетеротопиялар. Онкоцитологияға жағынды алынды – As-cus, ПТР бойынша HPV 58 типі 1,3 Ig дейін төмендеді. 6 айдан кейін онкоцитологияның нәтижесі – NILM, ПТР бойынша жоғары онкогенді типтер анықталмады



Мысал- 5. Науқас С., 30 жас, Астана қ.

Шағымдары: шағымдары жоқ.

Анамнезден: 2022 жылы жүктілікті жоспарлау

алдында тұрғылықты жеріндегі гинекологқа жүгінді, онкоцитологияға және HPV-ға ПТР-ға жағындылар алынды. Зерттеу нәтижелері: LSIL және 33 тип HPV – титрі 3,0 Ig. Әйелге вирусқа қарсы терапия тағайындалды (пациент препараттардың атауларын есіне түсіре алмады). Вирусқа қарсы терапия курсы аяқталғаннан кейін 6 айдан соң бақылау онкоцитологиясы LSIL көрсетті, ПТР бойынша HPV – 33 типі оң, титрі 6,0 Ig дейін өсті. Гинеколог ФДТ жүргізуді ұсынды.

Гинекологиялық анамнез: алғашқы етеккір 12 жастан, етеккірі тұрақты, ауырсынусыз, орташа 4-5 күн, аралығы 26-28 күн. Паритет: жүктілік – 0; босану – 0. Жыныстық өмір – тұрақты, некеде, контрацепция – жүктілікті жоспарлауда.

Диагноз: Жатыр мойнының жеңіл дәрежелі дисплазиясы? ВПЧ 33 типімен байланысты.

Қорытынды: Диагнозды, зертханалық зерттеу нәтижелерін және пациенттің қалауын ескере отырып, ақпаратты және жазбаша келісімімен қосымша тексеруге (кольпоскопия және жатыр мойнынан биопсия) және фотодинамикалық терапияға алынды.

КМ 5.1. Нативті кольпоскопия

Трансформацияның
2 типі



КМ 5.2. 3% сірке қышқылы ерітіндісімен өңдегеннен кейінгі кольпоскопия



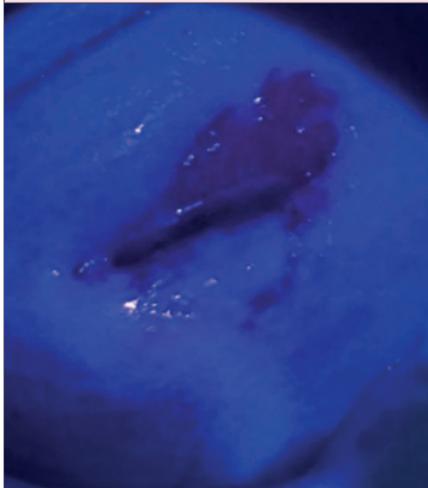
Метапластикалық эпителий жұмсақ ацетобозғылт түске айналады, жұмсақ мозаика және пунктуация анықталады

КМ 5.3. Флюоресцентті кольпоскопия

Айқын қызыл флуоресценция ошақтары анықталды.



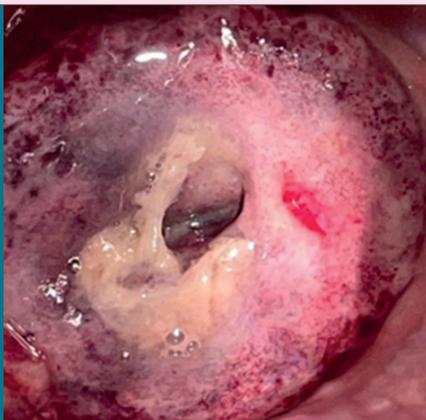
КМ 5.4. Фотобличинг



Фотосенсибилизатордың толық жоғалуы байқалады. Жатыр мойны көгерген. Цервикалды арнада шырыш бар. ФДТ кезінде жатырдың бұлшықет талшықтары жиырылып, шырыштың бөлінуі күшейеді. Патологиялық жасушалардың апоптозы басталған. Жатыр мойнының ең жоғары реакциясы ФДТ-дан кейінгі 5-күні байқалады

КМ 5.5. ФДТ-дан кейінгі 5-күні

Жатыр мойны ісінген, гиперемияланған, бетінде тығыз фибрин қабаты, петехиалды қан құйылулар бар.



КМ 5.6. ФДТ-дан кейінгі 3 айдан соң



Жатыр мойны нәзік жалпақ эпителиймен жабылған. Әлі де демаркация сызығын – сәулеленген аймақты көруге болады. ФДТ-дан кейінгі 3 айдан кейінгі бақылау цитологиялық талдауда: NILM; цервикалды арнадан ПТР мәліметтері бойынша жоғары онкогенді HPV типтері анықталмады. Әйел толығымен сауығып кетті. Ұсыныстарда: 6 айдан кейін онкоцитологияның қанағаттанарлық нәтижесі болған жағдайда жүктілікті жоспарлауға болады

Мысал- 6. Науқас А., 31 жас, Астана қ.

Шағымдары: жыныстық қатынастан кейінгі қанды бөліністер.

Анамнезден: 3-4 ай бойы алаңдатты, осыған байланысты гинекологқа жүгінді. Тексеру кезінде жатыр мойнының орташа дәрежелі дисплазиясы және HPV 16 типі анықталды.

Онкоцитология жағындысы – HSIL (морфологиялық талдау – CIN II), HPV ПТР-сы 16 типтің жоғары титрін – 6,8 Ig көрсетті.

Алғаш рет жатыр мойнының жеңіл дәрежелі дисплазиясы 5 жыл бұрын (2018 жылы) профилактикалық тексеруде анықталған, пациент шетелге жұмыс сапарына байланысты ем қабылдамаған.

Қосымша тексеруге және фотодинамикалық терапияға жіберілді.

Гинекологиялық анамнез: алғашқы етеккір 13 жастан, етеккірі тұрақты, ауырсынусыз, орташа 3-4 күн, аралығы 27-28 күн. Паритет: жүктілік – 2: босану – 2. Жыныстық өмір – тұрақты, некеде, контрацепция – барьерлік.

Диагноз: Жатыр мойнының орташа дәрежелі дисплазиясы. HPV 16 типімен байланысты.

Қорытынды: Диагнозды, зертханалық зерттеу нәтижелерін, шағымдарды және пациенттің қалауын ескере отырып, ақпаратты және жазбаша келісімімен қосымша тексеруге (кольпоскопия) және фотодинамикалық терапияға алынды.

КМ 6.1. Нативті кольпоскопия

Жатыр мойны деформацияланған. Трансформация аймағы – 2 тип, жатыр мойны жанасуға сезімтал.



КМ 6.2. 3% сірке қышқылы ерітіндісімен өңдегеннен кейінгі кольпоскопия



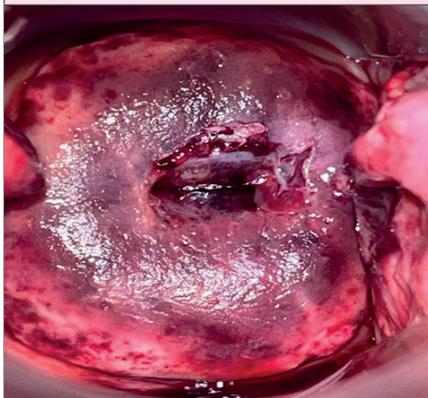
Жатыр мойнының алдыңғы ернеуінде сағат тілі бойынша 12 мен 13 арасында, трансформация аймағының сыртқы шекарасында тығыз ацетобозғылт эпителий және қабыршақтанған шеттері бар ашық бездер анықталады. Қалың мозаика, қынап күмбезіне дейін созылады. Тамырлар жанасу кезінде қанайды

КМ 6.3. Фотобличинг

Цервикалды арна мен экзоцервиксті сәулелендіргеннен кейін ультракүлгін сәулесінің көмегімен фотосенсибилизатордың толық жоғалуы анықталады.



КМ 6.4. ФДТ-дан кейінгі 5-күні



ФДТ-дан кейінгі 5-ші күні кольпоскопияда тіндердің қабыну-некротикалық реакциясы, ісіну, цианоз және жатыр мойнының бетінде петехиалды қан құйылулар анықталады.

КМ 6.5. ФДТ-дан кейінгі 3 айдан соң

3 айдан кейін жатыр мойнының сыртқы бөлігі көпқабатты жалпақ эпителиймен жабылған, трансформация аймағы цервикалды арнаның ішіне ығысқан. Сағат тілі бойынша 12 және 18-те жарық шағылысады. Цервикалды арнада шырыш бар.

Онкоцитологияға жағынды алынды – NILM, HPV ПТР – 16 типтің титрі 1,8 Ig дейін төмендеген



Мысал- 7. Науқас Г., 33 жас, Астана қ.

Шағымдары: шағымдары жоқ.

Анамнезден: 2019 жылы мол серозды бөліністерге байланысты гинекологқа жүгінді. Тексеру барысында сұйықтықты цитологияға жағынды және HPV-ға ПТР алынды,

нәтижесі – LSIL, HPV 31 типі анықталды. Вирусқа қарсы терапия тағайындалды (препараттардың атаулары есіне түспейді). Бір жылдан кейін бақылау тексеруде нәтижелер өзгерген жоқ, LSIL және HPV 31 типі сақталған. Кольпоскопия және жатыр мойнының диатермоэлектроексцизиясы (ДЭЭ) жүргізілді. Гистология нәтижелері қолда жоқ, Үш айдан кейінгі цитологиялық бақылауда LSIL және HPV 31 типі сақталған.

Алты айдан кейінгі қайта тексеруде нәтижелер өзгерген жоқ. Зерттеу нәтижелерін ескере отырып, гинеколог фотодинамикалық терапия курсының ұсынды. ФДТ 2023 жылдың наурыз айында жүргізілді.

Гинекологиялық анамнез: алғашқы етеккір 15 жастан, етеккірі тұрақты, ауырсынусыз, орташа 5-6 күн, аралығы 28-30 күн. Паритет: жүктілік – 2; босану – 2. Жыныстық өмір – тұрақты, некеде, контрацепция – барьерлік.

Диагноз: Жатыр мойнының жеңіл дәрежелі дисплазиясы. ВПЧ 31 типімен байланысты.

Қорытынды: Диагнозды, зертханалық зерттеу нәтижелерін және пациенттің қалауын ескере отырып, ақпаратты және жазбаша келісімімен қосымша тексеруге (кольпоскопия) және фотодинамикалық терапияға алынды.

КМ 7. 1. Нативті кольпоскопия

Жатыр мойны цилиндрлік формада. ДЭЭ-ден кейін эксцизияның шеттері айқын көрінеді. Трансформация аймағы 2 типте. Сағат тілі бойынша 11-де эндометриоидты гетеротопиялар анықталады.



КМ 7. 2. 3% сірке қышқылы ерітіндісімен өңдегеннен кейінгі кольпоскопия



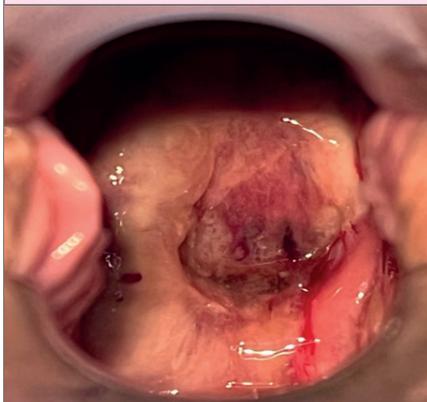
Жұмсақ ацетобозғылт эпителий анықталады. Алдыңғы ернеу бойында тығыз қабыршақтанған шеттері бар ашық цервикалды бездер бар.

КМ 7. 3. Флюоресцентті кольпоскопия

Флуоресценттік кольпоскопияда айқын қызыл флуоресценция байқалады, бұл патологиялық ошақтармен сәйкес келеді



КМ 7.4. ФДТ-дан кейінгі 7-күні



ФДТ-дан кейінгі 7-ші күні жатыр мойнының бетінде ісіну, петехиалды қан құйылулар, фибрин қабаты түріндегі қабыну-некротикалық реакция анықталады

КМ 7.5. ФДТ-дан кейінгі 4 айдан соң

Төрт айдан кейін жатыр мойнының сыртқы бөлігі көпқабатты жалпақ эпителиймен жабылған, трансформация аймағы цервикалды арнаның ішіне ығысқан. Сағат тілі бойынша 13-те жарық шағылысады. Цервикалды арнада ауа көпіршіктері бар шырыш анықталады.

3 және 6 айдан кейінгі бақылау тексерулерінде – As-cus, HPV инфекциясының болмауы, 12 айдан кейін – NILM және HPV-нің толық элиминациясы анықталған.



Мысал- 8. Науқас А. 24 жас, Екібастұз қ.

Шағымдары: жыныстық қатынастан кейінгі қанды бөліністер.

Анамнезден: шағымдары 2 ай бойы мазалады, осыған байланысты жеке гинекологқа жүгінді. Тексеру барысында (сұйықтықты цитология) HSIL анықталды, жатыр мойнынан биопсия алынды. Гистологиялық қорытынды: CIN II. HPV ПТР-ына сәйкес 16 тип жоғары онкогенді – оң нәтиже.

Жатыр мойнының дисплазиясы алғаш рет Екібастұз қаласында 2 жыл бұрын (2021 жылы) профилактикалық тексеру кезінде анықталған, онкоцитологиялық қорытынды – LSIL, 2021 жылғы HPV ПТР нәтижесі – жоғары онкогенді 16 тип. Отбасылық жағдайларына байланысты ем жүргізілмеген.

Гинеколог ФДТ-ны ұсынды.

Гинекологиялық анамнез: алғашқы етеккір 11 жастан, етеккірі тұрақты, ауырсынусыз, орташа 4-5 күн, аралығы 27-30 күн. Паритет: жүктілік – 0; босану – 0. Жыныстық өмір – тұрақсыз, некеде емес, контрацепция – барьерлік.

Диагноз: Жатыр мойнының орташа дәрежелі дисплазиясы. HPV 16 типімен байланысты.

КМ 8.1. Нативті кольпоскопия

Жатыр мойнында
цилиндрлік эпителий
эктопиясы анықталады.
Трансформация аймағы –
1 тип



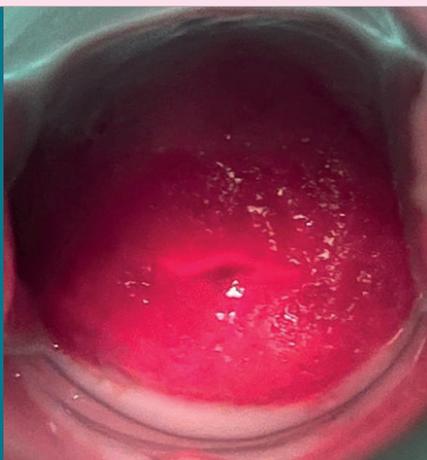
КМ 8.2. 3% сірке қышқылы ерітіндісімен өңдегеннен кейін



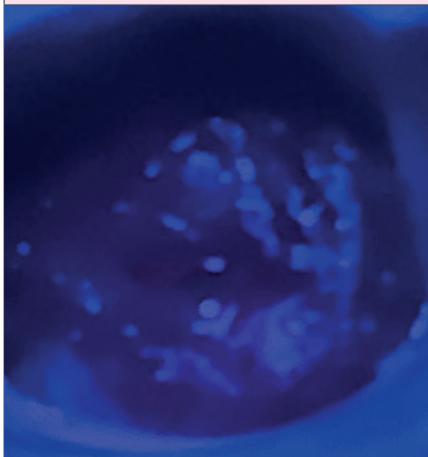
Жатыр мойнының бетінің көп бөлігі бойынша, оң жақ қынап күмбезіне дейін тығыз ацетобозғылт эпителий, қалың мозаика және пунктуация байқалады, сағат тілі бойынша 12-де қыры бар

КМ 8.3. Флюоресцентті диагностика

Флуоресценттік кольпоскопия кезінде айқын қызыл флуоресценция анықталады, бұл кеңейтілген кольпоскопияда анықталған патологиялық ошақтарға сәйкес келеді.



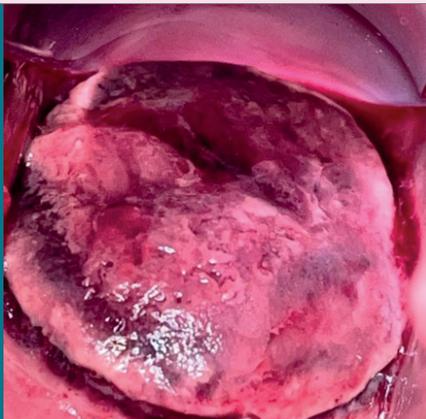
КМ 8.4. Фотобличинг



Цервикалды арна мен экзоцервиксті сәулелендіргеннен кейін фотосенсибилизатордың толық жоғалуы байқалады. Жатыр мойны көгерген

КМ 8.5. ФДТ-дан кейінгі 5-күні

ФДТ-дан кейінгі 5-ші күні кольпоскопияда жатыр мойнының тіндерінде ісіну, цианоз және бетінде петехиалды қан құйылулар түріндегі қабыну-некротикалық реакция байқалады



КМ 8.6. ФДТ-дан кейінгі 3 айдан соң



3 айдан кейін жатыр мойнының сыртқы бөлігі көпқабатты жалпақ эпителиймен жабылған, трансформация аймағы цервикалды арнаның ішіне ығысқан. Сағат тілі бойынша 14-те жарық шағылысады. Цервикалды арнада шырыш бар.

3 айдан кейін пациенттің цервикалды арнасынан онкоцитологиялық зерттеу үшін жағынды алынды: нәтиже – интраэпителиальды зақымданулар жоқ (NILM), HPV ПТР-сы жоғары онкогенді типтерді анықтамады, әйел толық сауығып кетті

5. ҚОРЫТЫНДЫ. ФДТ ПЕРСПЕКТИВАЛАРЫ

Фотодинамикалық терапия (ФДТ) жарықпен емдеудің тар бағыттарының бірі ретінде емдік қолданудың басталуынан бері 5 мың жылдан астам тарихы бар. Белгілі бір әсер ету механизмі бар жеке әдіс ретінде ФДТ-ны қолдану шамамен 50 жылдан астам уақытты құрайды. Бұл терапияның нәтижелері қолдану кезеңі бойы зерттеушілер мен дәрігерлерге үміт арттырды. Бүгінгі күні көптеген мамандар бұл әдісті ең аз бағаланған емдеу тәсілі ретінде атап өтті. ФДТ әдісінің осындай екіұшты қабылдануының себептері лазер сәулесінің дозасын есептеу стандарттарының және осы емдеу түрін қолдану көрсеткіштерінің сақталмауында жатыр. Бұл саладағы көптеген мамандар түрлі локализацияларда фотодинамикалық терапияның қатаң стандартталған және оңай қайта өндіруге болатын схемаларын құру қажеттілігін мойындайды. Біздің монографиямыз әйелдердің сыртқы жыныс мүшелерінің, атап айтқанда, HPV-мен байланысты неоплазиялардың ФДТ-ны жүргізу әдістерін көрсету мен негіздеуге арналған.

Цервикалды интраэпителиальды неоплазияның дамуына бастамашы фактор HPV болып табылады, ол көпқабатты эпителийде ұзақ сақталып, неогенезге алғышарттар жасайды. Алғашқы жұқтырғаннан кейін созылмалы HPV -инфекциясы барлық жұқтырылған адамдарда дами бермейді, бұл жеке генетикалық фонға байланысты. Инфекцияның созылмалы сипат алуы репродуктивті тракттың жергілікті қорғаныс жүйесінің маңызды рөлін атқарады. HPV-ның қатерлі ісікке айналуындағы рөлі молекулярлық-биологиялық әдістер және эпидемиологиялық зерттеулер арқылы анықталған. Қазақстандық әйелдер арасындағы папилломавирустық инфекцияның таралуы туралы зерттеулерге сәйкес, HPV 16, 18, 31, 33 және 52 типтерінің жоғары таралуы байқалады. LSIL деңгейіндегі интраэпителиальды зақымданулары

бар пациенттердің 77,4%-ында HPV 16 типі анықталса, 58,8%-ы HPV 18 типімен жұқтырылған. HSIL деңгейіндегі зақымданулары бар пациенттердің 41,2%-ында HPV 18 типімен, ал 22,6%-ында HPV 16 типімен байланысты болған. Жатыр мойнының қатерлі ісігіне шалдығудың ең жоғары деңгейі 40-44 жас аралығындағы ұрпақ өрбіту және еңбекке қабілетті кезеңге келеді. Осылайша, жатыр мойнының қатерлі ісігінің дамуын болдырмауға бағытталған емдік шараларды жүргізу қажеттілігі туындайды.

Әйелдер жыныс мүшелерінің HPV-мен байланысты ауруларын емдеу ең күрделі және әлі толық шешілмеген мәселе болып табылады. Хирургиялық әдіс клиникалық көріністерді жоюға бағытталған, бірақ этиологиялық факторды емдемейді. HPV және вирусқа ұқсас бөлшектердің сақталуы жатыр мойны, қынап және сарпай патологияларын инвазивті емдегеннен кейін рецидивтердің дамуының негізгі факторы болып табылады.

ФДТ – бұл HPV-ны жоюға бағытталған жалғыз алдын алу және емдеу әдісі. Емдеудің тиімділігін талдау көрсеткендей, ФДТ-дан кейін пациенттердің 86-92,7%-ында папилломавирустық инфекцияның әртүрлі клиникалық көріністері толық жазылып кеткен. Көп жағдайда ФДТ бір рет қана жүргізіледі, бірақ егер вирустың толық жойылуына және/немесе клиникалық көріністердің регрессиясына қол жеткізілмесе, кешенді тексеру нәтижелеріне сәйкес екінші ФДТ жүргізіледі. HPV бар пациенттерді емдеу алгоритмін қатаң сақтау толық жазылып шығуға және HPV-ның жойылуына мүмкіндік береді.

Патологиялық тіндерге және HPV-ға жоғары ерекшелікке ие болумен қатар, ФДТ – бұл жатыр мойны патологиясын органды сақтайтын емдеу әдісі болып табылады, бұл репродуктивті функцияны сақтау үшін маңызды. ФДТ бастапқы және екінші реттік бедеуліктің алдын алу әдістеріне жатады. Бұл әдісті ұрпақ өрбіту жасындағы әйелдер арасында алмастырылмайтын етеді.

ФДТ-дан кейінгі реабилитация мерзімі ағзаның жеке ерекшеліктеріне, зақымдану көлемі мен тереңдігіне байланысты. Орта есеппен ол 1-2 айды құрайды. Тіндердің жылдамырақ қалпына келуі үшін жергілікті емдік препараттар тағайындалады, олар жазылуды жылдамдатады.

ФДТ-ға негізгі қарсы көрсетілімдер: фотосенсибилизатордың және оның құрамдас бөліктерінің жеке көтере алмаушылығы, ауыр аллергиялық анамнез, сондай-ақ жүрек-қантамыр және тыныс алу жетіспеушілігі, бауыр мен бүйрек ауруларының декомпенсация сатысы, жүйелі қызыл жегі, кахексия, жүктілік және балалық жас.

Хирургиялық емдеумен салыстырғанда ФДТ органды сақтайтын әдіс болып табылады. Емдеу жүргізілгеннен кейін сау тіндерге әсер етпейді, жатыр мойны мен сарпай өз тұтастығын сақтайды. Процедура кейінгі жүктілікке және босануға әсер етпейді, сондықтан жүктілікті жоспарлап жүрген әйелдер үшін басымдықты әдіс болып табылады.

Патологиялық процестің нозологиясы мен локализациясына байланысты ФДТ схемалары монографияда рет-ретімен, лазерлік сәулеленудің дозасы мен экспозиция уақытының сипаттамасымен және негіздемесімен берілген.

Әлбетте, ФДТ әйелдердің жыныс мүшелеріндегі НРV-мен байланысты ауруларды емдеуде өзінің қолдану аясын айқындады, бірақ НРV инфекциясымен байланысы жоқ дегенеративті-дистрофиялық ауруларды емдеудің тиімділігі әлі анықталмаған.

Біздің болашақ зерттеулеріміз осы мәселелерді де зерттеуге арналатын болады.

6. АВТОРЛЫҚ ҰЖЫМ



**Шаназаров
Насрулла
Абдуллаевич,**
медицина
ғылымдарының
докторы,
профессор,
«Қазақстан
Республикасы
Президенті Іс
басқармасы
Медициналық
орталығының
ауруханасы» ШЖҚ
РМК директорының
стратегиялық
даму, ғылым және
білім жөніндегі
орынбасары,
Астана қ,
Қазақстан.



**Гришачева
Татьяна
Георгиевна**
биология
ғылымдарының
кандидаты,
Лазерлік медицина
орталығының
жетекшісі акад.
И.П. Павлов
атындағы Бірінші
Санкт-Петербург
мемлекеттік
медицина
университеті,
Санкт-Петербург
қ, Ресей
Федерациясы



**Зинченко
Сергей
Викторович**
медицина
ғылымдарының
докторы,
профессор,
кафедра
меңгерушісі, бас
дәрігердің емдеу
ісі жөніндегі
орынбасары –
емдеу бөлімінің
меңгерушісі –
Қазан федералды
университетінің
хирургиялық
кафедрасының
меңгерушісі,
Қазан қ, Ресей
Федерациясы



**Сальмаганбетова
Жанара
Жаслановна**

«Қазақстан Республикасы Президенті Іс басқармасы Медициналық орталығының ауруханасы» ШЖҚ РМК консультативтік-диагностикалық бөлімшесінің бірінші санатты акушер-гинекологы, Астана қ, Қазақстан



**Смаилова
Сандугаш
Бахытбековна**

медицина ғылымдарының магистрі, «Қазақстан Республикасы Президенті Іс басқармасы Медициналық орталығының ауруханасы» ШЖҚ РМК сәулелі диагностика бөлімшесінің сәулелі диагностика дәрігері, гинекологы, Астана қ, Қазақстан.



**Афанасьев
Максим
Станиславович**

медицина ғылымдарының докторы, профессор, акушер-гинеколог, онколог, И.М. Сеченов атындағы Бірінші Мәскеу мемлекеттік медицина университетінің клиникалық аллергиялогия және иммунология кафедрасының профессоры, Мәскеу қ, Ресей Федерациясы.



**Душкин
Александр
Дмитриевич**

Медицина ғылымдарының кандидаты, №52 қалалық клиникалық ауруханасының №1 жалпы медициналық персонал бөлімінің онкологы, I. М. Сеченова атындағы Бірінші Мәскеу мемлекеттік медицина университетінің иммунопатология зертханасының сарапшысы, Мәскеу қ, Ресей Федерациясы



**Вощенкова
Тамара
Анатольевна**

«Қазақстан Республикасы Президенті Іс басқармасы Медициналық орталығының ауруханасы» ШЖҚ РМК, Ғылым және геронтология бөлімінің жетекші маманы, Астана қ, Қазақстан



**Литвинов
Андрей
Петрович**

акад. И.П. Павлов атындағы Бірінші Санкт-Петербург мемлекеттік медицина университетінің радиологиялық бөлімшесінің меңгерушісі, Санкт-Петербург қ, Ресей Федерациясы



**Касиева
Балжан
Серикбаевна**
медицина
ғылымдарының
магистрі,
«Қазақстан
Республикасы
Президенті Іс
басқармасы
Медициналық
орталығының
ауруханасы» ШЖҚ
РМК Ғылым және
геронтология
бөлімінің жетекші
маманы, Астана қ,
Қазақстан



**Оборнев
Александр
Дмитриевич**
Медицина
ғылымдарының
кандидаты,
торакалды хирург,
Санкт-Петербург
фтизиопульмо-
нология
ғылыми-зерттеу
институтының
кеуде мүшелері
ауруларының
аралас және
асқынған түрлері
зертханасының
ғылыми қызметкері,
Санкт-Петербург
қ, Ресей
Федерациясы



**Алдаберген
Гульмира
Сериковна,**
«Қазақстан
Республикасы
Президенті Іс
басқармасы
Медициналық
орталығының
ауруханасы»
ШЖҚ РМК Check
Up бөлімшесінің
жоғары санатты
акушер-
гинекологы,
Астана қ, Қазақстан



**Абильдинова
Гульшара
Жусупова.**

медицина
ғылымдарының
докторы,
профессор,
«Қазақстан
Республикасы
Президенті Іс
басқармасы
Медициналық
орталығының
ауруханасы»
ШЖҚ РМК
дербес геномдық
диагностика
зертханасының
меңгерушісі



**Дудкина
Лариса
Васильевна.**

«Қазақстан
Республикасы
Президенті Іс
басқармасы
Медициналық
орталығының
ауруханасы» ШЖҚ
РМК клиникалық
диагностикалық
зертханасының
молекулярлық
биология бөлімінің
дәрігер лаборанты,
Астана қ, Қазақстан



**Боровикова
Анна
Викторовна**

«Қазақстан
Республикасы
Президенті Іс
басқармасы
Медициналық
орталығының
ауруханасы» ШЖҚ
РМК клиникалық
диагностикалық
зертханасының
генетик дәрігері,
Астана қ, Қазақстан



Иманкулова Балкенже Жаркемовна
медицина ғылымдарының кандидаты, MBA магистрі, қауымдастырылған профессор, University Medical Center Корпоративтік қорындағы «Республикалық диагностикалық орталық» орталығының жоғары санатты акушер-гинекологы Астана қ, Қазақстан



Бекенова Нәзира Бекенқызы
PhD докторы, «Қазақстан Республикасы Президенті Іс басқармасы Медициналық орталығының ауруханасы» ШЖҚ РМК Ғылым бөлімінің клиникалық зерттеулер секторының меңгерушісі Астана қ, Қазақстан



Сейтбекова Калдыгуль Сейтбековна
«Қазақстан Республикасы Президенті Іс басқармасы Медициналық орталығының ауруханасы» ШЖҚ РМК ЕФК бөлімшесінің бірінші санатты акушер-гинекологы, Астана қ, Қазақстан



Айткалиев Алишер Дауренович,
биотехнология ғылымдарының магистрі,
«Қазақстан Республикасы Президенті Іс
басқармасы Медициналық орталығының
ауруханасы» ШЖҚ РМК Ғылым бөлімінің
клиникалық зерттеу секторының жетекші
маманы, Астана қ, Қазақстан

Өңдеушілер
Шаназаров Н.А., Гришачева Т.Г., Зинченко С.В..

**ӘЙЕЛ ЖЫНЫС МҮШЕЛЕРІНІҢ
HRV-АССОЦИАЦИЯЛАНҒАН АУРУЛАРЫНЫҢ
ФОТОДИНАМИКАЛЫҚ ТЕРАПИЯСЫ**

Жауапты редактор: Шаназаров Н.А.
Компьютерлік беттеу: Шевченко Ю.А.



ОТПЕЧАТАНО В ПОЛИГРАФИИ «МАСТЕР ПРИНТ»

г. Астана, пр. Кабанбай батыра 2

+7 (7172) 277-699

+7 (778) 555-28-63

www.master-print.kz

info@masterprint.kz

Подписано в печать 25.11.2024 г.
Формат А5, Гарнитура «Montserrat»
Печать цифровая
Тираж 50 экз. Заказ № 004196