



**Шаназаров
Насрулла Абдуллаевич**

Доктор медицинских наук,
профессор, заместитель
директора по стратегическому
развитию, науке и образованию
Больницы медицинского
центра Управления делами
Президента Республики
Казахстан, руководитель центра
фотодинамической терапии

Шаназаров Н. А.

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАНОСТИКА

Шаназаров Н. А.

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАНОСТИКА



Шаназаров Н. А.

**Фотодинамическая
тераностика**

УДК 616-006.4-08:615.849.19 (035.3)

ББК 55.6:53.6 я73

Ш 20

Рецензенты

Зинченко Сергей Викторович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургии ФГАОУ ВО КФУ, врач-онколог ГАУЗ “РКОД им. профессора М.З. Сигала”

Тайлаков Балтабай Баишевич, д.м.н., профессор, академик РАЕ, Президент ТОО «Международный научно-образовательный центр инновационной медицины»

Автор – Шаназаров Насрулла Абдуллаевич, д.м.н., профессор, заместитель директора по стратегическому развитию, науке и образованию, руководитель центра фотодинамической терапии, автор более 720 публикаций, 62 монографий, учебных, учебно-методических пособий, 42 патентов и авторских свидетельств.

Монография посвящена новому направлению в онкологии – фотодинамической терапии и флуоресцентной диагностике. В книге представлена краткая история развития этой методики как в мире, так и в Казахстане. Результаты лечения, научных исследований, обобщенные в данном издании, предназначены онкологам, организаторам здравоохранения, начинающим онкологам, студентам старших курсов медицинских ВУЗов, врачам-интернам, резидентам, клиническим ординаторам

ISBN 978-601-7406-15-8

Утверждено и разрешено к изданию типографским способом Научно клиническим Советом Больницы МЦ УДП РК (протокол заседания НКС больницы МЦ УДП РК № 1 «29» февраля 2024 г.



Выражаю искреннюю благодарность всем коллегам, внесших свою лепту в развитие фотодинамической терапии в Республике Казахстан, оказавших посильную помощь в создании данной книги!

ОГЛАВЛЕНИЕ

СОКРАЩЕНИЯ	5
Введение	6
Глава 1. История фотодинамической терапии	8
Глава 2. Фотодинамическая терапия в Казахстане	20
Глава 3. Фотодинамическая терапия и флуоресцентная диагностика	32
Глава 4. Фотодинамическая терапия в комбинированном лечении рака пищевода.	48
Глава 5. Фотодинамическая терапия в урологии	54
5.1. Фотодинамическая терапия немышечноинвазивного рака мочевого пузыря	54
5.2. Фотодинамическая терапия лейкоплакии головки полового члена	67
Глава 6. Фотодинамическая терапия новообразований наружных локализаций	74
6.1. Возможности фотодинамической терапии в лечении множественной цилиндромы кожи волосистой части головы и ушной раковины	74
6.2. Фотодинамическая терапия базальноклеточного рака кожи	84
6.3. Фотодинамическая терапия кожных метастазов рака молочной железы.	95
Глава 7. Фотодинамическая терапия предопухолевых заболеваний женских половых органов	113
7.1. Фотодинамическая терапия предопухолевых заболеваний шейки матки	113
7.2. Фотодинамическая терапия лейкоплакии вульвы	128
Глава 8. Интраоперационная фотодинамическая терапия	136
Глава 9. Фотодинамическая терапия в гнойной хирургии	151
Приложения	166

СОКРАЩЕНИЯ

ФДТ	Фотодинамическая терапия
БМЦ УДП РК	Больница медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан
ФС	Фотосенсибилизатор
НрD	Гематопорфирин
ФД	Флуоресцентная диагностика
ГИВХ	Гипертермическая интраоперационная внутрибрюшная химиотерапия
ИОФДТ	Интраоперационная фотодинамическая терапия
РМЖ	Рак молочной железы
ИОЛТ	Интраоперационная лучевая терапия

ВВЕДЕНИЕ

Фотодинамическая терапия (ФДТ) – метод противоопухолевого лечения, обладающий высокой эффективностью и практически не имеющий побочных эффектов и осложнений. Метод основан на способности ряда лекарственных препаратов – фотосенсибилизаторов селективно накапливаться и удерживаться в ткани злокачественных опухолей. Под действием энергии лазерного излучения в сенсibilизированных клетках и тканях развиваются фотохимические реакции с выделением синглетного кислорода и свободных радикалов, что приводит к гибели и разрушению опухолевых клеток без негативного влияния на здоровые ткани и органы.

ФДТ не сопровождается токсическими эффектами, осложнениями и может быть повторно проведена в зоне предшествующего лечения. Хорошие косметические результаты после проведения ФДТ в сравнении с традиционными методами противоопухолевого воздействия определяют методику в качестве метода выбора при злокачественном поражении кожи лица, кожи и слизистой оболочки «сложных» локализаций (наружный слуховой проход, угол глаза, опухолевое поражение кожи и слизистой наружных половых органов и др.). У больных с различными противопоказаниями (наличие выраженной сопутствующей патологии, преклонный возраст, ограничение объема удаляемых тканей, нерезектабельность опухоли) к хирургическому, лучевому, химиотерапевтическому лечению ФДТ также является методом выбора, а зачастую и единственно возможным вариантом помощи онкологическому больному. ФДТ может применяться для лечения больных раком кожи различной

локализации; раком слизистой оболочки полости рта, полых органов (пищевод, желудок, мочевого пузыря, трахея, крупные бронхи); раком кожи и/или слизистой вульвы, полового члена; метастатического поражения плевры (внутриплевральная ФДТ) у больных со специфическим плевритом; при лечении внутрикожных метастазов меланомы кожи и рака молочной железы и др. Метод ФДТ применяется для лечения предопухолевых заболеваний, которые при отсутствии адекватного лечения имеют высокую вероятность перерождения в рак. К ним относятся: пищевод Баррета, актинический кератоз, дисплазия кожи и слизистой оболочки полых органов; дисплазия шейки матки, в том числе ассоциированная с папилломавирусной инфекцией.

В ноябре 2016 года в стенах БМЦ УДП РК впервые в Республике Казахстан официально начата ФДТ. До настоящего времени проведено более 1000 сеансов ФДТ пациентам со злокачественными новообразованиями различных локализаций (рак молочной железы, пищевода, желудка, кожи и др.), а также при предопухолевых заболеваниях и доброкачественных новообразованиях (крауроз, лейкоплакия, дисплазия шейки матки, пигментные невусы и др.). Несмотря на короткий срок применения и относительно малое количество пролеченных случаев с применением этой методики, непосредственные результаты подтверждают хороший клинический эффект фотодинамической терапии. В настоящей монографии представлены результаты фотодинамической терапии выполненных в центре фотодинамической терапии больницы МЦ УДП РК.

ГЛАВА I.

ИСТОРИЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Ежегодно, в мире около 20 миллионов человек заболевают раком, а свыше 10 миллионов умирают от этой болезни. Рост заболеваемости злокачественными новообразованиями отмечается во всем мире и практически по всем локализациям. В современной онкологии классическими методами лечения принято считать лучевую и химиотерапию, оперативное вмешательство, иммунотерапия, таргетная терапия, а также их комбинации. Но в последние десятилетия в этот ряд основных средств против рака сегодня активно внедряется фотодинамическая терапия.

ФДТ - метод локального воздействия света на накопившегося в опухоли фотосенсибилизатора (ФС), который в присутствии кислорода тканей приводит к развитию фотохимической реакции, приводящей к разрушению опухолевых клеток. Механизм действия ФДТ: молекула ФС, поглотив квант света, переходит в возбужденное триплетное состояние и вступает в фотохимические реакции двух типов (Рисунок 1.1). Механизм действия ФДТ был детально показан в работах Т. J. Dougherty и других исследователей и представить их можно следующим образом. Введенные в организм молекулы фотосенсибилизатора избирательно фиксируются на мембранах и органеллах опухолевых клеток, в том числе и митохондриях. Причем, мак-

симальная концентрация препарата в тканях достигается через 2,5- 3 часа при использовании препаратов хлоринового ряда и 24-72 часа - порфиринов.

При облучении фотосенсибилизированной опухолевой ткани лазерным светом происходит переход нетоксичного триплетного кислорода ($^3\text{O}_2$) в синглетный ($^1\text{O}_2$) кислород. Синглетный кислород, несмотря на короткое время жизни, успевает оказать выраженное цитотоксическое действие.

Это приводит к разрушению клеточных мембран опухолевых клеток. При этом реализация цитотоксического эффекта зависит от концентрации фотосенсибилизатора и глубины проникновения света в ткани опухоли.

Хотя концентрация фотосенсибилизатора в нормальных тканях сравнительно низкая, в течение от 2-3 дней до нескольких недель может наблюдаться их повышенная чувствительность к солнечному свету.

История развития диагностических и лечебных методик, основанных на фотохимических свойствах различных видов лекарственных препаратов, насчитывает не одно столетие.

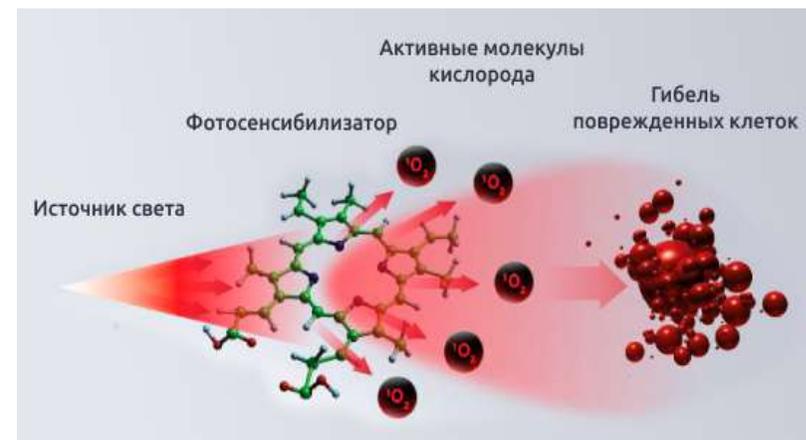


Рис. 1. Схема механизма действия ФДТ

История их появления корнями уходит в далекое прошлое. Солнечный свет использовали для лечения определенных заболеваний еще в Древнем Египте, Индии, Китае. Согласно древним источникам еще 6 тыс. лет тому назад в Древнем Египте применяли растения в качестве светопоглощающих препаратов, с помощью которых добивались необходимой реакции в тканях. Положительное отношение к гелиотерапии высказывали в свое время Геродот, Гиппократ, Гален. Фотохимический эффект от воздействия солнечного света на организм человека описан в трудах Гиппократа.

Фотомедицинские процедуры уже были описаны в 1550 г. до н.э. в Эберском папирусе и священной индийской книге «Atharva Veda» (Рисунок 1.2 -3).



Рис. 2. Эберский папирус

Однако, использование метода фотодинамической терапии (ФДТ) было признано лишь в начале XX века. В 1903 году Нобелевской премии по медицине и физиологии был удостоен Нильс Рибберг Финсен за лечение туберкулезной волчанки с помощью данного метода. Первое клиническое применение ФДТ при раке молочной железы (РМЖ) осуществлено Р.Л. Липсоном при соучастии коллег. Ими были использованы по-



Рис. 3. Священная индийская книга «Atharva Veda».

тенциальные возможности селективной деструкции опухолей, содержащих гематопорфирин (HrD), посредством использования его фотодинамических свойств. В обширные изъязвления рецидивным РМЖ больной были многократно введены HrD. Одновременно применена локальная экспозиция опухоли фильтрованным от ксеноновой лампы светом. Данный опыт применения ФДТ впервые был представлен на IX Международном Противораковом Конгрессе в Токио в 1966 году.

Действие на человеческий организм испытал на себе F. Meyer-Betz. В октябре 1912 г. он ввел себе внутривенно 0,2г гематопорфирина и продемонстрировал солнечную фоточувствительность в виде отека и гиперпигментации. Последующие исследования подтвердили, что системное применение HrD вызывает интенсивную фотосенсибилизацию различных тканей, в том числе кожи.

Диагностическое значение при использовании HrD флуоресценции неопластических тканей подчеркнул A.Policard в 1924г. По его мнению, красная флуоресценция, вызываемая ультрафиолетовым светом на экспериментальных саркомах крыс, обусловлена накоплением эндогенного HrD вследствие вторичного инфицирования гемолитическими бактериями.

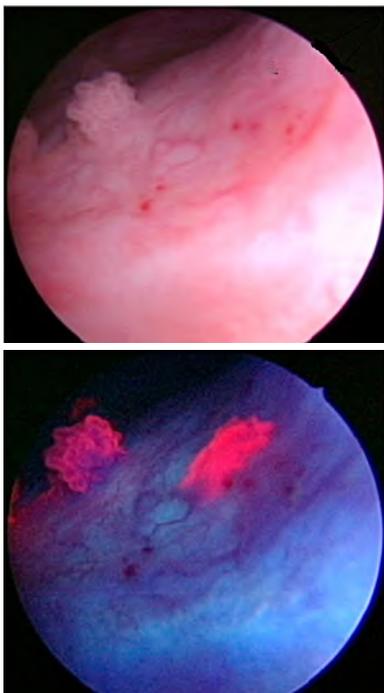


Рис. 4. Флуоресцентная диагностика рака мочевого пузыря

При другом эксперименте с крысами было показано, что красную флуоресценцию неопластической ткани можно усилить путем введения экзогенного ФС. Таким образом, накопление ФС опухолями в большей концентрации, чем нормальными тканями, указывает на возможность нового диагностического и лечебного применения сенсбилизаторов при раке. Такое предположение было подтверждено в последующем еще многими исследователями.

В настоящее время, различными аспектами ФДТ и тесно связанной с ней флуоресцентной диагностикой (ФД) занимаются тысячи ученых и практикующих врачей (рисунок 1.4.). Успешно прошли лечение десятки тысяч больных раком, и повседневно открываются все новые перспективы для этого метода.

Пионером в фотодинамической терапии была группа Dougherty TJ, которая занималась лечением рака кожи в 1970х годах. При этом использовали фотосенсибилизатор и красный свет от ксеноновой дуговой лампы. Первые исследования проде-

монстрировали, что полная регрессия первичных очагов плоскоклеточного рака отмечалась в 20% случаев, базальноклеточного рака – в 70-80%.

ФДТ довольно быстро нашла свое место в онкологии и оказалась полезной в лечении больных раком различных стадий и локализаций, а также в целом ряде неопухолевых заболеваний.

Как известно, локальность фотодинамического повреждения опухоли обеспечивается селективностью накопления фотосенсибилизатора в опухолевой ткани и направленным, локальным, четко ограниченным лазерным облучением.

В настоящее время в качестве фотосенсибилизаторов используется целый ряд красителей: Фотолон (Беларусь), Фотофрин (США, Канада), Фотосан (Германия), НРД (Китай), Фотогем (Россия), бензопор-фирин дериват (Канада), 5-аминолевуленовая кислота (Европейские страны и США), аспартат хлорина Е6 (Япония) и другие. Еще большее количество фотосенсибилизаторов испытывается в экспериментах на животных (таблица 1.1).

Табл. 1.

Данные о некоторых фотосенсибилизаторах

№	Препарат	Класс фотосенсибилизатора	Страна
1	Фотогем	Производное гематопорфирина (λ 630nm, ε 30 000)	Россия
2	Фотофрин II		США
3	Фотосан		Германия
4	Пурлитин	Этиопурпурины (λ 659nm, ε 30 300)	США
5	НРс6	Моноаспатрилхлорин (МАГА) (λ 660nm, ε 40 000)	Япония
6	Фотохлор	Производное пиррофеофорбида (λ 665nm, ε 47 500)	Канада
7	Вертепорфин	Производное бензопорфирина (λ 690nm, ε 35 000)	Канада
8	Визудин		

9	Радахлорин	m-Гидроксифенилхлорин (λ 652-662nm, ε 30 000)	Россия
10	Фотодитазин		Англия
11	Фоскан		
12	Фотосенс	Фталоцианин алюминия (λ 670nm, ε 120 000)	Россия
13	Латрин (Антрин)	Тексаферины (λ 732nm, ε 42 000)	США
14	Аласенс	5-аминолевулиновая кислота (λ 635nm, ε 25 000) Бактериофеофорбит (λ 763nm)	Россия
15	Левулан		США
16	Метвикс		Норвегия
17	Геквикс		Россия
18	Тукад Tookad-VTP		США

Метод ФДТ выгодно отличается от традиционных методов лечения злокачественных опухолей (хирургической операции, лучевой и химиотерапии) высокой избирательностью поражения, отсутствием риска хирургического вмешательства, тяжелых местных и системных осложнений лечения, возможностью многократного повторения при необходимости лечебного сеанса и сочетанием в одной процедуре флуоресцентной диагностики и лечебного воздействия. Кроме того, для ликвидации опухоли у большинства больных достаточно одного курса ФДТ, который к тому же можно проводить в амбулаторных условиях.

В последние годы ФДТ с использованием различных фотосенсибилизаторов успешно применена при целом ряде злокачественных новообразований, большинство из которых составляют опухоли кожи, нижней губы, языка, слизистой оболочки полости рта, гортани, легкого, мочевого пузыря, органов желудочно-кишечного тракта, гениталий и т. д.

Фотодинамическая терапия в течение многих лет изучается во всем мире и, в настоящее время, одобрена для клинического использования в США и Европе для лечения рака легких и пищевода. Применяемые при ФДТ фотосенсибилизаторы (фото-

лон, радахлорин) являются зарегистрированными лекарственными средствами, показанными для лечения злокачественных новообразований кожи (плоскоклеточный и базальноклеточный рак), меланомы (кроме радахлорина), рак молочной железы и их внутрикожные метастазы, рак слизистых оболочек (вульвы, пищевода, прямой кишки).

ФДТ с применением фотосенсибилизатора в Европе начала использоваться с 1980-х при лечении рака легкого, рака пищевода, рака мочевого пузыря, опухолей головного мозга и опухолей головы и шеи. В Канаде в 1993 году ФДТ была одобрена при лечении рака мочевого пузыря. К 1998 году ФДТ получила одобрение FDA США для использования натрий порфимера для лечения рака легкого в ранней стадии.

Fayter D (2010) с соавторами провели систематический обзор фотодинамической терапии в лечении предраковых состояний кожи, пищевода Барретта и рака желчных путей, головного мозга, головы и шеи, легких, пищевода и кожи. Ими осуществлен поиск электронных баз данных с момента их создания в период с августа по октябрь 2008 года, в ряде электронных баз данных в мае 2009 года. Ими найдены 12522 ссылок. В обзор были включены 88 исследований всего сообщенных в 141 публикациях. Количество испытаний по условиям изучались: старческий кератоз (28), пищевод Барретта (11), базальноклеточная карцинома (13), желчевыводящие пути (5), болезнь Боуэна (7), головной мозг (2), рак головы и шеи (4), рак легких (7) и рак пищевода (13). В выводах указано, что ФДТ успешно применена при злокачественных и предраковых поражениях кожи (кроме меланомы), лечении пищевода Барретта. В большинстве исследований не выявлены убедительные данные об эффективности ФДТ. В то же время авторы указывают о необходимости дальнейшего изучения ФДТ как эффективного метода лечения при различных локализациях злокачественных новообразований (ЗНО). Исследователи из Польши отмечают высокую эффективность ФДТ в лечении меланомы кожи и сосудистой оболочки. Hayata Y, с соавторами отмечают успешное применение фотодинамической терапии у пациентов раком

легкого более 30 лет назад. Возможности применения ФДТ для широкого спектра раковых заболеваний отмечают Wonjun Ji. с соавторами.

Традиционные варианты лечения рака пищевода сосредоточены на триаде хирургии, химиотерапии и лучевой терапии. Хотя операция остается золотым стандартом при лечении рака пищевода, в последние годы ФДТ становится действительно малоинвазивным вариантом воздействия для большинства пациентов с нерезектабельной формой опухоли. По мнению ряда авторов, дальнейшие исследования, посвященные определению места и роли ФДТ, возможно, на основе сравнительного анализа с другими нехирургическими методами лечения, может помочь прояснить, может ли ФДТ включена в арсенал лечения рака.

Исследователи из США и Великобритании отмечают, что ФДТ является «элегантной» малоинвазивной терапией. Клиническая простота применения ФС, с последующим соответствующим лазерным облучением цели, ведущее к абляции опухоли, получила во всем мире признание. Однако, истинный потенциал клинических исследований ФДТ пока не достигнут, и требуется его дальнейшее изучение.

Редакция журнала «Photodiagnosis and Photodynamic Therapy» в своем обзоре, ссылаясь на ряд авторов отмечают о более 30 летнем мировом опыте бронхоскопического применения ФДТ для лечения пациентов с раком легкого. С 1981 года, последовало множество публикаций, связанных с применением ФДТ при раке легкого, преимущественно для местно-распространенных, обструктивных форм. Все исследователи в качестве фотосенсибилизатора использовали гематопорфирин (или его производные). Ряд исследователей в Японии, Северной Америке и Европе использовали лицензированный препарат «Фотофрин». Со временем появились ФС второго поколения, препараты на основе хлора. Тем не менее, «Фотофрин» и его аналоги продолжают оставаться наиболее используемым препаратом по всему миру. ФДТ не смогла пробиться в треугольник - хирургия, лучевая и химиотерапия и, таким образом, не стала

стандартом терапии рака. Следствием этого многие пациенты не имеют возможности рассматриваться для ФДТ. При этом легко сослаться на отсутствие строгих рандомизированных контролируемых клинических исследований, основанных на принципах современным приемлемым доказательствам. Поэтому ФДТ, к сожалению, доступна не для всех пациентов. Основным недостатком ФС, использующиеся в ряде стран для ФДТ для широкого спектра раковых заболеваний, является его относительная дороговизна. Российские авторы сообщают о своем опыте ФДТ рака легкого используя «Радахлорин». Несмотря на небольшое число пациентов в их экспериментальных исследованиях, «Радахлорин» хорошо известен по всей России; многие сотни пациентов были пролечены с применением «Радахлорина» без каких-либо осложнений и летальности. Еще одним перспективным препаратом для проведения ФДТ является «Фотолон», запатентованной разработкой в Республике Беларусь. Открытые многоцентровые клинические испытания на базе ГУ «Республиканский Научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии» (Минск, Республика Беларусь), Российского Научного Онкологического Центра РАМН (Обнинск, Россия), Государственного Центра Лазерной медицины (Москва, Россия) показали вполне хорошие результаты. Так, при ФДТ с «Фотолоном», при контроле через 1 год полный эффект отмечен у 85,6% пациентов в целом. Среди пациентов с раком кожи - 90,8%, у больных раком губы - 100%.

В настоящее время в интернет ресурсах отмечается достаточно много публикаций, что подчеркивает актуальность применения ФДТ в онкологии. По представленным публикациям ФДТ применяется при доброкачественных и злокачественных новообразованиях кожи, слизистой полости рта, внутрикожных метастазах рака молочной железы, раннем и местнораспространенном раке легкого, плевры, опухолях головного мозга, раннем раке пищевода и желудка, раке шейки матки, вульвы. Достаточно много публикаций о ФДТ посвящены применению этой методики и в других отраслях медицины - гнойной хирургии, офтальмологии и стоматологии.

В последние годы ФДТ становится в один ряд с классическими методами лечения ЗНО. В 2012 г. ФДТ включена в протоколы NCCN при лечении базальноклеточного, плоскоклеточного рака кожи, карциномы Меркеля и дерматофибросарком, а в 2014 г для лечения местнораспространенного рака легкого. О возможностях широкого применения ФДТ при ЗНО подтверждают публикации, представленные в базе данных научной электронной библиотеки eLIBRARY.RU, где ежегодно появляются более 200 публикаций, посвященных ФДТ. В 2013г. в РФ метод ФДТ включен в список высокотехнологичной медицинской помощи при ряде локализаций ЗНО (первичный и метастатический рак печени и желчных протоков, немелкоклеточный рак легкого и трахеи, рак мочевого пузыря, рак пищевода и др). В базе данных Scopus в настоящее время имеется более 200 тысяч публикаций, посвященной ФДТ и ФД, учеными разных стран получено около 30 тысяч патентов на изобретение. Результатами успешного применения ФДТ за последнее десятилетие только в России явились защищенных 1002 кандидатских и докторских диссертаций. Представленные цифры свидетельствуют о популярности фотодинамической терапии во всем мире.

Использованная литература

1. Meyer-Betz F. Untersuchung uber die biologische (photodynamische) Wirkung des Hamatoporphyrins und anderer Derivate des Blut- und Gallenfarbstoffs // Dtsch. Arch. Klin. Med. - 1913. - Vol. 112. - P. 476-503.
2. Policard A. Etudes sur les aspects offerts par des tumeurs experimentales examinees a la lumiere de Wood // CR Soc. Biol. - 1924. - Vol. 91. - P. 1423-1424.
3. Auler H., Banzer G. Untersuchung uber die Rolle der Porphyrine bei geschwulstkranken Menschen und Tieren // Z. Krebsforsch. - 1942. - Bd. 53. - S. 65-68.
4. Figge F.H.J., Weiland G.S., Manganiello O.J. Cancer detection and therapy. Affinity of neoplastic, embryonic, and traumatized tissues for porphyrins and metalloporphyrins // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. - 1948. - Vol. 68. - P. 640-641.

5. Schwartz S., Absolon K., Vermund H. Some relationships of porphyrins, X-rays and tumors // Bull. Minn. Univ. School Med. - 1955. - Vol. 27. - P. 7-13.
6. Lipson R.L., Baldes E.J., Olsen A.M. The use of a derivative of hematoporphyrin in tumor detection // J. Nat. Cancer Inst. 1961. - Vol. 26. P. 1-8.
7. Abels C., Goetz A.E. A clinical protocol for photodynamic therapy // H.Honigsmann, G.Jori, A.R.Young (eds): The Fundamental Bases of Phototherapy / OEMF spa - Milano, 1996. P. 265-284.
8. Dougherty TJ, Gomer CJ, Henderson BW, Jori G, Kessel D, Korbek M, Moan J, Peng Q. Photodynamic Therapy. J Natl Cancer Inst. 1998; 90 :899-905.
9. Gary S. Rogers. Continuous Low-Irradiance Photodynamic Therapy: A New Therapeutic Paradigm. J Natl Compr Canc Netw 2012;10:S-14-S-17.
10. Чиссов В.И., Якубовская Р.И., Миронов А.Ф. и соавт. Скрининг и медико-биологическое изучение новых фотосенсибилизаторов // Эксперим. онкол. – 2000. –Т. 22. –С. 356.
11. Каплан М. А., Романко Ю. С., Попучиев В. В. Атлас фотодинамической терапии. – М.: Литтера, 2015. – 184 с.
12. Сальникова С. В., Иванченко Л. П. Комбинированная терапия неинвазивного рака мочевого пузыря с применением ФДТ // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2012. – № 1. – С. 22-23.
13. Странадко Е. Ф. Основные этапы развития фотодинамической терапии в России // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2015. – № 1. – С. 3-10.
14. Филоненко Е. В. Флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия – обоснование применения и возможности в онкологии // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2014. – № 1. – С. 3-7.
15. Странадко Е.Ф. Исторический очерк развития фотодинамической терапии. Лазерная медицина. 2002; 6:1:4-8.



ГЛАВА 2.

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В КАЗАХСТАНЕ

В Казахстане фотодинамическая терапия используется с 2000 годов. Так, в рамках выполнения диссертационной работы «Малахитовый зеленый в качестве фотосенсибилизатора для фотодинамической терапии опухолей век» Нигматуллиной В.Р. на базе Казахского научно-исследовательского института глазных болезней оценена эффективность нового фотосенсибилизатора, изучены структурно-функциональные изменения опухолевой ткани после фотодинамического воздействия с использованием водного раствора и мазевой формы малахитового зеленого. Есимова А. совместно с учеными химиками АН РК занималась разработкой отечественного фотосенсибилизатора для ФДТ при возрастной макулодистрофии. В рамках научного исследования на базе Национального научного центра онкологии и трансплантологии в г. Астана в июне 2013 года проведены несколько сеансов ФДТ у пациентов с центральным раком легкого.

Мастер класс проводил руководитель центра фотодинамической терапии Челябинского областного клинического онкологического диспансера д.м.н. Гюлов Х.Я. Во время мастер класса была выполнена фотодинамическая терапия сложным пациентам по поводу прогрессирующего центрального рака легкого на фоне традиционной химиолучевой терапии. Во время операции были продемонстрированы уникальные возможности ФДТ, простота его применения и блестящие ближайшие результаты.



Фото 2.1. Демонстрация процесса ФДТ



Фото 2.2. Этап проведения операции



Фото 2.3. Результат ФДТ центрального рака легкого

Вдохновленные результатами фотодинамической терапии при таких сложных, казалось бы безвыходных ситуациях, группа специалистов активно стали изучать и искать пути внедрения данной методики в Казахстане. Первым результатом явилась разработка клинических протоколов «Флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия злокачественных новообразований наружных локализаций и полостных органов», утвержденные Республиканским центром развития здравоохранения МЗ РК в 2016 году. Клинический протокол переработан и одобрен Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан от «21» декабря 2023 года (Протокол №200) (Рис.2.1.).

В ноябре 2016 года впервые в Казахстане на базе Больницы медицинского центра Управления делами Президента Республике Казахстан организован Центр фотодинамической терапии. Началось активное внедрение ФДТ при различных локализациях ЗНО, доброкачественных новообразованиях.

Одобрено
Объединенной комиссией
по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «21» декабря 2023 года
Протокол №200

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ МЕДИЦИНСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА ФЛУОРЕСЦЕНТНАЯ ДИАГНОСТИКА И ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ НАРУЖНЫХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ И ПОЛОСТНЫХ ОРГАНОВ

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ
1.1 Код(ы) МКБ-10: _____

Код	Название
C00	Злокачественное новообразование губы
C01	Злокачественные новообразования основания языка
C02	Злокачественное новообразование других и неуточненных частей языка
C04	Злокачественное новообразование дна полости рта
C06	Злокачественное новообразование других и неуточненных отделов рта
C14	Злокачественное новообразование других и точно обозначенных локализаций губы, полости рта и глотки
C15	Злокачественное новообразование пищевода
C16	Злокачественное новообразование желудка
C20	Злокачественное новообразование прямой кишки
C21	Злокачественное новообразование заднего прохода [ануса] и анального канала
C22	Злокачественное новообразование печени и внутрипеченочных желчных протоков
C33	Злокачественное новообразование трахеи
C34	Злокачественное новообразование бронхов и легкого
C41	Другие злокачественные новообразования кожи

Облачная МИС "МедЭлемент": автоматизация клиник
Расписание, CRM, медкарты, финансы, онлайн-консультации

Флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия злокачественных новообразований наружных локализаций и полостных органов

Версия: Клинические протоколы МЗ РК - 2023 (Казахстан)

Категории МКБ: Другие злокачественные новообразования кожи (C41), Злокачественное новообразование бронхов и легкого (C34), Злокачественное новообразование языка (C01), Злокачественное новообразование губы (C00), Злокачественное новообразование дна полости рта (C04), Злокачественное новообразование других и неуточненных локализаций губы, полости рта и глотки (C14), Злокачественное новообразование других и неуточненных отделов рта (C06), Злокачественное новообразование других и точно обозначенных частей языка (C02), Злокачественное новообразование желудка (C16), Злокачественное новообразование заднего прохода [ануса] и анального канала (C21), Злокачественное новообразование молочной железы (C50), Злокачественное новообразование печени и внутрипеченочных желчных протоков (C22), Злокачественное новообразование пищевода (C15), Злокачественное новообразование прямой кишки (C20), Злокачественное новообразование пузыря (C57), Злокачественное новообразование трахеи (C33), Злокачественное новообразование шейки матки (C53), Злокачественные новообразования основания языка (C01), Мезотелиома (C45)

Разделы медицины: Онкология, Радиология

Общая информация

Рис. 2.1. Клинический протокол по ФД и ФДТ утвержденный РЦРЗ МЗ РК в 2023 г.



Фото 2.3. Зарубежные гости

В 2017 году проведена Конференция с международным участием «Инновационные технологии в онкологии - фотодинамическая терапия» в рамках II Форума «Инновации в здравоохранении», которая стала практической площадкой для обмена опытом результатов применения фотодинамической терапии и флуоресцентной диагностики.

С поздравительной речью выступили доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель РК, почетная заведующая кафедрой радиологии имени академика Ж.Х. Хамзабаева Рахимжанова Раушан Ибжановна, директор Больницы МЦ УДП РК лауреат государственной премии, доктор медицинских наук Ахетов Амир Амантаевич, руководитель центра ФДТ доктор медицинских наук, профессор Шаназаров Насрулла Абдуллаевич.

Выступающие отметили, что актуальность проводящейся конференции связана с современными технологиями, применяемыми в лечении онкологических заболеваний.



Фото 2.4. Участники конференции



Фото 2.5. Президиум

Одним из таких методов, позволяющим избирательно воздействовать на опухолевые клетки, является фотодинамическая терапия. Успехи применения фотодинамической терапии за рубежом (Россия, Белоруссия, Южная Корея, Великобритания и др.), высокая степень окупаемости вложенных средств, появление новых лекарственных препаратов - фотосенсибилизаторов, активные их доклинические и клинические исследования, постоянное расширение области применения метода свидетельствуют о перспективности дальнейшего развития данного направления.

Распространению и применению данного метода способствует его малоинвазивность, экономическая целесообразность, безопасность и перспективность. Распространение метода фотодинамической терапии требует дальнейшего изучения его эффективности, создания научно обоснованной доказательной базы на основе проведения мультицентровых клинических и экспериментальных исследований, причем это должна быть совместная работа представителей различных специальностей, в связи с чем и решено провести эту конференцию, посвятив ее данному актуальному вопросу.

Проведенная Конференция – явилась своеобразной дискуссионной площадкой, призванная обеспечить возможность обмена мнениями по актуальным вопросам и опытом применения фотодинамической терапии.

В работе конференции приняли участие ведущие специалисты по данной отрасли медицины Акопов Андрей Леонидович - доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной хирургии №1, заведующий лабораторией хирургии легких НИИ пульмонологии, ведущий специалист в области торакальной хирургии и торакальной онкологии в России и Европе, г.Санкт-Петербург, Россия, Laima Bloznelyte Plesniene - доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории лазерной хирургии Национального института рака, г.Вильнюс, Литва, Гельфонд Марк Львович - доктор медицинских наук, профессор, онколог, старший научный сотрудник, профессор кафедры онкологии Северо-Западного государственного ме-

дицинского университета им. И.И.Мечникова, г. Санкт-Петербург, Россия, Гюлов Ханахмед Ярахмедович - доктор медицинских наук, профессор, руководитель Центра фотодинамической терапии Челябинского областного клинического центра онкологии и ядерной медицины, г. Челябинск, Россия, Зинченко Сергей Викторович - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии Казанского (Приволжского) Федерального университета г.Казань, Россия, Губин Олег Михайлович - онколог, специалист по симптоматической терапии, заместитель директора по медицинской части клиники «ЭВИ-МЕД» г. Челябинск, Россия, Яйцев Сергей Васильевич - заведующий кафедрой онкологии Южно-Уральского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Челябинск, Россия, Шульгин Михаил Александрович - научный сотрудник Московского научно-исследовательского онкологического института им П.А.Герцена, филиал ФГБУ «НМИЦ Радиологии» Минздрава России, г. Москва, Россия. А также молодые специалисты Больницы МЦ УДП РК представили свой небольшой опыт. Тусупбаев Арсен Исенгельдинович - заведующий отделением эндоскопии РГП «Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан», врач - эндоскопист высшей категории, главный внештатный эндоскопист Управления здравоохранения г.Астана, Казахстан. Сейдалин Назар Каримович – кандидат медицинских наук, врач онколог - маммолог, специалист отдела науки РГП «Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан» г. Астана, Казахстан Жагупарова Сагым Маратовна - врач акушер-гинеколог РГП «Больница Медицинского центра, Ташпулатов Тохиржан Бахадирович - врач интерн-педиатр АО «Медицинский Университет «Астана» г. Астана, Казахстан.

Конференция вызвала большой интерес у участников своей разносторонностью применения ФДТ. Каждый из спикеров представил свой опыт применения ФДТ в онкологии.

В рамках конференции был проведен мастер класс, специалисты продемонстрировали различные подходы к примене-

нию ФДТ, рассказали об особенностях метода. Провели несколько сеансов ФДТ пациентам с различной онкологической патологией. По завершении конференции принята резолюция, которая стала направляющей линией в дальнейшем развитии фотодинамической терапии в Казахстане.

За семь лет существования центра ФДТ БМЦ УДП РК достигнуто многое. Пролечено более 1000 пациентов не только со всех регионов Казахстана, но и из стран ближнего и дальнего зарубежья (рис.2.8)



Рис.2.8. География пациентов.

Результаты центра ФДТ должны в международных, республиканских конференциях (Рисунок 2.9).

Полученные результаты применения ФД и ФДТ опубликованы в более чем в 100 медицинских изданиях, в том числе зарубежных с ненулевым импакт фактором (приложение 1), получен 1 патент, 9 авторских свидетельств (приложение 2), внедрено более 10 технологий в клиническую практику, подготовлены и опубликованы 6 учебно методических рекомендаций (приложение 2), По материалам центра успешна защищена диссертация на соискание ученой степени доктора PhD по специальности «6D110100 – Медицина» на тему «Сүт безі



Фото 2.9. Доклад на 1-й Междисциплинарный Эндохирургический Конгресс Прикаспийских стран Актау. 15-17 сентября 2019 год.

кәтерлі ісігі тері метастаздарының флуоресцентті диагностикасы және фотодинамикалық терапиясы», диссертация на присуждение академической степени магистра «Флюоресцентная диагностика дисплазии шейки матки» по специальности 7М10102-Медицина

Группой инициаторов в 2018 году учреждена Казахстанская Фотодинамическая Ассоциация (Рисунок 2.10.).



Фото 2.10. Учредители Казахстанской Фотодинамической Ассоциации. Астана 2018 год.



Фото 2.11. Слушатели лекции по ФДТ – сотрудники Таджикского Республиканского научного онкологического центра. Город Душанбе, 2022г.



Фото 2.12. Мастер класс по ФДТ на базе Таджикского Республиканского научного онкологического центра. Город Душанбе, 2023 г.

Кроме рутинной работы в центре, фотодинамическая терапия активно транслируется во все регионы Казахстана, а также в страны СНГ. Так, были проведены циклы лекций и мастер классы в РФ, Таджикистане и Узбекистане.

В настоящее время фотодинамическая терапия продолжает развиваться и активно внедряться в широкую практику. Планируется включить ФДТ в разрабатываемый министерством здравоохранения РК «Комплексный план по борьбе с онкологическими заболеваниями на 2023-2025 годы», в соответствии с которым будут сформированы дальнейшие перспективы совершенствования онкологической помощи населению страны.

В рамках проведения «Дни медицинского центра УДП РК в регионах Республики», проведены образовательные семинары по ФДТ в Актюбинской области, городе Шымкент.

Еще одним подтверждением растущего интереса к фотодинамической терапии является финансирование научно-технической программы «Разработка инновационных технологий, повышающих эффективность диагностики и лечения фоновых и преопухолевых заболеваний шейки матки, ассоциированных вирусом папилломы человека» на 2023-2024 годы, которая в настоящее время активно реализуется.

Таким образом, фотодинамическая терапия в ближайшие годы займет свое достойное место в лечении как предопухолевых заболеваний, так и злокачественных новообразований.



ГЛАВА 3.

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ И ФЛУОРЕСЦЕНТНАЯ ДИАГНОСТИКА

Для проведения флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии необходимы фотосенсибилизатор; диагностический аппарат; лазерная электронно-спектральная установка и лазерные аппараты с соответствующей длины волны и мощности.

Методика проведения лечебно-диагностических процедур состоит из 6 этапов:

- I этап** – внутривенное введение фотосенсибилизатора;
 - II этап** - внутривенное лазерное облучение крови;
 - III этап** – флуоресцентная диагностика;
 - IV этап** – расчет показателей фотодинамической терапии;
 - V этап** – проведение непосредственно фотодинамической терапии;
 - VI этап** - флуоресцентная диагностика в динамике (фотобличинг.)
- I этап** внутривенное введение фотосенсибилизатора. ФС –природные или синтетические вещества, обладающие способностью модифицировать энергию света путем поглощения света в видимой или ближней ультрафиолетовой, или инфракрасной области спектра. В настоящее время используется большое количество различных фотосенсибилизаторов, одним

из которых является Фотолон. Один флакон Фотолона содержит: *активное вещество* –хлорин Е6 (в виде тринатриевой соли) -100 мг, *вспомогательное вещество*-поливинилпирролидон низкомолекулярный медицинский 12600±2700 (повидон), тринатриевая соль хлорина Е6 образуется в ходе технологического процесса при добавлении натрия гидроксида и доведении величины рН раствора до значения 7,8-9,0 кислотой хлористоводородной (рис. 3.1).

Выбор Фотолона был обусловлен тем, что данный ФС отвечал всем требованиям, которые предъявлялись к ФС в данном исследовании:

- ✓ низкая темновая и световая токсичность в терапевтических дозах;
- ✓ высокая селективность накопления в тканях ЗНО и быстрое выведение ФС из кожи и эпителиальной ткани;
- ✓ сильное поглощение в спектральном диапазоне, где биологические ткани имеют наибольшую пропускную способность (красный и ближний ИК диапазоны);
- ✓ оптимальное соответствие между величинами



Инструкция по применению фотосенсибилизатора «ФОТОРАН Е6» (хлорин Е6) (в виде тринатриевой соли) (100 мг) (повидон) (12600±2700) (1 флакон) (100 мг) (1 флакон)

РАДАХЛОРИН



Рис. 3.1. Фотосенсибилизаторы хлоринового ряда

квантового выхода флуоресценции и квантового выхода интерконверсии. Вторая из величин определяет способность ФС к генерации синглетного кислорода. В то же время способность ФС флуоресцировать обуславливает его диагностические возможности и облегчает контроль накопления и выведения из тканей;

- ✓ высокий квантовый выход образования синглетного кислорода в условиях *in vivo*;
- ✓ доступность получения или синтеза, однородный химический состав;
- ✓ хорошая растворимость в воде или разрешенных для внутривенного введения жидкостей и кровезаменителях;
- ✓ стабильность при световом воздействии и хранении

Механизм действия Фотолон. После внутривенного введения максимальные количества препарата в опухоли регистрируются через 2,5- 3 часа с момента введения, затем концентрация активного вещества медленно снижается. В клетках эндотелия сосудов максимальные количества препарата обнаруживаются через 10-15 мин после начала инфузии. Через 24 ч после внутривенного введения Фотолон в крови обнаруживаются следовые количества препарата. Фотолон хорошо проникает через тканевые и клеточные барьеры, обнаруживается в тимусе, коже, головном и костном мозге, селезенке, яичниках, надпочечниках, сердце, поджелудочной железе, желудке, почках, печени, легких.

Фотолон избирательно накапливается в патологической ткани (доброкачественные и злокачественные новообразования различного генеза и локализации, преимущественно характеризующиеся неоваскуляризацией) и при локальном воздействии света с длиной волны 660-670нм обеспечивает фотосенсибилизирующий эффект, приводящий к повреждению опухолевой ткани. Фотолон также является диагностическим средством при спектрофлуоресцентном исследовании.

Препарат вводится в условиях полутемного помещения внутривенно капельно в однократной дозе 2,5-3,0

мг/кг массы тела больного. Рассчитанную дозу Фотолон растворяют в 200 мл физиологического раствора и инфузируют капельно в течение 30 мин.

Под действием света определенной длины волны, соответствующей максимуму поглощения, данного ФС, в облученной опухоли развиваются высокотоксичные фотодинамические реакции, которые приводят к повреждению раковых клеток. При этом соседние, здоровые клетки, сохраняются неповрежденными. При поглощении фотонов света атомы ФС переходят из основного состояния в возбужденное. Последующая потеря атомом ФС полученной энергии может осуществляться несколькими путями.

Один из возможных путей, обратный переход в инертное состояние, сопровождается излучением света – флуоресценцией. Способность ФС флуоресцировать под действием света определенной длины волны положило ФД, превращая ФС в маркер злокачественной ткани, помогая визуализировать опухолевое ложе и определять распространенность опухолевого процесса.

II этап – внутривенное лазерное облучение крови (ВЛОК). После введения ФС через 2,5-3 часа проводится ВЛОК (Рисунок 3.2.).

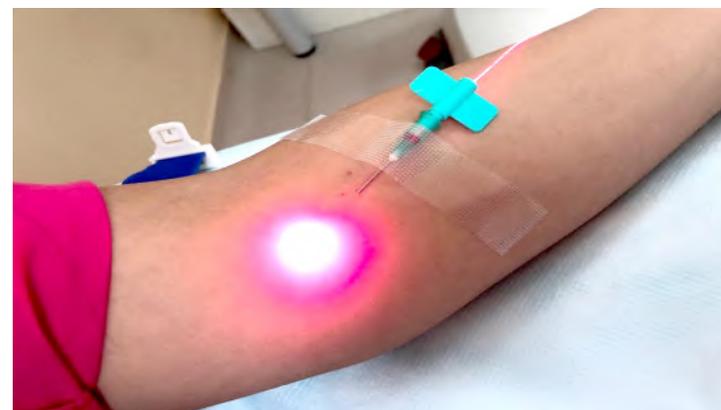


Фото 3.2. Внутривенное лазерное облучение крови

Внутривенное лазерное облучение крови - это один из методов светотерапии, основанный на воздействии энергии кванта на кровь непосредственно в сосудистом русле, позволяет системно повысить иммунитет и реабилитационные возможности организма. Оказывает обезболивающий, иммуностимулирующий, противоотечный, биостимулирующий, антибактериальный эффект, устраняются спазмы сосудов.

В результате внутривенной лазеротерапии расширяются сосуды, увеличивается скорость кровотока, улучшается кровообращение в поврежденных участках и обедненных зонах (миокард, мозг, нижние конечности и т.д.). Уменьшается кислородное голодание тканей.

Принцип данного метода - опосредованное воздействие низкоинтенсивного лазерного излучения на все системы и органы человеческого организма.

Основные механизмы ВЛОК:

- нормализация состава и улучшение свойств всех клеток крови (эритроцитов, лейкоцитов, лимфоцитов, тромбоцитов), а также плазмы и сыворотки крови;
- стимуляция кроветворения;
- повышение кислородотранспортной функции крови (насыщение крови кислородом);
- нормализация обменных процессов (белкового, липидного, углеводного);
- стимуляции регенераторных процессов и др.;
- повышение фагоцитарной активности макрофагов;
- увеличение количества лимфоцитов и изменение их функциональной активности;
- увеличение способности Т-лимфоцитов к розеткообразованию;
- активизация ДНК – синтетической активности лимфоцитов;
- стабилизация соотношения субпопуляции Т-хелперов/Т-супрессоров;
- возрастание в сыворотке крови содержания IgA, IgM, Ig и др.

Процедура проведения ВЛОК. Путем венопункции в локтевую вену вводят иглу со световодом. Используются одноразовые световоды, выпускаемые в стерильной упаковке. Последовательность проведения процедуры ВЛОК

1. Пациент находится в положении лежа на спине.
2. Закрепить на запястье пациента излучающую головку с помощью манжеты (или магистральный световод с помощью пластыря).
3. Установить на аппарате необходимое время процедуры.
4. Подготовить кубитальную вену для проведения внутривенной процедуры.
5. Вскрыть упаковку и вынуть одноразовый стерильный световод КИВЛ-01 (рис. 3.3).



Рис. 3.3. Световод КИВЛ-01

6. Снять с иглы защитный колпачок.
7. Сдвинуть иглу с «бабочки» на 2–3 мм (так, чтобы конец световода ушел в иглу).
8. Произвести иглой пункцию вены.
9. После появления крови в отверстии вставить иглу на «бабочку» до упора и зафиксировать «бабочку» на руке пластырем.
10. Снять жгут.

11. Наконечник световода вставить в разъем-защелку излучающей головки (или магистрального световода) до упора.
12. На «Лакта-Милон» нажать кнопку «Пуск».
13. По истечении времени процедуры аппарат автоматически отключается и раздается звуковой сигнал.
14. Из вены извлечь катетер. Обработать место прокола.
15. Снять излучающую головку. Процедура завершена.
16. Вынуть световод из разъема-защелки и утилизировать.

Световоды КИВЛ-01 с диаметром 500 мкм и длиной 20 см позволяет обеспечивать стабильные параметры воздействия с сохранением исходной поляризации излучения, что обеспечивает максимальный лечебный эффект.



Рис. 3.4. Диагностический аппарат АФС-УФ 400 (ультрафиолетовый)

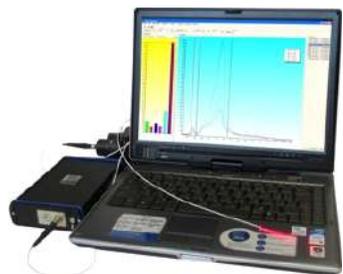


Рис. 3.5. Лазерная электронно-спектральная установка «ЛЭСА-01-Биоспек»

III этап – Флуоресцентная диагностика проводится после введения ФС перед началом ФДТ, в процессе последующего динамического наблюдения и после завершения ФДТ.

ФД основано на обнаружении участков с повышенной интенсивностью флуоресценции, вызванной повышенной концентрацией в них молекул избирательно накапливающегося ФС.

В качестве источника ФД применяется Диагностический аппарат АФС-УФ 400 (ультрафиолетовый) (рис. 3.4.) и лазерная электронно-спектральная установка «ЛЭСА-01-Биоспек» (рис. 3.5) для диагностики, регистрации спектров интенсивности

флуоресценции и определения границ опухоли.

Диагностический аппарат АФС-УФ 400 (ультрафиолетовый) применяется для определения границ поражения кожи. После осмотра в белом свете проводится осмотр поверхности кожи в режиме флуоресценции, цель которого является детектирования реальных границ опухоли с целью формирования оптимальных полей и границ лазерного облучения, что особенно актуально при наличии невидимого инфильтративного компонента опухоли.

Для определения уровня накопления ФС в опухоли и в очагах флуоресценции, регистрируется с помощью аппаратуры «ЛЭСА-01-Биоспек». Данная установка включает в себя: волоконно-оптическое устройство доставки лазерного излучения, спектрограф; многоканальный линейный фотоприемник, 1ВМ РС АТ, лазерные источники излучения для возбуждения флуоресценции.

Диагностическая процедура включает:

1. Определение средней величины флуоресценции ФС в опухоли и окружающей ткани через 2-3 часа после введения препарата.

2. Обследование больного в процессе и после проведения ФДТ:

- определение интенсивности флуоресценции ФС в опухоли и окружающей ткани перед проведением 2-го, 3-го и последующих сеансов облучения.

- определение интенсивности флуоресценции ФС в коже после завершения ФДТ для коррекции светового режима пациентов.

IV этап. Перед проведением ФДТ проводится расчет параметров: плотность мощности излучения; расчет времени облучения; световая мощность цилиндрического диффузора; время облучения цилиндрического диффузора;

Плотность мощности излучения P_s ($Вт/см^2$) является решающим параметром фотодинамического повреждение опухоли и рассчитывается путем деления мощности излучения на выходе световода P_v на площадь поля облучения S , т.е. светового пятна.

$$P_s = P_v / S$$

где P_s – плотность мощности излучения, Вт/см²;

P_v – мощность лазерного излучения на выходе световода, Вт;

S – площадь светового пятна, см².

Расчет времени облучения. Длительность облучения зависит от размера кожного поражения. При возникновении локальной болезненности делается перерыв на несколько минут, т.е. облучения проводится фракционно.

Длительность облучения T (с) определяется путем деления дозы световой энергии E , которую необходимо подвести к опухоли, на рассчитанную плотность мощности P_s :

$$T = E / P_s$$

Для облегчения расчетов приводим таблицу плотности мощности (P_s) в зависимости от выходной мощности на конце световода (P_v) и размера светового пятна (Приложения)

При расчёте плотности энергии лазерного облучения D (Дж/см²) применялось следующая формула:

$$D = P_v \cdot t / S$$

где D – плотность энергии лазерного излучения, Дж/см²;

P_v – мощность излучения на выходе, Вт;

t – экспозиция лазерного излучения, сек;

S – площадь пятна лазерного излучения на облучаемой поверхности, см².

Площадь пятна лазерного излучения рассчитывается по формуле:

$$S = \pi r^2$$

где r – радиус пятна лазерного облучения.

Для определения плотности дозы использовалась средняя величина плотности мощности по пятну, нормированная по 1.2. Время светового воздействия определялось по формуле:

$$T = D / P$$

где T – время светового воздействия (с);

D – требуемая плотность энергии (Дж/см²);

P – плотность мощности (Вт/см²).

Выходная мощность источника контролировалась по встро-

енному дозиметру или внешним измерителем однократно, до, в процессе и после каждого сеанса облучения. Контроль распределения плотности мощности по облучаемой поверхности производился после каждой настройки лазера или световода и после смены волновода. Лазерное облучение проводилось с помощью гибкого моноволоконного световода. В зависимости от локализации и размера опухоли применялись три способа подведения лазерного излучения к пораженному участку:

-поверхностное облучение;

-внутриопухолевое облучение с внедрением в ткань специально с конструированного диффузора;

-смешанное облучение, т.е. сочетание поверхностного и внутритканевого облучения, проводимых последовательно или одновременно (при лечении распространенных, преимущественно экзофитных опухолей).

При использовании световодов с цилиндрическим диффузором величина проводимой световой мощности P_d рассчитывается на 1 см длины диффузора (Вт/см)

$$P_d = P_{vi} / d$$

где P_{vi} – интегральная мощность на конце световода, Вт (при отсутствии дозиметра для интегрального измерения мощности P_{vi} можно условно принять выходную мощность источника излучения, уменьшенную на 10-15%); d – длина диффузора, см.

Время облучения T (с) цилиндрического диффузора определяется по формуле:

$$T = E / P_d$$

где E – заданная доза энергии, Вт/см²; P_d – величина световой мощности, приходящаяся на 1 см длины диффузора, Вт/см.

С целью защиты здоровой кожи, окружающей опухоль, и глаз пациента при облучении использовали специальные защитные экраны из плотной темной бумаги.

Приводим пример расчета времени облучения кожных метастазах при РМЖ.

Пример. Расчёт времени облучения кожного метастаза диаметром 1 см, возвышающегося над уровнем кожи на 3 мм. Размер светового поля должен превышать размер поражения на 1

см, добавляется по 0,5 см к максимальному размеру опухоли и каждого края. Таким образом, размер светового поля, необходимого для проведения ФДТ, будет 2 см в диаметре. Мощность на выходе световода определяется показателем дозиметра используемого аппарата. Рассчитывается площадь светового пятна S (см) по формуле

$$S = \pi r^2 = \pi D^2 / 4$$

где π - постоянная величина, равна 3,14; r - радиус светового пятна, см;

D - диаметр светового пятна, см.

В нашем случае $S = 3,14 * 2^2 / 4 = 3,14 \text{ см}^2$

В приложении находим плотность мощности излучения при $P_v = 0,5 \text{ Вт}$ и площади светового пятна $S = 3,14 \text{ см}^2$, $P_s = 0,16 \text{ Вт/см}^2$. Рассчитываем времени облучения T :

$$T = E / P_s = 200 / 0,16 = 1250 \text{ с} = 21 \text{ минут}$$

Пациенты заранее были проинструктированы о необходимости строгого соблюдения светового режима (исключается облучение прямым солнечным светом, просмотр телевизионных программ и т.д.), ношение очков, перчаток.

V этап. Проведение непосредственно фотодинамической терапии. Механизм действия ФДТ обусловлено возбужденная молекула ФС реагирует с окружающими химическими веществами, образуя свободные радикалы – так называемая реакция Фентона I (без присутствия кислорода.) Наиболее же важной для реализации клинического фотодинамического эффекта является реакция Фентона II (с присутствием кислорода), при которой возбужденная молекула ФС взаимодействует с кислородом, в результате чего выделяется активная синглетная форма кислорода. Именно синглетному кислороду приписывают основную роль в разрушении опухоли и питающих ее сосудов. Продолжительность жизни синглетного кислорода в биологических системах составляет менее 0,04 мс, а радиус цитотоксического действия около 20 нм. Способность опухолевых клеток накапливать большие количества ФС по сравнению с нормальными клетками и возможность локального облучения позволяют вызывать селективную гибель именно опухо-

левых клеток. Существует несколько способов клеточной гибели, приводящей к деструкции опухоли при проведении ФДТ: запрограммированное клеточное «самоубийство» (апоптоз) и незапрограммированная клеточная гибель с последующим развитием некроза.

Для проведения ФДТ использовали аппараты

1. «Лакта-Милон» Длина волны излучения, 635-675 нм Мощность прицельного лазера, мВт (плавная регулировка) 0-1.0. «Лакта-Милон» - Лазер для ФДТ. Световоды: радиальные, торцевые. Фокусатор для чрез кожной лазерной коагуляции, лазерное излучение обладает высокими коагулирующими и стерилизующими свойствами. Тонкость настроек мощности, длины импульса и паузы, наличие импульсного и смешанного режимов работы позволяет проводить операции с минимальным термическим повреждением окружающих тканей. Диодные лазерные аппараты «Лакта-Милон» производятся с длиной волны лазерного излучения от 635 до 675 мкм и мощностью от 0,6 до 4 Вт для работы с различными фотосенсибилизаторами (фотодинамическая терапия). Внешний вид аппарата представлен на рисунке 3.6.



Рисунок 3.6. - Внешний вид аппарата «Лакта-Милон»

В исследовании был использован аппарат «Лакта-Милон» для фотодинамической терапии с длиной волны 662нм, ввиду следующих его преимуществ:

- Использование наиболее распространенных в клинической практике фотосенсибилизаторов отечественного и зарубежного производства
 - Амбулаторное применение
 - Высокая точность воздействия
 - Работа в непрерывном режиме до 6 часов
 - Портативность и удобство для клинического применения

Проведение фотодинамической терапии на аппарате «Лакта-Милон» с длиной волны 662 нм. позволило обеспечить:

- Введение световодного волокна при помощи эндоскопического оборудования
- Подведение излучения к облучаемой области световодными насадками
- Быстрое заживление
- Сохранение структуры тканей
- Эффективное воздействие при обширных очагах поражения
- Отсутствие рубца на месте деструкции патологической ткани
- Проведение терапии у больных пожилого возраста и большом списке сопутствующих патологий

2. «Латус- Фара» (рисунок 3.7.) с выходной мощностью 1, 2 или 5 Вт и длиной волны 661 ± 5 нм. предназначен для лечения онкологических и ряда других заболеваний методом фотодинамической терапии с использованием противопухолевых фотосенсибилизаторов на основе хлоринов Е-6. Технические характеристики аппарата:

- плотность мощности - 100-150 мВт/см²
- площадь засвечивания - 40-50 см²
- мощность излучения (W) - ~8 Вт
- длина волны (λ) - 665 ± 10 нм
- габариты излучателя - 108x180мм



Рисунок 3.7. - Внешний вид аппарата «Латус-Фара»

- источник излучения - сверх яркие светодиоды
- система охлаждения - принудительная, воздушная.

В работе была применена методика полипозиционного облучения, плотность энергии одной позиции облучения составила 150 Дж/см². Плотность мощности лазерного излучения – 200 мВт/см². Время облучения каждого очага составило от 3 до 10 минут. Общее время лазерной экспозиции до 100 минут.

В зависимости от кожных поражений (метастатических поражений кожи: объем, количество, стадия, индивидуальные особенности и т.п.) через 2-3 часа после введения препарата проводят сеанс локального облучения опухоли в дозе 100-600 Дж/см² за сеанс с помощью лазерных аппаратов (Лакта-Милон, Латус- Фара), генерирующих излучение с длиной волны 660-670 нм.

VI этап – флуоресцентная диагностика в динамике проводится для контроля степени выгорания ФС в патологическом очаге, и коррекция времени проведения ФДТ. При полном выгорания ФС, дальнейшее проведения ФДТ не целесообразно.

Использованная литература

1. Вакуловская Е.Г., Летагин В.П., Погодина Е.М. Фотодинамическая терапия и флуоресцентная диагностика у больных раком молочной железы // Российский биотерапевтический журнал. – 2003. – Т. 4, № 2. – С. 57–60.
2. Гельфонд М.Л., Левченко Е.В., Мамонтов О.Ю. и др. Неoadъювантная и интраоперационная фотодинамическая терапия в комбинированном лечении злокачественных новообразований // Biomedical Photonics. – 2013. – Т. 4, №53. – С. 74–75
3. Лукьянец Е.А. Поиск новых фотосенсибилизаторов для фотодинамической терапии // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2013. – № 3. – С. 3–16.
4. Филоненко Е.В., Окушко А.Н., Сухин Д.Г. и др. Фотодинамическая терапия больных с внутрикожными метастазами меланомы // Онкология: журнал им. П.А. Герцена. – 2012. – № 3. – С. 52–54.
5. Цыб А.Ф., Каплан М.А., Романко Ю.С. и др. Фотодинамическая терапия. – М.: Медицинское информационное агентство, 2009. – 192 с.
6. Цыб А.Ф., Каплан М.А., Романенко Ю.С. и др. Клинические аспекты фотодинамической терапии. – Калуга: Изд-во науч. литер-ры. Н.Ф. Бочкаревой, 2009. – 204 с.
7. Романов К.С. Лазерная флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия в маммологии: автореф. дисс...канд.мед. наук. – М., 2005. – 24 с.
8. Маряхина В.С., Корнева Ю.С., Доросевич А.Е. Флуоресцентная диагностика опухолей молочной железы и толстой кишки // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2019. – Т. 18, №2. – С. 128–134
9. Евстифеев С. В., Кулаев М. Т., Альмяшев А. З. и др. Флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия внутрикожных метастазов рака молочной железы // Злокачественные опухоли. – 2017. – Т. 7, №4. – С. 74–75
10. Ширяев А.А., Мусаев Г.Х., Лощенов М.В. и др. Флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия в комбинированном лечении холангиоцеллюлярного рака // Biomedical Photonics. – 2016. – Т.5, №4. – С.15–24.
11. Allison R.R. Photodynamic therapy: oncologic horizons // Future oncology. – 2014. – Vol. 10, № 1. – P. 123–124.
12. Bandieramonte G., Marchesini R., Melloni E. et al. Laser phototherapy following HpD administration in superficial neoplastic lesions // Tumori. – 1984. – Vol. 70. – P. 327–334.
13. Moret F., Reddi E. Strategies for optimizing the delivery to tumors of macrocyclic photosensitizers used in photodynamic therapy (pdt) // J. Porphyr. Phthalocyanines. – 2017. – Vol. 21. – P. 239–256.
14. Трухачева Т.В., Шляхтин С.В., Исаков Г.А., Истомин Ю.П. Фотолон – современный фотосенсибилизатор для фотодинамической терапии / Минск. «Парадокс». 2013г. 104с.
15. Акопов А.Л., Русанов А.А., Молодцова В.П., и др. раке лёгкого. Вестник хир. им. И.И. Грекова. 2013. Т. 172. № 1. С. 020–024.
16. Пикин О.В., Трахтенберг А.Х., и др. Возможности внутриплевральной ФДТ у больных с первичным и метастатическим поражением плевры, осложненным злокачественным плевритом. Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. 2013. № 3. С. 66–67.
17. Хачатурян А.Р., Папаян Г.В., Петрищев Н.Н. Флуоресцентный контроль при фотодинамической терапии ВПЧ ассоциированных заболеваний шейки матки. Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. 2013. № 3. С. 54–55.



ГЛАВА 4.

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ПИЩЕВОДА

Введение. Рак пищевода – это злокачественное и тяжело поддающееся лечению заболевание, которое занимает 8 место в структуре онкологической заболеваемости во всем мире и имеет высокий индекс агрессивности опухоли – 0,87 (соотношение количества умерших к количеству заболевших). Ежегодно в Казахстане выявляется около 1200 случаев рака пищевода. В 2018 г. выявлено 1225 случаев. Прирост данного показателя в сравнении с 2017 г. составил 3,8%. Одногодичная летальность пациентов с раком пищевода (РП) составляет 41,2%. Несмотря на появление новых методов диагностики и лечения рака пищевода на ранних стадиях в последние годы, частота выявления больных с РП на III-IV стадиях заболевания по-прежнему остается очень высокой. Важным показателем злокачественности течения рака пищевода являются низкие показатели 5-летней выживаемости, не превышающие 10–15% как в Казахстане, так и в странах Европы.

Одним из основных клинических симптомов рака пищевода является дисфагия, возникающая при сужении просвета на 50–70%. Радикальная операция (субтотальная резекция или экстирпация пищевода с регионарной лимфодиссекцией) является общепризнанным стандартом в лечении больных резектабельным раком пищевода. Однако, существует группа больных, которым невозможно выполнить радикальное хирургическое вмешательство из-за наличия тяжелых сопутствующих заболеваний и возрастных изменений. Лучевая терапия (с сопутствующей химиотерапией или без нее) по сравнению с операцией обладает рядом преимуществ, в том числе более

широкой применимостью (большинство больных находятся в пожилом возрасте и плохо питаются), возможностью избежать эзофагэктомии, а также значительным облегчением дисфагии для большинства пациентов, с излечиванием пациентов, способных перенести высокие суммарные очаговые дозы до 60–70 Гр. Лучевая терапия (ЛТ) является методом выбора лечения РП этой категории больных, однако в этом случае высока вероятность возникновения рецидива заболевания с развитием стеноза пищевода. Кроме того, после облучения в дозах, соответствующих радикальной программе в суммарной очаговой дозе (СОД) 60–70 Гр, проведение повторного курса ЛТ становится невозможным. Актуальной проблемой остается разработка эндоскопических методов разрешения дисфагии, позволяющих восстановить естественное питание и улучшить качество жизни больных со стенозирующим и поверхностным раком пищевода. Наиболее перспективными в настоящее время являются малоинвазивные эндоскопические технологии: дилатация, реканализация, вызванная воздействием электролазерной деструкции, аргоноплазменной коагуляции, стентирование и фотодинамическая терапия. Одним из развивающихся методов в настоящее время считается эндоскопическая фотодинамическая терапия. Возможности современной онкологии значительно расширились с появлением фотодинамической терапии. Это уникальный двухкомпонентный метод лечения, основанный на использовании фотосенсибилизаторов (ФС), активируемых светом. Данная методика может применяться для лечения опухолей практически всех локализаций, как самостоятельный метод, так и в комбинации с традиционными методами лечения (хирургическое, лучевая и химиотерапия). Указанные варианты сочетанной и комбинированной терапии направлены на улучшение результатов радикального и паллиативного лечения наиболее тяжелых групп онкологических больных.

За 2017-2022 гг. в центре фотодинамической терапии на базе БМЦ УДП было проведено 75 сеансов ФДТ 35 пациентам, из них 33 - по паллиативной программе, 2 - радикальной. По количеству проведенных сеансов: 5 сеансов получил 1 па-

циент, 4 сеанса – 3, 3 сеанса – 12, 2 сеанса – 10 и 2 сеанса – 1 соответственно. Время наблюдения составила от 11 до 46 мес.

Клинический пример.

Пациентка Г., 75 лет обратилась за медицинской помощью в центр ФДТ города Нур-Султан в апреле 2019г. с жалобами на дискомфорт, чувство жжения за грудиной при приеме пищи, дисфагию, загрудинные боли, срыгивания только что съеденной пищей, потерю аппетита, снижения веса на 10 кг за последние 2 месяца. После проведенного комплекса обследо-

ваний установлен диагноз: рак пищевода T₁N₀M₀ I стадии. Пациентка получила дистанционную гамма-терапию в суммарной очаговой дозе 46 Гр, с разовой очаговой дозой (РОД) 2 Гр, после чего отказалась от продолжения лечения из-за нарушения акта глотания, глоссита и выраженного болевого синдрома в грудной клетке, лучевого эзофагита по данным эзофагогастродуоденоскопии. При контрольном эндоскопическом исследовании отмечен продолженный рост: в среднегрудном отделе пищевода на 34 см от резцов по передней стенке выявлено образование с бугристой поверхностью, при эндосонографии установлены размеры 1,5 x 1,0 x 0,4 см. (Рис.4.1.) Опухоль гистологически верифицирована, как плоскоклеточная ороговевающая карцинома. (Рис. 4.2.) Выявлен ряд сопутствующих заболеваний: артериальная гипертензия III степени, высокий риск; хрониче-



Рис. 4.1. Опухоль среднегрудного отдела пищевода до фотодинамической терапии, апрель 2019 г

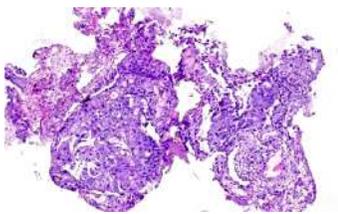


Рис. 4.2. Гистология плоскоклеточной ороговевающей карциномы. апрель 2019 г.

ская сердечная недостаточность II ФК по (НУНА); ожирение II степени; сахарный диабет II типа; хроническая болезнь почек 0 ст; хронический атрофический гастрит. С целью дополнительного лечения было принято решение о проведении фотодинамической терапии. Выполнен 1-ый сеанс ФДТ, который дал положительный клинический эффект, в виде уменьшения болевого синдрома и частичного восстановления акта глотания. После 2-го сеанса ФДТ на контрольном осмотре и по данным видеоэзофагогастроскопии отмечен выраженный терапевтический эффект, заключающийся в уменьшении размеров опухоли до 1,0 x 0,8 x 0,2 см. Через 6 месяцев проведен 3-ий курс ФДТ, при котором отмечено уменьшение опухоли, размерами до 0,5 x 0,4 x 0,1 см. по данным эндосонографии. Через 2 мес. после 3-го сеанса ФДТ при контрольной многофокусной биопсии в области первичной опухоли раковый рост не обнаружен, определяется фрагмент грануляционной ткани с воспалительной инфильтрацией, по поверхности клеточный детрит. Через

18 месяцев после окончания лечения отмечена стойкая ремиссия опухолевого процесса, при контрольной биопсии опухолевых клеток не выявлено (Рис. 4.4.). У пациента в результате представленного комбинированного лечения (трехкратной эндоскопической ФДТ пищевода и 46Гр ДГТ) получена полная регрессия опухоли (Рис.4.3).



Рис.4.3. Регресс опухоли пищевода после третьего сеанса ФДТ сентябрь 2023 г.

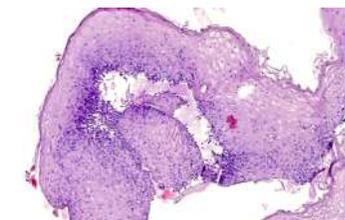


Рис.4.4. Гистология. Фрагмент грануляционной ткани с воспалительной инфильтрацией. Опухолевых клеток не выявлено. Сентябрь 2023 г.

Фотодинамическая терапия опухоли пищевода проведена системно (внутривенная фотомодификация крови) и местно путем проведения световода посредством видеозондоскопа в просвет пищевода, под визуальным контролем. Лечение проводилось трехкратно в течение 1 года аппаратом «Лахта Милон» 662 нм с использованием световода с цилиндрическим диффузором длиной до 3 см, в импульсном режиме выходной мощностью 600 мВт с достижением плотности энергии 150 Дж/см², экспозицией по 10 мин. После введения Фотолонна из расчета 2 мг/кг массы тела на 200,0 физиологического раствора. Процедура проводилась под местной анестезией 10% раствором лидокаина ингаляционно. Послеоперационный период протекал без особенностей.

Продолжительность наблюдения у пациентки с поверхностной формой рака пищевода составила 46 месяцев после окончания лечения. При контрольном осмотре в сентябре 2023 года – ремиссия.

Использованная литература

1. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012.
2. Yuwei Zhang. Epidemiology of esophageal cancer // World J. Gastroenterol. 2013. Vol. 19. P. 5598–5606.
3. Кайдарова Д.Р., Чингисова Ж.К., Шатковская О.В., Сейсенбаева Г.Т. и др. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2018 год (статистические и аналитические материалы), 2019г. 147-149.
4. Sokolov V.V., Filonenko E.V., Karpova E.S. Фотодинамическая терапия раннего рака пищевода и желудка in Photodynamic therapy and photodynamics .2014. № 1. С. 58–59. Moscow, pp. 63–69.
5. Туманина А.Н., Полежаев А.А., Апанасевич В.А., Гурина Л.И. и др. Опыт применения фотодинамической терапии в лечении рака пищевода // Biomedical Photonics. – 2019. – Т. 8, № 2. – С. 19–24. doi.org/10.24931/2413-9432-2019-8-2-19-24
6. Stranadko E.F., Mazurin V.S., Shabarov V.L., majors G. A. Endoscopic photodynamic therapy of esophageal cancer // Photodynamic therapy and photodiagnosis. 2013. No. 3. P.46. doi: 10.24931/2413-9432-2019-8-2-19-24

7. Hatogai K., Yano T., Kojima T., Onozawa M. et al. Salvage photodynamic therapy for local failure after chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma, Gastrointest Endosc, 2016, vol. 83, pp.1130–1139. doi.org/10.1016/j.gie.2015.11.016
8. Yoon H.Y., Cheon Y.K., Choi H.J., Shim C.S. Role of Photodynamic Therapy in the Palliation of Obstructing Esophageal Cancer// Korean J Intern Med. – 2012. – Vol. 27, No. 3. – P. 278–284. doi: 10.3904/kjim.2012.27.3.278
9. Странадко Е.Ф., Мазурин В.С., Шабаров В.Л., Майоров Г.А. Эндоскопическая фотодинамическая терапия рака пищевода// Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2013. – № 3. – С. 46.
10. Зинченко С.В., Иванов А.И.1, Билялов А.И., Алиев И.Г.О., Мингалимова Е.Ю., Галиев И.З., Шаназаров Н.А. Паллиативная фотодинамическая терапия при местнораспространенном синхронном плоскоклеточном раке пищевода и верхнедолевого бронха / Паллиативная медицина и реабилитация № 2. 2020 г. с.с. 12-15.
11. Muto M., Yano T., Photodynamic therapy for local recurrence of esophageal cancer after chemoradiotherapy // An To Kagaku Ryoho. 2016. Vol. 43, No. 7. P. 1053–1057
12. Туманина А.Н., Полежаев А.А., Опыт применения фотодинамической терапии в лечении местно-распространенного рака пищевода// Тихоокеанский медицинский журнал. 2017. № 3 (69). С. 75-76. doi.org/10.17238/PmJ1609-1175.2017.3.75-77
13. Филоненко Е.В., Соколов В.В., Карпова Е.С. Эффективность фотодинамической терапии при лечении больных ранним раком желудка. /Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2013. - №2. с.с. 3–9.
14. Mangiavillano B., Pagano N., Arena M. [et al.]. Role of stenting in gastrointestinal benign and malignant diseases // World J. Gastrointest. Endosc. 2015. Vol. 16, No. 7 (5). P. 460–480. doi: 10.4253/wjge.v7.i5.460
15. Филоненко Е.В. Флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия – обоснование применения и возможности в онкологии. /Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2014. - №1. – с.с. 3–8.
16. Lee H.H., Choi M.G., Hasan T. Application of photodynamic therapy in gastrointestinal disorders: an outdated or re-emerging technique? // Korean J. Intern. Med. 2017. Vol. 32, No. 1. P. 1–10. DOI: 10.3904/kjim.2016.200

ГЛАВА 5.

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В УРОЛОГИИ

5.1. Фотодинамическая терапия немышечноинвазивного рака мочевого пузыря

Введение. Рак мочевого пузыря является актуальной проблемой онкоурологии, занимает второе место после рака предстательной железы, сопровождается высокими показателями заболеваемости и смертности. Во всем мире стандартизированная по возрасту заболеваемость составляет более 10 случаев на 100 000 у мужчин и 2,5 случая – у женщин. Каждый год в мире диагностируют более 220 тысяч новых случаев заболевания. Поверхностный или неммышечноинвазивный рак мочевого пузыря (НМИ РМП) выявляют у 70% заболевших, который характеризуется частым рецидивированием и нередко прогрессированием в инвазивный рак. Основной проблемой лечения НМИ РМП является мультицентричный рост опухоли. Наибольший удельный вес среди пациентов с РМП составляют мужчины 50-65 возраста, проживающих, как правило, в странах с развитым промышленным производством.

Опухоль мочевого пузыря на ранних стадиях протекает, как правило, бессимптомно, что является основной причиной позднего обращения пациента за медицинской помощью. Начальные стадии заболевания Ta-T1 клинически себя не проявляют, протекая бессимптомно. Гематурия, как правило, является ранним признаком болезни, встречается от 60 до 93,5%, выраженность которой зависит от диаметра питающей опухоль

сосуда, чем он больше, тем, соответственно, массивнее гематурия, которая способна привести к тампонаде мочевого пузыря, делая самостоятельное мочеиспускание невозможным. Лечение РМП определяется стадией процесса. В перечень основных методов лечения входит оперативное пособие в объеме трансуретральной резекции (ТУР) мочевого пузыря либо цистэктомии у мужчин с удалением предстательной железы, у женщин с удалением матки, маточных труб, яичников, передней стенки влагалища; у обоих полов селективной тазовой лимфаденэктомии. Необходимо отметить, что трансуретральная резекция может привести к полному удалению опухоли Ta-T1, однако последняя рецидивирует в большом количестве случаев и иногда может прогрессировать в мышечно-инвазивный рак. Высокая вероятность рецидива в первые 3 месяца показывает, что ТУР является недостаточной, вероятность возникновения рецидива опухоли после ТУР и в среднем составляет 50%, при этом примерно половина рецидивов развиваются в течение первого года после операции. Учитывая высокую частоту прогрессирования и рецидивирования поверхностного РМП полное излечение пациентов представляется весьма трудной задачей. По этой причине мероприятия, направленные на профилактику рецидивов опухолевого процесса после ТУР имеют важное значение. Базисными направлениями адъювантного лечения являются внутривезикулярная химиотерапия, иммунотерапия, ФДТ, которые способны минимизировать вероятность рецидивирования РМП в среднем на 20%. В настоящее время активно изучается возможность фотодинамической терапии неммышечноинвазивного РМП как вторая линия адъювантной терапии, при неэффективности лечения различными стандартными внутривезикулярными агентами, чаще всего БЦЖ. С 80-х годов XX века ФДТ используют для лечения и профилактики рецидивов поверхностного РМП. Использование данной методики с этой целью стало возможным благодаря совершенствованию лазерных и эндоскопических технологий и появлению современных малотоксичных фотосенсибилизаторов (ФС). Запуск фотодинамической реакции возможен в присутствии

специального химического вещества – фотосенсибилизатора и света. Главным действующим субстратом выступает фотосенсибилизатор, происходит поглощение последнего клеткой-мишенью, в неактивном состоянии фотосенсибилизатор является инертным и никакого действия не оказывает. Поглощённый квант света определённой длины волны способен привести к активации молекулы вещества. Источник света должен обладать необходимой мощностью, которая позволит доставить энергию излучения к клетке-мишени и присутствующем в ней молекулярному кислороду. Последний находится в ней в стабильном состоянии и характеризуется наименьшим уровнем молекулярной энергии. Под действием фотосенсибилизатора в присутствии света молекула кислорода переходит в синглетную форму, обладающую большой химической активностью, с последующим повреждением структур клетки. Повреждение биологических структур, некротические и апоптотические изменения являются следствием запуска свободнорадикальных реакций. Окисление биологически важных молекул под влиянием видимого света в присутствии молекулярного кислорода и фотосенсибилизатора получило название фотодинамического эффекта.

Первые сеансы внутриполостной ФДТ провели J. Kelly и M. Shell, которые продемонстрировали возможность применения этого метода лечения и корреляцию исхода лечения с величиной опухолевого очага. Авторы отмечают, что добиться полной деструкции опухоли размером до 1,5 см удалось в 66,7-74%, если размер опухоли был больше – только в 33% случаев. В исследовании Joо Yong Lee, проанализировал эффективность и безопасность ФДТ с Радахлорином среди пациентов невосприимчивой БЦЖ; Lui Shiong Lee и соавт. выявили что внутрипузырная ФДТ, опосредованная Се6-PVP, является возможным вариантом щадящего лечения при рецидивирующем НМИРМП у лиц высокого риска; Keiji Inoue и соавт. сравнивали внутрипузырного и перорального введения 5-аминолевулиновой кислоты для клинической пользы ФДД немышечноинвазивного рака мочевого пузыря и пришли к выводу вне зависимости пути вве-

дения препарата ТУР+ФДД имеет преимущества в интраоперационной навигации; Arnulf Stenzl и соавт. сравнивали эффект гексаминолевулиновой флуоресцентной цистоскопии и цистоскопии на белом свете в рандомизированном исследовании и пришли к выводу, что флуоресцентная цистоскопия значительно улучшает обнаружение повреждений Та и Т1 и значительно снижает частоту рецидивов опухоли через 9 месяцев; Перетрухин А.А. и соавт. использовали ФДТ+ТУР как самостоятельный метод адьювантной терапии и получили удовлетворительные результаты; Алексеев Б.Я. и соавт. оценили результаты адьювантной внутривезикулярной химиотерапии (ВПХТ) с препаратом Митомицин С в комбинации с ФДТ у больных НМИ РМП. В Национальном центре онкологии им. В.А. Фарнаджяна, Шахсуварян В.А. и соавт. выявили чувствительность флуоресцентной цистоскопии составляет 96,9%, что значительно превышает чувствительность стандартной цистоскопии – 72,7%. Дополнительно пришли к выводу, что ТУР под флуоресцентным контролем повышает радикальность эндоскопической операции и позволяет уменьшить количество рецидивов в течение 1 года на 13,1%. Sanjay Dindial, Tharani Nitkunan проводили исследование об экономической эффективности флуоресцентной диагностики НМИ РМП в Barnet and Chase Farm Hospitals NHS Trust в Великобритании и затраты, связанные с PDD (включая расходные материалы, дополнительное время пациента и персонал, а также затраты на капитальное оборудование), сравнивались с затратами на проведение повторных трансуретральных резекций при рецидивной опухоли. Было установлено, что снижение частоты рецидивов всего на 6% позволит достичь экономической эффективности.

Исследователи из Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени акад. И. П. Павлова применяли ФДТ вместе с ТУР при лечении 36 больных НМИ РМП и рецидивирование опухолевого процесса в первые 12 месяцев после проведенного лечения отмечено только у 4 (11,1%) больных, что доказывает эффективность данного метода. В госпитале «ОрКли» и в клинике «Андрос» (Санкт-Петербург)

осуществляли перевод этапа флуоресцентной диагностики в эффективное лечебное воздействие ФДТ в ходе одного вмешательства. В результате выяснили перспективность метода ФДТ для лечения РМП in situ с высокой степенью эффективности и без проявлений токсических реакций. Метод ФДТ НМИ РМП выгодно отличался от традиционных методов лечения злокачественных опухолей высокой избирательностью, отсутствием риска тяжелых местных и системных осложнений лечения, возможностью при необходимости многократного повторения лечебного сеанса и, что особенно важно, сочетанием в одной процедуре флуоресцентной диагностики и лечебного воздействия. Кроме того, для ликвидации опухоли у большинства больных достаточно было одного курса ФДТ, которую к тому же можно проводить в амбулаторных условиях. С.Х. Аль-Шукри и соавт. провели схожую терапию в ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» и изучили эффективность применения интраоперационной фотодинамической диагностики- фотодинамической тераностики в одной процедуре с локальным воздействием лазером с длиной волны 662 нм на зону резекции и окружающие ткани. В результате у 88,8 % пролеченных по данной методике пациентов отсутствовали рецидивы РМП в течение двухлетнего периода наблюдения. О. Dragoescu, P. Tomescu применяли флуоресцентную цистоскопию для диагноза и для лечения в Университете Медицины и Фармации в Крайова. В результате использование флуоресцентной диагностики у пациентов НМИ РМП привело к значительному улучшению чувствительности и специфичности их первоначальной диагностики цистоскопии (на 25%). После комбинированного лечения значительно снизилась частота рецидивов опухоли (на 9–27%) в первый год наблюдения.

Клиническое исследование (мультицентровое, проспективное) проведенный в Медицинском университете Кохи показал безопасность и эффективность фотодинамической диагностики с применением флуоресцентной цистоскопии после перорального введения 5-аминолевулиновой кислоты. Чув-

ствительность флуоресцентной цистоскопии составила 86,3 % в сравнении с цистоскопией на белом цвете (72,3%). При моделировании распространения света на основе метода Монте-Карло результирующий коэффициент селективного поглощения был равен 192. В результате селективность лечения ФДТ обеспечивал превышение порога для опухоли через стенку мочевого пузыря, но не для нормального уротелия. Исследование, проведенное с целью оценки полезности оптической биопсии, выполненной с помощью аутофлуоресцентной цистоскопии с использованием системы Опсо- LIFE с числовыми значениями цвета и методом фотодинамической диагностики. Немышечно-инвазивные опухоли показали среднюю числовую значению цвета - 1.54, что показали высокую степень чувствительности чем специфичность. Рима Райлкар и другие рассматривали использование конъюгата моноклонального антитела-фотосенсибилизатора как селективным методом доставки светотерапии и новый терапевтический подход к злокачественным новообразованиям, который улучшает специфичность опухоли. В клиническом исследовании проведенный в ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ» Альметьевский филиал ФДТ использовали в качестве вторичной профилактики рецидивирования рака мочевого пузыря у положительных пациентов с вирусом папилломы человека и рассматривали как обязательный адъювантный метод лечения у этой категории больных. А также, флуоресцентная диагностика позволяет выполнить качественные прицельные биопсии, уменьшить число диагностических ошибок и снизить вероятность рецидива.

Внастоящее время ФДТ применяют в качестве первичного, противорецидивного, паллиативного лечения, а также в комбинации с традиционными методами лечения. При поверхностных формах опухолей мочевого пузыря ФДТ применяют в качестве основной или адъювантной терапии. Для проведения ФДТ предпочтение отдают фотосенсибилизаторам второго поколения. Последние являются производными хлорина Е6 и обладают мощной полосой поглощения в длинноволновой крас-

ной области спектра. К препаратам данной группы относятся фотолон, радахлорин, фотодитазин и др. Исходным сырьем для производства ФС является микроводоросль *Spirulina platensis*.

Препарат создан на основе производных хлорофилла А и характеризуется свойствами, существенно отличающимися от наиболее известных зарубежных и отечественных аналогов. ФС хорошо растворяется в воде и не образует агрегированных форм, характерных для производных гематопорфирина. Способность ФС связываться с клеточными мембранами опухолевых клеток обуславливает его высокую фотодинамическую активность. Фотосенсибилизатор более интенсивно накапливается в активно делящихся клетках. Максимум накопления в опухоли наступает через 1,5-2 часа после введения препарата в организм человека. Для проведения ФДТ при опухолях мочевого пузыря необходимо следующее оборудование: стандартный цистоскоп с прямым рабочим каналом 6Ch или катетеризационный цистоскоп, фиброоптическое волокно, эндоскопическая стойка, источник света.

Важными характеристиками лазерных установок являются выходная мощность, время выхода на рабочий режим, гарантированное количество часов работы. В этом отношении неоспоримыми преимуществами обладают диодные лазеры. Они портативны, экономичны, не требуют водяного охлаждения, питаются от обычной электрической сети с напряжением 220 вольт и имеют гарантированный длительный период работы. Для проведения света от лазерной установки к опухоли используют кварцевые моноволоконные световоды длиной от 1,5 до 3 метров и диаметром 6Ch. В зависимости от характера отражения выделяют световоды с прямым и боковым отражением света. В качестве диффузора используют цилиндрический и сферический диффузоры. Длительность светового воздействия при ФДТ рассчитывается, исходя из заданной, эмпирически подобранной эффективной дозы световой энергии (Е). Для фотодинамической терапии опухолей мочевого пузыря эта величина находится в диапазоне 300-600 Дж/см². Выходная мощность на конце световода во время ФДТ составляет 1-2

Вт. Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности применения ФДТ вместе с ТУР при лечении больных с поверхностным РМП.

За 2018-2022 гг. на базе БМЦ УДП было проведено 15 сеансов ФДТ 7 пациентам, из них двум пациентам по 3 сеанса. Проведены операции биполярный ТУР мочевого пузыря и ФДТ зоны резекции мочевого пузыря. Ход процедуры: внутривенно введен фотосенсибилизатор в течение 30 мин. Побочных реакций не выявлены. Через 2 часа проведено внутривенная фотомодификация крови аппаратом «Лахта Милон» выходной мощностью 1 ватт, время экспозиции 30 мин. В интервале времени через 3-4 часа после введения препарата проведен сеанс локального облучения опухоли в дозе 100-600 Дж/см² за сеанс с помощью лазерного аппарата, генерирующий излучение с длиной волны 660-670 нм. Но облучение проводилось после проведения ТУР опухоли мочевого пузыря.

Трансуретральная резекция проводилась по общепринятой методики, – опухоль резецировалась с захватом здоровых тканей не менее 5 мм, в глубину до визуально здоровых тканей



Рис. 5.1.1.
Процесс проведения ФДТ при раке мочевого пузыря.

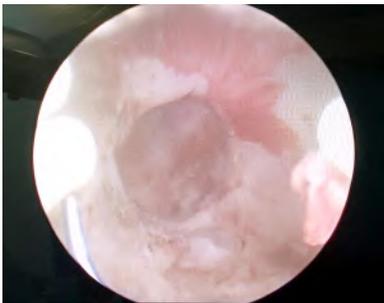


Фото 5.1.2. Картина до ФДТ

Фото 5.1.3.
Через 1 год после ФДТ

мышечного слоя мочевого пузыря. Зона резекции дополнительно не обрабатывалась вапоротродом, чтобы исключить зону глубокого некроза, который может достигать не менее 4-5 мм и тем самым уменьшить эффект от проведения ФДТ. Для определения стадии опухолевого процесса, объема опухолевого поражения мочевого пузыря, ее точной локализации и главное, глубины поражения мышечного слоя всем пациентам проводилась КТ урография и КТ мочевого пузыря с контрастированием. Для гистологической верификации диагноза проводилась цистоскопия с биопсией опухоли мочевого пузыря. Через 2 месяца всем пациентам проводилась повторная трансуретральная резекция стенки мочевого пузыря в зоне ранее проведенной резекции, с забором материала для гистологического исследования и повторного облучения зоны проведенной резекции и всей слизистой мочевого пузыря (Рисунок 5.1.2-3.).

Результаты и обсуждение. По описанной выше методике было пролечено 7 пациентов. Следует отметить, что у всех пациентов, получавших ФДТ, отмечена удовлетворительная переносимость терапии с отсутствием осложнений. Все пациенты были мужчины в возрасте от 51 до 78 лет. У всех пациентов до операции была проведена диагностическая цистоскопия с биопсией опухоли мочевого пузыря. Во всех случаях диагностирована уротелиальная карцинома различной степени агрессивности. В 67% случаев была диагностирована уротелиальная карцинома, умеренно дифференцированная - G2. А клиническая стадия заболевания – T1-2 N0M0. В этой группе у пациентов был достигнут клинический эффект и при контрольном исследовании с биопсией зоны резекции было гистологически доказано отсутствие опухолевого роста. Но в 23% случаев была диагностирована уротелиальная карцинома низкой степени дифференцировки - G3. Следует отметить, что эти пациенты составили группу пациентов, у которых было выявлено глубокое поражение мышечного слоя, а клиническая стадия заболевания - T3NXM0. В этой группе у всех пациентов не было достигнуто клинического эффекта, в 100% случаев при контрольном гистологическом исследовании сохранялось поражение стенки мочевого пузыря. При контрольном осмотре через 6 месяц у одного из пациентов отмечена стабилизация процесса, и у одного пациента отмечен продолжающийся рост опухоли с поражением всей стенки мочевого пузыря. Это потребовало изменений дальнейшей тактики лечения этих пациентов.

Заключение. Первые результаты применения ФДТ в сочетании с классической ТУР мочевого пузыря позволяют заключить, что это эффективный, малоинвазивный метод лечения РМП, позволяющий осуществлять локальный контроль при ранних стадиях заболевания и выраженный паллиативный эффект при местнораспространенных процессах, особенно у больных, исчерпавших возможности традиционных методов лечения. Требуется дальнейшее исследование описанной выше методики, определения ее эффективности и разработки оптимального протокола ее проведения.

Использованная литература

1. Brausi M., Collette L., Kurth K. et al. EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Collaborative Group. Variability in the recurrence Rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage TaT1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. *EurUrol* 2002 May; 41(5):523–31.
2. Parekh D.J., Bochner B.H., Dalbagni G. Superficial and muscle-invasive bladder cancer: principles of management for outcomes assessments // *J. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24, N 35. P. 5519–5527.
3. Dougherty T.J., Gomer C., Henderson B. et al. Photodynamic therapy [Review] // *J. Natl. Cancer Inst.* 1998. Vol. 90, N 12. P. 889–905.
4. Kelly J.F., Snell M.E. Hematoporphyrin derivative: A possible aid in the diagnosis and therapy of carcinoma of the bladder // *J. Urol.* 1976. Vol. 115. P. 150–151.
5. Lui Shiong Lee, Patricia Soo Ping Thong, Malini Olivob, William Wei Lim Chin, Bhuvaneswari Ramaswamy, Kiang Wei Kho, Pei Li Lim, Weber Kam OnLauM. Chlorin e6-polyvinylpyrrolidone mediated photodynamic therapy – A potential bladder sparing option for high risk non-muscle invasive bladder cancer. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy.* 2010; 7(4): 213-220
6. Arnulf Stenzl, Maximilian Burger, Yves Fradet, Lance A. Mynderse, Mark S. Soloway, J. Alfred Witjes, Martin Kriegmair, Alexander Karl, Yu Shen and H. Barton Grossman. Hexaminolevulinic acid Guided Fluorescence Cystoscopy Reduces Recurrence in Patients With Nonmuscle Invasive Bladder Cancer. *Journal of Urology.* 2010; 184(5): 1907-19145.
7. Перетрухин А.А., Карнаух П.А., Гюлов Х.Я., Золотых М.А., Важеннин А.В., Яйцев С.В. Метод фотодинамической терапии в лечении немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. *Исследования и практика в медицине.* 2018; 5(S2): 249
8. Алексеев Б.Я., Головащенко М.П., Теплов А.А., Филоненко Е.В., Нюшко К.М., Калпинский А.С., Андреева Ю.Ю., Панкратов А.А., Пирогов А.В. Новый вариант комбинированного адьювантного лечения немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. *Уральский медицинский журнал.* 2012; 3(95): 29-35
9. Sanjay Dindyal, Tharani Nitkunan, Colin J. Bunce. The economic benefit of photodynamic diagnosis in non-muscle invasive bladder cancer. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy.* 2008; Volume 5, Issue 2:153-158.
10. Каган О.Ф., Хейфец В.Х., Плеханов А.Ю. Опыт нового метода фотодинамической терапии поверхностного рака мочевого пузыря. *Онкоурология.* 2011; 3: 80-84
11. Аль-Шукри С.Х., Кузьмин И.В., Слесаревская М.Н., Соколов А.В. Фотодинамическая терапия: новый подход к диагностике и лечению поверхностного рака мочевого пузыря. *Урологические ведомости.* 2012; 2225-9074: 9-10.
12. Drăgoescu O., Tomescu P., Pănuș A., Enache A. et al. Photodynamic diagnosis of non-muscle invasive bladder cancer using hexaminolevulinic acid. *Rom J Morphol Embryo.* 2011; 52(1): 123–127;
13. Lothar D. Lilge, Jenny Wu, Yiwen Xu, Angelica Manalac, Daniel Molenhuis, FynnSchwiegelshohn, Leonid Vesselov, Wayne Embree, Michael Nesbitt, Vaughn Betz, Arkady Mandel, Michael A. S. Jewett, Girish S. Kulkarni. Minimal required PDT light dosimetry for nonmuscle invasive bladder cancer. *Journal of biomedical optics.* 2020; 25(6): 068001-1 – 068001 – 14. <https://doi.org/10.1117/1.JBO.25.6.068001>
14. KamilBochynek, David Aebisher, Monika Gasiorek, Grzegorz Cieślak, Aleksandra Kawczyk-Krupka. Evaluation of autofluorescence and photodynamic diagnosis in assessment of bladder lesions. *Photodiagnosis Photodynamic Therapy.* 2020: <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2020.101719>.
15. Reema Railkar, Piyush K Agarwal. Photodynamic Therapy in the Treatment of Bladder Cancer: Past Challenges and Current Innovations. *EurUrolFocus.* 2018; 4(4):509-511
16. Нигматуллин Л.М., Гатауллин И.Г., Ульянин М.Ю., Бурмистров М.В. Опыт лечения больных мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря и папилломатозом, ассоциированных с носительством вируса папилломы человека высокоонкогенных типов. *Поволжский онкологический вестник.* 2018; 2(34): 29-33.

Собственные результаты фотодинамической терапии немышечноинвазивного рака мочевого пузыря опубликованы в медицинских в отечественных и зарубежных журналах, в учебном пособии, доложены на международных форума. Получено авторское право.

1. Тулеутаев М.Е., Жумагазин Ж.Д., Шаназаров и соавт. Онкоурология (учебное пособие) // Нур-Султан, Казахстан, 2020 г., - 144с. (95-109)
2. Касымов Б.Г., Шаназаров Н.А., Муратов Т.М., Даниярова Г.Д., Жумакаев А.М., Кызласов П.С., Мустафаев А.Т., Слесаревская М.Н., Кузьмин И.В., Аль-Шукри С.Х. Фотодинамическая диагностика немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря // Урологические ведомости. 2021. Т. 11. № 2. С. 163–174. DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved58165>
3. Касымов Б.Г., Шаназаров Н.А., Муратов Т.М., Даниярова Г.Д., Жумакаев А.М., Кызласов П.С., Кажера А.А., Слесаревская М.Н., Кузьмин И.В., Аль-Шукри С.Х. Фотодинамические методы лечения немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря // Урологические ведомости. 2021. Т. 11. № 4. С. 355–363. DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved90554>
4. 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.
5. Шаназаров Н.А., Гюлов Х.Я., Зинченко С.В. «Эффективность фотодинамической терапии при поверхностных формах рака мочевого пузыря» (авторское право). Нур-Султан, Казахстан, № 18394 от «4» июня 2021 года
6. Тулеутаев М.Е., Жумагазин Ж.Д., Шаназаров и соавт., Онкоурология (учебное пособие) II издание // Нур-Султан, Казахстан, 2022 г., - 255с.



5.2. Фотодинамическая терапия лейкоплакии головки полового члена

Введение Лейкоплакия полового органа является достаточно редкой предраковой патологией, чаще всего проявляется у мужчин старше 30 лет. Лейкоплакия (синоним лейкоплакия) – хронический дистрофический процесс слизистой оболочки, характеризующийся нарушением основной функции многослойного плоского эпителия – функции гликогенообразования, а также повышенным ороговением многослойного плоского эпителия и дальнейшим склерозированием тканей. Преимущественными локализациями лейкоплакии являются: слизистые оболочки нижней губы, углов рта, дна полости рта, языка, щек; аногенитальная область (вульва, клитор, влагалища, шейка матки), головка полового члена и область препуциального мешка, окружность анального отверстия. Лейкоплакия полового члена у мужчин – это предраковое заболевание, основным признаком которого является образование белых пятен на слизистой оболочке полового члена. Этиология и механизм развития лейкоплакии до настоящего времени не выяснены. Однако различные экзогенные и эндогенные факторы, такие как нарушение гормонального фона, инфекционные, химические, травматические факторы, могут привести к развитию лейкоплакии. При лейкоплакии морфологические изменения ткани имеют вид пленок и бляшек белого, серовато-белого цвета (иногда с перламутровым оттенком), являются плоскими или слегка возвышаются над поверхностью окружающей слизистой оболочки. По форме лейкоплакии имеют плоскую и бородавчатую (Лейко кератоз) форму. При простой форме лейкоплакии имеет место утолщение многослойного плоского эпителия и явления пара- и гиперкератоза. Лейкоплакия раз-

вивается с участка воспаления. На начальных стадиях без каких-либо клинических проявлений. Чрезмерное ороговение в месте воспаления проявляется в виде «мутных планочек», не сопровождающееся субъективной симптоматикой. В результате развития процесса ороговения на месте пленки образуется бляшка, выступающая над слизистой оболочкой. Форма новообразования является полициклической, при дальнейшем прогрессировании бляшка трескается и изъязвляется. В ряде случаев, при вовлечении в процесс ладьевидной ямки мочеиспускательного канала, возможно нарушение или задержка мочеиспускания. Дифференциальная диагностика проводится с эритроплазией Кейра, кандидозом, первичным и вторичным сифилисом, плоскоклеточным раком. Необходимость раннего распознавания микроскопических опухолей, часто внешне не отличающихся от окружающих здоровых тканей, стала толчком к изучению методов световой визуализации злокачественных новообразований. На сегодняшний день для этих целей широко применяется флуоресцентная диагностика с различными фотосенсибилизаторами (ФД). При начальных формах заболевания чаще всего используют терапевтический подход, предусматривающий устранение влияния этиологических факторов, вызывающих развитие факультативных и облигатных предраков кожи полового члена. В настоящее время при устойчивых к терапевтическому воздействию формах используют малоинвазивные, щадящие методы лечения: диатермокоагуляцию, электроэксцизию, криодеструкцию, лазерную терапию, радиоволновое воздействие. Хирургическое удаление патологических очагов применяется при подозрении на малигнизацию и неэффективности ранее проведенного лечения. При наличии фимоза в ходе операции производится круговое иссечение крайней плоти. Выполнение органосохраняющих операций при раке и предраковых заболеваниях полового члена сопряжено с достаточно высокой частотой развития местных рецидивов и с функциональными нарушениями. В связи с этим постоянно ведется поиск новых методов лечения, способных не только сохранить орган, его функциональные способности, но и свести

к минимуму риск рецидивирования заболевания. В качестве альтернативных методов применяется криоабляция, лазерное воздействие, фотодинамическая терапия (ФДТ). ФДТ – наиболее современный и перспективный метод лечения данной патологии, обладающий высокой эффективностью и практически не имеющий побочных эффектов.

Клинический случай. Лечение пациента проводилось согласно Клиническому протоколу, одобренному МЗ РК «Флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия злокачественных новообразований наружных локализаций и полостных органов». Пациент М., 1964 года рождения, поступил с жалобами на наличие белесоватого пятна и зуда в области головки полового члена. По данным анамнеза, пациент чувствовал дискомфорт в течение 3 месяцев до появления белесоватого патологического очага на головке полового члена. Объективно на слизистой оболочке головки полового члена определялся патологический очаг белесоватого цвета, неправильной формы, бугристый, площадью до 2 см², безболезненный при пальпации. Выполнена биопсия новообразования. На основании гистологического исследования был установлен диагноз: лейкоплакия головки полового члена. Пациенту было рекомендовано проведение ФДТ. Целью флуоресцентной диагностики (ФД) являлась визуализация истинных границ лейкоплакии, невидимых при обычном осмотре. В данном случае границы флуоресценции совпали с макроскопическими. Пациент заранее был проинструктирован о необходимости строгого соблюдения светового режима после лечения (исключается облучение прямым солнечным светом, просмотр телевизионных программ и т. д.), ношения очков и перчаток во избежание фотодерматозов и ожога сетчатки. Для проведения ФДТ был использован фотосенсибилизатор хлоринового ряда «Фотолон» с длиной волны светового возбуждения 662 ± 1 нм. Фотосенсибилизатор разводили в 200,0 мл 0,9%-ного раствора натрия хлорида, вводили внутривенно капельно (30-минутная инфузия) из расчета 1,5 мг/кг массы тела больного. Через 2,5 ч проведена фотомодификация крови, при которой низкоин-

тенсивное лазерное излучение с мощностью 100 мВт через световод во внутривенном катетере непосредственно воздействовало на кровь (полупроводниковая лазерная установка «Лакта-Милон», длина волны 662 нм). Длительность процедуры составляла 30 минут, суммарно проведено 3 сеанса через 2,5, 24 и 48 часов после введения фотосенсибилизатора. Через 3 часа после введения фотосенсибилизатора проведена ФДТ по методике однополюсного облучения с помощью вышеуказанной лазерной установки с выходной мощностью 1,8 Вт и плотностью световой энергии 150 Дж/см². Облучение выполнялось с использованием световода с макролинзой одним полем с экспозицией 14 мин. Процедура выполнялась под общей анестезией (калипсол внутривенно). В ходе контрольного осмотра через 1 месяц после завершения лечения признаков заболевания не выявлено. Динамика визуального эффекта ФДТ через 24 часа, 7, 14, 21 сут. и через 1 месяц представлены ниже (рис. 5.2.1).

Обсуждение. Лейкоплакия – малораспространенное предопухоловое заболевание, которое встречается у лиц обоих полов. Среди мужчин лейкоплакией с одинаковой частотой поражаются слизистая полости рта и гениталий. ФДТ представляет собой метод, основанный на селективном воздействии лазерного излучения на клетки опухолей, характеризующийся низкой токсичностью, полным отсутствием риска развития тяжелых местных и системных осложнений. В настоящее время ФДТ применяется не только в онкологии, но и в гинекологии, урологии, гнойной хирургии, офтальмологии. Преимуществами применения ФДТ при лейкоплакии полового члена, на наш взгляд, является высокая избирательность воздействия на патологический очаг, а также отсутствие серьезных побочных эффектов, связанных с перманентными функциональными и анатомическими нарушениями органа. Результат достигается благодаря способности патологических тканей избирательно накапливать ФС в значительно большей степени, Рис.5.2.1. Этапы ФДТ лейкоплакии головки полового члена: а – до ФДТ, б – через 24 часа после ФДТ; с – 7 суток после ФДТ; d – 14 суток



Рис.5.2.1. Этапы ФДТ лейкоплакии головки полового члена: а – до ФДТ, б – через 24 часа после ФДТ; с – 7 суток после ФДТ; d – 14 суток после ФДТ; е – 21 сутки после ФДТ; f – полная регрессия через 1 месяц после ФДТ

после ФДТ; е – 21 сутки после ФДТ; f – полная регрессия через 1 месяц после ФДТ чем окружающие здоровые ткани. При облучении светом, спектральный состав которого соответствует спектру поглощения фотосенсибилизатора, в клетках патологической ткани происходит фотохимическая реакция, в результате которой образуются цитотоксические агенты, приводящие к некрозу опухоли и последующей регенерации здоровой ткани. Сообщения о ФДТ при лейкоплакии головки полового члена встречаются очень редко. Так, Церковский Д.А., Артемьева Т.П. провели 3 курса фотодинамической терапии (плотность световой энергии – 50 Дж/см²) с интервалом в 1 месяц до полной регрессии патологических очагов. Поэтому наш личный опыт представляется ценным и обнадеживающим для его примене-

ния у пациентов с предопухолевыми заболеваниями полового члена.

Выводы 1. Применение ФДТ в лечении лейкоплакии головки полового члена показывает высокую эффективность и одновременно безопасность. 2. Полученные результаты свидетельствуют о том, что ФДТ при лейкоплакии головки полового члена с применением фотосенсибилизатора хлоринового ряда «Фотолон» позволяет достигнуть хорошего лечебного эффекта. Это способствует улучшению качества жизни пациентов, и позволяет рекомендовать ФДТ для применения у пациентов с лейкоплакией полового члена. 3. Результаты данного клинического наблюдения обнадеживают, но малое количество (1 пациент) наблюдений ограничивает обобщаемость результатов и требует набора репрезентативного объема клинических случаев.

Использованная литература

1. Ягудаев Д.М., Пурцхванидзе В.А. Способ фотодинамической терапии поверхностного рака и предраковых заболеваний полового члена: Патент № 2611952 Рос. Федерация; 2017; (7).
2. Пушкарь Д.Ю. Урология: учебник для студентов учреждений высшего профессионального образования, обучающихся по специальности 060101.65 «Лечебное дело» по дисциплине «Урология». М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013: 384.
3. Трушин А.А., Головащенко М.П., Филоненко Е.В. Флюоресцентная диагностика немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря: проблемы и достижения. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2018; 7 (6): 74–79.
4. Суконко О.Г. Руководство по онкологии. Минск: Энцикл. им. П. Бровки; 2016: 440 с.
5. Филоненко Е.В., Серова Л.Г. Фотодинамическая терапия в клинической практике. Biomedical Photonics. 2016; 5 (2): 26–37.
6. Таранец Т.А., Сухова Т.Е., Романко Ю.С. Фотодинамическая терапия базально-клеточного рака кожи с локальным и внутривенным использованием фотосенсибилизатора хлоринового ряда «Фотолон». Альманах клинической медицины. 2007; 15: 283–288.
7. Седова Т.Г., Хлебникова А.Н. Клинические и морфологические особенности лейкоплакии в Пермском регионе. Альманах кли-

нической медицины. 2018; 46 (4): 347–354. DOI: 10.18786/2072-0505-2018-46-4-347-354

8. Церковский Д.А., Артемьева Т.П. Фотодинамическая терапия лейкоплакии головки полового члена (клиническое наблюдение). Biomedical Photonics. 2018; 7 (1): 37–40. DOI: 10.24931/2413-9432-2018-7-1-37-40
9. Bilyalov A.I., Shanazarov N.A., Zinchenko S.V. Photodynamic therapy as alternative method of treatment of metastatic ovarian cancer with many recurrence: Case report. BioNanoSci. 2020; 10: 807–810. DOI: 1007/s12668-020-00749-7

Собственные результаты фотодинамической терапии лейкоплакии головки полового члена опубликованы в специализированном медицинском журнале, в учебном пособии.

1. Шаназаров Н.А., Касымов Б.Г., Муратов Т.М., Зинченко С.В. Фотодинамическая терапия лейкоплакии головки полового члена (клиническое наблюдение). Лазерная медицина. 2021; 25(3): 29–33. <https://doi.org/10.37895/2071-8004-2021-25-3-29-33>
2. Тулеутаев М.Е., Жумагазин Ж.Д., Шаназаров и соавт., Онкоурология (учебное пособие) II издание // Нур-Султан, Казахстан, 2022 г., - 255с



ГЛАВА 6.

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ НОВООБРАЗОВАНИЙ НАРУЖНЫХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ

6.1. Возможности фотодинамической терапии в лечении множественной цилиндры кожи волосистой части головы и ушной раковины

Введение. Опухоли придатков дермы - это группа новообразований, образующиеся из клеток сально-волосатого аппарата и потовой железы кожи. Один из видов таких новообразований является синдром Брука-Шпиглера. Синдром Брука - Шпиглера – это аутосомно-доминантно наследуемый синдром с различной вероятностью проявления гена, возникающий в результате образования множественных опухолей придатков кожи: спираденом, цилиндром, спираденоцилиндром и трихоэпителиом.

Одна из разновидностей опухоли кожи с синдромом Брука – Шпиглера-экринная кожная цилиндра (цилиндра кожи, опухоль Шпиглера (в немецкой литературе), тюрбанная опухоль (в английской и американской литературе), гиолинизированная трихобазалиома) не имеют ничего общего с цилиндрической слюнных и слизистых желез и является одной из наиболее известных разновидностей опухолей придатков кожи сложного строения.

Кожная цилиндра – редкая форма опухоли, возникающая из кожи волосистой части головы и придаточных образований кожи лица. Цилиндры в два раза чаще встречаются у женщин, чем у мужчин. Их можно найти как в единой, так и во множественной форме. Термин цилиндра впервые был использован Бильротом в 1856 г. Обозначает злокачественную эпителиальную опухоль, характеризующуюся образованием цилиндрических структур и гиалинозом стромы. Для синдрома характерны поражения, расположенные чаще на коже головы, лица и шеи, ушной раковины и наружного слухового прохода. Цилиндра наружного и среднего уха встречается крайне редко. Цилиндра встречается обычно в спорадической форме у пациентов среднего и пожилого возраста, в то время как множественные опухоли встречаются при наследственных заболеваниях. У этих пациентов опухоли могут образоваться в юношеском возрасте. Рост происходит в течение продолжительности жизни, требующей повторные хирургические вмешательства. Имеются данные о злокачественной трансформации дермальных цилиндром и возможность метастазов в лимфатические узлы, щитовидную железу, печень, легкие и кости. Они могут даже проникнуть в череп, вызывая кровотечения и менингит. Опухоль встречается в виде папул, узелков или узлов с гладкой поверхностью, различного оттенка розового цвета, с четкими границами, плотноэластической консистенции, диаметром <3 см. Изредка опухоль может содержать кистозный компонент, придающий ей синеватый оттенок. В 90% случаев узлы солитарные. Множественные поражения на волосистой части головы носят название «тюрбанной опухоли». Клинические признаки цилиндры обычно безболезненны, но возникают боли или парестезии. может возникнуть из-за сдавления нерва. Единичные очаги твердые, каучуковые узелки с красным, розовым или иногда синим пятном, которые имеют размер от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров. множественная форма имеет множество масс красного, розового или синего цвета узелки. Наиболее частым местом обитания уединенной формы является голова и шея. Множе-

ственная форма обычно возникает на голове и за шеей, следуют туловище и конечности, а затем лобковая площадь. Когда множественные поражения покрывают кожу головы, новообразования называются «опухольями тюрбана».

Морфологическая картина. Микроскопически опухоль имеет дольковое строение. Солидные пласты ее паренхимы построены из темных, округлых и однотипных клеток, которые на периферии пластов имеют призматическую форму в виде «частокола». Дольки ограничены толстыми гиалиновыми мембранами, являющимися специфическими признаками цилиндромы. В дольках встречаются мелкие полости, выстланные двухслойным кубическим эпителием и содержащие жидкость, богатую мукополисахаридами.

Лечение зависит от размера элемента, альтернативные варианты: хирургическое удаление, высокие дозы облучения и использование углекислотного лазера. При множественном поражении кожи скальпа показано хирургическое иссечение с пластикой свободным лоскутом. Дермальная цилиндромы имеет относительно высокую частоту рецидивов, и может также претерпевать злокачественные изменения. Рецидив рака может быть связан с проведением неполноценного или некачественного лечения, что провоцирует вторичные проявления заболевания. К сожалению, полное удаление цилиндромы иногда невозможно или может привести к крупным и деформирующим дефектам. Однако говорят, что он повторяется часто после операции. Н. Strobel (1966), наблюдавший 29 больных цилиндромой отмечает зависимость прогноза от возможно более раннего первичного хирургического вмешательства. Показателями эффективности проводимого лечения, с радикализмом удаления опухоли являются: достижение функционального, косметического результата и снижение индекса осложнений. В настоящее время, методом лечения наиболее соответствующим требованиям лечебной и функциональной эффективности, является фотодинамическая терапия (ФДТ).

ФДТ – двухкомпонентный метод лечения. При котором фотосенсибилизатор (ФС) является первым из компонентов который накапливается и задерживается в опухолевых тканях дольше, чем в не воспаленных тканях. Вторым из компонентов является световое воздействие. При локальном облучении опухоли светом определенной длины волны, соответствующей пику поглощения фотосенсибилизатора, в опухоли начинается фотохимическая реакция с образованием синглетного кислорода и кислородных свободных радикалов, оказывающих токсическое действие на опухолевые клетки. Опухоль резорбируется и постепенно замещается соединительной тканью. Показаниями для проведения ФДТ при раке кожи и ее придатков служат: наличие опухоли в «неудобных» для традиционного метода лечения местах (лицо, голова, периаурикулярная область), высокий риск осложнений на фоне терапии у пожилых и соматически ослабленных пациентов, отказ от других методов лечения, а также в виде паллиативной помощи.

Материалы и методы. Пациентка Р. 44 лет обратилась с жалобами на наличие множественных образований кожи волосистой части головы, левой ушной раковины, правой лопаточной области живота. Ранее в 2008 году единичное образование на волосистой части головы было удалено хирургическим путем. В 2019 году рецидив опухоли. Произведена биопсия образования кожи волосистой части головы. Гистологическое заключение от 10.10.2019 года: цилиндромы кожи (злокачественная опухоль). Выставлен диагноз: С-г кожи волосистой части головы, кожи туловища. Мультицентричный рост. $T_3N_xM_0$. III стадия. Проведен паллиативный курс конформной лучевой терапии с модуляцией интенсивности (флюенса) внутри пучка во время облучения (RapidArc), управляемой по изображениям (IGRT) на опухоли кожи волосистой части головы РОД-3 Гр., СОД-51 Гр., отмечался продолженный рост. (рисунки 6.1.1-6) Учитывая множественность образований, направлена на фотодинамическую терапию.



Фото 6.1.1.



Фото 6.1.2.



Фото 6.1.3.

На момент осмотра на волосистой части головы определяются множественные опухолевидные образования кожи преимущественно округлой формы, размером от 0,3 до 2,0 см на 01,-0,3 см выступающее над уровнем кожи. Аналогичные образования определяются на коже передней брюшной стенки, коже спины (общее количество образований 64). Картинки пациентки до лечения представлены на рисунках 6.1.1-6

Гистологическое заключение от 24.02.2020 макроскопическая характеристика – уплощенное округлое образование диаметром 1,0 см, толщина 0,3 см, плотные, серого цвета (Рисунок 6.1.7).

Микроскопическое описание:

В исследуемых гистологических препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, определяются фрагмент кожи, покрытый многослойным плоским эпителием. В дерме разрастание опухоли из небольшого количества мелких клеток призматической формы, с гиперхромными ядрами. Местами видны мелкие полости. Между комплексами опухолевой ткани наблюдаются широкие гиалинизированные волокна. Патологическое заключение: Морфологическая картина более соответствует

экринной кожной цилиндроме с признаками лечебного патоморфоза III по Г.А. Лавниковой. Нами была проведена операция: фотодинамическая терапия опухоли кожи волосистой части головы и туловища.

Метод лечения. Внутривенно введено 100 мг Фотолона (фотосенсибилизатор) на 200,0 физиологического раствора в течение 30 мин. Реакция не отмечена. Через 2 часа проведена сенсибилизированная фотомодификация крови выходной мощностью 0,1 ватт в течение 30 мин. В последующем, первым этапом, под местной анестезией раствором лидокаина 2% - 10,0 образования волосистой части головы и кожи туловища контактно (интерстициально) подвергнуты лазерной обработке аппаратом «Лахта - Милон» торцевым световодом, выходной мощностью 3 ватт (общее количество обработанных образований 25). Время лазерной

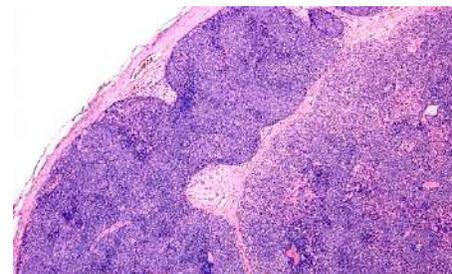


Рис. 6.1.7.
Гистологическая картина



Фото 6.1.4.



Фото 6.1.5.



Фото 6.1.6.

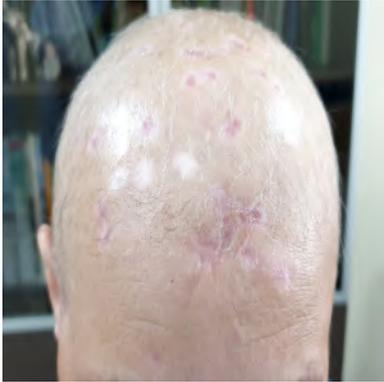


Рис. 6.1.8-10. Результаты после фотодинамической терапии

экспозиции 35 минут. Дополнительно проведена лазерная обработка волосистой части головы аппаратом Латус Фара выходной мощностью 200 мВт, в протяжении 30 мин. Общее время лазерной экспозиции 65 мин. Процедуру перенесла удовлетворительно.

Результаты и обсуждения. Введение фотосенсибилизатора «Фотолон» и сам процесс ФДТ не вызывало никаких побочных явлений. После измерения площади поражения кожи, расчета дозы, мощности и времени облучения, производили облучение опухоли. После окончания сеанса облучения и проявлялась локальным покалыванием и зудом в зоне лазерного воздействия, требующими введения анальгетиков. После сеанса ФДТ на поверхности облученной опухоли появлялись участки темного цвета, которые сливались, приобретали фиолетовый или черный цвет, что расценивалось нами как геморрагический некроз. В дальнейшем в облученной зоне опухоли развивался рубцовая ткань (Рисунки 6.1.8-10.).

Заключение. Новообразования кожи являются частым поводом для обращения пациентов на консультацию к дерматологу, косметологу, онкологу. Опухоли придатков кожи встречаются более редко, их клинические проявления мало знакомы врачам, чаще остаются недиагностированными или определяются неверно как кератома, папиллома, дермальный невус, фиброма и др. Необходимо заподозрить злокачественное новообразование придатков кожи, если опухоль неоднородна по цвету, имеет неровные инфильтрированные края, плотную консистенцию, изъязвлена. Врачам необходимо помнить клинические особенности новообразований придатков желез, часть из которых имеют характерные места локализации и клиническую картину, а для некоторых, в т. ч. злокачественных новообразований придатков кожи, основой диагностики является гистологическое исследование.

Выводы. Высокая эффективность, органосохраняющий и щадящий характер лечения, отсутствие местных и общих осложнений, хорошая переносимость и возможность проведения процедуры в амбулаторных условиях позволяют рекомендовать фотодинамическую терапию к широкому применению в лечении цилиндромы кожи.

Использованная литература.

1. Gerretsen AL, van der Putte SC, Deenstra W, et al. Cutaneous cylindroma with malignant transformation. *Cancer* 1993; 72: 1618–1623.
2. Ahued S. Cylindroma of the epiglottis. *AMA Arch Otolaryngol* 1956; 63: 366–371.
3. Kuklani RM, Glavin FL, Bhattacharyya I. Malignant cylindroma of the scalp arising in a setting of multiple cylindromatosis: a case report. *Head Neck Pathol* 2009; 3: 315–319.
4. Layegh P, Sharifi-Sistani N, Abadian M, et al. Brooke-Spiegler syndrome. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008; 74: 632–634.
5. Van Balkom ID, Hennekam RC. Dermal eccrine cylindromatosis. *J Med Genet* 1994; 31: 321–324.
6. De Francesco V, Frattasio A, Pillon B, et al. Carcinosarcoma arising in a patient with multiple cylindromas. *Am J Dermatopathol* 2005; 27:21–26.
7. Liavaag PG, Bang G. Dermal type cylindroma of the parotid gland with malignant transformation. *J Laryngol Otol* 1985; 99: 1049–1053.
8. Zhang XJ, Liang YH, He PP, et al. Identification of the cylindromatosis tumor-suppressor gene responsible for multiple familial trichoepithelioma. *J Invest Dermatol* 2004; 122: 658–664.
9. Lee DA, Grossman ME, Schneiderman P, et al. Genetics of skin appendage neoplasms and related syndromes. *J Med Genet* 2005; 42: 811–819.
10. Kazakov D.V., McKee P.H., Michal M., Kacerovska D. *Cutaneous Adnexal Tumors*, 1st ed. Lippincott Williams and Wilkins Health, Philadelphia; 2012.
11. Tse J.Y., Hoang M.P. A review and update of skin appendage neoplasms and associated genetic syndromes. *Expert Review of Dermatology*. 2012;7:3.
12. Guardoli D., Argenziano G., Ponti G. et al. A novel CYLD germline mutation in Brooke-Spiegler syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2015;29:457-462.
13. Vanecek T., Halbhuber Z., Kacerovska D. et al. Large germline deletions of the CYLD gene in patients with Brooke-Spiegler syndrome and multiple familial trichoepithelioma. *Am J Dermatopathol*. 2014;36:868-874.
14. Zarbo R.J., Ricci A.Jr, Kowalczyk P.D. et al. Intranasal dermal analogue tumor (membranous basal cell adenoma). Ultrastructure and immunohistochemistry. *Arch Otolaryngol*. 1985;111:333-337.
15. Aguilera C.A., de la Varga Martínez R. Heterozygous Cylindromatosis Gene Mutation c. 1628_1629delCT in a Family with Brooke-Spiegler Syndrome. *Indian J Dermatol*. 2016;61(5):580.
16. Апатенко А. К. Эпителиальные опухоли и пороки развития кожи. М. 1973. – 240 с.
17. Патологоанатомическая диагностика опухолей человека (Руководство для врачей) в двух томах. Том 2. Под редакцией акад. Н. А. Краевского, А. В. Смольяникова, Д. С. Саркисова. Издание четвертое, дополненное и переработанное. М. 1993. – С. 537; 664–669.
18. Солнцев А. М., Колесов В. С. Доброкачественные опухоли лица, челюстей и органов полости рта. Киев, 1985.
19. Strobel H., Z. *Laryng. Rhinol.*, 1966, Bd 45, S. 33.
20. Бобров В. М., С. Ю. Трифонов Множественная цилиндрома кожи обеих ушных раковин и наружных слуховых проходов // *Вестн. оторинолар.* – 2005. – №6. – С. 64–66.

Результаты фотодинамической терапии множественной цилиндromы кожи волосистой части головы и ушной раковины опубликованы в специализированном медицинском журнале, получено авторское право

1. Shanazarov N, Benberin V, Zinchenko S, Nalgieva F, Muratov N, Isahanova B, Tashpulatov T. Possibilities of Photodynamic Therapy in the Treatment of Multiple Cylindroma of the Scalp: The Clinical Case Study. *Electron J Gen Med*. 2022;19(1): <https://doi.org/10.29333/ejgm/11580>
2. Шаназаров Н.А., Тулеутаев М.Е., Налгиева Ф.Х., Гюлов Х.Я., Зинченко С.В., Ташпулатов Т.Б. «Фотодинамическая терапия множественной цилиндromы: клиническое наблюдение» (авторское право). *Нур-Султан, Казахстан*, № 18454 от «7» июня 2021 года



6.2. Фотодинамическая терапия базальноклеточного рака кожи

Актуальность проблемы. Базальноклеточный рак (БКР), или базалиома является медленно растущей, местноинвазивной злокачественной опухолью эпидермиса или волосяных фолликулов, с инфильтрацией подлежащих тканей. Примерно в 80% случаев первичный очаг локализуется на голове и шее.

БКР является самой распространенной опухолью кожи в Европе, США и Австралии. По мировым оценкам, ежегодно диагностируется 2-3 млн новых случаев немеланомных злокачественных новообразований кожи. При этом на долю БКК приходится 75-80% случаев рака кожи.

Базальноклеточный рак (БКР) составляет более 50%, от всех злокачественных новообразований кожи, и относится к злокачественным эпителиальным опухолям с местно-деструктивным ростом и отсутствием метастазирования. Женщины и мужчины подвержены риску развития БКР кожи практически одинаково, наибольшая частота заболеваемости по данным статистики определяется у лиц старше 50 лет.

В Республике Казахстан число больных с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественное новообразование кожи составило 3360 (19,7 на 100 тыс. населения). В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения Республики Казахстан рак кожи занимает 3-е место (10,1%), а среди женского населения – 2-е место (12,1%).

Всего в РК под наблюдением у онкологов с диагнозом злокачественное новообразование кожи находится 21200 пациентов.

БКР является медленно растущей злокачественной опухолью с удовлетворительными результатами хирургических методов лечения, однако существует категория пациентов с неоперабельной местно-распространенной и метастатической БКК, которым невозможно выполнить хирургическое иссечение, при этом опухоль может формировать неблагоприятный с эстетической точки зрения внешний вид, за счет местнодеструктивного роста и локализации в области лица и шеи.

В терапии БКРК, используется широкий спектр различных видов и методов противоопухолевого лечения, включающие: хирургическое иссечение, кюретаж и электрокоагуляция, криодеструкция, лазерохирургия, лучевая терапия, лекарственная терапия (цитостатиками, иммунотропными препаратами и др.) и их комбинации. Классическим методом лечения является хирургическое удаление и лучевая терапия.

Показателями эффективности проводимой терапии, наряду с радикализмом удаления опухоли являются: достижение функционального, косметического результата и снижение индекса осложнений.

В настоящее время, методом лечения наиболее соответствующим требованиям лечебной и функциональной эффективности, является фотодинамическая терапия (ФДТ).

ФДТ – это метод локальной активации селективно накопившегося в опухоли фотосенсибилизатора, видимым красным светом, который в присутствии содержащегося в тканях кислорода приводит к развитию фотохимической реакции, приводящей к разрушению опухолевых клеток. Показаниями для проведения ФДТ при базальноклеточном раке кожи служат: наличие опухоли в «неудобных» для традиционного метода лечения местах (лицо), высокий риск осложнений на фоне терапии у пожилых и соматически ослабленных пациентов, отказ от других методов лечения, а также в виде паллиативной помощи.

Эффективность применения ФДТ в лечении злокачествен-

ных новообразований кожи была подтверждена в исследованиях Т.Догерти и коллег в 1970-х годах, с использованием производных порфирина, 5-аминолевулиновой кислоты и светового воздействия на волнах видимого диапазона. На 1 сентября 2017 года, в PubMed были опубликованы результаты 15 рандомизированных исследований, включивших более 2300 больных с более 3500 случаев БКРК. Авторами сделан вывод об эффективности и безопасности ФДТ с низким риском осложнений. В исследовании, проводившемся в МРНЦ им. А.Ф. Цыба и МОНКИ им. М.Ф. Владимирского, были продемонстрированы непосредственные и отдаленные результаты лечения методом фотодинамической терапии с фотосенсибилизатором «фотолон», 130 пациентов со 156 очагами базальноклеточного рака кожи I стадии (T1N0M0). Частота полных регрессий опухолей у пациентов с первичной формой составила 90,9%; с рецидивирующей – 88,9%. В сроки наблюдения от 3 до 76 мес., локальный рецидив опухоли был выявлен у 6,9% пациентов. У пациентов, которые соблюдали световой режим в течение 2-3 суток после введения фотолона, избегая воздействия прямого солнечного света, не отмечено проявлений фототоксичности. У 10 пациентов при несоблюдении светового режима развивались легкая гиперемия, зуд и жжение подвергшихся воздействию солнечным светом участков кожи, самостоятельно проходящие в течение нескольких часов.

Цель исследования: изучить клиническую эффективность использования ФДТ, как метода лечения пациентов с первичным и рецидивирующим базальноклеточным раком кожи.

Материалы и методы. За период с 2016 г. по 2023 г., в условиях «Центра ФДТ» БМЦ УДП РК г. Астана, проведено лечение более 1000 пациентов, из них 134 с базальноклеточным раком кожи. Средний возраст пациентов на момент лечения составил 63,5 (33-93) лет. Пациентов мужчин – 57, женщин – 77. В качестве фотосенсибилизатора использовался препарат «Фотолон», в дозировке 1,5 мг/кг. Световое воздействие проводилось на лазерных аппаратах «Лакта-Милон» и «Латус-Фа-

ра». Локализация опухолевых процессов: волосистая часть головы – у 32% пациентов, кожа лица – 52%, околоушная область – 16%. Проведено 156 курсов ФДТ (122 пациента по 1 сеансу ФДТ, 8 пациента по 2 сеанса, 4 пациентам – 3 и более сеансов). Проведение повторных курсов обусловлено обширными размерами опухолевого процесса при обращении, недостаточного эффекта от лечения.

Клинические примеры.

1. Пациент Р. 87 лет. Обратился с жалобами на образование кожи крыла уха слева. Образование отмечает в течение 2 лет. Поданным биопсии: базальноклеточный рак кожи. Установлен диагноз: Базальноклеточный с-г кожи крыла уха T1N0M0. I стадия. (Рисунок 6.2.1.)

Проведен курс ФДТ с использованием фотосенсибилизатора «фотолон» в дозировке 1,2 мг/кг, с последующим проведением лазерного облучения пораженного участка с интенсивностью 0,4 Вт, длина волны 662 нм, экспозиция 3 мин. Контрольный осмотр через 1 мес. (Рисунок 6.2.2.)



Рис. 6.2.1.
Фото до ФДТ



Рис. 6.2.2.
Через 1 мес. после ФДТ



Рис. 6.2.3. Состояние до ФДТ



Рис. 6.2.4. Состояние после 1 курса ФДТ



Рис. 6.2.5. Через 3 мес после 3 курса ФДТ

2. Пациент А. 57 года. Базальноклеточный с-г кожи околоушной области справа $T_2N_0M_0$ II стадия. Состояние после рентгентерапии (СОД 66Гр) в 2021г.. Рецидив. (Рисунок 6.2.3 - 4). Проведены 3 курса ФДТ с использованием фотосенсибилизатора «фотолон» в дозировке 1,2 мг/кг, с последующим проведением лазерного облучения пораженного участка с интенсивностью 0,4 Вт, длина волны 662нм, экспозиция от 3 до 10 мин. Контрольный осмотр через 3 мес. (Рисунок 6.2.5).

3. Пациент З. 41 год. В 2018г обнаружил образование на коже подошвенной поверхности правой стопы. В течение года обращался к врачам, получал консервативное лечение – без эффекта. В начале 2021г. проведено оперативное удаление образования кожи. Диагноз верифицирован. Гистологическое заключение – плоскоклеточный с-г. В ноябре отмечен рецидив. Проведена ДЛТ СОД 45 Гр (Рисунок 7,8). Продолженный рост. Самостоятельно обратился центр ФДТ БМЦ УДП РК. Проведены 4 курса ФДТ с использованием фотосенсибилизатора «фотолон» в дозировке 1,2 мг/кг, с последующим проведением лазерного облучения аппаратом «Латус Фара» выходной мощностью 60Вт в течение 30 мин. Контрольный осмотры через 1, 3, 6, 12 мес. после окончания лечения (Рисунок 6.2.6-9).



Рис. 6.2.6. Состояние перед ФДТ



Рис. 6.2.8 Состояние после 3 курса ФДТ



Рис. 6.2.7. Состояние через 3 дня после ФДТ



Рис. 6.2.9. Состояние через 12 мес после окончания лечения



Рис. 6.2.10. Состояние до ФДТ



Рис. 6.2.11. Состояние через 9 мес после ФДТ

Пациент А. 69 лет. Впервые обнаружил образование на коже височной области слева около двух лет назад. Обратился к врачам. Выполнено оперативное удаление. Гистологически – базально-клеточный рак. В последнее время отметил появление новых образований на коже лица – на коже спинки и боковой поверхности носа, скуловой области слева. Обратился к врачам, выполнен соскоб, цитологически - БКР. Направлен в ЦФДТ БМЦ УДП РК. Локальный статус (Рисунок 6.2.10). на коже спинки и боковой поверхности носа, скуловой области определяются образования, несколько возвышающиеся над уровнем кожи слева размером от 0,3X0,4 до 0,5X0,7см. Внутривенно введено 100 мг Фотолона на 200,0 физиологического раствора в течение 30 мин. Реакции нет. Через 3 часа после внутривенной фотомодификации крови часа измененный участок кожи лица подвергнут лазерной обработке аппаратом «Латус Фара» с мощностью 200мВт в течение 50 минут. Процедуру перенес удовлетворительно.

При контрольном осмотре через 9 мес данных за рецидив не выявлено (Рисунок 6.2.11)

Результаты и их обсуждение: Представленные результаты свидетельствуют, что фотодинамическая терапия – это эффективный органосохраняющий метод лечения злокачественных новообразований кожи и слизистых, особенно при «не удобных» локализациях новообразований, и в тех случаях, когда возможности традиционных методов лечения исчерпаны или ограничены. Установлено, что полная резорбция опухоли может быть достигнута при однократном или поэтапном воздействии без развития побочных эффектов с максимальным сохранением жизнеспособности окружающих здоровых тканей.

Выводы: ФДТ при первичных и рецидивирующих базально-клеточном раке кожи, является одним из возможных методов терапии, что позволяет достичь хороших косметических и лечебных результатов.

Использованная литература.

1. Дерматоонкология. Под ред. Г.А. Галил-Оглы, В.А. Молочкова, Ю.В. Сергеева. – М., 2005 – С. 332-368.
2. Айвазов А.Г. Совершенствование методов диагностики и лечения базальноклеточного рака кожи / Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Тверь, 2002. – 19 с.
3. Ежова М. Н. // Рос. журн. кож. и вен. болезней. – 1998. – № 2. – С. 8-12.
4. Молочков В.А., Снарская Е.С., Лезвинская Е.М. и др. // Энциклопедия клинической онкологии: Руководство для практикующих врачей / Под ред. М.А. Давыдова и др. – М., 2004. – С. 347-350.
5. Шенталь В. В., Пустынский И. Н., Малаев С. Г. // Мед. помощь. – 2000. – № 4. – С. 6-10.
6. Nguyen T.H., Ho D.Q. // Curr. Treat, Options Oncol, – 2002. – № 3 (3). – P.193-203.
7. Stockfleth E., Sterry W. // Recent Results Cancer Res. – 2002. – №. 160 – P. 259-268.

8. Каплан М.А., Романко Ю.С. Лазерная фотодинамическая терапия (обзор, состояние проблемы и перспективы) // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2004. № 1. С. 43-48.
9. Романко Ю.С., Корнев С.В., Попучиев В.В., Вайсбейн И.З., Сухова Т.Е. Основы фотодинамической терапии. Калининград, 2010. 136 с.
10. Писклакова Т.П., Ильин И.И. К вопросу об эффективности лечения базалиомы кожи // Вест. дерматол. – 1990. – № 6. – С. 66-67.
11. Nayak C.S. Photodynamic therapy in dermatology // Indian. J. Dermatol. Venereol. Leprol. – 2005. – V. 71.–P. 155-160.
12. Дерматоонкология / Под ред. Г.А. Галил-Оглы, В.А. Молочкова, Ю.В. Сергеева. – М., 2005. – С. 332-368.
13. Chakrabarty A., Geisse J.K. Medical Therapies for Non-Melanoma Skin Cancer // Clinics in Dermatol. – 2004. – V. 22. – P. 183-188.
14. Dougherty TJ, Kaufman JE, Goldfarb A et al. Photoradiation therapy for the treatment of malignant tumors. Cancer Res 1978; 38:2628–35.
15. Nelson J.S., Liaw L.H., Orenstein A. Mechanism of tumor destruction following photodynamic therapy with hematoporphyrin derivative, chlorin and phthalocyanine // J. Nat. Cancer Inst. – 1988. – Vol.80. – P.1599-1605.
16. Kennedy JC, Pottier RH. Endogenous protoporphyrin IX, a clinically useful photosensitizer for photodynamic therapy. J Photochem Photobiol B 1992; 14:275–92.
17. Thunshelle C, Yin R, Chen Q, Hamblin MR. Current advances in 5-aminolevulinic acid mediated photodynamic therapy. Curr Dermatol Rep 2016; 5:179–90.
18. Collier NJ, Haylett AK, Wong TH et al. Conventional and combination topical photodynamic therapy for basal cell carcinoma: systematic review and meta-analysis. Br J Dermatol 2018; 179:1277–96.
19. Церковский Д.А., Мазуренко А.Н., Петровская Н.А., Артемьева Т.П. Фотодинамическая терапия базальноклеточного рака кожи с фотосенсибилизатором фотолон // Biomedical Photonics. – 2017. – Т. 6, № 1. – С. 12-19.

Результаты фотодинамической терапии злокачественных новообразований кожи опубликованы в специализированных медицинских журналах, получены авторские права

20. Шаназаров Н.А., Ташпулатов Т.Б., Сейдалин Н.К. Лечение местно-распространенного и рецидивирующего базальноклеточного рака кожи с использованием фотодинамической терапии // Вестник Южно-Казахстанской медицинской академии. 2019. №1. С. 35-40.
21. Рахимжанова Р. И., Шаназаров Н.А., Туржанова Д. Е., Сейдалин Н.К., Алгазина Т. О., Ташбуатов Т. Б., Ахметзакиров Р. Р. Возможности фотодинамической терапии в лечении папилломатоза кожи // Астана медициналық журналы №2(100), 2019. – с. 722-725
22. 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.
23. Шаназаров Н.А., Рахимжанова Р.И., Шаназаров Н.А., Гюлов Х. Я., Зинченко С.В., Сейдалин Н.К., Туржанова Д.Е., Ахметзакиров Р.Р., Ташпулатов Т.Б. применение фотодинамической терапии при лечении местно-распространенного и рецидивирующего базальноклеточного рака кожи // материалы VIII Евразийского радиологического форума. 27-29 июня 2019, г. Нур-Султан, Казахстан. – С.337-342
24. Бенберин В.В., Шаназаров Н.А., Ташпулатов Т.Б., Сейдалин Н.К., Туржанова Д.Е. Лечение базальноклеточного рака кожи методом фотодинамической терапии // материалы VII съезда онкологов и радиологов Казахстана с международным участием. 17-18 ноября 2019г., г. Нур-Султан. – С. 62-63
25. Ташпулатов Т.Б., Шаназаров Н.А., Туржанова Д.Е. Применение фотодинамической терапии в лечении базальноклеточного рака кожи в Республике Казахстан // Тезисы. VI международный онкологический форум «Белые ночи 2020». – с. 180

26. Шаназаров Н.А., Ташпулатов Т.Б., Туржанова Д.Е. Фотодинамическая терапия в лечении базальноклеточного рака кожи в Казахстане // Материалы III международного Форума онкологии и радиологии, Москва, 21-25 сентября 2020г. -с.-354-355.
27. 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
28. 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.
29. Шаназаров Н.А., Бенберин В.В., Рахимжанова Р.И., Ташпулатов Т.Б., Сейдалин Н.К., Туржанова Д.Е., Авдеев А.В. Применение фотодинамической терапии при лечении местно-распространенного и рецидивирующего базальноклеточного рака кожи (авторское право). Нур-Султан, № 6644 от «22» ноября 2019 года
30. Шаназаров Н.А. «Фотодинамическая терапия в лечении папилломатоза кожи» (авторское право). Нур-Султан, Казахстан, № 17134 от «30» апреля 2021 года



6.3. Фотодинамическая терапия кожных метастазов рака молочной железы.

Рак молочной железы, поражающий ежегодно около 1,2 млн женщин в мире, свыше 52 тыс. в Российской Федерации и более 4 тыс. в Казахстане, привлекает пристальное внимание специалистов в связи с нарастающей заболеваемостью и высоким уровнем смертности пациенток. Так, по данным официальной статистики в РФ уровень заболеваемости злокачественными образованиями данной локализации за период 2008–2017 гг. увеличился с 67,95 до 89,60 на 100 тыс. населения, т.е. прирост составил 33,8%. В Республике Казахстан только за период 2012–2017 гг. заболеваемость РМЖ возросла с 21,3 до 24,5 на 100 тыс. населения. Более того, согласно прогнозам специалистов Международного агентства по изучению рака, в течение следующих двух десятилетий количество пациенток с диагнозом рак молочной железы возрастет практически в 2 раза. Основным методом лечения РМЖ до настоящего времени остается оперативное вмешательство: в соответствии с современной концепцией развития хирургии, объем операций на молочной железе все чаще сокращается до органосохраняющего лечения, включая ограниченное удаление клинически негативных подмышечных лимфатических узлов. Кроме того, увеличение выживаемости и снижение смертности от злокачественных новообразований молочной железы связывается с адекватным использованием системных видов терапии. Однако удельный вес пациенток с РМЖ III–IV стадий по-прежнему высок, по некоторым данным их доля достигает 45%. При этом в 20% наблюдений у пациенток отмечается развитие

внутрикожных метастазов, образующихся, преимущественно, после хирургического лечения. При лечении метастатического РМЖ, как правило, используют системную терапию (химио-, гормонотерапию) в сочетании с лучевой терапией и иссечением метастатического очага. Однако следует отметить, что хирургическое лечение в данном случае возможно не всегда в связи с множественным характером поражения и большой распространённостью процесса. Кроме того, соматическое состояние пациенток после комбинированного лечения часто не дает возможности провести оперативное вмешательство в оптимальном объёме. В свою очередь, возможности лучевого лечения метастазов РМЖ нередко ограничены множественным характером метастазирования. Эффективность же терапии при метастазах РМЖ в кожу с применением стандартных схем не превышает 22–27%, при этом срок ремиссии, как правило, составляет лишь 2–3 мес. Продление сроков ремиссии требует проведения многокурсовой полихимиотерапии. При этом следует отметить иммуносупрессивное действие лучевой терапии и химиотерапии, которое усугубляется при проведении повторных курсов. Из других методов лечения кожных метастазов РМЖ можно выделить электрохимиотерапию, локальную химиотерапию (МИЛТЕКС), лазерную деструкцию, брахитерапию, гипертермию, криотерапию и т.д., однако сведения об их эффективности остаются на сегодняшний день далеко не однозначными. Соответственно, неудовлетворённость результатами лечения больных РМЖ с кожными метастазами стимулирует поиск новых методов терапии.

Одним из актуальных направлений современной онкологии является применение для лечения пациенток с внутрикожными метастазами РМЖ фотодинамической терапии (ФДТ), считающейся в настоящее время одним из эффективных методов лечения злокачественных образований. ФДТ представляет собой несистемную терапевтическую процедуру, которая начинает функционировать при условии комбинации трех отдельных компонентов: светоактивируемого фотосенсибилизатора, специфического источника света и молекулярного

кислорода. Этот метод основан на том, что опухолевые клетки способны избирательно накапливать определенные фотосенсибилизаторы в большей степени по сравнению со здоровыми тканями. В дальнейшем, при облучении светом, спектр которого соответствует спектральному составу поглощения фотосенсибилизатора, в клетках опухоли осуществляется фотохимическая реакция. В итоге образуются субстанции с цитотоксической активностью, действие которых приводит к некрозу опухоли. Метод ФДТ может применяться как самостоятельно, так и в комбинации с хирургическим и лучевым лечением, а также с паллиативными целями [16]. Преимуществами ФДТ является высокая избирательность поражения клеток опухолей, отсутствие серьезных побочных эффектов, возможность проведения повторных курсов лечения, и комбинация в одной процедуре диагностических и лечебных опций.

Дополнительное преимущество ФДТ заключается в ее относительной безболезненности и возможности проведения повторных курсов.

Однако метод ФДТ не лишен и определенных недостатков, среди которых можно отметить:

- ограниченную глубину проникновения светового воздействия в опухоль (от 2 до 15 мм в зависимости от применяемой длины волны по одним данным и от 4 до 8 мм – по другим). Глубина проникновения определяется выбранным для проведения терапии фотосенсибилизатором;
- зависимость эффективности лечения от степени оксигенации и кровоснабжения опухоли;
- отсутствие морфологического контроля после проведенного лечения;
- высокую стоимость некоторых фотосенсибилизаторов.

Общими показаниями к ФДТ для воздействия по радикальной программе являются опухоли, способные избирательно накапливать фотосенсибилизатор и доступные для воздействия лазерного излучения, с невыраженным экзофитным и/или инфильтративным компонентом, который не превы-

шает глубины проникновения излучения в ткань. В тех случаях, когда опухоль не отвечает перечисленным критериям, возможно проведение паллиативной ФДТ, либо применение ФДТ в сочетании с другими методами воздействия.

К абсолютным противопоказаниям для процедуры относят дыхательную и сердечно-сосудистую недостаточность, заболевания печени и почек в декомпенсированной стадии, кахексию, непереносимость препарата. Среди относительных противопоказаний можно выделить заболевания аллергической природы.

Проведение ФДТ состоит из введения фотосенсибилизатора (ФС) путем, оптимальным для его накопления в опухоли, и его активации под влиянием лазерного излучения с определенной длиной волны. Поэтому выбор ФС оказывает существенное влияние на эффективность ФДТ злокачественных опухолей различной локализации и параметры облучения, поскольку глубина терапевтического воздействия на новообразование определяется спектральным диапазоном ФС. Так, максимальная глубина воздействия обеспечивается сенсибилизаторами с длиной волны спектрального максимума, превышающей 770 нм. Соответственно, флуоресцентные свойства сенсибилизатора играют важную роль в разработке тактики лечения, оценке биораспределения препарата и мониторинге результатов.

Анализ литературных данных позволяет прийти к выводу, что применение ФС разных классов существенно влияет на эффективность ФДТ новообразований. Так, наилучших результатов в отношении внутрикожных метастазов рака молочной железы удалось получить при использовании тетраметагидроксифенил-хлорина (фоскан, $\lambda=652$ нм), сульфированного фталоцианина алюминия (фотосенс, $\lambda=670$ нм), тринатриевой соли хлорина е6 (фотолон, $\lambda=661\text{Г}5$ нм).

По мнению некоторых авторов, показаниями к применению ФДТ при раке молочной железы являются:

- рак Педжета T1–2N0M0;
- рецидив рака молочной железы на грудной стенке после

хирургического лечения;

- внутрикожные метастазы после хирургического, комбинированного и комплексного лечения;
- первичный рак молочной железы T1–2N0M0 (узловая форма) при категорическом отказе пациентки от хирургического лечения и наличии тяжелых сопутствующих заболеваний.

Что касается эффективности ФДТ у больных раком молочной железы, то Е.В. Горанская и М.А. Каплан в своем исследовании продемонстрировали, что ФДТ кожных метастазов при раке молочной железы с применением фотосенсибилизатора хлоринового ряда (фотолон) позволяет достигнуть лечебного эффекта в 85% случаев. При этом полный регресс отмечен в 46% и частичный – в 39%. На основании этих данных авторы пришли к выводу, что фотодинамическую терапию можно отнести к методам, позволяющим при наименьшем количестве побочных эффектов достичь хорошего результата, что позволяет рекомендовать ФДТ к применению в лечебно-профилактических учреждениях. В другом исследовании при лечении внутрикожных метастазов рака молочной железы ФДТ продемонстрировала более высокую клиническую эффективность: лечебный эффект был достигнут в 97% случаев. При этом авторы отмечают высокую селективность метода в отношении поражения опухолевой ткани, а также отсутствие тяжелых местных и системных осложнений и возможность повторения лечебной процедуры. Кроме того, исследователи указывают на применение ФДТ с паллиативной целью, что позволит уменьшать объем опухоли, улучшать качество жизни пациенток с РМЖ и его метастазами в кожу. В работе М.А. Каплана с соавт. оценивается эффективность ФДТ по поводу метастазов рака молочной железы в кожу с использованием фотолона. По результатам лечения 46 больных, у 54,3% из которых были выявлены только внутрикожные метастазы, а у остальных имелись и органые метастазы (лимфатические узлы, кости, печень, лёгочная ткань, вторая молочная железа), полная регрессия была отмечена в 33,6% случаев, частичная регрессия – в 39,4%, стабилизация –

в 22,6% и прогрессирование – лишь в 4,4%. Объективный ответ получен в 73,0% случаев, лечебный – в 95,6%. В исследовании С.В. Евстифеева с соавт. по оценке эффективности ФДТ при внутрикожных метастазах рака молочной железы были получены совершенно иные результаты: полный эффект был достигнут лишь у 22,7% пациенток, частичный – у 27,3%, стабилизация процесса была зафиксирована в 31,8% случаев, а частота прогрессирования заболевания, характеризующегося появлением новых метастатических очагов, достигала 18,2%. Следует отметить, что в данном исследовании применялся синтетический отечественный порфириновый фотосенсибилизатор второго поколения фотосенс. Возможно, применение фотосенса в качестве фотосенсибилизатора в данном исследовании отрицательно сказалось на эффективности ФДТ по сравнению с исследованием, о котором говорилось выше.

Зарубежные исследователи ведут непрерывный поиск новых фотосенсибилизаторов, которые сочетали бы в себе высокую эффективность и безопасность в лечении как рака молочной железы, так и его метастазов. В этой связи представляют интерес результаты, полученные X.Wang с соавт. Исследователи оценили влияние ФДТ с синопорфирином натрия на пролиферацию и метастазирование опухолевых клеток в высоко метастатической клеточной линии 4T1 и модели ксенотрансплантата мыши. В результате было установлено, что выбранная тактика лечения значительно увеличила продолжительность жизни мышей больных РМЖ, а также ингибировала рост как самой опухоли, так и ее метастазов, что согласуется с результатами опытов *in vitro*. Кроме того, авторы отметили, что ФДТ с данным препаратом была эффективнее терапии, проводимой с уже зарегистрированным ФС фотофрин. Предварительные токсикологические результаты свидетельствуют о том, что синопорфирин натрия является относительно безопасным препаратом. Эти данные можно расценить как свидетельство перспективности применения этого фотосенсибилизатора, который, однако, требует дальнейшего изучения. В свою очередь, S.Anand с соавт. с целью повышения эффективности ФДТ при

раке молочной железы предложили использовать неоадьювант (5-фторурацил) до проведения ФДТ с эфиром аминолевулиновой кислоты. Этот подход действительно повышал эффективность ФДТ, однако при этом было отмечено серьезное токсическое влияние 5-фторурацила. С целью его снижения исследователи предложили применять нетоксичный предшественник 5-фторурацила капецитабин в режиме комбинированной ФДТ. В результате было продемонстрировано существенное возрастание дифференцировки опухолевых клеток у животной модели, а также их гибель, превышающая уровень в контрольной группе в 5 раз. Как следствие, авторы отметили прекращение роста опухоли, а также метастатических очагов.

Немало работ посвящено зарубежными специалистами с оценке клинической эффективности ФДТ у пациенток с кожными метастазами рака молочной железы. Так, P. Wyss с соавт. приводит результаты применения двух различных протоколов ФДТ в лечении кожных метастазов. Первый протокол включал введение ФС мета-тетра(гидроксифенил)хлорина в дозе 0,10 мг/кг с последующим облучением в дозе 5 Дж/см², тогда как во втором протоколе доза ФС составляла 0,15 мг/кг, а облучения – 10 Дж/см². В результате у всех пациенток был отмечен полный клинический эффект, причем вне зависимости от дозы ФС или облучения. Авторы отмечают, что скорость заживления преимущественно зависела от облучаемой площади участка. Авторы обширного обзора литературы, посвященного проблеме применения ФДТ для лечения рака молочной железы приводят многочисленные доказательства его клинической эффективности, причем при использовании различных ФС, а также комбинированных подходов (комбинация ФДТ и иммунной терапии). Однако, подчеркивается, что необходимо продолжение исследований, поскольку накопленный к настоящему времени опыт пока невелик.

Ряд авторов приводит данные о применении матричного излучателя на полупроводниковых диодах с изменяемой геометрией излучающей поверхности.

Его преимущества заключаются в:

- возможности одновременного воздействия на большие поля метастатического поражения кожных покровов грудной стенки;
- уменьшении продолжительности при одновременном увеличении комфортности сеанса;
- снижении частоты развития тяжелых некротических фототоксических реакций облученных тканей из-за невысокой плотности мощности световой энергии;
- возможности оперативного повторения сеанса ФДТ при наличии клинических показаний в амбулаторных условиях;
- точной дозиметрии;
- незначительной расходимости излучения сверх ярких диодов, поскольку излучающая поверхность аппарата конгруэнтно вплотную прилежит к облучаемой поверхности грудной стенки;
- оптимальном формировании полей облучения с использованием метода флуоресценции фотосенсибилизатора;
- возможность контролировать местный процесс без проведения системного лечения, что значительно улучшает качество жизни больных.

В исследовании М.Л. Гельфонда с соавт. на материале 8 пациенток с местнораспространенным раком молочной железы III и более стадии было установлено, что в трех случаях ФДТ с использованием матричного излучателя привела к полному регрессу метастатических образований в коже. У 4 больных достигнут частичный регресс, что потребовало проведения повторных сеансов, и у 1 женщины на месте пораженных участков тканей грудной стенки сформировались обширные поля некроза, после чего она выбыла из-под наблюдения. Медиана безрецидивной выживаемости составила 14 мес. По мнению авторов, этот опыт свидетельствует о преимуществах данной методики перед облучением каждого метастаза в коже с помощью световода с фокусирующей насадкой. Данная техноло-

гия позволяет одновременно облучить сравнительно большие участки пораженных тканей и подвести за единицу времени запланированную дозу световой энергии при достаточной для возбуждения фотохимической реакции плотности мощности. С одной стороны, это позволяет существенно сократить общее время облучения, а с другой – создать более комфортные условия для больных без снижения эффективности метода. Тем не менее, недостаточная удовлетворенность эффективностью существующих протоколов проведения ФДТ кожных метастазов у пациенток с РМЖ обуславливает поиск новых подходов к проведению процедуры. Также дальнейшее развитие метода будет связано с синтезом новых фотосенсибилизаторов, характеризующихся более избирательным накоплением в опухоли, большей активностью к индукции синглетного кислорода, возбуждением на большей длине волны. Важное значение придается разработке и внедрению методов раннего контроля эффективности процедуры и выявлению предикторов ответа на фотодинамическую терапию с целью индивидуализации параметров воздействия. Перспективным направлением является и повышение избирательности накопления ФС в клетках опухоли ткани с целью минимизации воздействия на здоровые ткани. Кроме того, это позволяет реализовать принципы теронотики: комбинации в одной процедуре диагностических и лечебных опций. Однако следует отметить, что в настоящее время не для каждой формы рака известен специфический антиген, а попытки его верификации сопряжены с большими сложностями. Тем не менее, этот метод представляется весьма перспективным, хотя и требует значительных усилий по доработке перед внедрением в широкую клиническую практику.

Таким образом, РМЖ представляет собой одну из наиболее актуальных проблем современной онкологии. Во многом это обусловлено большим количеством пациенток с поздними стадиями опухолевого процесса и затруднениями в лечении метастазов. Действительно, применяемые в настоящее время хирургический, лучевой и медикаментозный методы эф-

фективны далеко не всегда. В этой связи весьма перспективным представляется метод фотодинамической терапии, который хорошо зарекомендовал себя в лечении злокачественных опухолей различных локализаций.

Клинический пример

1. Пациентка К., 69 лет, в октябре 2015 г. установлен диагноз рак левой молочной железы. T2N3M0. IIIС стадия. Состояние после комплексного лечения (3 курса НАПХТ + радикальная мастэктомия + дистанционная лучевая терапия СОД 30Гр + 4 курса АПХТ). В октябре 2018 г. установлено прогрессирование процесса. После верификации диагноза назначена паллиативная гормоно- и таргетная терапия. На фоне проводимого лечения до ноября 2019, отмечается прогрессирование процесса: продолженный рост кожных метастазов, появление метастатических очагов в легких. Учитывая неэффективность проводимой терапии, ухудшения общего состояния, тяжести сопутствующей патологии пациентке прекращено проведение противоопухолевой терапии. В марте 2020 года пациентка обратилась в центр фотодинамической терапии при БМЦ УДП РК. Локальный статус: по передней стенке грудной клетки и брюшной полости определяются множественные с кровоточащей поверхностью, плотной консистенции, неподвижные, умеренно болезненные образования неправильной формы с нечеткими границами, выступающими над уровнем кожи от 0,5 до 2,5см. Площадь поражений составляет 1400 см² (Рисунок 6.3.1.). Учитывая объёмные метастатические поражения кожи рекомендовано паллиативная многокурсовая ФДТ. Для сеанса ФДТ был использован фотосенсибилизатор фотолон. Перед сеансом ФДТ проведена флуоресцентная диагностика (Рисунок 6.3.2.), при которой были обнаружены не визуализируемые очаги поражения кожи, которые составили 173 см². Проведена полипозиционная обработка пораженных участков с помощью аппарата «ЛАТУС-Т-ФАРА, плотность энергии одной позиции облучения составила 150 Дж/см². Плотность мощности лазерного излучения – 200мВт/см². Общее время лазерной экспозиции 100 минут (Рисунок 6.3.3.).



Рис. 6.3.1. Состояние до ФДТ

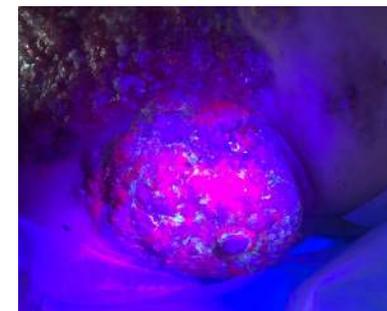


Рис. 6.3.2. Флуоресцентная диагностика



Рис. 6.3.3. Сеанс ФДТ



Рис. 6.3.4. Непосредственно после ФДТ



Рис. 6.3.5. Состояние через 2 недели после ФДТ: некротические струпы в зоне опухоли



Рис. 6.3.6. Состояние через 1,5 месяца после ФДТ.

Через месяц и 1,5 месяца отмечен выраженный эффект в виде уменьшения как площади, так и объема опухолевого поражения кожи (Рисунок 6.3.4-6). В результате лечения получена частичная регрессия опухоли. При осмотре: рубец в области проведения ФДТ бледно-розового цвета, определяется продолженный рост опухоли в виде отдельных участков инфильтрации по переднему краю рубца. Субъективно пациентка отмечает значительное существенное улучшение самочувствия, сна и аппетита улучшение самочувствия.

2. Пациентка Ш., 45 лет, в сентябре 2019 г. самостоятельно обнаружила узел в правой молочной железе. Обратилась врачу, от дообследования для верификации диагноза воздержалась. Занималась самолечением. К июлю 2020 заметила значительный рост образования, обратилась в онкодиспансер. Проведена трепан биопсия.

Гистологическое заключение: инфильтрирующая карцинома. Установлен диагноз рак правой молочной железы. T4N3M1, IV стадия, множественные внутрикожные метастазы и инфильтрация передней грудной стенки, мягких тканей, с метастатическими поражениями левой молочной железы. Проведено лечение 3 курса НАПХТ. С учетом неэффективности, проводимой ХТ пациентка направлена ФДТ.



Рис. 6.3.7. Состояние до ФДТ



Рис. 6.3.8. Флуоресцентная диагностика

В апреле 2021 года пациентка обратилась в центр фотодинамической терапии. Локальный статус: по передней стенке грудной клетки, шейной и брюшной областях определяются множественные кожные метастазы плотной консистенции, неподвижные, неправильной формы с нечеткими границами, сливающимися между собой, выступающими над уровнем кожи от 0,5 до 2,5 см. Площадь поражения составляет 1230 см² (рисунок 6.3.7.). Учитывая объем поражения кожи рекомендована паллиативная многокурсовая ФДТ. Лечение проводилось согласно протоколу.

После введения ФС, через 2,5 часа проведено внутривенное лазерное облучение крови, на аппарате «Лахта-Милон» с выходной мощности 0,2 Вт и время экспозиции 30 минут. При ФД определены не визуализируемые метастазы для уточнения истинного размера поражения (рисунок 6.3.8.). в последующем, после проведения расчета дозы проведена полипозиционная ФДТ аппаратом «ЛАТУС-Т-ФАРА», с 11 полей. Плотность энергии

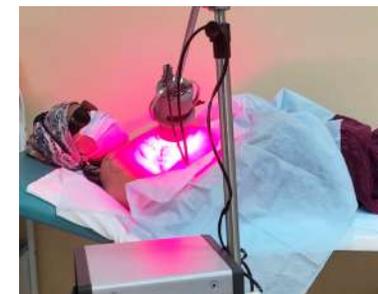


Рис. 6.3.9. Процесс ФДТ



Рис. 6.3.10. Состояние через 2 недели после ФДТ

одного поля облучения составила 150 Дж/см². Плотность мощности лазерного излучения – 200 мВт/см². Общее время лазерной экспозиции 200 минут (рисунок 6.3.9.). При контрольном осмотре через 2 недели после проведения лечения отмечено формирование некротического струпа с образованием фибриновых плёнок (рисунок 6.3.10.).



Рис. 6.3.11. Состояние через 6 месяца после ФДТ

При контрольном осмотре через 1 месяц после проведенного курса ФДТ отмечается существенное уменьшение площади поражения (на 30%). В последующем проведены еще 3 курса ФДТ. При контрольном осмотре через 6 месяцев с момента обращения отмечен полный регресс поздних метастазов (рисунки 6.3.11.)

Таким образом, приведённые клинические примеры свидетельствуют об эффективности ФД и ФДТ для диагностики и лечения кожных метастазов у пациенток с РМЖ.

Использованная литература.

1. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. – 250 с.
2. Горанская Е.В., Каплан М.А. Фотодинамическая терапия метастазов рака молочной железы в кожу // Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). – 2014. – Т. 23, № 3. – С. 34–42.
3. Цыб А.Ф., Каплан М.А., Романко Ю.С. и др. Фотодинамическая терапия. – М.: Медицинское информационное агентство, 2009. – 192 с.
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/sml.201702299.
8. Hu J., Tang Y., Elmenoufy A.H., et al. Nanocomposite-based photodynamic therapy strategies for deep tumor treatment // *Small*. – 2015. – Vol. 11(44). – P. 5860–5887.
9. Gehl J., Matthiessen L.M., Humphreys A. Management of cutaneous metastases by electrochemotherapy // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – Vol. 28. – P. 15.
10. Санарова Е.В., Ланцова А.В., Дмитриева М.В. и др. Фотодинамическая терапия – способ повышения селективности и эффективности лечения опухолей // *Российский биотерапевтический журнал*. – 2014. – Т. 13, № 3. – С. 109–118.
11. Истомин Ю.П., Артемьева Т.П., Церковский Д.А. Клиническое применение фотодинамической терапии в онкологии // *Здравоохранение (Минск)*. – 2016. – № 10. – С. 54–58.
12. Lamberti M.J., Vittar N.B.R., Rivarola V.A. Breast cancer as photodynamic therapy target: Enhanced therapeutic efficiency by overview of tumor complexity // *World J Clin Oncol*. – 2014. – Vol. 5(5). – P. 901–907.
13. Гамаюнов С.В., Шахова Н.М., Денисенко А.Н. и др. Фотодинамическая терапия – преимущества новой методики и особенности организации службы // *Тихоокеанский медицинский журнал*. – 2014. – № 2 (56). – С. 101–104.
14. Поняев А.И., Глухова Я.С., Черных Я.С. Фотосенсибилизаторы для фотодинамической терапии (обзор) // *Известия Санкт-Петербургского государственного технологического института (технического университета)*. – 2017. – № 41 (67). – С. 71–78.
15. Banerjee S.M., MacRobert A.J., Mosse C.A., et al. Photodynamic therapy: Inception to application in breast cancer // *The Breast*. – 2017. – Vol. 31. – P. 105–113.
16. Пак Д.Д., Филоненко Е.В., Сарибекян Э.К. Интраоперационная фотодинамическая терапия больных местнораспространен-

- ным раком молочной железы IIIB и IIIC стадий // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2013. – Т. 2, №1. – С. 25–0
17. George B.P., Abrahamse H. A Review on Novel Breast Cancer Therapies: Photodynamic Therapy and Plant Derived Agent 5. Goranskaya E.V., Kaplan M.A. Photodynamic therapy of breast cancer metastases into skin, *Radiatsiya i risk (Byulleten' Natsional'nogo radiatsionno-epidemiologicheskogo registra)*, 2014, vol. 23, no. 3, pp. 34–42. (in Russian) Induced Cell Death Mechanisms // *Anticancer Agents Med Chem.* – 2016. – Vol. 16(7). – P. 793–801.
 18. Горанская Е.В., Рагулин Ю.А., Капинус В.Н. и др. Непосредственные результаты фотодинамической терапии внутрикожных метастазов рака молочной железы // *Онкохирургия.* – 2011. – Т. 3, № 2. – С. 21–22.
 19. Евстифеев С.В., Кулаев М.Т., Альмяшев А.З. и др. Флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия внутрикожных метастазов рака молочной железы // *Злокачественные опухоли.* – 2017. – Т. 7, № 3-51. – С. 75.
 20. Wang X., Hu J., Wang P., et al. Analysis of the *In Vivo* and *In Vitro* Effects of Photodynamic Therapy on Breast Cancer by Using a Sensitizer, Sinoporphyrin Sodium // *Theranostics.* – 2015. –Vol. 5(7). – P. 772–786.
 21. Anand S., Denisyuk A., Bullock T., et al. A non-toxic approach for treatment of breast cancer and its metastases: capecitabine enhanced photodynamic therapy in a murine tumor model // *J Cancer Metastasis Treat.* – 2019. – Vol. 5. – P. 6.
 22. Wyss P., Schwarz V., Dobler-Girdziunaite D., et al. Photodynamic therapy of locoregional breast cancer recurrences using a chlorin-type photosensitizer // *Int J Cancer.* – 2001. – Vol. 93(5). –P. 720–724
 23. Banerjee S.M., MacRobert A.J., Mosse C.A., et al. Photodynamic therapy: Inception to application in breast cancer // *Breast.* – 2017. – Vol. 31. – P. 105–113.
 24. Wang Y., Xie Y., Li J. et al. Tumor-penetrating nanoparticles for enhanced anticancer activity of combined photodynamic and hypoxia-activated therapy // *ACS Nano.* – 2017. – Vol. 11. –P. 2227–2238.

Результаты фотодинамической терапии кожных метастазов рака молочной железы опубликованы в медицинских журналах, выпущены методические пособия, получен патент

1. Рахимжанова Р.И., Шаназаров Н.А., Сердюченко Г.В., Туржанова Д.Е. Возможности применения фотодинамической терапии у пациентов с местнораспространенным раком молочной железы // *Вестник Южно-Казахстанской медицинской академии.* 2019. №1. С. 27-31
2. 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>
3. 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.
4. Шаназаров Н.А., Рахимжанова Р.И., Туржанова Д.Е., Жаппаров Е.И., Зинченко С.В., Кумисбекова Р.К. Флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия кожных метастазов рака молочной железы // *«Проблемы биологии и медицины», 2021, №5.1 (131).* – с.190-195
5. 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.
6. 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 терпиясының ерекшеліктері* // *Вестник МЦ УД ПРК №4(85).* - 2021. - с. 16-19.
7. Шаназаров Н.А., Бенберин В.В., Рахимжанова Р.И., Гюлов Х.Я., Туржанова Д.Е., Жаппаров Е.И., Ташпулатов Т.Б. Фотодинамическая терапия кожных метастазов рака молочной железы (Методические рекомендации) // *Нур-Султан, Казахстан, 2021 г., - 38с.*

8. Рахимжанова Р.И., Бенберин В.В., Шаназаров Н.А., Гюлов Х.Я., Туржанова Д.Е., Жаппаров Е.И., Смаилова С.Б. Флуороцентная диагностика кожных метастазов рака молочной железы (Методические рекомендации) // Нур-Султан, Казахстан, 2021 г., - 30с.
9. Шаназаров Н.А., Бенберин В.В., Рахимжанова Р.И., Туржанова Д.Е., Сейдалин Н.К., Ташпулатов Т.Б., Махмутова А.Н. Флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия в лечении кожных метастазов рака молочной железы (авторское право). Нур-Султан, № 13259 от «17» ноября 2020 года
10. Рахимжанова Р.И., Бенберин В.В., Шаназаров Н.А., Гюлов Х.Я., Туржанова Д.Е. Сүт безі қатерлі ісігі тері метастаздарының флуоресцентті диагностикасы: Әдістемелік нұсқаулық // Нұр-Сұлтан:ҚР Президенті Іс басқармасы Медициналық орталығының ауруханасы, 2021.- 316.
11. Шаназаров Н.А., Рахимжанова Р.И., Гюлов Х.Я., Туржанова Д.Е. Сүт безі қатерлі ісігі тері метастаздарының фотодинамикалық терапиясы: Әдістемелік нұсқаулық // Нұр-Сұлтан:ҚР Президенті Іс басқармасы Медициналық орталығының ауруханасы, 2021.- 396.
12. Shanazarov N.A., Rakhimzhanova R.I., Turzhanova D.E., Tashpulatov T.B. Photodynamic therapy in palliative treatment of skin metastases of breast cancer // Вестник медицинского Центра Управления делами Президента Республики Казахстан, №4 (81), 2020. – С.37-41.
13. 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. BioNanoSci. 11, 957–961 (2021). <https://doi.org/10.1007/s12668-021-00907-5>
14. Шаназаров Н.А., Бенберин В.В., Рахимжанова Р.И., Ташпулатов Т.Б., Жаппаров Е. И., Арипжанова Г.О., Абдурахманов Ф.У., Туржанова Д.Е. // Способ фотодинамической терапии в паллиативном лечении кожных метастазов рака молочной желез. Патент на изобретение №36068. по заявке №2021/0694.1 от 27.01.2023



ГЛАВА 7.

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРЕДОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

7.1. Фотодинамическая терапия предопухолевых заболеваний шейки матки

Патологические процессы шейки матки относятся к одним из актуальных вопросов современной гинекологии в связи с тем, что они часто переходят в предраковые состояния злокачественные формы заболевания и нередко отмечаются в репродуктивном возрасте.

В последние годы патологические процессы шейки матки занимают одно из первых мест в структуре амбулаторной гинекологической заболеваемости. Приводятся данные о том, что в 2012 г. было выявлено 528 000 новых случаев рака шейки матки (РШМ), и 266 000 женщин умерли от этого заболевания; почти 90% из них – в странах с низким и средним уровнем доходов. Предполагается, что без неотложного внимания к проблеме за следующие 10 лет число смертей от РШМ увеличится почти на 25%.

Неуклонный рост числа женщин с предраковыми заболеваниями и злокачественными новообразованиями шейки матки и выраженная тенденция к их омоложению свидетельствуют об актуальности поиска, разработки и внедрения новых подходов к их профилактике, диагностике и лечению.

Следует отметить, что патологические процессы шейки матки рассматриваются как поли-этиологические заболевания. Как известно, к факторам их риска относятся:

- гормональные нарушения (повышение гонадотропной функции, сдвиги в метаболизме эстрогенов с преобладанием эстрадиола),
- травматические повреждения шейки матки, возникшие после родов или аборт,ов,
- хронические рецидивирующие воспалительные процессы наружных половых органов;
- инфекционные заболевания половых органов, вызванные вирусом папилломы человека, вирусом простого герпеса 2-го типа.
- как исход раннего начала половой жизни и частая смена половых партнеров.

Учитывая, что клиническое течение заболевания не может быть предсказано на основании морфологической картины поражения различают доброкачественные изменения различной степени тяжести (дисплазии) и преинвазивную карциному, как предшествующую инвазивному раку. Однако четкие критерии между тяжелой дисплазией эпителия и преинвазивной карциномой отсутствуют даже в описании Международного комитета по гистологической терминологии. Кроме того, как известно, диспластические изменения эпителия шейки матки и преинвазивная карцинома рассматриваются как единое поражение с различной степенью выраженности нарушений дифференцировки эпителия, в связи с чем предложено использовать термин «цервикальная интраэпителиальная неоплазия» с выделением трех степеней, при этом:

- CIN I - соответствовала слабой дисплазии,
- CIN II - умеренной дисплазии,
- CIN III -тяжелой дисплазии, так и преинвазивной карциноме.

Известно, что абсолютной профилактикой цервикального рака является своевременное выявление и лечение предраковых заболеваний шейки матки. Слизистая оболочка шейки

матки, являясь пограничным барьером между верхним отделом генитального тракта и внешней средой, постоянно подвергается воздействию повреждающих факторов. Среди последних наиболее агрессивным цитопатическим воздействием на слизистый покров шейки матки обладают вирус папилломы человека (ВПЧ) и хламидийная инфекция.

Многочисленными исследованиями установлено, что ВПЧ при предраковых заболеваниях шейки матки встречается в 19 - 90%, особенно тип 16-18, ДНК которого обладает высокой онкогенной потенцицией.

На ранних стадиях предраковых заболеваний шейки матки ВПЧ обнаруживается чаще, чем на поздних. По сей день точно не определено, сколько ВПЧ должен находиться в организме женщины для развития РШМ, так как в некоторых случаях неоплазии возникают после короткого периода персистенции, а иногда самопроизвольно исчезает после длительного периода нахождения в организме. По данным разных авторов, вирус в 10-30% спонтанно исчезает без лечения в течение нескольких месяцев.

Диагностика предраковых заболеваний шейки матки формируется на основании объективных данных, осмотра кольпоскопом (простая и расширенная), позволяющая определить границы патологически измененных тканей (зоны трансформации), цитологическое исследования, изучение генетической информации нарушения иммунного статуса и окончательную верификацию диагноза проводят после цитологического и гистологического заключения. Достоверность цитологического метода в определении степени тяжести вульварной интраэпителиальной неоплазии, не высока, вследствие сопутствующего выраженного воспаления, гиперкератоза и атрофии. Гистологическое исследование выполняется при наличии жалоб и визуально определяемых патологических изменений.

Методы лечения заболеваний шейки матки условно можно разделить на 2 вида:

1. деструктивные (диатермо-, и радиокоагуляция, криодеструкция, лазерная вапоризация).

2. хирургические (ножевая, лазерная, электро- и радиоволновая конизация).

Указанные лечебные мероприятия снижают риск развития цервикальных рецидивов. Однако он остается высоким в силу отсутствия целенаправленного патогенетически обусловленного воздействия на папилломавирусы без учета особенностей жизненного цикла ВПЧ и физического статуса вирусного генома могут быть:

- ✓ отсутствие точечных воздействий на мультифокальные очаги ВПЧ со скрытой латентной и субклинической формами папилломавирусной инфекции (ПВИ);
- ✓ переходный эпителий, очаги метаплазированного плоского эпителия в цервикальном канале;
- ✓ недостаточная глубина деструкции с разрушением только поверхностного эпителия без санации клеток базального слоя, где расположен резервуар активно размножающихся вирусов;
- ✓ уничтожение клеток с эписомальной формой ВПЧ без разрушения интегрированных форм генома вируса.

В совокупности указанные факторы сохранения ВПЧ после первичного лечения ведут к реактивации латентной инфекции до субклинической и клинической форм вирусного генома, экспрессии паповавирусов в окружающие ткани, что обуславливает достаточно высокий риск рецидивов предраковых заболеваний и начального рака шейки матки.

Главной целью всех методов лечения плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки является предотвращение развития цервикального рака (третичная профилактика). Поэтому основным требованием к любой методике лечения доброкачественных ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки должна быть радикальность. В то же время существующие электро- и лазерохирургические методы лечения нередко являются необоснованно травматичными, приводящими как к интраоперационным осложнениям, так и

осложняющими течения последующих беременностей и родов, в связи с чем нужны были новые подходы к оптимизации диагностики и лечения заболеваний шейки матки.

Поиск и решение этих задач стали возможными вследствие все большего применения в клинической онкологии новых достижений в области химии, биологии и квантовой физики. Среди них особое место занимает фотодинамическая терапия (ФДТ). Данный метод в практической медицине применяется более 20 лет.

Включение ФДТ в число хирургических методов лечения в гинекологии расширило возможности радикальной и одновременно щадящей терапии доброкачественных вирус-ассоциированных заболеваний шейки матки в репродуктивном возрасте.

ФДТ – двухкомпонентный метод, обязательными составляющими которого являются фотосенсибилизатор (ФС) и низкоинтенсивное лазерное излучение, длина волны которого совпадает с пиком поглощения данного ФС. В основе ФДТ лежит вызванный хлорофиллом гемолиз эритроцитов в присутствии света. Одним из необходимых компонентов фотогемолита является кислород. Иными словами, ФДТ – это результат взаимодействия трех компонентов: ФС, светового излучения и кислорода. Основными мишенями ФДТ являются опухолевые клетки (митохондрии, лизосомы, плазматическая мембрана), микрососудистая сеть опухоли и окружающей стромы, а также инфильтрирующие опухоль клеточные элементы иммунной системы организма. С использованием фотодинамического метода можно увидеть невидимые в белом свете дистрофические очаги, топографию, интенсивность накопления и выведения фотосенсибилизатора из патологических тканей, также оценить площадь поражения и проводить мониторинг уменьшения накопления фотосенсибилизатора в ходе фотодинамического лечения. Эффекты ФДТ-воздействия на эти мишени могут потенцировать друг друга, вызывая в опухоли и организме больного многообразные ответные реакции. В результате проведенной терапии получится местный положительный лечебный эффект.

Возможности ФДТ в лечении заболеваний шейки матки стали изучаться с конца 90-х годов прошлого столетия. Эти исследования немногочисленны и многие вопросы, связанные с разработкой методологических аспектов ФДТ вирус-ассоциированного предрака и начального рака шейки матки, оценкой противоопухолевой и противовирусной эффективности метода и определением перспектив развития этого нового направления в органосохраняющем лечении цервикальной патологии, требуют дальнейшего изучения.

В доступной литературе описаны результаты локального диагностического и лечебного применения метода ФДТ при предраковых заболеваниях женских половых органов. Однако нет результатов изучения системных эффектов ее проведения. Между тем, системное применение данного метода может быть использовано в комплексе с другими способами для повышения клинической эффективности. Это определяет актуальность разработки данной методологии, в связи с чем рассмотрены варианты применения ФДТ в диагностике и лечении предраковых заболеваний шейки матки в комплексе с внутривенным лазерным облучением крови (ВЛОК). ВЛОК – это метод светотерапии, который заключается в воздействии низкоинтенсивным лазерным излучением на клетки крови непосредственно в сосудистом русле.

Под воздействием лазерного излучения улучшается кислородно-транспортная функция эритроцитов, что приводит, в свою очередь, к улучшению микроциркуляции практически в органах и тканях, которые до начала лечения были повреждены или испытывали кислородное голодание. ВЛОК способствует снятию спазма сосудов и их расширению, увеличению скорости кровотока, образованию новых сосудистых коллатералей (связей).

Доказано, что после ВЛОК происходят изменения на трех основных уровнях: форменные элементы крови, свойства крови в целом (состав плазмы, реологические свойства и др.), системный отклик на уровне различных органов и тканей.

Процедура ВЛОК применяется уже более 15 лет в совершен-

но разных областях медицины, в число которых входят пульмонология, стоматология, кардиология, эндокринология, хирургия и нейрохирургия, урология, гинекология, онкология и т.д. Все это убеждает в исключительной действенности данного метода лечения различных патологических процессов. Под действием энергии лазерного излучения повышается потребление тканями кислорода, улучшаются процессы кровоснабжения тканей, повышается клеточный иммунитет, усиливаются процессы регенерации костной ткани, активизируется кровоснабжение головного мозга, ускоряется регенерация нерва, улучшается трофика хрящевой ткани, снижается свертываемость крови, также стимулируется обмен веществ и усиленное размножение клеток, что способствует быстрому заживлению и регенерации тканей.

Таким образом, преимуществами ФДТ с использованием ВЛОК являются избирательная локальная деструкция патологических очагов (дистрофических, злокачественных, воспалительных, инфицированных вирусами), которая достигается за счет селективного накопления фотосенсибилизаторов в патологических тканях с последующим локальным воздействием лазера, так и за счет системного воздействия за счет фотосенсибилизации крови при внутрисосудистом фотодинамическом лазерном облучении крови. При предраковых заболеваниях шейки матки ФДТ с использованием фотосенсибилизатора и ВЛОК является высокоэффективным методом лечения, способствующим низкой частоте рецидивов, отсутствию осложнений и повреждению окружающих тканей с сохранением анатомо-функциональных особенностей органа и репродуктивного потенциала пациенток.

В настоящее время в Больнице Медицинского центра Управления Делами Президента Республики Казахстан выполняется научно-техническая программа «Разработка инновационных технологий, повышающих эффективность диагностики и лечения фоновых и предопухолевых заболеваний шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека».

Предварительные результаты показали высокую эффектив-

ность как флуоресцентной кольпоскопии, так и ФДТ которая превосходит традиционные методы лечебного воздействия.

Клинические примеры.

1. Пациентка А. 24 лет. Дисплазия шейки матки выявлена впервые на профилактическом осмотре в 2021 году. Цитологическое заключение: LSIL - интраэпителиальное поражение многослойного плоского эпителия легкой степени, ПЦР на ВПЧ качественный – высокоонкогенный 16 тип.

Лечение по поводу патологии шейки матки не получала. Вновь обратилась к гинекологу при появлении жалоб на контактные кровотечения из половых путей в апреле 2023 года. Результат онкоцитологии: HSIL - интраэпителиальное поражение тяжелой степени, гистологическое заключение: дисплазия тяжелой степени. Учитывая анамнез: нерожавшая, гинекологом было рекомендовано ФДТ в центре ФДТ МЦ УДП РК. В июле пациентка обратилась к гинекологу в МЦ УДП РК, где после предварительного осмотра: расширенной и флуоресцентной кольпоскопии проведена ФДТ (Рисунок 7.1.1-2).



Рис. 7.1.1. Проба с уксусной кислотой до ФДТ



Рис. 7.1.2. Флуоресцентная диагностика

Через 3 месяца у пациента взято на онкоцитологическое исследование мазок из цервикального канала: результат – нет интраэпителиального поражения (NILM), ПЦР на ВПЧ не выявил высокоонкогенных типов ВПЧ (Рисунок 7.1.3-4).



Рис. 7.1.3. На 5-й день после ФДТ



Рис. 7.1.4. Через 3 месяца после ФДТ.

2. Пациентка М, 31 год. В анамнезе 1 роды, в течение 4 лет не посещала гинеколога. На профилактическом осмотре в феврале 2023 г. взята по скринингу жидкостная онкоцитология, ПЦР на ВПЧ, где выявлена умеренная дисплазия шейки матки – HSIL и 31 высокоонкогенный тип ВПЧ. Женщине провели пункционную биопсию, результат - дисплазия умеренной степени. Женщина планирует беременность и от предложенной конизации шейки матки онкогинекологом категорически отказалась (Рисунок 7.1.5-6).



Рис. 7.1.5. Проба с уксусной кислотой до ФДТ



Рис. 7.1.6. Флуоресцентная диагностика

Через 4 месяца после ФДТ взята повторно жидкостная онкоцитология - клетки плоского эпителия без признаков атипии (Рисунок 7.1.7-8).



Рис. 7.1.7.
На 5-й день после ФДТ



Рис. 7.1.8. Через 3 месяца после ФДТ.

3. Пациентка Р. 28 лет, в анамнезе 1 роды. Дисплазия шейки матки легкой степени – LSIL выявлен впервые в 2020 году, ПЦР на ВПЧ – 16 и 18 высокоонкогенные типы, периодически исчезающие после проводимой в поликлинике по месту жительства противовирусной терапии. В 2023 году в январе после очередной сдачи мазка на онкоцитологию выявлена дисплазия тяжелой степени – HSIL, ПЦР на ВПЧ выявил 4 высокоонкогенных типа-16,18,31, 59 типы. Проконсультирована онкогинекологом, рекомендована эксцизия шейки матки, от которой женщина отказалась. В апреле 2023 года проведена ФДТ (Рисунок 7.1.9-10).



Рис. 7.1.9. Проба с уксусной кислотой до ФДТ

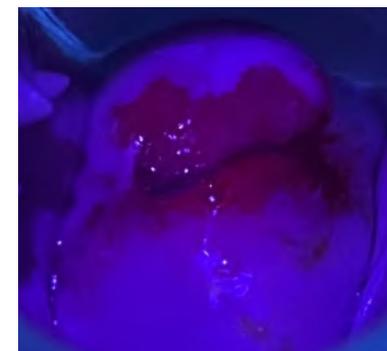


Рис. 7.1.10. Флуоресцентная диагностика

Через 5 месяцев взята жидкостная онкоцитология, результат - NILM, ПЦР на ВПЧ-отрицательные (Рисунок 7.1.11-12).



Рис. 7.1.11.
На 5-й день после ФДТ



Рис. 7.1.12. Через 3 месяца после ФДТ.

Использованная литература.

1. Бургхардт Э., Пикель Г., Жирарди Ф. Кольпоскопия. Атлас и руководство. / Под ред. Л.Е. Радецкой. – М.: Мед. литература, 2008.
2. Гинекология от пубертата до постменопаузы: Практическое руководство для врачей/Под ред. Э.К.Айламазяна. -М.:МЕД-пресс-информ, -2004.- 448 с.

3. Радзинский В.Е., Буянова С.П., Манухин И.Б., Кондриков Н.И. Патология влагалища и шейки матки. /Под ред. В.И.Краснопольского. -М.: Медицина, 1997. - 272с.
4. Комплексная борьба с раком шейки матки: Руководство по основам практики. -ВОЗ. – Женева, 2014.
5. Бебнева Т. Н., Прилепская В.Н. Папилломавирусная инфекция и патология шейки матки (обзор литературы) //Гинекология. -2001. -№ 3.- С. 77-81.
6. Новиков, А.И., А.В. Кононов, И.Г. Ваганова Инфекции, передаваемые половым путем, -М.: Медицина. -2002. -176 с.
7. Исраилова А. Х. Современные представления о диагностике и лечении предрака шейки матки. Дис. ... канд. мед. наук. -2012.
8. Дисаи Ф.Дж., Крисман У.Т. Клиническая онкогинекология: Пер. с англ. -М.: ООО «Рид Элсивер». – 2011, 316 с.
9. Сингер А. Предраковые заболевания шейки матки, влагалища, вульвы: диагностика и лечение: Пер. с англ. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017.
10. Овсянникова Т.В., Куликов И.А., Павлович С.В. Заболевания шейки матки: современные подходы к диагностике и лечению. -М.:Мед-пресс Информ. – 2018.
11. Минкина Г.Н., Манухин И. Б., Франк Г.А. Предрак шейки матки. -М.: Аэрограф Медиа. - 2001.
12. Дубровина, С. О. Первичная и вторичная профилактика рака шейки матки (по материалам рекомендаций Американского общества клинической онкологии //Consilium medicum. -2017. – № 6. – С. 66-71.
13. Сафонова М.А., Диомидова В.Н., Захарова О.В. и др. Первично-множественные злокачественные новообразования женских половых органов//Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. -2017. -№ 2. -С. 59-64.
14. Кузнецова Л.Э. Доброкачественные, фоновые и предраковые заболевания шейки матки// //Медицинские новости. – 2016. – №4. – с. 47-51.
15. Morgan J., Oseroff A. Mitochondria-based photodynamic anticancer therapy-Adv. Drug Deliv. Rev. -2001. -Vol. -49 (1) № - P.71-86.
16. Беляева Л.А., Степанян А.А., Адамян Л.В. Основы флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии //Гинекология. -2004. - № 1. -С. 6-12.
17. Филоненко Е.В., Серова Л.Г. Фотодинамическая терапия в клинической практике// Biomedical Photonics. – 2016. – №5(2). – С.26-37.
18. Филоненко Е.В. Флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия в онкологии: Дис. ... д-ра мед. наук. - Москва, 2006.
19. Трушина О.И., Новикова Е.Г., Соколов В.В. и др. Результаты фотодинамической терапии вирус-ассоциированной онкологической патологии шейки матки//Гинекология. -2008.
20. Monk A., Brewer C., Van Nostrand K., Bems M. Photodynamic therapy using topically applied dihematoporphyrin ether in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. –Gynecol Oncol. -1997. -Vol.64 (1). -P.70
21. Хачатурян А.Р., Папаян Г.В., Петрищев Н.Н. Флуоресцентный контроль фотодинамической терапии доброкачественных вирус-ассоциированных заболеваний шейки матки //Санкт-Петербургский гос. мед. Университет им. акад. И. П. Павлова. -2009.
22. Чулкова О.В., Новикова Е.Г., Соколов В.В. Диагностика и лечение фоновых и предраковых заболеваний вульвы. // Практическая онкология. -2006. -№4. - С.197-204.
23. Левченко В.С., Камаев И.А., С.А. Ананьин С.А. и др. Возможности фотодинамической терапии в лечении предрака и рака вульвы, рецидива рака вульвы. -Нижний Новгород, 2019.
24. Симакова Е.Л., Сахаутдинова И.В. Анализ эффективности радиоволны и лазеродеструкции в терапии дистрофических заболеваний вульвы. –Уфа, 2016.
25. Mouton A. Cancer of the vulva and vagina.// SA Journal of Gynaecological Oncology. - 2009. - Vol. 1. - No1. - p. 39-42.
26. Стамболиева А.В., Манухин И.Б., Богатырев В.Н. Оценка клинической эффективности лазерной терапии хронических дистрофических заболеваний вульвы//Российский онкологический журнал. -2014. -№1. –С. 32-36.
27. Зангиева Ф.А. Лазерная флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия рака вульвы: Дис....канд. мед. наук. - Москва, 2005.
28. Akoel K.M., Welfel J., Gottwald L. Photodynamic diagnosis of vulvar precancerous conditions and invasive cancers using 5-aminolevulinic acid. // Ginekol Pol. - 2003. - 74(9). -P 662-665.
29. Nieuwenhof H., Lichen Sclerosus and Vulvar Intraepithelial Neoplasia in Vulvar Cancer. -2010. -P. 412-418.

Результаты фотодинамической терапии предопухолевых заболеваний шейки матки опубликованы в медицинских журналах, получены авторские свидетельства

1. Бенберин В.В., Шаназаров Н.А., Сарсебеков Е.К., Сейтбекова К.С., Алдаберген Г.С. Флуоресцентная диагностика, фотодинамическая терапия и внутривенное лазерное облучение крови при предраковых заболеваниях шейки матки, ассоциированных вирусом папилломы человека (обзор литературы) // Вестник медицинского Центра Управления делами Президента республики Казахстан, №2 (79), 2020. – С.138-142
2. Шаназаров Н.А., Рахимжанова Р. И., Смаилова С. Б., Сейтбекова К.С., Туржанова Д. Е., Камзаева Н. К. Фотодинамическая терапия - малоинвазивный метод лечения предраковых заболеваний шейки матки // Труды Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, приуроченная к 30-летию Независимости Республики Казахстан. 9-10 декабря 2021 года в г. Нур-Султан. –с. 112-113.
3. Смаилова С. Б., Рахимжанова Р. И., Шаназаров Н.А., Камзаева Н. К., Сейтбекова. К.С., Туржанова Д. Е. Фотодинамическая терапия - малоинвазивный метод лечения предраковых заболеваний шейки матки, ассоциированных вирусом папилломы человека // Вестник МЦ УД ПРК №1(86).- 2022. - с. 24-28.
4. Камзаева Н.К., Шаназаров Н.А., Смаилова С.Б., Сейтбекова К.С. Роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки в казахской популяции // Тезисы XIII Съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии. 27-29 апреля 2022г. Казахстан. – с. 266-267.
5. Смаилова С.Б., Шаназаров Н.А., Рахимжанова Р.И., Камзаева Н.К.3, Сейтбекова К.С., Туржанова Д.Е. Фотодинамическая терапия – малоинвазивный метод лечения предраковых заболеваний шейки матки // Тезисы XIII Съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии. 27-29 апреля 2022г. Казахстан. – с. 314-315.
6. Смаилова С.Б., Шаназаров Н.А., Рахимжанова Р.И., Сейтбекова К.С., Туржанова Д.Е. Фотодинамическая терапия – как маяк надежды для женщин фертильного возраста с дисплазией шейки матки// Материалы XI Международного конгресса «Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. 30 лет клинического применения в России» Biomedical Photonics. Специальный выпуск. 2022. –С.14
7. 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
8. 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
9. Шаназаров Н.А., Гюлов Х.Я., Сейтбекова К.С., Алдаберген Г.С., Ержанова Ф.Н, Зинченко С.В. «Флуоресцентная диагностика, фотодинамическая терапия и внутривенное лазерное облучение крови при предраковых заболеваниях шейки матки, ассоциированных вирусом папилломы человека» (авторское право). Нур-Султан, Казахстан, № 18672 от «14» июня 2021 года
10. Камзаева Н.К., Шаназаров Н.А., Султанкулова Ф.Н., Алдиярова А.А., Қоңғтай Қ Қ. «Предраковые поражения шейки матки: ВПЧ как один из факторов развития патологии шейки матки. Современный метод лечения предраковых и раковых заболеваний шейки матки – фотодинамическая терапия» (авторское право). Нур-Султан, Казахстан, №28542 от «31» августа 2022 года
11. Kongrtay K., Kadrlodinova N., Sultankulova F., Batpanova A., Kim Y., Zhumasheva D., Shanazarov N. and Kamzayeva N. Prevalence of high-grade HPV types among Women in Astana, Kazakhstan (2018-2022) // Journal of Cancer Metastasis and Treatment 2023;9:32. doi.org/10.20517/2394-4722.2023.54
12. Shanazarov N., Bariyeva G., Avdeyev A., Albayev R., Kisikova S., Zinchenko S., Galiev I. Evaluation of the effectiveness and safety of photodynamic therapy in the treatment of precancerous diseases of the cervix (neoplasia) associated with the human papillomavirus: a systematic review // Photodiagnosis and Photodynamic Therapy, 2023, 103925, ISSN 1572-1000, https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2023.103925.



7.2. Фотодинамическая терапия лейкаплакии вульвы

Введение. Несмотря на множество различных подходов, проблема лечения дистрофических заболеваний вульвы (ДЗВ) на сегодняшний день остаётся нерешённой. В настоящее время нет единой этиологической теории, объясняющей причины возникновения и развития фоновых, предраковых и злокачественных поражений вульвы. В то же время учитывая, что в основе жизнедеятельности тканей лежат трофические процессы, контролируемые нервной, эндокринной и иммунной системами, нарушение регуляции данных систем приводит к атрофии и дистрофии. Следует отметить, что при ДЗВ, риск малигнизации составляет от 10 до 35%.

Основными теориями возникновения дистрофических процессов вульвы являются: генетическая, вирусно-инфекционная, нейро-эндокринно-обменная, аутоиммунная. Факторами риска возникновения ДЗВ принято считать: постменопаузальный период, хроническую ВПЧ-инфекцию или ВПЧ-носительство более 10 лет, хронические воспалительные заболевания внутренних половых органов, дисплазию шейки матки (CIN), укороченный репродуктивный период (позднее менархе, ранняя менопауза), гипопэстрогению, сахарный диабет, ожирение, несоблюдение правил личной гигиены и др. К ДЗВ относятся склерозирующий лишай (крауроз вульвы и атрофический вульвит), плоскоклеточная гиперплазия (лейкоплакия), смешанные формы дистрофии (атрофические и гиперпластические изменения) и другие дерматозы, — не до конца изученная группа заболеваний. ДЗВ характеризуются длительным

течением болезни, наличием изнуряющих симптомов: парестезии, ощущение «ползающих мурашек», нестерпимый зуд, особенно по ночам, диспареуния, вульводиния, дизурия, болезненность, что значительно снижает качество жизни пациенток. При краурозе отмечается склерозирование тканей, проявляющееся ригидностью, резким сужением входа во влагалище, иногда наблюдается сужение наружного отверстия мочеиспускательного канала. Такие клинические симптомы, как болезненность, зуд, диспареуния, дизурия, могут привести пациенток к неврозам и депрессивным состояниям, вегетососудистым и неврологическим нарушениям.

Подобные изменения были определены в группу вульварной дистрофии, куда относятся плоскоклеточная гиперплазия и склероатрофический лишай.

Склероатрофический лишай вульвы является хроническим воспалительным дерматозом с выраженной очаговой атрофией кожи и слизистых оболочек, приводя к деформации вульвы и функциональным нарушениям. Клиническая картина: упорный и длительный зуд вульвы, жжение, чувство сухости, чувство стягивания слизистой. Длительное течение заболевания может приводить к тяжёлым нервно-психическим расстройствам, потере и снижению трудоспособности, диспареунии, вульводинии. Иногда заболевание протекает бессимптомно. Плоскоклеточная гиперплазия («лейкоплакия» или «гиперпластическая дистрофия») представляет собой неспецифическую гиперплазию эпителия, возникающую в эпидермисе. Заболевание может встречаться в любом возрасте, но чаще в пре- и постменопаузе. Кожные покровы белого цвета, эпителиальные бляшки утолщаются, могут покрываться трещинами. Поражения чаще локализуются в области больших половых губ, преддверия входа во влагалище, клитора и складках между большими и малыми половыми губами, нередко переходит на кожу вокруг анального кольца, сопровождающиеся зудом. В большинстве случаев протекает бессимптомно.

Стандартом лечения ДЗВ является местное применение мазей с кортикостероидами. В работе Simonart и соавт. отме-

чено, что более 50% женщин, использовавших ежедневно увлажняющий крем вместе с топическими кортикостероидами, сохраняли ремиссию на протяжении 58 мес., более 2/3 женщин прекратили использование топических кортикостероидов, оставаясь длительно на эмоллентах. Применение физиотерапевтических средств (фонофорез, электрофорез, импульсный электрический ток, дарсонвализация, КУФ, УФО, ультразвук на область промежности) также стало неотъемлемой частью консервативных методов лечения.

Микроаблятивный CO₂-лазер применяется при симптоматической вульвовагинальной атрофии и генитоуринарном синдроме в период менопаузы для обработки кожи вульвы и влагалища, а также для лечения вестибулодинии и склерозирующего лишена вульвы. К оперативным методам лечения относятся: криодеструкция, лазерная вапоризация и хирургическая эксцизия очагов поражения. Лазерная коагуляция считается одним из эффективных методов. Однако при коагуляции возможно возникновение рубцов. После хирургического лечения выявили большой процент рецидивов, что заставляет врачей искать новые методы лечения и совершенствовать имеющиеся.

На сегодняшний день проблема терапии ДЗВ остаётся нерешённой, нет единого подхода к лечению, что явилось основанием для разработки метода лечения ФДТ системно либо с местным аппликационным применением фотосенсибилизатора у пациенток с ДЗВ.

Разработка новых и совершенствование имеющихся методов лечения ДЗВ, как и внедрение их в клиническую практику, является актуальной задачей. Один из высокотехнологичных и эффективных методов лечения ДЗВ является фотодинамическая терапия (ФДТ). ФДТ характеризуется минимальным повреждением здоровой ткани, отсутствием резистентности к повторным сеансам терапии и токсичности при повторном введении фотосенсибилизатора, возможностью многокурсового лечения, хорошим заживлением тканей, удовлетворительными косметическими результатами лечения и сохранением органа.

Клинические примеры.

1. Пациентка М. 33 лет. Из анамнеза: в течение года отмечает зуд, дискомфорт в области наружных половых органов, также обнаружила изменения в области наружных половых органов. Обратилась к врачам. Обследована. Выполнены цитологическое и гистологическое исследования. Установлен диагноз Лейкаплакия вульвы. (Рисунок 7.2.1). При ФД отмечается гиперфиксация ФС в области наружных половых органов (Рисунок 7.2.2). Проведена ФДТ: внутривенно введено 100 мг Фотолонa на 200,0 физиологического раствора в течение 30 мин. Реакции нет. Через 2,5 после внутривенной фотомодификации крови часа наружные половые губы и промежность подвергнуты лазерному облучению аппаратом «Латус - Фара» из двух полей поля, выходной мощностью 70-75Мвт. Общее время лазерной экспозиции 18 минут. Процедуру перенесла удовлетворительно. При контрольном осмотре через 3 месяца отмечает значительное улучшение состояния – прекращение зуда и дискомфорта. (Рисунок 7.2.3.)



Рис. 7.2.1. До лечения



Рис. 7.2.2. Флуоресцентная диагностика



Рис. 7.2.3. Через 3 месяца после ФДТ



Рис. 7.2.4. До лечения



Рис. 7.2.5. Фотодинамическая терапия



Рис. 7.2.6. Через 2 года после ФДТ

2. Пациентка Б. 66 лет. В течение 7 лет получала консервативное лечение по поводу лейкоплакии вульвы. (Рисунок 7.2.4.). С 2017 года начата ФДТ (Рисунок 7.2.5.). проведено всего 4 сеанса ФДТ. После каждого сеанса отмечает уменьшения зуда, неприятных ощущений, а также удлинения периода ремиссии от 8 до 14мес. Крайняя процедура ФДТ была проведена в марте 2021г. ремиссия 2 года (Рисунок 7.2.6.).

Внутривенно введено 100 мг Фотолона на 200,0 физиологического раствора в течение 30 мин. Реакции нет. Через 2,5 после внутривенной фотомодификации крови часа наружные половые губы подвергнуты лазерному облучению аппаратом «Латус - Фара» из одного поля, выходной мощностью 600-900Мвт. Время лазерной экспозиции 11 минут. Процедуру перенесла удовлетворительно.

Использованная литература

1. Манухин И.Б., Крапошина Т.П., Стамболиева А.В. Клинико-лабораторная оценка эффективности комплексного лечения склеротического лишая вульвы //Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2008. Т. 7, № 5. С. 41-46.
2. Штемберг М.И. Крауроз и лейкоплакия вульвы. Кишинев: Штиинца, 1980. 198 с.
3. Штемберг М.И., Шендерова Т.С. Комплексная патогенетическая терапия крауроза и лейкоплакии вульвы //Здравоохранение. 1980. № 4. С. 10-12.
4. Аггар Б.С., Брочман Г.Л., Шпицер М. Клиническая кольпоскопия /Пер. с англ. под ред. В.Н. Прилепской, Т.Н. Бебневой. М: Практическая медицина, 2015. 384 с.
5. Уилкинсон Э., Стоун И. Заболевания вульвы: клиническое руководство. М: Бином, 2009. 248 с.
6. Pukall C.F., Goldstein A.T., Bergeron S., Foster D., Stein A., Kellogg-Spadt S., Bachmann G. Vulvodynia: definition, prevalence, impact, and pathophysiological factors //J. Sex Med. 2016. V. 13, N 3. P. 291-304.

7. Bornstein J., Goldstein A.T., Stockdale C.K., Bergeron S., Pukall C., Zolnoun D., Coady D., consensus vulvar pain terminology committee of the International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD), the International Society for the Study of Women's Sexual Health (ISSWSH), and the International Pelvic Pain Society (IPPS). 2015 ISSVD, ISSWSH, and IPPS consensus terminology and classification of persistent vulvar pain and vulvodynia //Obstet. Gynecol. 2016. V. 127, N 4. P. 745-751.
8. Goldstein I., Meston C., Davis S. Women's sexual function and dysfunction: study, diagnosis and treatment. Abington, UK: CRC Press, 2016. 808 p.
9. Graziottin A., Murina F. Vulvodynia tips and tricks. Philadelphia, PA: Springer, 2011. 87 p.
10. Meffert J.J., Davis B.M., Grimwood R.E. Lichen sclerosus //J. Am. Acad. Dermatol. 1995. V. 32, N 3. P. 393-416.
11. Virgili A., Borghi A., Toni G., Minghetti S., Corazza M. Prospective clinical and epidemiologic study of vulvar lichen sclerosus: analysis of prevalence and severity of clinical features, together with historical and demographic associations //Dermatology. 2014. V. 228, N 2. P. 145-151.
12. Simonart T., Lahaye M., Simonart J.M. Vulvar lichen sclerosus: effect of maintenance treatment with a moisturizer on the course of the disease //Menopause. 2008. V. 15, N 1. P. 74-77.
13. Гольберт З.В., Лавникова Г.А., Франк Г.А. Морфогенез рака (предрак, преинвазивный и ранний инвазивный рак //Ранняя онкологическая патология. Л.: Медицина, 1985. С. 56-74.
14. Шарапова Л.Е., Андреева Е.Н., Коршунова Г.А., Чехонацкий А.А. Роль импульсного электрического тока в патогенетической терапии хронических дистрофических заболеваний вульвы // Вестник восстановительной медицины. 2010. № 5. С. 58-61.
15. Летучих А.А., Артюх Т.Н. Применение «Овестина» в лечении больных дистрофическими заболеваниями вульвы //Вестник перинатологии, акушерства и гинекологии. 2000. Вып. 7. С. 393-396.
16. Salvatore S., Athanasiou S., Candiani M. The use of pulsed CO2 lasers for the treatment of vulvovaginal atrophy //Curr. Opin. Obstet. Gynecol. 2015. V. 27, N 6. P. 504-508.

17. Зайнуллина Р.М., Глебова Н.Н., Валиуллина Н.З. Оптимизация лечения дистрофических заболеваний вульвы у женщин в постменопаузальном периоде //Российский вестник акушера-гинеколога. 2001. Т. 1, вып. 1. С. 31-33.
18. Кулаков В.И., Костава М.Н. Лечение дистрофических заболеваний вульвы //Русский медицинский журнал. 1999. Т. 1, № 6. С. 64-66.
19. Зуев В.М. Применение CO2-лазера для лечения доброкачественных заболеваний шейки матки //Акушерство и гинекология. 1985. № 6. С. 69-71.
20. Thorstensen K.A., Birenbaum D.L. Recognition and management of vulvar dermatologic conditions: lichen sclerosus, lichen planus, and lichen simplex chronicus //J. Midwifery Women's Health. 2012. V. 57, N 3. P. 260-275.
21. Малышев Л.К. Диагностика и лечение крауроза вульвы. Учебное пособие. Л., 1988. 20 с.

Результаты фотодинамической терапии лейкоплакии вульвы опубликованы в специализированных медицинских журналах

1. Шаназаров Н.А., Рахимжанова Р.И., Сейдалин Н.К., Туржанова Д.Е., Ташпулатов Т.Б. Опыт применения фотодинамической терапии при лейкоплакии вульвы // материалы VII съезда онкологов и радиологов Казахстана с международным участием. 17-18 ноября 2019г., г. Нур-Султан. – С. 75-76
2. Бенберин В.В., Шаназаров Н.А., Алдаберген Г.С., Сейтбекова К.С., Д.Е.Туржанова. Эффективность фотодинамической терапии в лечении лейкоплакии вульвы // Материалы III международного Форума онкологии и радиологии, Москва, 21-25 сентября 2020г. -с. 61-62.
3. Гюлов Х.Я., Шаназаров Н.А., Евстигнеев А.Р., Зинченко С.В., Сейтбекова К.С., Ташпулатов Т.Б., Алдаберген Г.С., Туржанова Д.Е. Опыт применения фотодинамической терапии в лечении лейкоплакии вульвы //Лазерная медицина. 2021;25(3S):31. <https://doi.org/10.37895/2071-8004-2021-25-3S-31>



ГЛАВА 8.

ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

В настоящее время заболеваемость раком органов брюшной полости неуклонно растет как в России, так и в большинстве развитых стран мира. Доля злокачественных новообразований органов брюшной полости в структуре онкологической заболеваемости в странах Западной Европы составляет около 30% всех локализаций.

В России показатель общей распространенности злокачественных новообразований в 2018 г. 2414,43 на 100 тыс. населения. В 2018 г. в России было выявлено 624 709 новых случаев злокачественных новообразований (54,2% у женщин, 45,8% у мужчин), что на 1,2% больше по сравнению с 2017 г. при этом ЗНО органов брюшной полости и малого таза для обоих полов составили 425,3 случаев на 100 тыс. населения (рак желудка – 25,2; колоректальный рак – 50,6; поджелудочная железа – 13,0; рак яичников – 18,2 случаев на 100 тыс. населения). Достижение долгосрочной выживаемости больных является основной задачей в лечении злокачественных новообразований органов брюшной полости и малого таза.

Высокий уровень оперативной техники, разработка комбинированных и расширенных операций с максимальным соблюдением онкологических принципов позволяют достоверно улучшить выживаемость у значительной доли таких больных. Лечение метастатических опухолей органов брюшной полости и малого таза до настоящего времени представляет собой нерешенную проблему современной онкологии.

К сожалению, полное удаление первичной опухоли и определяемых во время операции метастатических очагов, выпол-

нение расширенных и комбинированных операций, сопровождающихся обширным вмешательством на лимфатических путях, с резекцией соседних органов, сосудистых и нервных структур не приводит к стойкому выздоровлению из-за высокой частоты прогрессирования опухолевого процесса, реализующегося через субклинические метастазы.

По данным отечественных и зарубежных авторов, во время операции обнаруживают диссеминацию опухоли по брюшине у 19–25% больных раком желудка или толстой кишки и у 70% больных – при раке яичников. Попадание свободных опухолевых эмболов в брюшную полость в результате прорастания брюшины, расширенная лимфодиссекция и нарушение целостности пораженных органов при их мобилизации во время хирургической операции, захват опухолевых клеток фибринным межочным матриксом в зонах десерозированной поверхности и нарушения в микроциркуляторном звене – все эти факторы являются важной этиологической составляющей для развития интраперитонеального метастазирования.

Вторым вариантом рецидивирования опухолей брюшной полости является развитие местного рецидива в ложе удаленной опухоли или пораженного органа. Причинами подобных рецидивов является наличие субклинических метастазов – опухолевых клеток, на стенках магистральных сосудов, в окружающей клетчатке. Стандартных способов оценки распространенности канцероматоза брюшины, как и общепринятой классификации, в настоящее время нет.

Предложены для практического применения различные классификации, основанные на балльных шкалах оценки площади и локализации поражения брюшины, выражаемые «коэффициентами», или «индексами перитонеального канцероматоза», или «ранжирование» канцероматоза брюшины по стадиям в зависимости от оцениваемых параметров – распространенности, размера, глубины инвазии опухолевых очагов. Индекс перитонеального канцероматоза определяется в ходе хирургической ревизии брюшной полости: при лапароскопии или лапаротомии.

Методики интраоперационного воздействия на область операционного поля и брюшину у онкологических больных. С целью снижения риска развития местного рецидива и перитонеального канцероматоза возможно применение различных методов дополнительного противоопухолевого воздействия на область операционного поля и брюшину:

- интраоперационная лучевая терапия (ИОЛТ),
- гипертермическая интраоперационная внутрибрюшная химиотерапия (ГИВХ),
- интраоперационная фотодинамическая терапия (ИОФДТ).

Интраоперационная лучевая терапия заключается в проведении в ходе оперативного вмешательства высокой дозы излучения непосредственно на ложе опухоли и зону основных лимфатических коллекторов. Противоопухолевый эффект однократной высокой дозы ионизирующего излучения более выражен, чем при фракционированном облучении, однако, несмотря на теоретические преимущества комбинированного лечения с применением ИОЛТ распространение метода сдерживается отсутствием стандартизированных подходов к ее выполнению, сложностью процедуры, связанной с транспортировкой, укладкой и привлечением дополнительных специалистов. По данным ряда авторов установлено, что лучевая терапия не позволяет достигнуть значительного повреждающего эффекта при низкодифференцированных опухолях и, прежде всего, карциномах, защищенных муцино-мукоидными субстанциями. Недостаточно изучена радиочувствительность микрометастазов в регионарных лимфатических узлах. Также остаются крайне противоречивыми данные о переносимости ИОЛТ с расширенными комбинированными оперативными вмешательствами, частоте развития и тяжести осложнений в раннем послеоперационном периоде и в отдаленные сроки после лечения.

Гипертермическая интраоперационная внутрибрюшная химиотерапия. В настоящее время, для улучшения прогноза у больных с местнораспространенным и диссеминированным опухолевым процессом активно разрабатываются методики внутрибрюшинного введения противоопухолевых препара-

тов в нормо- и гипертермических режимах как одного из возможных способов профилактики и лечения канцероматоза брюшины. Так, при внутрибрюшном введении концентрация митомицина С в перитонеальной жидкости длительно остается высокой, при этом концентрация препарата в сыворотке крови не достигает максимальных значений, характерных для парентерального введения той же дозы препарата.

Более перспективным считается метод, включающий циторедуктивную операцию в сочетании с ИВГХ. При этом используются различные комбинации митомицина, цисплатина, 5фторурацила и этопозида.

Yonemura Y. С соавторами в рандомизированном исследовании показал достоверное улучшение отдаленных результатов хирургического лечения после интраперитонеальной гипертермической перфузии с использованием митомицина С и цисплатина по сравнению с интраперитонеальным введением, но без гипертермии. Химиотерапевтические агенты при внутривнутрибрюшном введении способны проникать лишь на 1–2 мм вглубь опухолевой ткани, поэтому для реализации максимального эффекта решающее значение имеет выполнение хирургической циторедукции, в ходе которой производят удаление пораженной брюшины, рассекают спайки и контролируют распределение гипертермического раствора.

Однако в настоящее время отсутствует единое мнение о спектре цитостатических препаратов, необходимых дозах, длительности воздействия, а также отсутствуют достоверные данные о влиянии индуцированной гипертермии на клеточные компоненты опухолевой и здоровой ткани.

Интраоперационная фотодинамическая терапия. Учитывая все вышеизложенное, в последние годы в литературе появились публикации, посвященные ИОФДТ при метастатическом поражении брюшины.

Фотодинамическая терапия – метод, обладающий высокой эффективностью и практически не имеющий побочных эффектов и осложнений.

Он основан на способности ряда лекарственных препаратов

– фотосенсибилизаторов селективно накапливаться и удерживаться в ткани злокачественных опухолей, а также в активно пролиферирующих тканях.

Под действием энергии лазерного излучения в сенсibilизированных клетках и тканях развиваются фотохимические реакции с выделением синглетного кислорода и свободных радикалов, что приводит к гибели и разрушению сенсibilизированных субстанций без негативного влияния на здоровые ткани и органы.

Впервые эффективность ИОФДТ брюшины ученые оценивали в экспериментальных исследованиях. Так, в 1983 г. Н. О. Douglass et al. обосновали эффективность ИОФДТ брюшины: кроликам имплантировались клетки эпителиомы Brown-Pierce на висцеральную брюшину, поверхность поджелудочной железы и капсулу печени. В качестве фотосенсибилизатора использовалось производное гематопорфирина в дозе 5 мг/кг, применялось лазерное излучение с длиной волны 631 нм. На 5–7е сутки после был отмечен выраженный некроз опухоли.

В другом экспериментальном исследовании, проведенном Z. Tochner et al., интраперитонеально мышам вводили овариальные раковые эмбриональные клетки. ИОФДТ проводили на 9й и 15й дни с интраперитонеальным введением производных гематопорфирина. Получены хорошие результаты, отмечена регрессия заболевания у 6 из 16 животных. R. V. Veenhuizen et al. изучали эффективность многокурсовой ИОФДТ при лечении СС531 карциномы кишечника, имплантированной в интраперитонеальную жировую клетчатку крыс. Оценивалась эффективность различных путей введения фотофрина: парентеральный и интраперитонеальный. На 7е сутки после инокуляции опухоли крысам был введен фотофрин в дозе 5 мг/кг, длина волны 628 нм, плотность излучения 25–75 Дж/см². У всех животных основной группы отмечено увеличение безрецидивного периода. В исследовании не выявлено статистически значимых различий в эффективности парентерального и внутривентрального пути введения. Molpus K. L. et al., проводили многокурсовую ИОФДТ с дериватом бензопорфирина (BPD), используя лазер с

длиной волны 690 нм, плотностью излучения 20 Дж/см² у мышей с перевивным раком яичников NIH: OVCAR5. На аутопсии у всех животных выявлено уменьшение объема опухолевой массы. Параллельно с этим проводились доклинические исследования по определению показаний и потенциальных преимуществ ИОФДТ, оценке токсичности данного вида лечения, а также степени воздействия ФДТ на кровоток в стенке кишки. В исследованиях Veenhuizen R. V. et al. изучал на крысах линии Wag/RijA токсичность и вероятность перфорации стенки кишки после ИОФДТ. Для фотофрина и мезотетрагидроксибензилхлорина (mTHPC) наблюдался одинаковый спектр токсичности, лишь один случай перфорации кишки был в группе с mTHPC. Токсичность ФДТ по отношению к здоровой ткани брюшины исследовалась в эксперименте на собаках. Фотофрин в дозе 1,25 мг/кг вводили внутривенно и интраперитонеально. Использовали лазер с длиной волны 630 нм, плотность энергии составила от 0,57 до 0,74 Дж/см². Кроме незначительного транзитного снижения числа лимфоцитов и умеренного подъема уровня трансаминаз, никаких других показателей токсичности отмечено не было.

По данным биопсии отмечались незначительные воспалительные изменения брюшины. На аутопсии выявлены обратимые повреждения паренхимы почки, не сопровождавшиеся лабораторными изменениями.

Особое внимание в доклинических исследованиях по токсичности ИОФДТ уделялось воздействию на межкишечный анастомоз. T. F. DeLaney et al. у новозеландских белых кроликов проводили резекцию тонкой кишки и формировали межкишечный анастомоз после сеанса ИОФДТ. Производное гематопорфирина вводили в дозах 1,5–2,5 мг/кг за 24 ч перед операцией, плотность излучения составляла 1–20 Дж/см². Не было выявлено ни одной несостоятельности анастомоза при этих дозах. Более высокие дозы ПГП – 10 мг/кг и 20 мг/кг при плотности излучения 20 Дж/см² приводили в 75% случаев к несостоятельности анастомоза. Исследована реакция тонкой кишки на ИОФДТ с использованием 5АЛК при интраперито-

неальном введении в дозе 50 мг/кг 5АЛК. Определена максимальная пороговая доза для разрушения метастазов яичника – 1,6 Дж/см², не повреждающая мускулатуру кишечника. Токсичность и переносимость интраперитонеальной ФДТ с мотексафин лютеина (MLu) тестировалась на собаках G. Griffin et al. В этом исследовании ИОФДТ проведена 13 собакам, MLu в дозе 0,2–2 мг/кг вводили за 3 ч до лапаротомии и воздействовали светом с мощностью 0,5–2 Дж/см² и длиной волны 732 нм. Лечение хорошо переносилось экспериментальными животными и определялось только незначительное преходящее повышение показателей печеночных тестов, но не было клинически значимых повреждений печени или почек. Токсическое воздействие на кишечник определялось на второй лапаротомии через 7–10 суток после ИОФДТ, на гистологическом исследовании был выявлен незначительный энтерит как в контрольной группе (2 особи – интраперитонеальное облучение без MLu), так и пролеченных ИОФДТ. Важно, что у животных, которые подверглись резекции кишечника на первой лапаротомии, не было несостоятельности анастомоза, перфораций или других признаков токсического воздействия на стенку кишки.

В другом исследовании сходные результаты и минимальная токсичность наблюдались у собак, которым был выполнен низкий ректальный анастомоз и ИОФДТ с MLu в качестве фотосенсибилизатора на тазовую область. Первая фаза клинического исследования ИОФДТ в сочетании с хирургическим лечением с фотофрином при диссеминированных злокачественных новообразованиях проводилась в Национальном институте рака США. В исследование было включено 70 пациентов, в основном с рецидивными опухолями яичников – перитонеальным канцероматозом без отдаленных гематогенных и лимфогенных метастазов. На дооперационном этапе пациенты внутривенно получали фотосенсибилизатор, доза которого составляла от 1,5 до 2,5 мг/кг с последующей попыткой максимальной циторедукции. В ходе проведенного клинического исследования были отмечены осложнения ИОФДТ в виде перфорации кишки у 8 пациентов, развития плеврального выпота,

сопровождающегося дыхательной недостаточностью и требующего выполнения торакоцентеза у 7 больных, также послеоперационный период сопровождался обильным количеством отделяемого по дренажам в ранние сутки, отмечалось большое число случаев тромбоцитопении и повышения показателей печеночных ферментов.

Основываясь на результатах первой фазы клинического исследования, проведенной в Национальном институте рака, в 1997 г. была начата вторая фаза исследований по ИОФДТ при перитонеальной диссеминации в Университете Пенсильвании. В работе проанализированы результаты лечения 100 больных:

группа №1: больные раком яичников (n = 33);

группа №2: рак желудка (n=5),

псевдомиксома (n=5),

карциноид червеобразного отростка (n=1),

колоректальный рак (n = 26);

группа №3: больные неорганными забрюшинными саркомами (n = 17), гастроинтестинальные стромальные опухоли забрюшинной локализации (n = 13).

На дооперационном этапе пациенты внутривенно получали фотофрин 2,5 мг/кг за 48 ч до оперативного вмешательства. Затем предпринималась попытка максимальной циторедукции. Плотность излучения при ИОФДТ варьировала от 2,5 Дж/см² до 15 Дж/см². В ходе проведенного исследования в послеоперационном периоде отмечено значительное количество отделяемого по дренажам в ранние сутки, что требовало массивной инфузии.

В работе отечественных авторов проанализированы результаты лечения 84 больных раком желудка II–IV стадии, которым выполнены условно-радикальные и паллиативные операции по поводу местнораспространенного и диссеминированного рака желудка с применением в качестве метода интраоперационной абластики фотодинамической терапии брюшины с препаратом фотогем в дозе 2,5 мг/кг веса тела больного за 48 ч до облучения. В ходе проведенного исследования в послеопе-

рациональном периоде осложнений отмечено не было. Методика ИОФДТ брюшины показала свою эффективность у больных с условно-радикальным хирургическим лечением, где получено статистически достоверное улучшение безрецидивной выживаемости.

В настоящее время активно исследуются пути повышения эффективности ИОФДТ с использованием новых фотосенсибилизаторов и в комбинации с противоопухолевыми средствами, а именно с группой моноклональных антител.

В 2004 г. С. М. Silva et al. сформулировали гипотезу о возможном стимулировании рецептора эпидермального фактора роста [РЭФР, EGFR] и пострецепторных молекул, таких, как PI3K/AKT-и MAPK-линии, ведущем к повышению клеточной резистентности на ФДТ-опосредованную цитотоксичность. EGFR – это рецепторная тирозинкиназа, которая регулирует важные клеточные функции, включая прогрессию клеточного цикла и выживание, через PI3K-AKT, пролиферацию через MAPK и защиту от апоптоза через STAT3. Эти взаимодействия между сигналом EGFR и ФДТ комплексные и могут иметь высокую степень зависимости от клеточной линии, фотосенсибилизатора и дозы ФДТ

Группа других исследователей предполагают, что ФДТ-опосредованная EGFR-активация играет роль в выживании раковых клеток после ФДТ и что EGFR сигнал стимулируется ФДТ

Другие авторы выявили, что ФДТ вызывает временную деградацию/инактивацию клеточных поверхностных рецепторов, включая EGFR.

Эти наблюдения могут быть связаны с тем, что при низких дозах ФДТ, и EGFR и STAT3 активируются/тирозинфосфорилируются и сохраняются в ядре. При высоких дозах ФДТ STAT3 формирует нефункциональные олигометрические комплексы, которые могут указывать на эффективность ФДТ.

В соответствии с изложенной выше теорией, можно прогнозировать увеличение терапевтического индекса для ИОФДТ при использовании препаратов группы моноклональных анти-

тел, направленных против рецептора эпидермального фактора роста, ингибирующих функцию данных рецепторов, подавляя тем самым сигналы, направленные на стимуляцию выживания раковых клеток при ФДТ. В преclinical исследованиях M. G.del Carmen et al. изучали эффекты воздействия на рецепторы эпидермального фактора роста [РЭФР-EGFR] моноклональными антителами «Цетуксимаб» в комбинации с дериватом бензопорфирина (BPD) – monoacid A на модели канцероматоза при раке яичников у мышей. Цетуксимаб вводился в четырех дозах по 0,5 мг в течение 9 дней. По окончании курса выполнялась ИОФДТ. В группе с комбинированным лечением опухолевый ответ и медиана выживаемости были достоверно выше, чем в группе монотерапии цетуксимабом, группе только ИОФДТ и группе без лечения. Важно, что в группе комбинированного лечения не выявлено повышения токсичности для здоровых тканей по сравнению с другими группами.

Эксперименты демонстрируют эффективность комбинированного лечения с использованием цетуксимаба при ИОФДТ, что в дальнейшем поможет уменьшить дозу фотосенсибилизатора, снизить плотность излучения при ИОФДТ и улучшить терапевтический индекс этого вида лечения.

Другой потенциальный механизм повышения эффективности ИОФДТ – использование меченых фотосенсибилизаторов. В экспериментах H. Solhan et al. Тестировали эффективность моноклональных анти-EGFR антител, связанных с хлорином е6 при различных условия. K. L. Molpus et al. исследовали токсичность и эффективность конъюгата OC125F хлорин е6 с свободным хлорином е6 при ИОФДТ в эксперименте на мышах. Ответ опухоли на лечение выявляли при обоих агентах, но животные, пролеченные с использованием конъюгата OC125F хлорин е6 демонстрировали увеличение общей выживаемости и низкую токсичность по сравнению с животными, которых лечили хлорином е6.

В настоящее время с целью повышения эффективности ИОФДТ используют нанотехнологии. Исследования по применению липосомальных наночастиц для доставки деривата

бензопорфирина, а также наночастиц на основе керамических составов или кремния как носителя для фотосенсибилизатора по использованию инкапсулированных в полимерные наночастицы молекул фотосенсибилизатора и антиангиогенных препаратов фуллеренов, демонстрируют новые возможности в уничтожении раковых клеток при помощи ФДТ.

Клинический случай. Пациентка М. 1961 г.р. Рак яичников Т3сN1M0 IIIc стадия. 19.04.2016 оперативное пособие: Надвлагалищная ампутация матки с придатками, оментэктомия. После 6 циклов ПХТ (Паклитаксел 175мг/м² + Карбоплатин АУС=6 в/в + 6 циклов Бевацизумаб). Повторная операция - 16.02.2017г. – операция экстирпация культи шейки матки (операция *sekond look*) + 2 цикла Бевацизумаб. Прогрессирование опухолевого процесса (канцероматоз органов брюшной полости). 24.10.2017 операция: Резекция сигмовидной и нисходящей ободочной кишки по типу Гартмана. Резекция участков тонкой кишки с формированием анастомозов бок в бок. Аппендэктомия. В последующем ПХТ 2 линии: Бевацизумаб 15мг/кг в/в + Карбоплатин АУС=4 в/в + Гемцитабин 1000 мг/м². В апреле 2018 прогрессирование (Рисунок 8.1.). Операция – циторедукция, реконструкция толстого кишечника + ИОФДТ (Рисунок 8.2.). Гистологическое заключение: низкодифференцированная аденокарцинома.

Внутривенно введено 100 мг Фотолона на 200,0 физиологического раствора в течение 30 мин. Реакции нет. Через 2 часа проведена внутривенная фотомодификация крови аппаратом «Лахта Милон» выходной мощностью 0,150 ватт, время экспозиции 30 мин. В дальнейшем, под общим наркозом, после удаления имплантационных метастазов и лимфатических узлов, выполнения реконструктивной операции, брюшная полость подвергнута лазерному облучению аппаратом «Лахта Милон» выходной мощностью 0,2-0,6 ватт. Лазерному облучению подвергнуты области удаления метастатических очагов, количеством 7, время облучения каждого очага от 3 до 5 мин. Общее время лазерной экспозиции 30 мин.

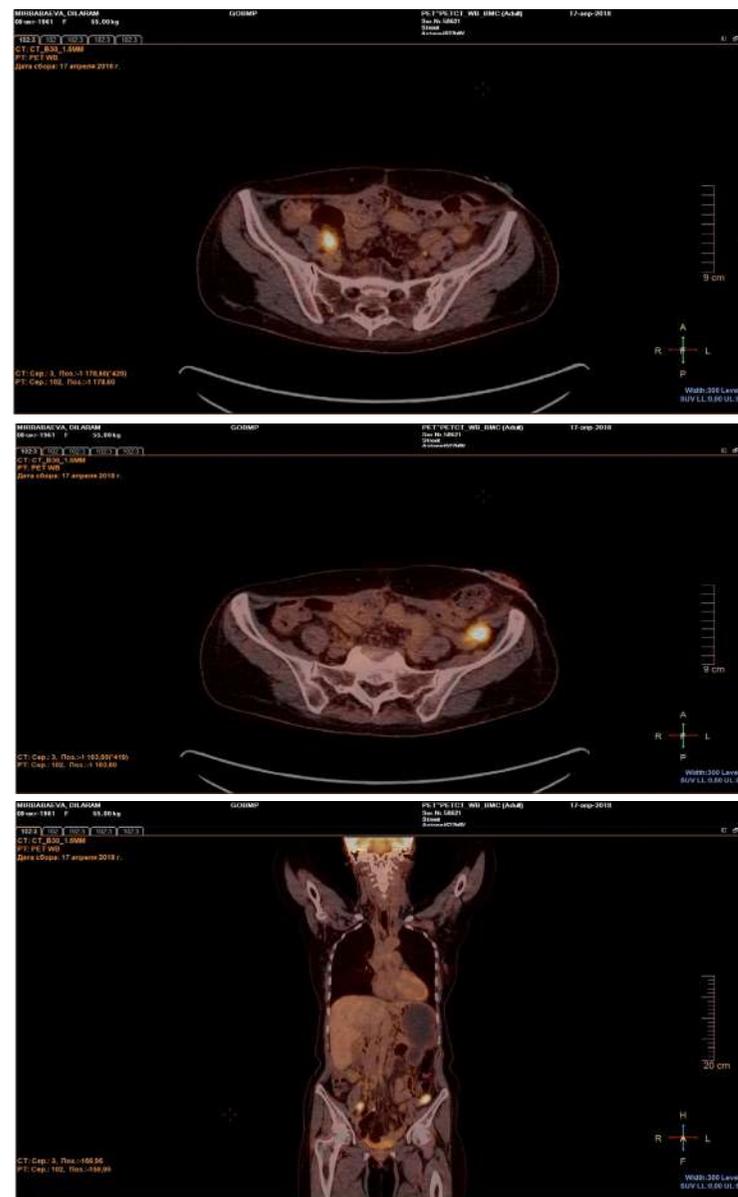


Рис. 8.1. Картина ПЭТ/КТ до оперативного вмешательства. Апрель 2018г.



Рис. 8.2.
Процесс интраоперационной фотодинамической терапии

При очередном ПЭТ/КТ в марте 2022г. данных за прогрессирование процесса не выявлено (Рисунок 8.3.). Онкомаркеры в пределах нормы.

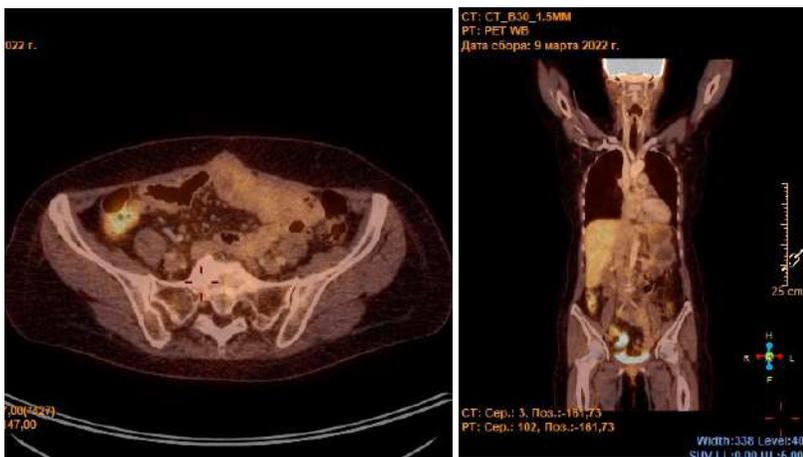


Рис. 8.3. Картина ПЭТ/КТ в динамике. Март 2022г.

Заключение. Таким образом, данные литературы и не только, свидетельствуют о достаточно безопасном и эффективном применении ИОФДТ у больных с опухолевой перитонеальной диссеминацией в сочетании с циторедуктивным и паллиативным лечением.

Принимая во внимание тот факт, что хирургический метод не в состоянии предотвратить развитие локо-регионарного рецидива и генерализацию заболевания в случае условно-радикальных оперативных вмешательств, интраоперационная фотодинамическая терапия является одним из наиболее перспективных методов осуществления локального контроля с учетом относительной простоты выполнения, малоинвазивности и низкой частоты осложнений.

Использованная литература.

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году. Под ред. А. Д. Каприна. В. В. Старинского. Г. В. Петровой. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» Минздрава России, 2015. Доступно по: <http://HYPERLINK> "http://www.oncology.ru/service/statistics/condition/2014.pdf"
2. Давыдов М. И., Абдихакимов А. Н., Полоцкий Б. Е., Стилиди И. С., Тер-Аванесов М. Д., Марчук В. А. К вопросу о роли хирургии в лечении местнораспространенного и диссеминированного рака желудка. *Анналы хирургии.* 2002;2:33–41.
3. Sugarbaker P. H., Yonemura Y. Clinical pathway for the management of respectable gastric cancer with peritoneal seedings: best palliation with a ray of hope for cure. *Oncology.* 2000;58:96–107.
4. Мительман Л. Ю. Адьювантная лучевая терапия рака желудка: Дисс. ... канд. мед. наук. Томск, 2007.
5. Скоропад В. Ю., Бердов Б. А. Адьювантная химиотерапия и химиолучевая терапия операбельного рака желудка: современное состояние проблемы. *Вопросы онкологии.* 2004;50 (5):524–32.

7. Скоропад В. Ю., Бердов Б. А., Мардынский Ю. С. Пред- и интраоперационная лучевая терапия в сочетании с расширенной лимфодиссекцией при лечении местнораспространенного рака желудка: результаты 2й фазы клинического исследования. Вопросы онкологии. 2004;50 (5):585–9.

Собственные результаты интраоперационной фотодинамической терапии опубликованы в специализированном медицинском журнале

1. Bilyalov, A.I., Shanazarov, N.A. & Zinchenko, S.V. Photodynamic Therapy as Alternative Method of Treatment of Metastatic Ovarian Cancer with Many Recurrence: Case Report. BioNanoSci. (2020). P.807-810. <https://doi.org/10.1007/s12668-020-00749-7>



ГЛАВА 9.

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В ГНОЙНОЙ ХИРУРГИИ

Введение. Лечение гнойных ран различной этиологии, имея многовековую историю остается актуальной проблемой хирургии до настоящего времени. Одним из основных принципов лечения гнойных ран различного генеза является применение антибактериальных препаратов различных групп, которые не могут гарантировать надёжной профилактики инфекционных осложнений, ввиду стремительного приспособления раневой микрофлоры, вследствие последнего происходит формирование антибиотико-резистентных форм микроорганизмов. Необходимо учитывать и снижение иммунологического ответа организма после применения препаратов данной группы, а также нарушение кишечной флоры. Несмотря на успехи хирургии на протяжении последних десятилетий следует отметить, что частота гнойных осложнений остается практически неизменной. В течение длительного времени человечество ведёт поиски методов лечения раневой инфекции, были и многообещающие достижения – во многом это связано с открытием и началом применения антибактериальных средств в первой половине XX века, а в последствии с применением протеолитических ферментов. Однако данные методы не обладали универсальным воздействием на раневой процесс, нуждаясь в последующих разработках. До настоящего времени принцип лечения гнойной раны предполагает широкое раскрытие гнойного очага с последующим ведением раны открытым способом. Недостатки, присущие данному методу – невозможность

проведения частой смены марлевых повязок в течение суток, повреждение формирующейся грануляционной ткани при смене повязки. Тем самым создаются предпосылки для увеличения длительности лечения, создавая экономические потери для пациента так и для государства в связи с большим временем нетрудоспособности. Важнейшим условием местного лечения ран в послеоперационном периоде является дренирование, задачей которой состоит в удалении раневого отделяемого и продуктов раневого экссудата, немаловажным является и применение современных раневых покрытий, таких как сорбционные, защитные, содержащие лекарственные препараты, атравматичные. Лечение гнойных ран должно быть комплексным, учитывая особенности клинического проявления болезни отдельно взятого пациента, наличие фоновой патологии, показания и противопоказания к назначению хирургического и медикаментозного лечения.

В настоящее время фотодинамическая терапия представляется перспективным методом в лечении гнойных ран в составе комплексного лечения, при котором применяется сочетание низкочастотного лазерного излучения с длиной волны 630 – 1300 нм в сочетании с фотосенсибилизаторами, приводящий к развитию фотохимической реакции в присутствии внутритканевого кислорода, оказывающий деструктивное воздействие на внутриклеточные структуры. ФДТ относительно новое направление в лечении гнойных ран, к настоящему времени накоплен достаточный клинический опыт применения данной технологии, который отражён во многих работах. Фотодинамическая реакция возможна в присутствии специального химического вещества – фотосенсибилизатора и света.

В настоящее время ФДТ активно применяется во многих странах и имеет такие преимущества как малая инвазивность, избирательность воздействия на патологический очаг, возможность многократно повторять курсы ФДТ, низкую системную токсичность. Метод имеет преимущества перед антимикробным лечением, так как эффективность ФДТ не связана со спектром чувствительности микроорганизмов к антибиотикам, она

является успешной даже при лечении антибиотико-резистентных штаммов золотистого стафилококка, кишечной палочки и других микроорганизмов, у которых не развивается резистентность к ФДТ, в отличие от воздействия на них антибиотиков. Повреждение тканей при ФДТ носит локальный характер, бактерицидное воздействие ограничено областью лазерного облучения фотосенсибилизированной ткани, позволяя избежать при локальной ФДТ побочного эффекта, который имеет место при использовании антибактериальных препаратов для лечения хирургической инфекции. Метод нашёл широкое клиническое применение в онкологии, вследствие избирательного накопления фотосенсибилизатора в опухолевой ткани, активирующего при локальном световом воздействии длиной волны, соответствующем максимуму его поглощения генерировать синглетный кислород, который приводит к повреждению внутриклеточных структур опухолевой клетки.

На сегодняшний день известно более 400 веществ, которые обладают фотосенсибилизирующим действием. В производстве медицинских препаратов наиболее распространены производные гематопорфирина, хлорина, 5-аминолевуленовой кислоты, фталоцианина.

Применение энергии фотохимических реакций для лечения известно на протяжении 6000 лет, когда были использованы светочувствительные вещества некоторых растений для лечения кожных заболеваний, в частности для лечения витилиго применяли порошок из высушенных листьев петрушки, зверобоя, пастернака, который наносили на депигментированные участки кожи и проводили инсоляцию солнечным светом до появления пигментации по типу загара. Для лечения этой же патологии позже использовали порошок растения *Ammitajus* (амми большая или китайский тмин), фото-терапевтический эффект был обусловлен содержанием фотокумаринов, обладающих выраженным фототерапевтическим действием, а в XX веке из *Ammitajus* был синтезирован медицинский препарат Аммифу-рин, применяющийся для лечения витилиго, псориаза, красного плоского лишая, нейродермита.

Применение лазеров в медицинской практике способствовали дальнейшему развитию метода (первая половина 1960 годов), так как лазер обладал монохроматичностью, используя наиболее оптимальную для определённого фотосенсибилизатора длину волны, приводя к более высокой интенсивности фотохимической реакции, а также появилась возможность переноса светового потока посредством волоконно-оптических систем с прицельным воздействием на органы и ткани организма, содержащие фотосенсибилизатор, что безусловно привело к интенсивному применению метода в различных сферах клинической практики.

При ФДТ с фотосенсибилизаторами первого поколения получены положительные результаты лечения пациентов с гнойными ранами, отмечено ускорение очищения ран от гнойно-некротического детрита, стимуляции процессов регенерации тканей. При этом применение фотохимических препаратов первого поколения отмечено и существенными недостатками, такие как длительный период полувыведения из организма, достаточно часто возникающие аллергические реакции и значительное повышение фоточувствительности всего организма на длительный промежуток времени.

Препарат фотофрин II применяется наиболее часто на сегодняшний день, его называют рабочей «рабочей лошадкой» ФДТ, кумулируется во всех тканях и органах ретикулоэндотелиальной системы. Более продолжительная задержка фотофрина II отмечена в опухолевой ткани, тем не менее, пролонгированная задержка в клетках кожи (даже при минимальной концентрации) фотосенсибилизатора диктует необходимость ограничения светового режима пациентами на протяжении 4-6 недель, для предотвращения ожога кожи наподобие солнечного ожога. В России аналогом Фотофрина II является препарат Фотогем, синтезированный под руководством профессора А.Ф. Миронова в 1990 г. Фотогем способен флуоресцировать в красной области спектра, что также позволяет использовать его для верификации опухолевого процесса определения его границ.

В середине 90-х годов в России начаты клинические испытания фотосенсибилизатора второго поколения – Фотосенса. Препарат обладает интенсивной полосой поглощения в красной области спектра 665-675 нм. Высокая фотохимическая активность в красной области спектра, более высокая прозрачность ткани для излучения лазера, позволяющая воздействовать на глубже расположенные ткани являются преимуществами фотосенсибилизаторов второго поколения перед первыми, поскольку основным ограничением метода ФДТ является глубина проникновения излучения лазера в ткань. С точки зрения методологии перспективной представляется разработка алгоритмов индивидуального подбора параметров светового воздействия при ФДТ. Например, большой интерес вызывает возможность подбора плотности и мощности дозы лазерного облучения на основании данных флуоресцентной диагностики.

Параметры, которым должен соответствовать оптимальный фотосенсибилизатор, включающие биологические, фотофизические и химико-технологические критерии были определены в результате многолетних исследований. Ими являются низкая токсичность, высокая элиминация, высокая абсорбция в спектральном диапазоне, высокая избирательность поглощения препарата опухолевыми клетками. Создание и внедрение фотосенсибилизаторов, обладающих способностью с высокой скоростью накапливаться в опухолевой ткани и быстро распадаться имеет особый интерес. Одним из наиболее значимых факторов, ограничивающим возможности метода является глубина проникновения лазерного потока. Противопоказаниями к проведению лазерной ФДТ является наличие злокачественных новообразований, декомпенсация сердечно-сосудистой деятельности, острое нарушение мозгового кровообращения, печеночно-почечная недостаточность.

В исследовании проф. А.В. Гейниц, П.И. Толстых, В.А. Дербенёв с соавт. демонстрируют положительный клинический эффект применения ФДТ у 80 пациентов с гнойными ранами мягких тканей, большинство больных были оперированы по поводу флегмон и абсцессов различной локализации. Прово-

дидась аппликация геля «Фото-дитазин» 0.1% на рану, экспозиция препарата на ране была не менее 2 часов. При воздействии ФДТ исследователи регистрировали ускорение темпов очищения раны от некротических масс (в течение 2-3 суток), аллергические реакции на фотосенсибилизатор не зарегистрировано. Оценка результатов лечения пациентов с длительно незаживающими ранами показывает более быстрое очищение раны от некротических масс, раннее появление грануляции и краевой эпителизации у пациентов основной группы, которой была проведена фотодинамическая терапия, зафиксировано снижение микробной обсеменённости ран, это связано с высоким уровнем накопления микробными клетками экзогенного фотосенсибилизатора, а собственные клетки, расположенные в зоне раневого дефекта накапливают ФС в значительно меньшем объёме по сравнению с бактериями. При изучении локальной микроциркуляции отмечено уменьшение отёка в области длительно незаживающей раны, улучшение кровотока в капиллярном русле, образование новой микроциркуляторной сети, снижение сосудистого сопротивления. Показан выраженный бактерицидный эффект ФДТ на основе данных цитологического исследования, быстрое очищение раны (на 3-5 сутки по первого или второго сеанса фотохимиотерапии). Активация макрофагальной реакции ведёт к стимуляции раневого процесса. Через 1-2 недели количество макрофагов в ткани значительно увеличивается, преобладают зрелые макрофаги с активной фагоцитарной функцией. В основной группе отмечено более быстрый переход раневого процесса с воспалительной в репаративную фазу, созревание к концу второй недели полноценной грануляционной ткани, превращение последней к концу третьей недели в фиброзно-рубцовую, одновременно идёт регенерация эпидермиса, размеры ран уменьшаются за счёт эпителизации и контракции рубцовой ткани. ФДТ при лечении длительно незаживающих ран способствует ускорению торпидного раневого процесса последовательно приводя к сокращению времени всех фаз заживления раны или язвы. Метод, разработанный авторами, показал высокую эффективность

по сравнению с традиционным лечением, позволяет сократить сроки эпителизации раны в 1,7 раза при этом обеспечивая хороший функциональный и косметический эффект.

К преимуществам антибактериальной ФДТ можно отнести одинаковую эффективность при острой и хронической инфекции, также метод эффективен в отношении в отношении бактерий, простейших, грибов и вирусов, ФС не обладают токсическим и мутагенным действием; ФДТ не зависит от спектра чувствительности микроорганизмов к антибиотикам; бактерицидное действие ФДТ носит локальный характер, ограничено зоной лазерного облучения сенсibilizированных тканей, что позволяет избежать характерного для антибиотиков поражения микрофлоры в зонах не подлежащей облучению, возможность проведения повторных курсов лечения и сочетание в одной процедуре диагностики и лечения. Дополнительное преимущество ФДТ заключается в ее относительной безболезненности и возможности повторения в амбулаторных условиях. Что касается эффективности ФДТ у пациентов с гнойно-некротическими ранами, то В.С. Пантелеев в своём исследовании продемонстрировал эффективность приживления кожных трансплантатов путём фотодинамического воздействия «Фотодитазином» в сочетании с лазероантибиотико-терапией. Авторы приводят сведения, что в результате проведённого лечения, а именно: пациентам с гнойно-некротическими ранами в первой основной группе удаление некротических масс были удалены с помощью низкочастотного ультразвукового кавитатора «SONOCA – 180» (Германия). Во второй основной группе некрэктомию выполняли при помощи углекислотного хирургического лазера «Ланцет» (Россия), третья группа же группа была контрольная. После этапа некрэктомии всем пациентам обеих основных групп было проведено фотодинамическое воздействие с ФС второго поколения «Фотодитазин» в виде 0,5% геля - пенетратора из расчёта 1 мл геля на 45 см² облучаемой поверхности. Спустя 2 часа от момента нанесения ФС проводили лазерное облучение раны, используя лазерный аппарат «Аткус-2» (Россия) в непрерывном режиме плотностью мощно-

сти 1 Вт/см², длиной волны 661 нм. В обеих основных группах была проведена активация антибиотиков путём внутривенного лазерного облучения крови (ВЛОК). В результате проведённой методики авторам удалось сократить время подготовки раневой поверхности к аутодермопластике в среднем на 3 суток, сократить антибиотикотерапию в 1,3 раз, добиться повышения эффективности приживления кожных трансплантатов на 24%.

Проф. Толстых П.И., Дербенёв В.А. с соавт. демонстрируют результаты лечения 129 пациентов с гнойными ранами различной локализации на фоне применения фотосенсибилизатора хлоринового ряда (фотодитазин) у пациентов основной группы, показано сокращение сроков очищения ран и более раннего начала эпителизации у больных основной группы на фоне более быстрого уменьшения бактериальной обсеменённости раны. При морфологическом исследовании доказано более быстрое купирование воспаления, уменьшение микроциркуляторных расстройств, усиление фагоцитарной активности нейтрофилов, ускорении созревания грануляционной ткани на фоне проведения фотодинамической терапии, у пациентов основной группы в результате заживления раны формировался эластичный рубец в более короткие сроки.

Заключение. В результате проводимых исследований постоянно расширяется перечень заболеваний, в том числе и хирургического профиля, для лечения которых может применяться фотодинамическая терапия. Возможности использования данного метода постоянно расширяются, и фотодинамическая терапия является альтернативой уже существующим методам и подходам в лечении гнойных хирургических заболеваний.

Клинический пример. Пациент О. 72 лет: В мае 2021г установлен диагноз периферический с-г нижней доли правого легкого T₁N₀M₀ I стадия. 28.05.2021 г. выполнена нижнедолевая лобэктомия справа. Гистологическое заключение: плоскоклеточный рак без ороговения. В послеоперационном периоде на 4 сутки развился пневмоторакс, гидроторакс. Проводилась соответствующая терапия, 11.06.2021 г. выписан из стационара на амбулаторное лечение. В конце июня с клиникой дыхательной

недостаточности госпитализирован в БМЦ УДП РК. В ходе диагностических мероприятий установлен диагноз эмпиема плевры. Дренирована плевральная полость, по результату бактериологического исследования плеврального содержимого высеян *Pseudomonas aeruginosa*, carbapenem resistant. В связи с устойчивостью к антибиотикам высеянной флоры, дополнительно назначена системная фотодинамическая терапия с внутривенным ФДТ (Рисунок 9.1 - 2). В процессе лечения состояние пациента стабилизировалось, уменьшилась дыхательная недостаточность, значительно сократился объем выделяемого из плевральной полости. Выписан с плевральными дренажами. Амбулаторно проводилась санация плевральной полости в комбинации с ВЛОК и внутривенной ФДТ. 11.09.2021г при контрольном КТ исследовании отмечена полная ликвидация полости в



Рис. 9.1. Процедура ВЛОК - внутривенное лазерное облучение крови



Рис. 9.2. Внутривенная фотодинамическая терапия



Рис. 9.3. Компьютерно-томографическая картина от 01.07.2021г

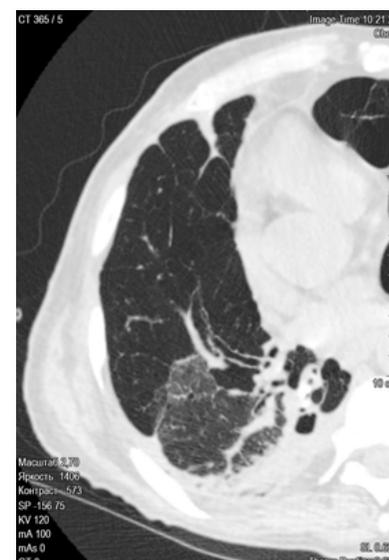


Рис. 9.5. Компьютерно-томографическая картина от 10.09.2021г

правом гемитораксе, а также отсутствие отделяемого. Дренажи удалены. КТ органов грудной клетки в динамике показала выраженную положительную динамику (Рисунок 9.3 - 5).

Использованная литература:

1. Tretyakov A.A., Petrov S.V., Neverov A.N., Shchet-inin A.F. Treatment of Purulent Wounds. *Novosti Kхи-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.

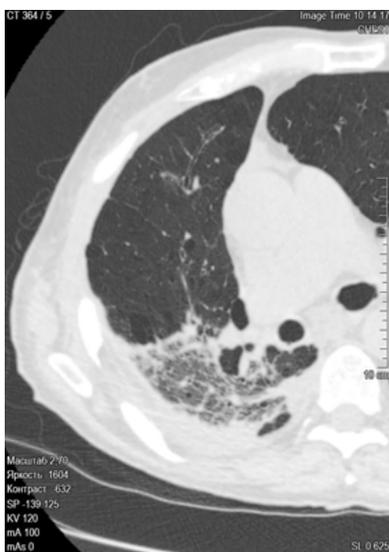
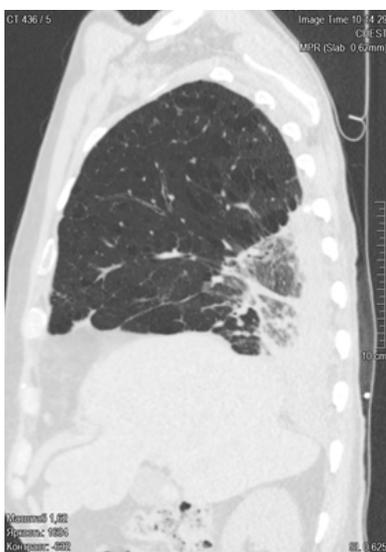


Рис. 9.4. Компьютерно-томографическая картина от 18.08.2021г

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. Санарова Е.В., Ланцова А.В., Дмитриева М.В., Смирнова З.С., Оборотова Н.А. Фотодинамическая терапия – способ повышения селективности и эффективности лечения опухолей. *Российский био-терапевтический журнал*. 2014; 13 (3): 109-118.
8. Шишкина О.Е., Бутакова Л.Ю., Иванченко Ю.О., Антонов С.С. Микробиологическое обоснование эффективности фотосенсибилизаторов при фотодинамической терапии. *Лазерная медицина*. 2013; 17 (1): 35-37.
9. Каплан М.А., Капинус В.Н., Ярославцева-Исаева Е.В., Спиченкова И.С., Шубина А.М., Боргуль О.В., Горанская Е.В. Фотодинамическая терапия.: развитие метода и применение в клинической практике ФГБУ МРНЦ МЗ РФ. *Фотодинамическая терапия и фотодиагностика*. 2014; 1: 8-14.
10. Каплан М.А., Капинус В.Н., Романко Ю.С. и др. Фотодитазин – эффективный фотосенсибилизатор для фотодинамической терапии. *РБЖ*. 2004; 3 (2): 51.
11. Лапченко А.С. Фотодинамическая терапия. Области применения и перспективы развития в отоларингологии. *Вестник отоларингологии*. 2015; 6: 4-9.
12. Мачинская Е.А., Иванова-Радкевич В.И. Обзор механизмов селективного накопления фотосенсибилизаторов различной химической структуры в опухолевой ткани. *Фотодинамическая терапия и фотодиагностика*. 2013; 2 (4): 28-32.
13. Кувшинов А.В., Наумович С.А. Основные механизмы фотодинамической терапии. *Современная стоматология*. 2012; 1: 17-21.
14. Malik Z., Hanania J., Nitzan Y.J. *Photochem. Photo-biol. B: Biology*. 1990; 5: 281-293.
15. Русин В.И. Возможности применения фотодинамической терапии в хирургии. *Новости хирургии*. 2010; 2: 109-114.
16. Bugelski P.J., Porter C.W., Dougherty T.J. Autoradiographic distribution of hematoporphyrin derivative in normal and tumor tissue of the mouse. *Cancer Res*. 1981; 41: 4606-4612.
17. Moan J., Peng Q. An outline of the history of PDT / Photodynamic Therapy. *Comprehensive series in Photochem. Photobiol. Sci.* Ed. T. Patrice. The Royal Society of Chemistry, London. 2003. P. 3-17.
18. Jori G. and Reddy E. The role of lipoproteins in the delivery of tumor-targeting photosensitizers. *Int. J. Biochem.* 1993; 25: 69-75.
19. Alison R.R., Sibata C.H., Downie G.H., Cuenca R.E. A clinical review of PDT for cutaneous malignancies (re-view). *Photodiag. Photodynam. Ther.* 2006; 3: 214-226.
20. Соболев А.С., Розенкранц А.А., Гилязова Д.Г. Подходы к направленной внутриклеточной доставке фотосенсибилизаторов для увеличения их эффективности и придания клеточной специфичности. *Биофизика*. 2004; 49 (2): 351-379.
21. Гейниц А.В., Сорокатый А.Е., Ягудаев А.М., Тухманов Р.С., Фотодинамическая терапия. История создания метода и механизмы. *Лазерная медицина*. 2007; 11 (3): 42-46.
22. Красновский А.А. Фотодинамическое действие и синглетный кислород. М.: Биофизика. 2004; 49 (2): 305-321.
23. Толстых П.И., Карабоев У.М., Шехтер А.Б. и др. Экспериментальное обоснование применения фотодинамической терапии на заживление гнойных ран. *Лазерная медицина*. 2001; 5 (2): 8-13.
24. Сухин Д.Г. Разработка методики пролонгированной фотодинамической терапии злокачественных опухолей с препаратом Фотосенс: Дис. ...канд. мед. наук. М., 2004.
25. Гейниц А.В., Толстых П.И., Дербенёв В.А. и др. Фотодинамическая терапия гнойных и длительно незаживающих ран. Пособие для врачей. МЗ РФ Государственный научный центр лазерной медицины. Москва, 2004.
26. Наумович С.А., Плавский В.Ю. Петров П.Т., Кувшинов А.В. Новое в лечении заболеваний периодонта: фотодинамическая терапия. *Современная стоматология*. 2020; 2: 27-29.
27. Карабоев У.М. Фотодинамическая терапия гнойных ран и трофических язв: Дис... д-ра мед. наук. М., 2001. 178 с.
28. Raab O. / *Z. Biol.* 1900; 39: 524-546.
29. Tappeiner H., Jesionek X. / *Munch. med. Wschr.* 1903; 50: 2042-2044.
30. Jesionek H., Tappeiner H. Zur Behandlung der Haut-carcinome mit fluoreszierenden Stoffen. *Dtsch. Arch. Klin. Med.* 1905; 82: 223-226. 41. Shwartz S., Absolon K., Vermund H. // *Bull. Minn. Univ. School Med.* 1955; 27: 7-13.

31. Wainwright M. // J. Antimicrob. Chemoter. 1998; 42: 13-28.
32. Abels C., Goetz A.E. A clinical protocol for photodynamic therapy // H. Honigsmann, G. Jori, A.R. Young (eds): The Fundamental Bases of Phototherapy / OEMF spa - Milano, 1996. P. 265-284.
33. Rasmussen D.S., Ward G.E., Figge F.H.J. Fluorescence of human lymphatic and cancer tissues following high doses of intravenous hematoporphyrin. Cancer. 1955; 1: 78-81.
34. Tappeiner H., Jesionek H. Therapeutische Versuche mit fluoreszierenden Stoffen. Munch. Med. Wschr. 1903; 50: 2042-2044.
35. Tappeiner H., Jodlbauer A. Uber die Wirkung der photodynamischen (fluoreszierenden) Stoffen auf Protozoen und Enzyme. Dtsch. Arch. Klin. Med. 1904; 80: 427-437.
36. Hausmann W.H. Die sensibilisierende Wirkung des Hamatoporphyrins. Biochem Z. 1910; 30: 276-316.
37. Hausmann W.H. Die sensibilisierende Wirkung tierischer Farbstoffe und ihre physiologische Bedeutung. Wien. Klin. Wochenschr. 1908; 21: 1527-1529.
38. Policard A. Etudes sur les aspects offerts par des tumeurs experimentales examinees a la lumiere de Wood. CR Soc. Biol. 1924; 91: 1423-1424.
39. Figge F.H.J., Weiland G.S., Manganiello O.J. Cancer detection and therapy. Affinity of neoplastic, embryonic, and traumatized tissues for porphyrins and metalloporphyrins. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1948; 68: 640-641.
40. Терещенко С.Г., Лапаева Л.Г., Рогаткин Д.А., Титаева А.А. Флюоресцентная диагностика доброкачественных заболеваний желудка. Лазерная медицина. 2014; 18 (4): 44.
41. Altman A. Acute tumor lysis syndrome. Semin Oncol. 2001; 28 (5): 2.
42. Coutier S., Bezdetnaya L.N., Foster T.H., Parache R.M., Guillemin F. Effect of irradiation fluence rate on the efficacy of photodynamic therapy and tumor oxygenation in metatetra (hydroxyphenyl chlorine (mTHPC)-sensitized HT29 xenografts in nude mice. Radiat Res. 2002; 158 (3): 339-345.
43. Muller S., Walt H., Dobler-Girdziunaite D., et al. Enhanced photodynamic effects using fractionated laser light. J. Photochem Photobiol B. 1998; 42 (1): 67-70.

44. Lipson R.L., Baldes E.J., Olsen A.M. The use of a derivative of hematoporphyrin in tumor detection. J. Nat. Cancer Inst. 1961; 26: 1-8.
45. Wainwright M. // J. Antimicrob. Chemoter. 1998; 42: 13-28.
46. Mohr H., Lambrecht B., Selz A. // Immunological investigation. 1995; 24: 73-83.
47. Bachmann B., Knuver-Hopf J., Lambrecht B. // J. Med. Virology. 1995; 47: 172-178.
48. Jackson Z., Meghji S., McRobert A.M. // J. Med. Virology. 1999; 14 (2): 150-157.
49. Волкова А., Лощенов В., Ершова Е. и др. Лазерные и информационные технологии в медицине XXI века / Материалы международной конференции. СПб., 2001. С. 414.
50. Странадко Е., Толстых П., Коробоев У. / Материалы 3-го Всероссийского симпозиума «Фотодинамическая терапия». М., 1999. С. 83-91.
51. Пантелеев В.С., Заварухин В.А., Мушарапов Д.Р., Чингизова Г.Н. Антимикробная фотодинамическая терапия и лазерная активация антибиотиков при лечении больных с гнойно-некротическими ранами. Креативная хирургия и онкология. 2011; 2: 11-14.
52. Гамаюнов С.В., Шахова Н.М., Денисенко А.Н. и соавт. Фотодинамическая терапия – преимущества новой методики и особенности организации службы. Тихоокеанский медицинский журнал. 2014; 2 (56): 101-104.
53. Азимшоев А.М. Лазерная фотодинамическая терапия гнойных ран с фотосенсибилизатором хлоринового ряда. Дис... к-та мед. наук. М., 2009. 103 с.
54. Толстых П.И., Дербенёв В.А., Кулешов И.Ю., Азимшоев А.М. с соавт. Лазерная фотодинамическая терапия гнойных ран с фотосенсибилизатором хлоринового ряда. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2010; 12: 17.



ПРИЛОЖЕНИЯ

Список опубликованных работ по ФДТ

1. 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.
2. 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
3. Шаназаров Н.А. Современное состояние флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии в лечении злокачественных новообразований (обзор литературы) // Consilium №3-4. 2014. С.85-89.
4. 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
5. Шаназаров Н.А. Флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия в лечении злокачественных новообразований // Ахмет Ясауи университетінің хабаршысы, №4 (102), 2016. С. 549-555
6. Шаназаров Н.А., Laima Plėšnieņē., Сейдалин Н.К. Флуоресцентная фотосенсибилизация в дифференциальной диагностике серозитов различного генеза (обзор литературы). // Вестник МЦ УД ПРК №3(68). - 2017. - с.5-7
7. 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
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. Рахимжанова Р.И., Шаназаров Н.А., Сердюченко Г.В., Туржанова Д.Е. Возможности применения фотодинамической терапии у пациентов с местнораспространенным раком молочной железы // Вестник Южно-Казахстанской медицинской академии. 2019. №1. С. 27-31.
10. Шаназаров Н.А., Ташпулатов Т.Б., Сейдалин Н.К. Лечение местно-распространенного и рецидивирующего базально-клеточного рака кожи с использованием фотодинамической терапии // Вестник Южно-Казахстанской медицинской академии. 2019. №1. С. 35-40.
11. Рахимжанова Р.И., Шаназаров Н.А., Туржанова Д.Е., Сейдалин Н.К., Алгазина Т.О., Ташпулатов Т.Б., Ахметзакиров Р.Р. Использование возможностей фотодинамической терапии в комплексной терапии псориаза // Астана медициналық журналы №2 (100), 2019. – с. 719-722
12. Рахимжанова Р. И., Шаназаров Н.А., Туржанова Д. Е., Сейдалин Н.К., Алгазина Т. О., Ташпулатов Т. Б., Ахметзакиров Р. Р. Возможности фотодинамической терапии в лечении папилломатоза кожи // Астана медициналық журналы №2(100), 2019. – с. 722-725
13. 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>

14. 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.
15. 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.
16. Бенберин В.В., Шаназаров Н.А., Рахимжанова Р.И., Туржанова Д.Е. Сүт безі қатерлі ісігінің тері метастаздары кезіндегі флуоресцентті диагностика және фотодинамикалық терапия мүмкіншіліктері (әдеби шолу) // Вестник медицинского Центра Управления делами Президента республики Казахстан, №2 (79), 2020. – С. 92-98
17. Бенберин В.В., Шаназаров Н.А., Сарсебеков Е.К., Сейтбекова К.С., Алдаберген Г.С. Флуоресцентная диагностика, фотодинамическая терапия и внутривенное лазерное облучение крови при предраковых заболеваниях шейки матки, ассоциированных вирусом папилломы человека (обзор литературы) // Вестник медицинского Центра Управления делами Президента республики Казахстан, №2 (79), 2020. – С.138-142
18. Зинченко С.В., Иванов А.И., Билялов А.И., Алиев И.Г.О., Мингалимова Е.Ю., Галиев И.З., Шаназаров Н.А. Паллиативная фотодинамическая терапия при местнораспространенном синхронном плоскоклеточном раке пищевода и верхнедолевого бронха // Паллиативная медицина и реабилитация. № 2. 2020г. –с. 12-15.
19. Касымов Б.Г., Шаназаров Н.А., Муратов Т.М., Даниярова Г.Д., Жумакаев А.М., Кызласов П.С., Мустафаев А.Т., Слесаревская М.Н., Кузьмин И.В., Аль-Шукри С.Х. Фотодинамическая диагностика немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря // Урологические ведомости. 2021. Т. 11. № 2. С. 163–174. DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved58165>
20. 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. *BioNanoSci.* 11, 957–961 (2021). <https://doi.org/10.1007/s12668-021-00907-5>
21. Шаназаров Н.А., Рахимжанова Р.И., Туржанова Д.Е., Жаппаров Е.И., Зинченко С.В., Кумисбекова Р.К. Флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия кожных метастазов рака молочной железы // «Проблемы биологии и медицины», 2021, №5.1 (131). – с.190-195
22. Гюлов Х.Я., Шаназаров Н.А., Евстигнеев А.Р., Зинченко С.В., Сейтбекова К.С., Ташпулатов Т.Б., Алдаберген Г.С., Туржанова Д.Е. Опыт применения фотодинамической терапии в лечении лейкоплакии вульвы // *Лазерная медицина.* 2021;25(3S):31. <https://doi.org/10.37895/2071-8004-2021-25-3S-31>
23. Сейтбекова К.С., Шаназаров Н.А., Гюлов Х.Я., Евстигнеев А.Р., Зинченко С.В., Ташпулатов Т.Б., Алдаберген Г.С. Лечение предраковых заболеваний женских половых органов методом фотодинамической терапии // *Лазерная медицина.* 2021;25(3S):35-36. <https://doi.org/10.37895/2071-8004-2021-25-3S-35-36>
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. 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.

27. 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.
28. Шаназаров Н.А., Касымов Б.Г., Муратов Т.М., Зинченко С.В. Фотодинамическая терапия лейкоплакии головки полового члена (клиническое наблюдение). Лазерная медицина. 2021; 25(3):29-33. <https://doi.org/10.37895/2071-8004-2021-25-3-29-33>
29. Касымов Б.Г., Шаназаров Н.А., Муратов Т.М., Даниярова Г.Д., Жумакаев А.М., Кызласов П.С., Кажера А.А., ССлесаревская М.Н., Кузьмин И.В., Аль-Шукри С.Х. Фотодинамические методы лечения немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря // Урологические ведомости. 2021. Т. 11. № 4. С. 355–363. DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved90554>
30. Смаилова С. Б., Рахимжанова Р. И., Шаназаров Н.А., Камзаева Н. К., Сейтбекова. К.С., Туржанова Д. Е. Фотодинамическая терапия - малоинвазивный метод лечения предраковых заболеваний шейки матки, ассоциированных вирусом папилломы человека // Вестник МЦ УД ПРК №1(86). - 2022. - с. 24-28.
31. Новиков Г.А. Современные возможности фотодинамической терапии в улучшении качества жизни пациентов в паллиативной медицинской помощи: методические рекомендации. Методические рекомендации/ Г.А. Новиков, М.Л. Гельфонд, С.В. Зинченко, Е.Н. Павлова, Н.А. Шаназаров и соавт. - М.: МГМСУ, 2021. - 48с.
32. Шаназаров Н.А., Бенберин В.В., Рахимжанова Р.И., Гюлов Х.Я., Туржанова Д.Е., Жаппаров Е.И., Ташпулатов Т.Б. Фотодинамическая терапия кожных метастазов рака молочной железы (Методические рекомендации) // Нур-Султан, Казахстан, 2021 г., - 38с.
33. Бенберин В.В., Шаназаров Н.А., Рахимжанова Р.И., Гюлов Х.Я., Туржанова Д.Е., Жаппаров Е.И., Кумисбекова Р.К. Оценка качества жизни пациентов с кожными метастазами рака молочной железы (методические рекомендации) // Нур-Султан, Казахстан, 2021 г., - 37с.
34. Рахимжанова Р.И., Бенберин В.В., Шаназаров Н.А., Гюлов Х.Я., Туржанова Д.Е., Жаппаров Е.И., Смаилова С.Б. Флуоресцентная диагностика кожных метастазов рака молочной железы (Методические рекомендации) // Нур-Султан, Казахстан, 2021 г., - 30с.
35. Шаназаров Н.А., Рахимжанова Р.И., Гюлов Х.Я., Туржанова Д.Е. Сүт безі қатерлі ісігі тері метастаздарының фотодинамикалық терапиясы: Әдістемелік нұсқаулық // Нұр-Сұлтан:ҚР Президенті Іс басқармасы Медициналық орталығының ауруханасы, 2021.- 39б.
36. Рахимжанова Р.И., Бенберин В.В., Шаназаров Н.А., Гюлов Х.Я., Туржанова Д.Е. Сүт безі қатерлі ісігі тері метастаздарының флуоресцентті диагностикасы: Әдістемелік нұсқаулық // Нұр-Сұлтан:ҚР Президенті Іс басқармасы Медициналық орталығының ауруханасы, 2021.- 31б.
37. Бенберин В.В., Шаназаров Н.А., Рахимжанова Р.И., Гюлов Х.Я., Туржанова Д.Е., Жаппаров Е.И., Кумисбекова Р.К. Сүт безі қатерлі ісігінің тері метастаздарына шалдыққан науқастардың өмір сапасын бағалау: Әдістемелік нұсқаулық // Нұр-Сұлтан:ҚР Президенті Іс басқармасы Медициналық орталығының ауруханасы, 2022.- 31б.
38. Шаназаров Н.А., Бенберин В.В., Рахимжанова Р.И., Ташпулатов Т.Б., Сейдалин Н.К., Туржанова Д.Е., Авдеев А.В. Применение фотодинамической терапии при лечении местнораспространенного и рецидивирующего базальноклеточного рака кожи (авторское право). Нур-Султан, № 6644 от «22» ноября 2019 года
39. Шаназаров Н.А., Бенберин В.В., Рахимжанова Р.И., Туржанова Д.Е., Сейдалин Н.К., Ташпулатов Т.Б., Махмутова А.Н. Флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия в лечении кожных метастазов рака молочной железы (авторское право). Нур-Султан, № 13259 от «17» ноября 2020 года
40. Bilyalov, A.I., Shanazarov, N.A. & Zinchenko, S.V. Photodynamic Therapy as Alternative Method of Treatment of Metastatic Ovarian Cancer with Many Recurrence: Case Report. BioNanoSci. (2020). P.807-810. <https://doi.org/10.1007/s12668-020-00749-7>

41. Шаназаров Н.А., Гюлов Х.Я., Сейтбекова К.С., Алдаберген Г.С., Ержанова Ф.Н, Зинченко С.В. «Флуоресцентная диагностика, фотодинамическая терапия и внутривенное лазерное облучение крови при предраковых заболеваниях шейки матки, ассоциированных вирусом папилломы человека» (авторское право). Нур-Султан, Казахстан, № 18672 от «14» июня 2021 года
42. Бенберин В.В., Шаназаров Н.А., Гюлов Х.Я., Зинченко С.В., Туржанова Д.Е. Вид объекта авторского права: произведение науки «Преимущества фотодинамической терапии в лечении у геронтологических пациентов со злокачественными новообразованиями» (авторское право). Нур-Султан, Казахстан, № 18351 от «3» июня 2021 года
43. Шаназаров Н.А., Гюлов Х.Я., Зинченко С.В. «Эффективность фотодинамической терапия при поверхностных формах рака мочевого пузыря» (авторское право). Нур-Султан, Казахстан, № 18394 от «4» июня 2021 года
44. Шаназаров Н.А. «Фотодинамическая терапия в лечении папилломатоза кожи» (авторское право). Нур-Султан, Казахстан, № 17134 от «30» апреля 2021 года
45. Шаназаров Н.А., Зинченко С.В., Гюлов Х.Я. «Фотодинамическая терапия пациента с местнораспространенным синхронным раком пищевода и верхнедолевого бронха» (авторское право). Нур-Султан, Казахстан, № 18393 от «4» июня 2021 года
46. Шаназаров Н.А. «Возможности фотодинамической терапии в комплексном лечении псориаза» Дата создания объекта: 29.04.20 (авторское право). Нур-Султан, Казахстан, № 17145 от «30» апреля 2021 года
47. Шаназаров Н.А. «Фотодинамическая терапия саркомы Капоши» (авторское право). Нур-Султан, Казахстан, № 17147 от «30» апреля 2021 года
48. Шаназаров Н.А., Тулеутаев М.Е., Налгиева Ф.Х., Гюлов Х.Я., Зинченко С.В., Ташпулатов Т.Б. «Фотодинамическая терапия множественной цилиндромы: клиническое наблюдение» (авторское право). Нур-Султан, Казахстан, № 18454 от «7» июня 2021 года
49. Shanazarov N, Benberin V, Zinchenko S, Nalgieva F, Muratov N, Isahanova B, Tashpulatov T. Possibilities of Photodynamic Therapy in the Treatment of Multiple Cyndroma of the Scalp: The Clinical Case Study. *Electron J Gen Med.* 2022;19(1): <https://doi.org/10.29333/ejgm/11580>
50. Смаилова С. Б., Рахимжанова Р. И., Шаназаров Н.А., Камзаева Н. К., Сейтбекова. К.С., Туржанова Д. Е. Фотодинамическая терапия - малоинвазивный метод лечения предраковых заболеваний шейки матки, ассоциированных вирусом папилломы человека // Вестник МЦ УД ПРК №1(86). - 2022. - с. 24-28.
51. Smailova S.B., Shanazarov N.A., Grishacheva T.G., Salmagambetova S.Zh., Aldabergen G.S. Possibilities of fluorescence diagnostics in detecting multicentric foci of cervical dysplasia, *Biomedical Photonics*, 2023, vol. 12, no. 3, pp. 11–14. doi: 10.24931/2413–9432–2023–12-3-11–14
52. Shanazarov N.A., Grishacheva T.G., Aldabergen G.S., Smailova S.B., Salmaganbetova Zh.Zh. Clinical case of successful application of photodynamic therapy in advanced vulvar cancer, *Biomedical Photonics*, 2023, vol. 12, no. 3, pp. 21–24. doi: 10.24931/2413–9432–2023–12-3- 21–24
53. 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
54. Shanazarov N., Bariyeva G., Avdeyev A., Albayev R., Kisikova S., Zinchenko S., Galiev I. Evaluation of the effectiveness and safety of photodynamic therapy in the treatment of precancerous diseases of the cervix (neoplasia) associated with the human papillomavirus: a systematic review // *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 2023, 103925, ISSN 1572-1000, <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2023.103925>.















- Международная научно-практическая конференция «Современные аспекты лекарственной терапии при злокачественных новообразованиях» (Астана, 23-24.10.2014 года). «Фотодинамическая терапия злокачественных опухолей различных локализаций»
- I Евразийский Съезд геронтологов (Астана, 9-10 апреля 2015 года) «Фотодинамическая терапия как альтернативный метод в лечении пациентов со злокачественными новообразованиями в пожилом и старческом возрасте»
- Международная Конференция по проблемам рака легкого (Алматы, 23-24 апреля 2015 года) «Фотодинамическая терапия в торакальной онкологии. Опыт центра ФДТ ЧООД»
- IV Всероссийская конференция «Фотодинамическая терапия и фотодиагностика» (Санкт-Петербург, 25-26 сентября 2015 года) «Фотодинамическая терапия как альтернативный метод в лечении пациентов со злокачественными новообразованиями в пожилом и старческом возрасте»
- Мастер-класс 7-11 ноября, 2016, Астана «Фотодинамическая терапия»
- Международная научно-практическая конференция «Хирургия завтрашнего дня. От аппендэктомии до трансплантации». 7-9 декабря 2016 года г. Шымкент «Эндоскопическая фотодинамическая терапия ЗНО полых органов»
- IV Республиканская научно-практическая конференция с международным участием «Инновационные технологии в респираторной медицине» 13-14 октября 2017 г. г. Астана «Фотодинамическая терапия как альтернативный метод в лечении пациентов центральными формами рака легкого»

- Научно-практическая конференция с международным участием «Современные подходы в диагностике и лечении злокачественных новообразований», посвященная 65 летию Онкологического центра. 26 – 27 октября 2017 года г.Астана «Опыт применения фотодинамической терапии в Казахстане»
- II Евразийский Съезд геронтологов. 22-23 июня 2017 года. Астана «Фотодинамическая терапия как альтернативный метод в лечении пациентов со злокачественными новообразованиями в пожилом и старческом возрасте»
- VI Всероссийская конференция с международным участием «Фотодинамическая терапия и фотодиагностика». 14-16 сентября 2017 года г. Ростов-на-Дону «Первый опыт применения фотодинамической терапии в Казахстане»
- VI Всероссийская конференция с международным участием «Фотодинамическая терапия и фотодиагностика». 14-16 сентября 2017 года г. Ростов-на-Дону «Опыт применения фотодинамической терапии в Челябинском областном клиническом центре онкологии и ядерной медицины»
- Научно-практическая конференция с международным участием «Инновационные технологии в онкологии – Фотодинамическая терапия» в рамках II Форума «Инновации в здравоохранении». 10 ноября 2017г. г. Астана «Фотодинамическая терапия в Казахстане»
- XI Гастроэнтерологический Форум «Астана-Гастро 2017» с международным участием. 23-24 ноября 2017, Астана «Эндоскопическая фотодинамическая терапия при злокачественных новообразованиях верхних отделов ЖКТ»
- ESOR ASTANA Tutorial, May 28 – June 8, Astana. Kazakhstan «Фотодинамическая терапия в онкологии»
- Международная конференция «Инновационные технологии в онкологии - фотодинамическая терапия». 6 апреля 2018 года. Актобе, Казахстан «Фотодинамическая терапия в Казахстане»
- VIII Eurasian radiological forum. 27-29 June 2019 г., Nur-Sultan, Kazakhstan «PDT in Kazakhstan - successes and prospects»

- 1-й Междисциплинарный Эндохирургический Конгресс Прикаспийских стран Актау. 15-17 сентября 2019 «Эндоскопическая фотодинамическая терапия ЗНО»
- VII съезд онкологов и радиологов Казахстана с международным участием в рамках Всемирного саммита лидеров в онкологии WCLS – 2019. Нур – Султан, Казахстан «Фотодинамическая терапия – второе рождение?!»
- IV международный научный форум «Инновации в здравоохранении-2019» 7-8 ноября, г. Алматы, РК «Фотодинамической терапия внутрикожных метастазов рак молочной железы»
- IV международный научный форум «Инновации в здравоохранении-2019» 7-8 ноября, г. Алматы, РК «Возможности фотодинамической терапии в лечении опухолей трахеи и крупных бронхов»
- IV международный научный форум «Инновации в здравоохранении-2019» 7-8 ноября, г. Алматы, РК «Фотодинамическая терапия в лечении базальноклеточного рака кожи»
- Научно-практическая конференция с международным участием «Клинические и организационно-методические аспекты современной онкологии», 28-29 ноября 2019 года. г. Нур - Султан «Интраоперационная ФДТ»
- Научно-практическая конференция с международным участием «Клинические и организационно-методические аспекты современной онкологии», 28-29 ноября 2019 года. г. Нур – Султан «Фотодинамическая терапия в комбинированном лечении пациентов с немышечно-инвазивном раке мочевого пузыря»
- Научно-практическая конференция с международным участием «Клинические и организационно-методические аспекты современной онкологии», 28-29 ноября 2019 года. г. Нур - Султан «Первый опыт применения интраоперационной флуоресцентной диагностики для визуализации парашитовидных желез при операциях на органах шеи»
- Региональная научно-практическая конференции с международным участием «Форум Урал Онко2020» 10-13

марта 2020 года, Екатеринбург, РФ «Фотодинамическая терапия в паллиативной онкологии»

- Межрегиональная Научно-практическая конференция «Паллиативная медицинская помощь и поддерживающая терапия в клинической практике» 21.05.2020. Волгоград, РФ «Фотодинамическая терапия в паллиативном лечении онкологических больных»
- Межрегиональная научно-практическая конференция «Паллиативная медицинская помощь и поддерживающая терапия в клинической практике» 04.06.2020, Воронеж, РФ «Фотодинамическая терапия в паллиативном лечении онкологических больных»
- Общероссийский онлайн Конгресс «Паллиативная медицина в здравоохранении Российской Федерации», 23.06.2020. Москва, РФ «Место ФДТ в паллиативной онкологии»
- Межрегиональная научно-практическая конференция «Паллиативная медицинская помощь и поддерживающая терапия в клинической практике» 8 октября 2020 года, г. Екатеринбург, РФ «Паллиативная фотодинамическая терапия саркомы Капоши»
- IX Международный Конгресс «Фотодинамическая терапия и фотодиагностика» 23-24 октября 2020 года. Москва, РФ «Фотодинамическая терапия в комбинированном лечении немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря»
- IX Международный Конгресс «Фотодинамическая терапия и фотодиагностика» 23-24 октября 2020 года. Москва, РФ «Интраоперационная флуоресцентная диагностика парашитовидных желез»
- IX Международный Конгресс «Фотодинамическая терапия и фотодиагностика» 23-24 октября 2020 года. Москва, РФ «Фотодинамическая терапия - новое или давно забытое старое?! Опыт Казахстана»
- Международная научно-практическая конференция «Современная онкология: клиника, диагностика, лечение и реабилитация». 26-27 ноября 2020 год. Нур-Султан «Место ФДТ в онкологии. Опыт Казахстана»
- Международная конференция «Онкология Казахстана. Вчера, сегодня, завтра» 10-11 декабря 2020 г. Алматы «Опыт

- применения фотодинамической терапии в Казахстане»
- XII Общероссийский медицинский конгресс «Паллиативная медицина в здравоохранении Российской Федерации». 10-11 июня 2021 года, Москва «Паллиативное лечение кожных метастазов рака молочной железы с применением фотодинамической терапии»
 - X Международный конгресс «Фотодинамическая терапия и фотодиагностика». 10-11 июня 2021 года, Москва «Фотодинамическая терапия в лечении предраковых заболеваний женских половых органов»
 - X Международный конгресс «Фотодинамическая терапия и фотодиагностика». 10-11 июня 2021 года, Москва «Опыт применения фотодинамической терапии при лечении немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря»
 - Форум терапевтов Республики Татарстан «Актуальные проблемы коморбидных состояний. Объединяя во имя здоровья». 9-10 июня 2021года, Казань, РФ «Фотодинамическая терапия при саркоме Капоши»
 - Конференция, посвященная 75-летию онкологической службы Республики Татарстан «Онкология 21 века. Инновации медицинской науки в практическом здравоохранении» «Фотодинамическая терапия в лечении злокачественных новообразований кожи»
 - Конференция, посвященная 75-летию онкологической службы Республики Татарстан «Онкология 21 века. Инновации медицинской науки в практическом здравоохранении» «Фотодинамическая терапия при саркоме Капоши»
 - IX Евразийский радиологический форум 7-9 октября 2021 г., Нур-Султан, Казахстан «Развитие фотодинамической терапии в Казахстане»
 - VIII съезд онкологов и радиологов Казахстана г. Туркестан, 14-16 октября 2021 «Флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия злокачественных новообразований»
 - Научно-практическая конференция с международным участием «Инновационные технологии ультразвуковой диагностики в медицине», приуроченной 60-летию внедрения ультразвуковой диагностики в Узбекистане. г.

Ташкент, 5-6 ноября 2021г. «Флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия кожных метастазов рака молочной железы»

- Международная научно-практическая конференция «Высокотехнологические методы диагностики и лечения злокачественных новообразований». 25-26 ноября 2021 г., Нур-Султан, Казахстан. «Снова о ФДТ: успехи и перспективы»
- III Весенний онкологический онлайн-марафон. 3-5 марта 2022, Москва, Россия. «Фотодинамическая терапия в паллиативной онкологии.»
- I Научно-практическая конференция «Лазерная и фотодинамическая терапия: актуальные вопросы, достижения, инновации», 25 марта, 2022, Обнинск, Россия. «Фотодинамическая терапия кожных метастазов рака молочной железы»
- XIII Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии 26-29 апреля 2022. Нур-Султан, Казахстан. «Фотодинамическая терапия в паллиативной онкологии. Опыт в Казахстане»
- IV съезд онкологов и радиологов Республики Узбекистан, 20-21 мая 2022 года город Нукус. Как можем помочь пациентам кожными метастазами при раке молочной железы?»
- IV съезд онкологов и радиологов Республики Узбекистан, 20-21 мая 2022 года город Нукус. «Фотодинамическая терапия в онкологии – успехи и перспективы».
- Central Asian School of Radiology ASTANA Tutorial with collaboration. 2022. «Photodynamic therapy in oncology»
- XI Международный Конгресс «Фотодинамическая Терапия и Фотодиагностика. 30 лет клинического применения в России» 23-24 июня, 2022г. онлайн. «Опыт применения фотодинамической терапии в лечении хронических заболеваний репродуктивной системы женщин»
- XI Международный Конгресс «Фотодинамическая Терапия и Фотодиагностика. 30 лет клинического применения в России» 23-24 июня, 2022г.онлайн. «Фотодинамическая терапия-как маяк надежды для женщин фертильного возраста с дисплазией шейки матки»

- XI Международный Конгресс «Фотодинамическая Терапия и Фотодиагностика. 30 лет клинического применения в России» 23-24 июня, 2022г. онлайн. «Центр ФДТ в Нур-Султане. Успехи, достижения, перспективы»
- XI Международный Конгресс «Фотодинамическая Терапия и Фотодиагностика. 30 лет клинического применения в России» 23-24 июня, 2022г. онлайн. «Оптимизация методов диагностики и лечение при кожных метастазах рака молочной железы»
- Научно-практическая конференция «Цифровизация в радиологии – важный фактор в диагностике патологий различных локализаций», 2022 г., Шымкент, Казахстан. «Фотодинамическая терапия в клинической практике».
- Международная научно-практическая конференция, посвященная 85-летию со дня рождения профессора Жангали Хамзабаевича Хамзабаева. 10 октября 2022 г., Астана, Казахстан. «Фотодинамическая терапия в клинической онкологии»
- Межрегиональная научно-практическая конференция с международным участием «Новые парадигмы скрининга и лечения злокачественных новообразований в современных реалиях» 25-26 ноября 2022 года Великий Новгород. «ФДТ в паллиативной онкологии»
- Научно-практическая образовательная конференция с международным участием «Здоровье женщины – здоровье нации» 25-26 ноября 2022 года. Алматы. «Возможности применения фотодинамической терапии в лечении предраковых заболеваний и рака шейки матки»
- «Научно-практические аспекты лечения и диагностики онкологических заболеваний», 8-9 декабря 2022г. Астана. «Фотодинамическая терапия в практике врача онколога»
- Международный научно-практический форум «Высокие технологии в современной хирургии» 17-18 мая 2023 г., г.Казань «Фотодинамическая терапия верхних отделов желудочно-кишечного тракта»
- Международной научно-практической конференции «Репродуктивное здоровье и онконастороженность» Астана, Казахстан 26 мая 2023г. «Фотодинамическая терапия в профилактике рака шейки матки»

- Central Asian School of Radiology ASTANA Tutorial with collaboration, June 5-9, 2023 Astana. Kazakhstan «Photodynamic therapy in oncology»
- «Летняя Академия онкологов России». 15-17 июня, 2022 г. Грозный (РФ). «Место фотодинамической терапии (ФДТ) в паллиативной онкологии».
- XII Международный Конгресс «Фотодинамическая Терапия и Фотодиагностика» 27-28 сентября 2023 г. Москва, Центр Международной Торговли. «Приоритетные направления ФДТ в онкологии»,
- XII Международный Конгресс «Фотодинамическая Терапия и Фотодиагностика» 27-28 сентября 2023 г. Москва, Центр Международной Торговли. «Комплексный подход лечения предраковых заболеваний шейки матки в рамках государственной программы развития Здравоохранения Республики Казахстан»
- XII Международный Конгресс «Фотодинамическая Терапия и Фотодиагностика» 27-28 сентября 2023 г. Москва, Центр Международной Торговли. Сравнительный анализ нормативно-правовых документов в области оказания фотодинамической терапии при предраковых заболеваниях шейки матки»
- XII Международный Конгресс «Фотодинамическая Терапия и Фотодиагностика» 27-28 сентября 2023 г. Москва, Центр Международной Торговли. «Возможности флюоресцентной диагностики в выявлении мультицентричных очагов дисплазии шейки матки»
- II научно-практическая конференция «Лазерная и фотодинамическая терапия: актуальные вопросы, достижения, инновации» 29 сентября 2023г., г. Обнинск. «Место ФДТ в паллиативной онкологии»
- Международная научно-практическая конференция «Центрально-азиатская онкологическая неделя», 6 - 8 сентября 2023 г. г. Астана, Казахстан. «Паллиативная фотодинамическая терапия при лечении местнораспространенных и рецидивных формах рака кожи»



ISSN 2075-8790



КАЗАКСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ
ПРЕЗИДЕНТІ ІС БАСҚАРМАСЫНЫҢ
МЕДИЦИНАЛЫҚ ОРТАЛЫҒЫ



Ғылыми-практикалық журнал
Научно-практический журнал
Scientific Journal

КАЗАКСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ ПРЕЗИДЕНТІ ІС БАСҚАРМАСЫ
МЕДИЦИНАЛЫҚ ОРТАЛЫҒЫНЫҢ ЖАРШЫСЫ

ВЕСТНИК МЕДИЦИНСКОГО ЦЕНТРА
УПРАВЛЕНИЯ ДЕЛАМИ ПРЕЗИДЕНТА РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

HERALD OF THE MEDICAL CENTER
OF PRESIDENT'S AFFAIRS ADMINISTRATION OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

2 (55) 2014

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

№2 (55) 2014

infrastructure, adequate financial reimbursement and governmental support.

Keywords: end-stage heart failure, mechanically assisted circulatory support, heart transplantation.

Материалдар 21.06.2014г. жіберілген.

УДК 616-073.524, 615.831.8

Н.А. ШАНАЗАРОВ

АО «Национальный научный центр онкологии и трансплантологии», Астана

ФЛЮОРЕСЦЕНТНАЯ ДИАГНОСТИКА И ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Ежегодно в мире около 14 миллионов человек заболевают раком, а свыше 8 миллионов умирают от этой болезни. Рост заболеваемости злокачественными новообразованиями отмечается во всем мире и практически по всем локализациям [1-6]. В современной онкологии классическими методами лечения являются: лучевая и химиотерапия, хирургическая операция, а также их комбинации. Но в последние десятилетия в триаду основных противников рака сегодня уверенно встраивается фотодинамическая терапия [ФДТ].

ФДТ - метод локального воздействия света на накопившегося в опухоли производного гематопорфирина (HrD), который в присутствии кислорода тканей приводит к развитию фотохимической реакции, приводящей к разрушению опухолевых клеток. Механизм действия ФДТ: молекула ФС, поглотив квант света, переходит в возбужденное триплетное состояние и вступает в фотохимические реакции двух типов. При первом типе - происходит взаимодействие непосредственно с молекулами биологического субстрата, что в конечном итоге приводит к образованию свободных радикалов. Во втором типе реакций происходит взаимодействие возбужденного ФС с молекулой кислорода с образованием синглетного кислорода, являющегося цитотоксическим для живых клеток, благодаря своему свойству сильного окислителя биомолекул. [7-9]

Прообразом ФДТ можно считать попытки древних египтян применять

светопоглощающие препараты при кожных заболеваниях. По данным древнейших исторических источников известно, что еще в Древнем Египте 6000 лет назад применяли растительные препараты, вызывающие фотореакцию в тканях. Они лечили депигментированные участки кожи (витилиго), которые принимали за проявления проказы. При этом использовали природные фотосенсибилизаторы, содержащиеся в таких растениях как пастернак, петрушка, зверобой, активирующиеся солнечным светом. Фотомедицинские процедуры уже были описаны в 1550 г. до н.э. в Эберском папирусе [10] и священной индийской книге "Atharva Veda" [11].

Впервые действие HrD на человеческий организм испытал на себе F.Meyer-Betz [12]. В октябре 1912 г. он ввел себе внутривенно 0,2г гематопорфирина и продемонстрировал солнечную фоточувствительность в виде отека и гиперпигментации. Последующие исследования подтвердили, что системное применение HrD вызывает интенсивную фотосенсибилизацию различных тканей, в том числе кожи.

Диагностическое значение при использовании HrD флюоресценции неопластических тканей подчеркнул А.Policard в 1924г. [13]. По его мнению, красная флюоресценция, вызываемая ультрафиолетовым светом на экспериментальных саркомах крыс, обусловлена накоплением эндогенного HrD вследствие вторичного инфицирования гемолитическими бактериями.

CONSILIUM

ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

№3-4 (81-82)
2014

ЖУРНАЛ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

ОНКОЛОГИЯ – от профилактики до лечения



ОБОЗРЫ

ISSN 2224-0217
№3-4 (81-82) 2014

Современное состояние флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии в лечении злокачественных новообразований (обзор литературы)

Обзорная статья посвящена новому для Казахстана методу диагностики и лечения злокачественных новообразований (ЗНО) – флуоресцентной диагностике (ФД) и фотодинамической терапии (ФДТ). Данный метод широко используется во всем мире, в некоторых странах (США, Россия и др.) включен в протокол диагностики и лечения отдельных нозологий. Об актуальности применения ФД и ФДТ в диагностике и лечении ЗНО свидетельствуют многочисленные публикации, результаты различных исследований ведущих клиник мира. Несмотря на это, данный метод требует дальнейших поисков и изучения, поиска новых точек применения.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ
Шаназаров Насрулла Абуллаевич – д.м.н., профессор, руководитель отдела экспертизы качества медицинских услуг, главный эксперт-онколог АО «Национальный научный центр онкологии и трансплантологии», г. Астана, Республика Казахстан (010000, Астана, ул. Жаныбек, Керей ханова, 3), nasrulla@inbox.ru

По данным ВОЗ ежегодно в мире около 14 миллионов человек заболевают раком, а свыше 8 миллионов умирают от этой болезни. Рост заболеваемости злокачественными новообразованиями отмечается практически во всем мире [1, 2, 3, 4, 5, 6]. Классическими методами лечения современной онкологии считаются: лучевая и медикаментозная терапия, хирургическая операция, а также их комбинация. В последние десятилетия в практику вошедших методов лечения рака уверенно завоевывает свое место фотодинамическая терапия (ФДТ). ФДТ – метод локального воздействия лазерных лучей на накопившегося в опухоли фотосенсибилизатора, приводящее к развитию фотохимической реакции в присутствии кислорода тканей и последующему разрушению опухолевых клеток. Механизм фотодинамической терапии довольно прост: молекула фотосенсибилизатора (ФС), поглотив квант света, переходит в возбужденное триплетное состояние и вступает в фотохимические реакции двух типов. При первом типе происходит взаимодействие непосредственно с молекулами биологического субстрата, что в конечном итоге приводит к образованию свободных радикалов. Во втором типе реакция происходит взаимодействием возбужденного ФС с молекулой кислорода с образованием синглетного кислорода, являющегося цитотоксическим для живых клеток, благодаря своему свойству сильного окислителя биомолекул [7, 8, 9] (рис. 1), в результате которого происходит прямое повреждение опухолевых клеток, тромбоз сосудов опухоли и ишемический некроз опухоли.

Впервые действие ФС на человеческий организм испытал на себе F. Meyer-Betz [12]. В октябре 1912 г он ввел себе внутривенно ФС и продемонстрировал солнечную фоточувствительность в виде отека и гиперпигментации. Последующие исследования подтвердили, что системное применение ФС вызывает интенсивную фотосенсибилизацию различных тканей, в том числе кожи.

Диагностическое значение при использовании флуоресценции неопластических тканей подчеркнул A. Poissard в 1924 г. [13]. По его мнению, красная флуоресценция, вызываемая ультрафиолетовым светом на экспериментальных свирьих крысах, обусловлена неопластическим эндотелием ФС вследствие вакуолярного инфицирования гемолитическими бактериями.

При другом эксперименте с крысами было показано, что красную флуоресценцию неопластической ткани можно усилить путем введения экзогенного ФС [14]. Таким образом, накопление ФС опухолью в большой концентрации, чем в нормальных тканях, указывает на возможность нового диагностического и лечебного применения сенситизаторов при раке. Такое предположение было подтверждено в последующем еще многими исследователями [15, 16,

85

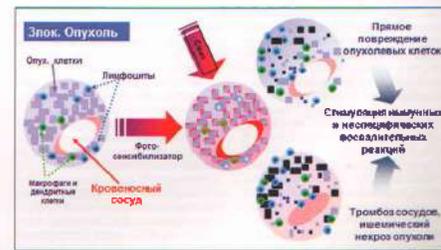


Рисунок 1 – Механизм повреждения опухоли при ФДТ

ISSN 2075-8790

Учредитель журнала:
Управление Делами
Президента Республики
Казахстан
Медицинский центр
Управления Делами
Президента Республики
Казахстан

Главный редактор –
Байбергит В.В.

Заместитель главного редактора –
Сарсебеков Е.К.

Ответственный секретарь –
Куанышкелпена А.Н.

Журнал зарегистрирован
Министерством информации РК
4 января 2002 года
Регистрационный номер-2582-Ж

Адрес редакции:
г. Астана, ул. Орынбор, 2,
Дом Министерства, корпус 1В
тел: +7 (7172) 74-93-62
e-mail: vestnik_2002@bk.ru
Web-saite: www.beralimed.org

Редакция:
Акмолинский филиал
АО Капкоммерцбанк г. Астана.
БНК KZKOKZKX
РНН 62039000517
НИСФЕК2679261501119357001
БИН 089240012523

Мнение авторов может не совпадать с
мнением редакции.
Редакция оставляет за собой право в
отказе публикации материалов в случае
несоблюдения правил оформления.
Ответственность за достоверность
информации, содержащейся в
рекламных материалах, несет
рекламодаватель.

Казахстан Республикасы
Президенті Іс Басқармасы
Медициналық орталығының

ЖАРШЫСЫ
Әр тоқсандық ғылыми-практикалық журнал

қаңтар – наурыз
1 (58) 2015
январь - март

Ежеквартальный научно-практический журнал

ВЕСТНИК
Медицинского центра
Управления Делами Президента
Республики Казахстан

Журнал издается с 2002 г.
Выходит 4 раза в год

Редакционная коллегия:

Бакенов Р.А. – д.м.н.
Дудник В.Ю. – д.м.н.
Кирабаев Р.Ж. – д.м.н.
Мустафин А.Х. – д.м.н., профессор
Тайбаев Г.З. – д.м.н., профессор
Токпанов С.Н. – д.м.н., профессор

Редакционный состав:

Аконов А.А. – д.м.н., профессор
Байғалин А.К. – д.м.н., профессор
Билтепов Н.Д. – д.м.н., профессор
Билтепов Р.Р. – д.м.н., профессор
Дерновой А.Г. – д.м.н.
Жужанов О.Т. – д.м.н., профессор
Жусупова А.С. – д.м.н., профессор
Ибраев С.Е. – д.м.н., профессор
Кайрбекова С.З. – д.м.н., профессор
Кешпей АНбек – Ph.D, профессор
Кулыжанов М.К. – д.м.н., профессор
Кивитной И.М. – д.м.н., профессор (РФ)
Размыкулов Е.М. – д.м.н., профессор
Разумов А.П. – д.м.н., профессор, академик РАЦ (РФ)
Сейсембеков Т.З. – д.м.н., профессор
Тулбосов Р.К. – д.м.н., профессор
Турова Е.А. – д.м.н., профессор (РФ)
Хаминсон В.Х. – профессор, член-корр. РАМН
Шарманов Т.П. – д.м.н., профессор, академик НАН РК
Шарман А. – д.м.н., профессор
Шайдаров М.З. – д.м.н., профессор

Вестник Медицинского центра Управления Делами Президента Республики Казахстан, 2015 (58), 1013
Материалы I Евразийского съезда геронтологов

УДК 616-073.524

ГОЛОВ Х.Я.¹, ШАНАЗАРОВ Н.А.², ЯЙЦЕВ С.В.³
ГБУЗ Челябинский областной клинический онкологический онкоцентр, Челябинск, Россия¹
РГП «Больница Медицинского центра УДП РК», Астана, Казахстан²
ГБОУ ВПО Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия³

**ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ КАК АЛЬТЕРНАТИВНЫЙ МЕТОД
В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ
НОВООБРАЗОВАНИЯМИ В ПОЖИЛОМ И СТАРЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ**

Фотодинамическая терапия является альтернативным методом лечения злокачественных новообразований различных локализация у пациентов пожилого и старческого возраста, имеющих различные сопутствующие заболевания, не позволяющие применение традиционных методов лечения. В сообщении представлены результаты применения фотодинамической терапии в центре фотодинамической терапии Челябинского областного клинического онкологического онкоцентра.
Ключевые слова: фотодинамическая терапия, злокачественные новообразования

По данным Всемирной организации здравоохранения ежегодно в мире регистрируется около 14 миллионов случаев злокачественных новообразований, и свыше 8 миллионов умирают от этой болезни. Рост заболеваемости злокачественными новообразованиями отмечается во всем мире и практически по всем локализациям, что преимущественно вызвано ростом численности и старением человечества [1-6]. Классическими методами лечения злокачественных новообразований в современной онкологии считаются: лучевая и противоопухолевая медикаментозная терапия и хирургическая операция, а также их комбинации. Одним из основных показателей, определяющих прогноз онкологического заболевания, является степень распространенности опухолевого процесса на момент диагностики. В России в 2013г. 25,6% злокачественных новообразований были диагностированы в I стадии заболевания, 25,2% во II стадии, 21,2% в III стадии и порядка у четверти больных были выявлены в IV стадии. В то же время недопустимо высокие показатели запущенности отмечены при диагностике новообразований визуальных локализаций. В поздних стадиях (III-IV) выявлены 61,6% опухолей полости; 48,8% - прямой кишки; 36,5% - шейки матки; 31,9% - молочной железы; 24,6% - щитовидной железы, показатель запущенности при меланоме кожи составил 23,8% [7]. Аналогичная картина и в Республике Казахстан [8]. Таким образом, запущенные формы злокачественных новообразований на момент диагностики с одной стороны, пожилой и старческий возраст пациентов с «букежом» сопутствующих заболеваний с другой стороны, ограничивают применение радикальных методов лечения у определенной части больных. К этой группе больных можно присоединить пациентов, у которых отмечается прогрессирование опухолевого процесса на фоне лечения. В последние два десятка лет во всем мире, так и в России в триаду основных противников рака сегодня уверенно включается фотодинамическая терапия (ФДТ).

С 2003г. на базе Челябинского областного клинического онкологического диспансера функционирует центр фотодинамической терапии. Диапазон применения ФДТ в центре довольно обширен, применяется практически при всех локализациях злокачественных новообразований. Фотодинамическая терапия используется при ранних стадиях как радикальный метод, при запущенных формах злокачественных новообразований применяется, как в составе комплексного лечения, так и самостоятельно с паллиативной целью. ФДТ особо востребована у пациентов пожилого и старческого возраста, поскольку преклонный возраст и наличие множества сопутствующих заболеваний затрудняют, порой не позволяют проведения специальных методов лечения. С 2003 по 2014 гг. фотодинамическая терапия выполнена 178 пациентам в возрасте от 75 до 97 лет. Среди них женщин – 124 (69,7%), и мужчин – 54

Қ.А.Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университетінің

ХАБАРШЫСЫ

H.A.Yesevi UKTÜ
BülteniВестник МКТУ им.
Х.А.ЯсауиBulletin of IKTU named
H.A.Yasawi

№4 (102)



казан-желтоқсан



2016



БАС РЕДАКТОР

техника ғылымдарының докторы, профессор
ТАЛЖАН ПЕРДЕШҰЛЫ РАИМБЕРДИЕВ

РЕДАКЦИЯЛЫҚ АЛҚА

Калимбетов Б.Т. – физика-математика ғылымдарының докторы, профессор
 Шалқарова Ж.Н. – медицина ғылымдарының докторы, профессор
 Жұмабаев У.А. – биология ғылымдарының докторы, доцент
 Беркімбаев К.М. – педагогика ғылымдарының докторы, профессор
 Қалықұлов Қ.М. – экономика ғылымдарының докторы, профессор
 Әтемова К. – педагогика ғылымдарының докторы, профессор
 Қойшиев Т.К. – техника ғылымдарының докторы, профессор
 Жетібаев К.М. – тарих ғылымдарының кандидаты, доцент
 Балтабаева А.Ю. – философия ғылымдарының кандидаты, ХҚТУ профессоры
 Келесбаев Д.Н. – PhD доктор
 Әбілдаева Г.Е. – аға редактор
 Садыкова А.Д. – редактор
 Байғұт М.Ж. – көркемдеуші редактор

УДК 616-073.524, 615.831.8

Н.А.ШАНАЗАРОВ

Больница МЦ УДП РК, МУА, Астана, Казахстан

ФЛУОРЕСЦЕНТНАЯ ДИАГНОСТИКА И ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

Обзор литературы посвящен об относительно новом методе диагностики и лечения злокачественных новообразований. Представлена информация о механизмах действия флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии, а также достижения в области применения этих методов.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, флуоресцентная диагностика, фотодинамическая терапия

Н.А.Шаназаров

Қатерлі ісіктер емдеу кезінде флуоресценттік диагностикасы және фотодинамикалық терапия

Қатерлі ісіктерді диагностикалау мен емдеудің жаңа әдісі салыстырмалы арналған әдебиет шолу. флуоресценция диагностика іс-қимыл тетіктері мен фотодинамикалық терапия, сондай-ақ осы әдістерді қолдану жетістіктері туралы ақпарат.

Тірек сөздері: қатерлі ісіктер, флуоресценттік диагностикасы, фотодинамикалық терапия

N.A.Shanazar

Fluorescence diagnosis and photodynamic therapy in the treatment of cancer

A review of the literature devoted to a relatively new method of diagnosis and treatment of malignant neoplasms. Provides information on the mechanisms of action of fluorescence diagnosis and Photodynamic therapy, as well as advances in the use of these methods.

Keywords: malignancies, fluorescent diagnostics, photodynamic therapy.

Anahtar kelimeleri: malignitelер, floresan teşhis, fotodinamik tedavi.

По данным Всемирной организации здравоохранения ежегодно в мире около 14 миллионов человек заболевают раком, а свыше 8 миллионов умирают от этой болезни. Рост заболеваемости злокачественными новообразованиями отмечается практически во всем мире [2,6,25,40,43,47,]. Классическими методами лечения современной онкология считаются: лучевая и медикаментозная терапия, хирургическая операция, а также их комбинации. В последние десятилетия в триаде основных методов лечения рака уверенно завоевывает свое место фотодинамическая терапия (ФДТ).

ФДТ - метод локального воздействие лазерных лучей определенной мощности и длины волны на накопившегося в опухоли фотосенсибилизатора, приводящее к развитию фотохимической реакции в присутствии кислорода тканей и последующему разрушению опухолевых клеток. Механизм фотодинамической терапии довольно проста: молекула фотосенсибилизатора (ФС), поглотив квант

BIOMEDICAL PHOTONICS

Специальный выпуск /2017

В НОМЕРЕ:

Материалы VI Всероссийской конференции «Фотодинамическая терапия и Фотодиагностика»

Ростов-на-Дону,
14-16 сентября 2017 г.

BMP

VI Всероссийская конференция «Фотодинамическая терапия и фотодиагностика»

Введение. Хронические заболевания ЛОР-органов относятся к воспалительным или инфекционно-аллергическим поражениям слизистой, вызванные различной микрофлорой: от высокопатогенной до условно-патогенной и сапрофитной. Эффективность ФДТ в комплексном лечении больных с хроническими заболеваниями ЛОР-органов (тонзиллиты, риносинуситы, аденоиды) доказана рядом авторов. ФДТ основана на способности некоторых светочувствительных веществ – ФС при локальном воздействии света определенной длины волны генерировать активные формы кислорода, что приводит к бактерицидному эффекту. Метод ФДТ при всех его преимуществах (безболезненность, отсутствие аллергических и других побочных реакций) не получил широкого распространения. Вероятнее всего, это связано с тем, что в литературе, методических руководствах указаны противоречивые протоколы лечения с помощью ФДТ. Цель данной работы – конкретизировать и оптимизировать протокол лечения методом ФДТ хронических заболеваний ЛОР-органов.

Материал и методы. В период с 09.2015 по 06.2017 гг. было проведено лечение 134 больным с различной ЛОР-патологией. Возраст пациентов от 3 до 50 лет (информированное согласие больных получено). Среди пациентов дети до 14 лет – 28 (20%); мужчин – 49 (36%), женщин – 57 (44%). Пациенты с заболеваниями ЛОР-органов были распределены по двум нозологическим группам. С хроническими тонзиллитами было 112 (83%) пациентов, с аденоидами – 22 (17%).

Результаты. При лечении хронического тонзилита на первом этапе проводится обработка небных миндалин с помощью любого антисептического средства. Далее на небные миндалины наносится ФС (использовали радагель 0,35% или ревиксан). Общая экспозиция с препаратом – 15 мин. По завершении этого времени, ФС вымывается 0,9% NaCl путем полоскания. Следующим этапом ФДТ – активация препарата с помощью облучения лазером в диапазоне длин волн, которые попадают в пик поглощения используемого ФС. В нашем случае – «Лакта Милон», длина волны – 662 нм, мощность от 600 до 900 мВт, в зависимости от ощущений пациента. Для передачи излучения использовали световодный инструмент с микролинзой. Необходимой терапевтической дозировкой является 80-100 Дж/см². При наборе дозы излучения меньше 80 Дж/см² наблюдается низкая терапевтическая эффективность, требующая повторных сеансов ФДТ. При наборе дозы излучения больше 120 Дж/см² наблюдаются серьезные изменения в тканях в виде некроза. Время облучения может составлять от 2 до 5 мин в зависимости от плотности мощности.

Выводы. При лечении аденоидов наносить ФС необходимо таким образом, чтобы ФС не попадал на слизистую носа. Общая экспозиция с препаратом – 15 мин. Активация ФС проводится при мощности от

400 до 700 мВт. Для передачи излучения использовали световодный инструмент с микролинзой. Необходимой терапевтической дозировкой является 70-80 Дж/см². Время облучения может составлять от 2 до 5 мин в зависимости от плотности мощности.

При соблюдении приведенных протоколов лечения ЛОР-заболеваний методом ФДТ делает данный способ простым и доступным для применения в амбулаторной практике и исключает какие-либо побочные эффекты.

Первый опыт применения фотодинамической терапии в Казахстане

Шаназаров Н.А., Ахетов А.А., Сейдалин Н.К.
Больница Медицины Казахстана, Управление делами Президента Республики Казахстан, Астана, Казахстан

Введение. По данным ВОЗ ежегодно в мире регистрируется около 15 млн случаев злокачественных новообразований (ЗНО), и почти 9 млн умирают от этой болезни. В Республике Казахстан в 2015 г. выявлено 33029 случаев ЗНО, и умерли 15962 человека от этого заболевания (годовая летальность – 30,8%). Охват специальными методами лечения: 22864 пациента – 69% от числа впервые выявленных, закончили лечение – 17487 в течение года. Еще 24889 (17%) пациентам, состоявшим на учете, проведено лечение по поводу рецидива и прогрессирования. Большинству пациентам проведение специальных методов лечения невозможно.

Цель работы. Анализ результатов ФДТ в Казахстане. **Материал и методы.** С ноября 2016 г. в условиях центра ФДТ больницы МЦ УДП РК получили лечение 62 пациента. Со ЗНО – 41, с предопухолевыми состояниями и доброкачественными образованиями – 21 пациент. Средний возраст пациентов со ЗНО 60,5(33-79), во второй группе – 41,4 (14-67) лет. В качестве ФС использовали фотолон, 100мг, лазерные аппараты «Лакта – Милон» и «Латус – Фара».

Результаты. В группе пациентов со ЗНО получали лечение: локальный рецидив рака молочной железы после комплексного лечения 10 пациентов (12 сеансов) – положительный эффект получен у 100% пациентов; базальноклеточный рак кожи волосистой части головы 6 (9 сеансов), все пациенты после комбинированного лечения с прогрессированием и в запущенной форме – стабилизация процесса в 100% случаев; базальноклеточный рак кожи лица, ушной раковины (I стадия) – 9 (9 сеансов), достигнута полная регрессия в 100%; рак пищевода 3 (всем по распространенности процесса и тяжести состояния отказано в специальных методах лечения) – стабилизация -1, регресс на 50% – 1, смерть от раковой интоксика-

ISSN 2075-8790

Учредители журнала:
Управление Делами
Президента Республики
Казахстан

Медицинский центр
Управления Делами
Президента Республики
Казахстан

Главный редактор –
д.м.н., профессор Бенберин В.В.

Заместитель главного редактора -
д.м.н., профессор Сарсебеков Е.К.

Журнал зарегистрирован
Министерством информации РК
4 января 2002 года
Регистрационный номер-2582-Ж

Адрес редакции:
г. Астана, пр. Мәңгілік Ел, д.8,
Дом Министерств, корпус 1 «В»
тел: +7 (7172) 74-97-06
e-mail: vestnik_2002@bk.ru,
Веб-сайт: www.heralmed.org

Реквизиты:
АО «Цеснабанк» г. Астана.
ИИК TSESKZKA
БИК KZ06998BTVB0000336859

Подписной индекс: 75229

Мнение авторов может не совпадать с
мнением редакции.
Редакция оставляет за собой право в
отказе публикации материалов в случае
несоблюдения правил оформления.
Ответственность за достоверность
информации, содержащейся в рекламных
материалах, несут рекламодатели

**Қазақстан Республикасы
Президенті Іс Басқармасы
Медициналық орталығының**

ЖАРШЫСЫ
Әр тоқсандық ғылыми-практикалық журналы

**шілде - қыркүйек
3 (68) 2017
июль - сентябрь**

Ежеквартальный научно-практический журнал

**ВЕСТНИК
Медицинского центра
Управления Делами Президента
Республики Казахстан**

*Журнал издается с 2002 г.
Выходит 4 раза в год*

Редакционная коллегия:

Бакенова Р.А. – д.м.н.
Карабаева Р.Ж. – д.м.н.
Мустафин А.Х. – д.м.н., профессор
Танбаева Г.З. – д.м.н., профессор
Токпанов С.И. – д.м.н., профессор
Джусипов А.К. – д.м.н., профессор
Книшкова С.Д. – д.м.н.
Шаназаров Н.А. – д.м.н., профессор

Редакционный совет:

Бектаева Р.Р. – д.м.н., профессор
Дудник В.Ю. – д.м.н.
Дерновой А.Г. – д.м.н.
Кветной И.М. – д.м.н., профессор (РФ)
Разумов А.Н. – д.м.н., профессор, академик РАН (РФ)
Турова Е.А. – д.м.н., профессор (РФ)
Хавинсон В. Х. – профессор, член-корр. РАМН
Шарманов Т.Ш. – д.м.н., профессор, академик НАН РК
Жумадилов Ж.Ш. – д.м.н., профессор
Lina Basel - ass. professor (Израиль)
Henning Neumann - PhD (Германия)
Ulduz Hashimova - д.б.н., (Азербайджан)

ВЕСТНИК МЕДИЦИНСКОГО ЦЕНТРА УПРАВЛЕНИЯ ДЕЛАМИ ПРЕЗИДЕНТА РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН, №3 (68), 2017

УДК 616-006.66, 616-08-039.34

**ФЛЮОРЕСЦЕНТНАЯ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАЦИЯ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ
ДИАГНОСТИКЕ СЕРОЗИТОВ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

ШАНАЗАРОВ Н.А.¹, BLOZNELYTE PLESNIENEL²,
СЕЙДАЛИН Н.К.¹
РГП «Больница Медицинского центра Управления Делами Президента
Республики Казахстан», г. Астана, Казахстан¹
Национальный института рака, г. Вильнюс, Литва²

Резюме. Приведены данные о клиническом применении флюоресцентной диагностики с использованием фотосенсибилизаторов второго поколения для диагностики и дифференциальной диагностики больных злокачественными опухолями различной локализации.

Ключевые слова: фотосенсибилизатор, серозит, флюоресцентная, диагностика

Түйіндеме. Екінші ұрпақты фотосенсибилизаторларды әр түрлі жерлердегі кәтерілі ісік аурулары бар науқастарды диагностикалау және дифференциалды диагностикалау бойынша флюоресцентті диагностиканың клиникалық қолданылуы келтірілген.

Түйін сөздер: фотосенсибилизатор, серозит, флюоресценттік, диагностика.

Abstract. Clinical application of fluorescence diagnosis using second-generation photosensitizers for the diagnosis and differential diagnosis of patients with malignant tumors of different localization.

Keywords: photosensitizers, serozit, fluorescence, diagnostics.

Введение. По статистическим данным в 2015 году в Республике Казахстан число впервые выявленных пациентов с злокачественными новообразованиями легких, желудка, кишечника, яичника, поджелудочной железы, печени составило более 12 тысяч пациентов, что составляет почти 30% от всех впервые выявленных больных [1]. Все эти патологические состояния могут сопровождаться развитием злокачественных серозитов (плеврит, асцит). До 10% случаев первым и единственным на момент обращения симптомом является наличие экссудата в плевральной или брюшной полости. Дифференциальная диагностика в этих случаях подразумевает проведение эвакуации экссудата с последующим проведением цитологического исследования. У части больных, неоднократные цитологические исследования не выявляют наличия типичных клеток, что приводит к увеличению времени до момента установления диагноза и отсутствия специфического лечения, что негативно влияет на судьбу пациентов.

Использование фотосенсибилизаторов является относительно новым методом в диагностике и лечении злокачественных опухолей, основанном на их способности селективно накапливаться в ткани опухолей вследствие особенностей биохимии злокачественной клетки и при локаль-

ном воздействии лазерного облучения определенной длины волны вызывать флуоресценцию или генерировать образование синглетного кислорода и других активных радикалов, оказывающих токсический эффект на опухолевые клетки. [2-4]. Флюоресцентные методы считаются в настоящее время одними из наиболее перспективных среди современных методов ранней диагностики злокачественных опухолей.

В настоящее время в мировой клинической практике в качестве фотосенсибилизаторов (ФТС) используют препараты, относящиеся к группе производных гематопорфирина: Фототрин (США), Фотосан - 3 (Германия). Аналогом этих препаратов является препарат Фотогем (НИИ ТХТ, РФ). Однако, эти препараты имеют ряд недостатков, снижающих их диагностический и терапевтический эффект: неоднородный химический состав, низкое поглощение в красной области спектра, низкую интенсивность и контрастность флюоресценции, длительное выраженное фототоксическое действие. В связи с вышеизложенным ФД с этими ФТС самостоятельного значения не имеет, а успешная терапия возможна лишь для новообразований размером до 0,5 см. Поэтому продолжается поиск и синтез новых соединений с улучшенными диагностическими и терапевтическими свойствами, погло-

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ЧЕЛЯБИНСКОМ ОБЛАСТНОМ КЛИНИЧЕСКОМ ЦЕНТРЕ ОНКОЛОГИИ И ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ

ГЮЛОВ Х. Я.¹, ШАНАЗАРОВ Н. А.²

ГБУЗ «Челябинский Областной Клинический Центр Онкологии и Ядерной Медицины»
г. Челябинск, Россия¹

РГП «Больница Медицинского центра Управления Делами Президента
Республики Казахстан», г. Астана, Казахстан²

Резюме. Фотодинамическая терапия больных в пожилом возрасте является высокоэффективным и легкодоступным методом противоопухолевого воздействия. Метод позволяет существенно улучшить качество жизни, в большинстве случаев достигая полной регрессии. В то же время имеет перспективы клинического применения этого метода при амбулаторном лечении, а также в условиях домов престарелых и даже на дому.

Ключевые слова: опухоль, рак, фотодинамическая терапия, эффективность.

Түйіндемe. Егде жастағы науқастардың фотодинамикалық терапиясы ісікке қарсы әсер етудің негізгі және қолайлы әдісі болып табылады. Бұл әдіс науқастардың өмір сүру сапасын едәуір жақсартуға, көбінесе толық регрессияға жетуіне мүмкіндік береді. Сонымен қатар, емханалық емдеу кезінде, қарттар үйлері мен тіпті үйде қолдануда да клиникалық перспективалары бар.

Түйін сөздер: ісік, қатерлі ісік, фотодинамикалық терапия тиімділігі.

Abstract. Photodynamic therapy of patients in old age is a highly effective and readily available method of antitumor effects. The method allows to significantly improve the quality of life, in most cases achieving complete regression. At the same time has potential clinical application of this method for outpatient treatment, as well as in a nursing homes and even at home.

Keywords: tumor, cancer, photodynamic therapy, efficiency.

Введение. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире регистрируется около 14 миллионов случаев злокачественных новообразований, и свыше 8 миллионов умирают от этой болезни. Классическими методами лечения злокачественных новообразований в современной онкологии считаются: лучевая и противоопухолевая медикаментозная терапия и хирургическая операция, а также их комбинации. Одним из основных показателей, определяющих прогноз онкологического заболевания, является степень распространенности опухолевого процесса на момент диагностики [1,3,7]. В России в 2015г. 25,6% злокачественных новообразований были диагностированы в I стадии заболевания, 25,2% во II стадии, 21,2% в III стадии и порядка у четверти больных были выявлены в IV стадии [2,3,4]. В то же время недопустимо высокие показатели запущенности отмечены при диагностике новообразований визуальных локализаций. В поздних стадиях (III -IV) выявлены 61,6% опухолей полости; 48,8% - прямой кишки; 36,5%

- шейки матки; 31,9% - молочной железы; 24,6% -щитовидной железы, показатель запущенности при меланоме кожи составил 23,8% [7]. Таким образом, запущенные формы злокачественных новообразований на момент диагностики с одной стороны, пожилой и старческий возраст пациентов с «букетом» сопутствующих заболеваний с другой стороны, ограничивают применение радикальных методов лечения у определенной части больных. К этой группе больных можно присоединить пациентов, у которых отмечается прогрессирование опухолевого процесса на фоне лечения. В последние два десятилетия во всем мире, так и в России в триаду основных методов лечения рака сегодня уверенно включается фотодинамическая терапия (ФДТ) [5,6,7,8,9].

Началом развития фотодинамической терапии связано с именем датского физиотерапевта Нильса Рюберга-Финсена, которому в 1903 году присуждена Нобелевская премия за заслуги в лечении туберкулезной волчанки, с помощью концентрированного светового излуче-

ПЕРВЫЙ ОПЫТ УСПЕШНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ФДТ У ПАЦИЕНТА С МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ СИНХРОННЫМ ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ПИЩЕВОДА И ВЕРХНЕДОЛЕВОГО БРОНХА

ЗИНЧЕНКО С. В.^{1,2}, ИВАНОВ А. И.¹, ГЮЛОВ Х. Я.³,
ШАНАЗАРОВ Н. А.⁴, КАРАМАЛИКОВ С. А.¹,
МИНГАЛИМОВА Е. Ю.¹

ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ», Казань, Россия¹
ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия²
ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»,
г. Челябинск, Россия³

РГП «Больница Медицинского центра Управления Делами Президента
Республики Казахстан», г. Астана, Казахстан⁴

Резюме. ФДТ при местно распространенных опухолях пищевода и легких является методом выбора паллиативной терапии, что позволяет достичь хороших показателей выживаемости при высоком качестве жизни.

Ключевые слова: рак пищевода и бронха, фотодинамическая и паллиативная терапия.

Түйіндемe. ФДТ жергілікті асқазан мен өкпе ісіктерін емдеудегі паллиативтік терапия әдісі болып табылады, бұл өмір сүрудің жоғары сапасына қол жеткізуге мүмкіндік береді.

Түйін сөздер: асқазан және бронхтың қатерлі ісігі, фотодинамикалық және паллиативтік терапия.

Abstract. Photodynamic therapy for locally advanced tumors of the esophagus and lung is the method of choice of palliative therapy is to achieve a good survival rate at high quality of life.

Key words: lung cancer and cancer of the esophagus, photodynamic therapy and palliative therapy

Введение. Высокие и постоянно растущие показатели заболеваемости, смертности при злокачественных новообразованиях, инвалидизация, снижение качества жизни и связанный с этим значительный социально-экономический ущерб несомненно диктует онкологам и организаторам здравоохранения вести постоянные исследования в этой области [1, 6, 10]. Несмотря на реально ощутимый прорыв в изучении биологии рака, поиска и широкого внедрения новых лекарственных противораковых препаратов, методов ранней диагностики, новых высокотехнологических методов противоопухолевого лечения, вопросы доступности и качества специализированной высокотехнологической онкологической помощи населению страны остаются открытыми и нерешенными. [1, 6, 7, 8, 9, 10].

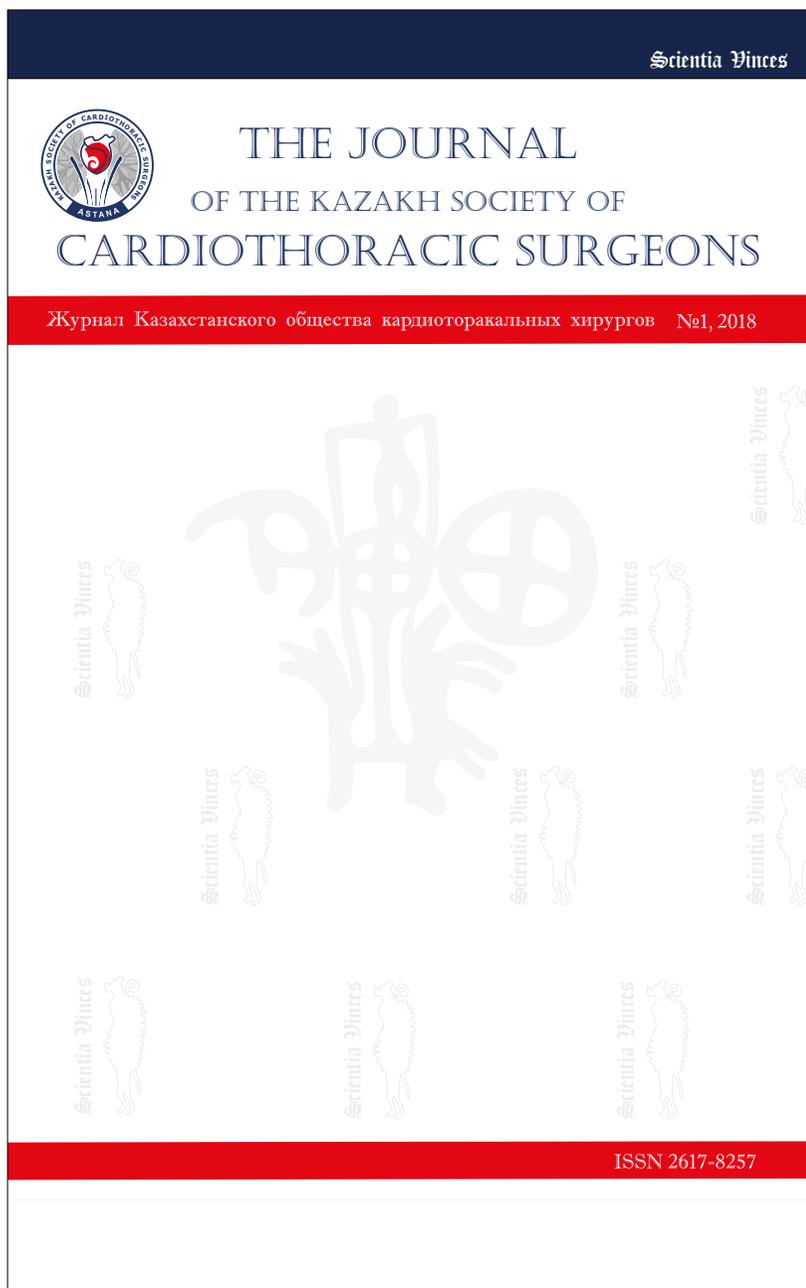
Спустя 25 лет от начала широкого клинического применения фотодинамической терапии (ФДТ) в России, до сих пор не получены четкие и однозначные рекомендации по применению и возможностям этого метода. Ограниченные

возможности применения ФДТ в рамках программы оказания высокотехнологичной медицинской помощи (ВМП), относительная дороговизна фотосенсибилизатора в большинстве случаев являются препятствием к полному внедрению метода в практику онкологических учреждений.

Множество публикаций, посвященных успешному использованию ФДТ при большинстве онкологических нозологий [5,6,7], тем не менее, не привели к «прорыву» методики. И собственный опыт, тем более успешный, на наш взгляд, имеет значительную практическую ценность.

Целью нашего доклада является описание клинического случая эффективного использования ФДТ, как метода отчаяния, у пациента с синхронным местно распространенным раком пищевода и легкого.

Материалы и методы. Пациент В., 68 лет наблюдается в ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ» с декабря 2011г. с диагнозом: Рак гортани Т3N1M0. Состояние после комплексного лечения. В 2012г.



КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПРИМЕНЕНИЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТА С МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ СИНХРОННЫМ ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ПИЩЕВОДА И ВЕРХНЕДОЛЕВОГО БРОНХА

Зинченко С. В.^{1,2,*}, **Иванов А.И.**¹, **Билялов А. И.**², **Карамаликов С. А.**¹,
Мингалимова Е. Ю.¹, **Шаназаров Н. А.**³

¹ Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ, Казань, Россия

² Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия

³ Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан, Астана, Казахстан

АБСТРАКТ.

Ограниченные возможности применения фотодинамической терапии в рамках оказания высокотехнологической медицинской помощи, относительная дороговизна фотосенсибилизатора в большинстве случаев являются препятствием к полноценному внедрению метода в практику онкологических учреждений.

Целью нашего сообщения является описание клинического случая эффективного использования метода фотодинамической терапии как метода выбора у пациента с синхронным местнораспространенным раком пищевода и бронха.

Пациент В., 68 лет наблюдается в ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ» с декабря 2011г. с диагнозом: Рак гортани Т3N1M0. Состояние после комплексного лечения. Фотодинамическая терапия проводилась аппаратом Латус 662 нм после введения 0,35% раствора Радахлорина из расчета 1 мг/кг массы тела. Процедура проводилась без общей анестезии.

Отмечена стойкая (6 месяцев) стабилизация синхронного опухолевого процесса на фоне системной монотерапии этопозидом и двукратной эндоскопической фотодинамической терапии опухолей пищевода и бронха.

Таким образом, фотодинамическая терапия при местнораспространенных опухолях пищевода и легких является методом выбора паллиативной терапии, что позволяет достичь хороших показателей выживаемости при высоком качестве жизни.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Фотодинамическая терапия, рак легкого, рак пищевода

* Корреспонденция:

Зинченко С. В.
– доктор медицинских наук, заведующий кафедрой хирургии Института Фундаментальной Медицины и Биологии Казанского Федерального Университета.
E-mail: zinchenkos.v@mail.ru



Оңтүстік Қазақстан Медицина Академиясы, ХАБАРШЫ №1 (85), 2019 жыл

МРНТИ 76.29.49
УДК 616-073:618.19-006-08:615.831

Р.И. Рахимжанова¹, Н.А. Шаназаров^{1,2}, Г.В. Сердюченко³, Д.Е. Туржанова¹
АО «Медицинский университет Астана», Астана, Республика Казахстан¹
Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан, Астана²
ООО «РАДА-ФАРМА»³

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Резюме

Статья посвящена перспективным возможностям применения фотодинамической терапии в клинической практике. Преимущество данного метода является - направленность воздействия на опухолевые очаги и высокая эффективность при низкосистемной токсичности. Применение фотодинамической терапии в комплексном лечении при местнораспространенных и запущенных стадиях рака молочной железы может улучшить эффективность лечения, качество и продолжительность жизни у пациентов этой группы.

Ключевые слова: Рак молочной железы, фотодинамическая терапия, внутрикочные метастазы, местнораспространенная опухоль.

Актуальность проблемы: Заболеваемость раком молочной железы (РМЖ) в Казахстане, как и в большинстве стран, постоянно растет и занимает лидирующее место в структуре онкологической заболеваемости женского населения. Согласно статистическим данным только в 2016 году в Республике Казахстан зарегистрировано 4653 случаев заболевания РМЖ, заболеваемость на 100 000 населения — 26,1%. За аналогичный период 2017 года зарегистрировано 4393 случаев заболевания РМЖ, заболеваемость составила 24,5% на 100 000 населения. Темп прироста в период 2016-2017 годы составляет -6,2%, удельный вес III-IV стадий РМЖ за 2017 год составил 15,4%, то есть около 800 женщин. Следует отметить, что несмотря на эффективные методы диагностики, число больных с диагнозом РМЖ III-IV стадий достаточно высока [1].

Цель исследования: Одной из актуальных проблем в лечении больных распространенного РМЖ являются послеоперационные внутрикочные и подкожные регионарные метастазы. Лечение больных с метастазами РМЖ требует значительно большего арсенала методов и средств, чем лечение больных первичным РМЖ. Поскольку метастатическая опухоль размером 0,5 см и более уже является источником дальнейшего метастазирования.

Материалы и методы: По частоте метастазирования в кожу РМЖ уступает лишь меланоме. У женщин при кожных метастазах диагноз рак молочной железы был выставлен в 51,0–70,7% случаев. В 20% случаев впервые обнаруженный рак молочной железы сопровождается метастазами заболевания в кожу [2]. Внутрикочные метастазы при РМЖ распространяются лимфогенным, гематогенным и имплантационным путем. Метастатические очаги представляют собой округлые или овальные узелки плотной или плотностластической консистенции размером от 1–2 мм до 1–3 см в диаметре. Они не вызывают боли, подвижные, без эрозии или изъязвления. Иногда метастазы имеют необычную конфигурацию, напоминают фурункулы, биогенные гранулемы или кератоакантомы (рис 1,2). Внутрикочные метастазы чаще бывают множественными, располагаются рассеянно или локализованно. Внутрикочные метастазы при РМЖ чаще локализуются на передней грудной стенке в 30–40% случаев, в зоне послеоперационного рубца 20–30%, на боковой поверхности грудной клетки и спине (30%), реже на лице (22,2%), на коже головы (13,5%) и шее (9%) [3].



Рис.1. Рецидив через год после радикальной сектаральной резекции РМЖ T1N0M0

Рис.2. Рецидив через год после радикальной мастэктомии РМЖ T1N0M0

BIOMEDICAL PHOTONICS

Том 8, № 3, 2019

В НОМЕРЕ:

- Влияние препарата на основе хлорина e_6 на агрегационную активность тромбоцитов
- Экспериментальные исследования оптоакустического воздействия на модель эритроцитов в присутствии углеродных наночастиц
- Анализ эффективности фотодинамического отбеливания зубов с использованием фотосенсибилизатора хлорин e_6
- Potential for the application of dynamic skin thermography after local hypothermia
- Фотодинамическая терапия внутрикожных метастазов рака молочной железы (обзор литературы)

BMP

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ВНУТРИКОЖНЫХ МЕТАСТАЗОВ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Р.И. Рахимжанова¹, Н.А. Шаназаров^{1,2}, Д.Е. Туржанова¹¹Медицинский университет Астана, Нур-Султан, Республика Казахстан²Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан, Нур-Султан, Республика Казахстан

Резюме

В последние годы во всем мире наблюдается рост заболеваемости раком молочной железы (РМЖ), причем в 20% случаев при РМЖ происходит развитие внутрикожных метастазов. Возможности хирургического и лучевого лечения внутрикожных метастазов РМЖ достаточно ограничены, а эффективность полихимиотерапии с применением стандартных схем не превышает 22–27%, при этом срок ремиссии, как правило, составляет лишь 2–3 мес. Фотодинамическая терапия (ФДТ) является перспективным методом лечения внутрикожных метастазов РМЖ. Опыт применения ФДТ при данной нозологии достаточно ограничен, но полученные результаты демонстрируют его высокую эффективность и безопасность. Так, несколько российских исследований посвящены оценке эффективности ФДТ внутрикожных метастазов РМЖ с фотосенсибилизатором хлоринового ряда фотолон. По данным авторов, лечебный эффект был достигнут у 85–97% пациенток (доля пациенток с полным и частичным эффектом составляла 73–85%). Исследования эффективности ФДТ у пациенток с такой же нозологией с использованием фотосенсибилизатора фотосенс демонстрируют несколько меньшую эффективность – лечебный эффект был достигнут в 81,8% наблюдений, при этом доля пациенток с полным и частичным эффектом составляла только около 50%. За рубежом проведен ряд исследований на моделях метастазирующего РМЖ с использованием новых фотосенсибилизаторов (например, синпорфрина натрия) и новых комбинированных схем ФДТ (например, адьювантная ФДТ с 5-фторурацилом или капецитабином). Полученные результаты демонстрируют перспективность новых подходов: ФДТ с синпорфирином натрия ингибировала рост как самой опухоли, так и ее метастазов; применение адьювантных схем привело к повышению дифференцировки опухолевых клеток у животной модели, прекращению роста опухоли, а также метастатических очагов.

Ключевые слова: рак молочной железы, кожные метастазы, фотодинамическая терапия, фотосенсибилизатор, фотохимическая реакция.

Для цитирования: Рахимжанова Р.И., Шаназаров Н.А., Туржанова Д.Е. Фотодинамическая терапия внутрикожных метастазов рака молочной железы // Biomedical Photonics. – 2019. – Т. 8, № 3. – С. 36–42. doi: 10.24931/2413-9432-2019-8-3-36-42.

Контакты: Туржанова Д.Е., e-mail: dinara.turzhanov@mail.ru

PHOTODYNAMIC THERAPY OF INTRADERMAL METASTATIC BREAST CANCER (LITERATURE REVIEW)

Rakhimzhanova R.I.¹, Shanazarov N.A.^{1,2}, Turzhanova D.E.¹¹Astana Medical University, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan²Hospital of Medical Center of the Department of Presidential Affairs of the Republic of Kazakhstan, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan

Abstract

In recent years, an increase in the incidence of breast cancer has been observed throughout the world, and in 20% of cases, with the development of intradermal metastases. The possibilities of surgical and radiation treatment of intradermal breast metastases are quite limited, and the effectiveness of polychemotherapy using standard regimens does not exceed 22–27%, while the period of remission, in general, is only 2–3 months. Photodynamic therapy (PDT) is a promising treatment for intradermal metastases of breast cancer. The experience of using PDT in this nosology is quite limited, but the results show its high efficiency and safety. Thus, several Russian studies are devoted to assessing the effectiveness of PDT of intradermal breast metastases with Photolon, a chlorin series photosensitizer. According to the authors, the therapeutic effect was achieved in 85–97% of patients (the percentage of patients with full and partial effect was 73–85%). Studies on the effectiveness of PDT in patients with the same nosology using the Photosens photosensitizer show a slightly lower effectiveness – the therapeutic effect was achieved in 81.8% of cases, while the proportion of patients with full and partial effect was only about 50%. Several studies have been carried out abroad on models of metastatic breast cancer using new photosensitizers (e.g. sodium sinoporphyrin) and new combined PDT regimens (e.g. adjuvant PDT with fluorouracil or Capecitabine). The obtained results demonstrate the promise of new approaches: PDT with sodium sinoporphyrin inhibited the growth of both the tumor itself and its metastases; the use of adjuvant regimens led to an increase in the tumor cells differentiation in the animal model, the cessation of tumor and metastatic foci growth.

ISSN 2075-8790

Учредители журнала:
Управление делами
Президента Республики
Казахстан

Медицинский центр
Управления делами
Президента Республики
Казахстан

Главный редактор –
д.м.н., член-корр. НАН РК
профессор Бейсериин В.В.

Заместитель главного редактора –
д.м.н., профессор Сарсебеков Е.К.

Ответственный секретарь –
Жумаева Г.Ш.

Журнал зарегистрирован
Министерством информации РК
4 января 2002 года
Регистрационный номер-2582-Ж

Адрес редакции:
г. Нур-Султан, ул. Достык, 20,
БЦ Санкт-Петербург, офис 501
тел:+7 (7172) 27-33-82
e-mail: vestnik_2002@mail.ru,
Web-сайт: www.heraldmed.org

Реквизиты:
Акмолинский филиал
АО Казкоммерцбанк г. Астана.
БИККЗКОКЗКХ
RNB620300000517
ИНН66KZ679261501119357001
БИН080240012523

Почтовый индекс: 75229

Мнение авторов может не совпадать с
мнением редакции.
Редакция оставляет за собой право в
отказе публиковать материалы в случае
несоблюдения правил оформления.
Ответственность за достоверность
информации, содержащейся в рекламных
материалах, несет рекламодатель

**Қазақстан Республикасы
Президенті Іс Басқармасы
Медициналық орталығының**

ЖАРШЫСЫ

Әр тоқсандық ғылыми-практикалық журналы

**қазан - желтоқсан
4(77) 2019
октябрь - декабрь**

Ежеквартальный научно-практический журнал

**ВЕСТНИК
Медицинского центра
Управления делами Президента
Республики Казахстан**

*Журнал 2002 ж. бастап шыға бастаған
Жылына 4 рет шығады
Журнал издаётся с 2002 г.
Выходит 4 раза в год*

Редакционная коллегия:

Абдуллин Г.К.
Бакенова Р.А., д.м.н., профессор
Джусупов А.К., д.м.н., профессор
Джолдасбекова А.У., д.м.н.
Епсебаев Е.Ж., д.м.н., профессор
Карабаева Р.Ж., д.м.н.
Мустафин А.Х., д.м.н., профессор
Нарминова О.Ж., д.м.н.
Тапбаева Г.З., д.м.н., профессор
Шаназаров Н.А., д.м.н., профессор

Редакционный совет:

Бектаева Р.Р., д.м.н., профессор
Досмағамбетова Р.С., д.м.н., профессор
Жумадитов Ж.Ш., д.м.н., профессор
Кысметов И.М., д.м.н., профессор (РФ)
Рагунов А.Н., д.м.н., профессор, академик РАН (РФ)
Тузова Е.А., д.м.н., профессор (РФ)
Ханисон В.Х., профессор, член-корр. РАМН
Гашимова У.Ф., д.б.н. (Азербайджан)
Шарманов Т.Ш., д.м.н., профессор, академик НАН РК

Журналдың тақырыптық бағыты: медицина ғылымдарының жетістіктерін
жариялау, қазіргі заманғы технологияларды қолдану тәжірибесі, ресми
құжаттар, ерекше мақалалар, ғылыми шолу, тақырыптық босқылдар

Тематикалық направленность журнала: освещение достижений
медицинской науки, опыт применения современных технологий,
официальные документы, оригинальные статьи, научные обзоры,
тематические выпуски

Қазақ, орыс, ағылшын тілдеріндегі мақалалар жарияланған
Опубликованы статьи на казахском, русском, английском языках

болезнью. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. -М., 2005.

21. Константинова О.Б. Прогнозирование и принципы профилактики мочекаменной болезни. Автореф. дисс. ... доктора мед. наук. -М., 2000.

22. Дзеранов Н.К. Дистанционная литотрипсия в лечении мочекаменной болезни. -М.: Медицина. -1994.

23. Москаленко С.А. Дистанционная литотрипсия в лечении различных форм мочекаменной болезни. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. -М., 1998.

24. Кузнецов Г.Б. Дистанционная ударно-волновая литотрипсия камней чашечек почек. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. -М., 2003.

25. Бутин П.С. Применение дистанционной и контактной литотрипсии в лечении камней мочеоточника. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. -М., 2005.

26. Мартов А.Г. Чрескожное (чресфи-
стульное) лечение нефроуролитиаза. -М.: Ме-
дицина. -1988.

27. Дондуков Ц.В. Эндоскопическая урете-
ролитотрипсия гольмиевым лазером. Автореф.
дисс. ... канд. мед. наук. -М., 1999.

28. Лисенок А.А. Рентгенэндоскопические
методы в лечении нефроуролитиаза у де-
тей. Автореф. ... канд. мед. наук. -М., 2005.

29. Дутов С.В. Чрескожное удаление кам-
ней почек в положении больного на спине. Ав-
тореф. дисс. ... канд. мед. наук. -М., 2013.

30. Малих А.М. Малоинвазивные методы
лечения мочекаменной болезни и доброкаче-
ственной гиперплазии предстательной желе-
зы. Дисс. ... доктора мед. наук. -Алматы, 2000.

31. Сарсебеков Е.К., Алчибаев М.К., Мака-
жанов М.А., Малих М.А. Современные малоин-
вазивные технологии в лечении основных уролог-
ических заболеваний//Центрально-Азиатский
медицинский журнал. -2003. -Том IX. -С.19-21.

УДК 616.62-006

**ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ
ПОВЕРХНОСТНЫХ ФОРМ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ**

Н.А.ШАНАЗАРОВ, П.И.ШОЛОХ
РГП «Больница Медицинского центра УДП РК»
г.Нур-Султан, Республика Казахстан

Аннотация. Оценить эффективность фотодинамической терапии с трансуретральной резекцией
в лечении больных поверхностным раком мочевого пузыря.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, фотодинамическая терапия, фотосенсибилизатор
Түйіндем: ҚҰЫҚ ОБЫРЫНЫҢ БЕТТІК ФОРМАЛАРЫН ЕМДЕУДЕ ФОТОДИНАМИКАЛЫҚ
ТЕРАПИЯНЫ (ФДТ) ҚОЛДАНУ ТӘЖІРИБЕСІ. Н.А.Шаназаров, П.И.Шолох. Қуықтың беттік
обыры бар пациенттерді емдеуде трансуретральды резекциямен бірге фотодинамикалық терапияны
қолдану тиімділігін бағалау.

Түйін сөздер: қуық обыры, фотодинамикалық терапия, фотосенсибилизатор
Summary. EXPERIENCE IN THE USE OF PHOTODYNAMIC THERAPY IN THE TREATMENT
OF SUPERFICIAL FORMS OF BLADDER CANCER. N.A. Shanazarov, P.I. Sholokh. The aim of the study
was to evaluate the effectiveness of photodynamic therapy with transurethral resection in the treatment of
patients with superficial bladder cancer.

Keywords: bladder cancer, photodynamic therapy, photosensitizer

ВВЕДЕНИЕ

Рак мочевого пузыря (РМП) является актуальной проблемой современной онкоурологии, занимает второе место после рака предстательной железы, сопровождается высокими

показателями заболеваемости и смертности. Во всем мире стандартизированная по возрасту заболеваемость (СВЗ) составляет 10,1 случая на 100 000 у мужчин и 2,5 случая – у женщин [1]. Каждый год в мире диагностируют более 220



ФЛУОРЕСЦЕНТНАЯ ДИАГНОСТИКА И ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ КОЖНЫХ МЕТАСТАЗОВ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (обзор литературы)

Н.А.ШАНАЗАРОВ^{1,2}, Р.И. РАХИМЖАНОВА¹, Д.Е.ТУРЖАНОВА¹
¹НАО «Медицинский университет Астана»
²РГП «Больница Медицинского центра УДП РК»
 г.Нур-Султан, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ. Приведен обзор современной литературы, посвященной научным исследованиям по применению флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии кожных метастазов рака молочной железы. Описаны результаты применения различных фотосенсибилизаторов, лазерного облучения и их дозировки.

Ключевые слова: рак молочной железы, кожные метастазы, флуоресцентная диагностика, фотодинамическая терапия, фотосенсибилизатор

ТҮЙІНДЕМЕ. СҮТ БЕЗІ ҚАТЕРЛІ ІСІГІ КЕЗІНДЕ ТЕРІ МЕТАСТАЗДАРЫНЫҢ ФЛУОРЕСЦЕНТТІК ДИАГНОСТИКАСЫ ЖӘНЕ ФОТОДИНАМИКАЛЫҚ ТЕРАПИЯСЫ (әдебиетке шолу). Н.А.Шаназаров, Р.И. Рахимжанова, Д.Е. Туржанова. Сүт безі қатерлі ісіктері кезінде тері метастаздарында флуоресценттік диагностика және фотодинамикалық терапияны қолдану бойынша ғылыми зерттеулерге арналған заманауи әдебиетке шолу келтірілген. Әр түрлі фотосенсибилизаторларды қолдану, лазерлік сәулелендіру және оларды мөлшерлеу нәтижелері сипатталған.

Түйін сөздер: сүт безі қатерлі ісігі, тері метастазы, флуоресценттік диагностика, фотодинамикалық терапия, фотосенсибилизаторлар

SUMMARY. FLUORESCENT DIAGNOSTICS AND PHOTODYNAMIC THERAPY OF SKIN METASTASES IN BREAST CANCER (literature review). N.A.Shanazarov, R.I.Rakhimzhanova, D.E.Turzhanova. A review of the current literature on research on the use of fluorescent diagnostics and photodynamic therapy of skin metastases of breast cancer is given. The results of using various photosensitizers, laser irradiation and their dosage are described.

Keywords: breast cancer, skin metastases, fluorescent diagnostics, photodynamic therapy, photosensitizer

Заболеемость раком молочной железы (РМЖ) в Казахстане, как и в большинстве стран, постоянно растет и занимает лидирующее место в структуре онкологической заболеваемости женского населения. Согласно статистическим данным, в нашей стране в 2018 году РМЖ впервые выявлен у 4648 больных и общее количество заболевших РМЖ составило 36817 женщин. В структуре онкологической заболеваемости среди женщин РМЖ составляет 14,4 % от всех онкологических заболеваний [1].

В настоящее время традиционные методы лечения РМЖ постоянно совершенствуются, между тем, вероятность рецидивов и метастазов сохраняется [2]. Это связано с устойчивостью, как к химио-, так и к лучевой терапии [3].

Одной из сложнейших проблем, с которыми приходится сталкиваться после лечения пациентов данной категории, является возникновение в послеоперационном периоде внутрикожных и подкожных регионарных метастазов. Лечение кожных метастазов РМЖ представляет собой большую сложность, так как эти очаги могут служить основой для дальнейшего метастазирования.

По частоте метастазирования в кожу РМЖ уступает лишь меланоме. В 30% случаев впервые обнаруженный РМЖ сопровождается метастазами в кожу [4].

Особенность клинического течения, локализация метастазов и их количество определяют выбор тактики ведения пациентов данной



УДК 618.198-006.6:616.5-033.2-073.524

СҮТ БЕЗІ КАТЕРЛІ ІСІГІНІҢ ТЕРІ МЕТАСТАЗДАРЫ КЕЗІНДЕГІ ФЛЮОРЕСЦЕНТТІ ДИАГНОСТИКА ЖӘНЕ ФОТОДИНАМИКАЛЫҚ ТЕРАПИЯНЫҢ МАҢЫЗДЫЛЫҒЫ (әдебиетке шолу)

В.В. БЕНБЕРИН¹, Н.А. ШАНАЗАРОВ^{1,2}, Р.И. РАХИМЖАНОВА²,
Е.Қ. СӘРСЕБЕКОВ¹, Д.Е. ТУРЖАНОВА²

¹Қазақстан Республикасы Президенті Іс басқармасы
Медициналық орталығының ауруханасы

²«Астана медицина университеті» КеАҚ Нұр-Сұлтан қ-сы, Қазақстан Республикасы

ТҮЙІНДЕМЕ. Сүт безі катерлі ісігінің тері метастаздары кезіндегі флуоресцентті диагностика және фотодинамикалық терапияны қолдану туралы шетелдік зерттеу мәліметтері көрсетілген.

Түйін сөздер: сүт безінің катерлі ісігі, тері метастазы, флуоресцентті диагностика, фотодинамикалық терапия, синглетті оттегі, фотохимиялық реакция

АННОТАЦИЯ. ЗНАЧЕНИЕ ФЛЮОРЕСЦЕНТНОЙ ДИАГНОСТИКИ И ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ КОЖНЫХ МЕТАСТАЗАХ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. В.В. Бенберин., Н.А. Шаназаров, Р.И. Рахимжанова, Е.Қ. Сәрсәбеков, Д.Е. Туржанова. Представлены данные зарубежных исследований, посвященные изучению флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии при кожных метастазах рака молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, кожные метастазы, флуоресцентная диагностика, фотодинамическая терапия, синглетный кислород, фотохимическая реакция

SUMMARY. VALUES OF FLUORESCENT DIAGNOSTICS AND PHOTODYNAMIC THERAPY FOR SKIN METASTASES OF BREAST CANCER. V.V. Benberin., N.A. Shanazarov, R.I. Rakhimzhanova, E.K. Sarsebekov, D.E. Turzhanova. Presented is the data of a foreign study devoted to the study of fluorescence diagnostics and photodynamic therapy for skin metastases of breast cancer.

Keywords: breast cancer, skin metastases, fluorescent diagnostics, photodynamic therapy, singlet oxygen, photochemical reaction

Қазіргі таңда медицина саласындағы ең өзекті мәселелердің біріне айналған сүт безінің катерлі ісігі (СБКІ) – бүкіл әлем халқын алаңдатып отырған өзекті мәселелердің бірі. Біздің мемлекетімізде де бұл дертпен сырқаттанушы әйелдердің онкологиялық аурулары құрылымында, көптеген елдердегідей, үнемі өсіп қарқындап келеді және өкінішке орай, жоғарғы орынға шығып отыр. Статистикалық мәліметтерге көз жүгіртсек, елімізде 2018 жылы 4648 науқастың алғаш рет СБКІ ауырғаны анықталды, ауруға шалдыққан науқастардың жалпы саны 36817 құрады. Әйелдердің онкологиялық аурулары құрылымында барлық онкологиялық аурулардың 14,4%-ын құрайды [1].

Қазіргі уақытта СБКІ емдеудің дәстүрлі әдістері үнемі жетілдіріліп отыр, соған қарамастан рецидивтер мен метастаздардың ықтималдығы сақталады [2]. Бұл химиялық және сәулелік терапияға тұрақтылыққа байланысты деп пайымдайды [3].

Осы санаттағы науқастарды емдегеннен кейін кездесетін күрделі мәселелердің бірі - операциядан кейінгі кезеңде тері ішілік және тері асты аймақтық метастаздардың пайда болуы. СБКІ тері метастаздарын емдеу үлкен қиындық тудырады, өйткені бұл ошақтар одан әрі метастазданудың негізі болып табылуы мүмкін.

Теріге метастаздалу жиілігі бойынша СБКІ меланомадан кейінгі екінші орында тұр. 30% жағдайда алғаш рет анықталған сүт безі обьры теріге метастазданумен бірге жүреді [4].

Клиникалық мәліметтер көрсеткендей, тері ішілік метастаздар жиі, бірнеше шашыранқы, ошақталған болады [5]. Клиникалық ағымының ерекшелігі, метастаздардың ошақтануы және олардың саны осы топтағы науқастардың емдеу тактикасын таңдауды анықтайды. Дәстүрлі емдеу әдістерін қолдану кезінде, мысалы, операциялық тәсіл, сәулелік терапия, химиялық терапия және гормонотерапия сияқты әдістерді қолданғанда, бұл емдеу тәсілдерінің жағым-

ПАЛЛИАТИВНАЯ МЕДИЦИНА И РЕАБИЛИТАЦИЯ

№ 2
2020

Журнал издавался с 1998 года | индексный код: для индивидуальных подписчиков 77068, для организаций 77075

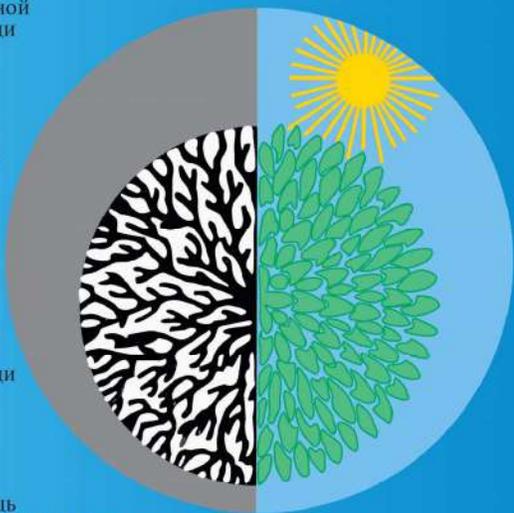
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Оценка эффективности оказания паллиативной медицинской помощи онкологическим пациентам

Паллиативная фотодинамическая терапия при местнораспространенном синхронном плоскоклеточном раке пищевода и верхнедолевого бронха

Организация паллиативной медицинской помощи в свете изменений федерального законодательства

Фтизиатрическая паллиативная помощь в условиях эпидемии COVID-19



Благотворительный фонд паллиативной медицины «ВМЕСТЕ МЫ МОЖЕМ»

№ 2. 2020 г.

Журнал «Паллиативная медицина и реабилитация»

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020
УДК 615.831:[616.32+616.23]-006.61-08-039.75

Зинченко С.В.^{1,2}, Иванов А.И.¹, Биялялов А.И.², Алиев И.Г.О.², Мингалимова Е.Ю.¹,
Галиев И.З.¹, Шаназаров Н.А.³

ПАЛЛИАТИВНАЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОМ СИНХРОННОМ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ПИЩЕВОДА И ВЕРХНЕДОЛЕВОГО БРОНХА

¹ГАЗУ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ», Казань, Россия

²ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия

³Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан

Актуальность. Ограниченные возможности применения фотодинамической терапии в рамках оказания высокотехнологической медицинской помощи, относительная дороговизна фотосенсибилизатора в большинстве случаев являются препятствием к полноценному внедрению метода в практику онкологических учреждений.

Цель исследования. Таким образом, целью нашего доклада является описание клинического случая эффективного использования метода фотодинамической терапии, как метода выбора, у пациента с синхронным местнораспространенным раком пищевода и бронха.

Материалы и методы. Пациент В., 68 лет наблюдается в ГАЗУ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ» с декабря 201г. с диагнозом: Рак горлани Т3N1M0. Состояние после комплексного лечения. Фотодинамическая терапия проводилась аппаратом Латус 662 нм с использованием торцевого световода диаметром 400 мкм, с мощностью выходного пучка 1,4 кВт с экспозицией 8 мин. (поведена энергия 250-280 Дж) после введения 0,35% раствора радяхлорина из расчета 1 мг/кг массы тела. Процедура проводилась без общей анестезии.

Результаты и обсуждение. Отмечена стойкая (18 месяцев) стабилизация синхронного опухолевого процесса на фоне системной монотерапии этопозидом и пятикратной эндоскопической фотодинамической терапии.

Выводы. Фотодинамическая терапия при местно распространенных опухолях пищевода и легких является методом выбора паллиативной терапии, что позволяет достичь хороших показателей выживаемости при высоком качестве жизни.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, паллиативное лечение, рак легкого, рак пищевода.

Abstract. The limited possibilities of photodynamic therapy in the framework of high-tech medical care, the relative high cost of photosensitizer in most cases are an obstacle to the full implementation of the method in the practice of cancer institutions.

The purpose of our report is to describe the clinical case of the effective use of photodynamic therapy as a method of choice in a patient with synchronous locally advanced cancer of the esophagus and bronchus.

Patient V., 68 years old is observed in the Tatarstan Cancer Center since December 2011. Was diagnosed with cancer of the larynx T3N1M0. State after complex treatment. Photodynamic therapy was carried out by Latas 662 nm with the use of an end light guide with a diameter of 400 μm, with an output beam power of 1.4 kW with an exposure of 8 min. (energy of 150-180 J) after the introduction of 0.35% Radachlorin solution at the rate of 1 mg/kg body weight. The procedure was performed without General anesthesia.

Persistent (18 months) stabilization of synchronous tumor process on the background of systemic monotherapy with etoposide and five-fold endoscopic photodynamic therapy of esophagus and bronchus tumors was noted.

Photodynamic therapy for locally advanced tumors of the esophagus and lungs is a method of choosing palliative therapy, which allows to achieve good survival rates with a high quality of life.

Key words: Photodynamic therapy, palliative treatment, lung cancer, esophagus cancer.

Зинченко С.В. — д.м.н. заведующий кафедрой хирургии, акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», врач-онколог ГАЗУ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ».

Иванов А.И. — к.м.н., доцент, заведующий эндоскопическим отделением ГАЗУ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ», Казань, Россия.

Биялялов А.И. — м.н.с., ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»

Алиев И.Г.О. — ассистент кафедры хирургии, акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»

Мингалимова Е. Ю. — заместитель главного врача по КЭР ГАЗУ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ», Казань, Россия.

Галиев И.З. — ассистент кафедры хирургии, акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»

Шаназаров Н.А. — д.м.н., проф., заместитель директора по науке и стратегии развития Больницы Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан

Photodynamic Therapy as Alternative Method of Treatment of Metastatic Ovarian Cancer with Many Recurrence: Case Report

A. I. Bilyalov, N. A. Shanazarov & S. V. Zinchenko

BioNanoScience

ISSN 2191-1630

BioNanoSci.
DOI 10.1007/s12668-020-00749-7



Springer

Author's personal copy

BioNanoScience
https://doi.org/10.1007/s12668-020-00749-7



Photodynamic Therapy as Alternative Method of Treatment of Metastatic Ovarian Cancer with Many Recurrence: Case Report

A. I. Bilyalov¹ · N. A. Shanazarov² · S. V. Zinchenko¹

© Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2020

Abstract

Photodynamic therapy (PDT) is a minimally invasive therapeutic modality used for the treatment of a variety of cancers and benign diseases. The destruction of unwanted cells and tissues in PDT is achieved by the use of visible or near-infrared radiation to activate a light-absorbing compound (a photosensitizer), which, in the presence of molecular oxygen, leads to the production of singlet oxygen and other reactive oxygen species. Thus, the purpose of the report is to describe the clinical case of the effective use of intraoperative PDT as a method of treatment of a patient with metastatic cancer. Patient A, 59 years old, had ovarian cancer T3N1M0 stage III with peritoneal carcinomatosis. After intraoperative PDT (1.5 year) treatment, the progression of the process was not revealed by PET/CT. The results show that photodynamic therapy is one of the high efficiency methods of palliative treatment and it can be used for metastatic cancer. This technology should be included as a technique to the guidelines for the treatment of malignant tumors.

Keywords Photodynamic therapy · Ovarian cancer · Metastatic cancer

Malignant tumors today remain one of the unsolved problems of modern world medicine. The problems of diagnosis, treatment, and rehabilitation of cancer patients are actually a major breakthrough in this area [1].

According to the “American cancer society” in the year 2018, 1,735,350 new cases of cancer and 609,640 deaths from this pathology were registered [2].

In 2018, the total number of patients with malignant tumors in the Russian Federation amounted to about 7 million, an increase compared with 2017, 4%; while the mortality rate from cancer, 14% [3].

Ovarian cancer is the seventh most commonly diagnosed form of malignant neoplasms among women [4]. About a quarter of a million new cases of ovarian cancer are reported worldwide every year [4]. Unfortunately, there are no clearly recognized signs, and there are no preventative measures. Symptoms of the disease appear with an advanced stage of the disease. In this regard, malignant tumors of the ovaries in

70% of cases are detected in stage III–IV. Ovarian cancer is more common in the 51–60 age group [5].

The standard treatment for many ovarian cancers is maximal cytoreductive surgery and chemotherapy [6]. A total of ~70% of advanced ovarian cancer recurs, so advanced ovarian cancer ultimately has a 5-year survival rate of between 30 and 40% [7]. In the case of progression of the tumor in the first line of chemotherapy, we can use platinum and non-platinum drugs [8]. Unfortunately, in majority cases, chemotherapy does not have the opportunity to help patients, that is why we can use symptomatic therapy or clinical trials, may be some alternative methods.

Photodynamic therapy (PDT) has garnered attention as a novel therapy to reduce the tumor burden on a patient. PDT has been used to treat superficial esophageal cancer, early lung cancer, and early gastric cancer [9–11].

The method of photodynamic therapy is based on the introduction of photosensitizers into the patient's body, selectively accumulated in the tumor tissue, which, with laser exposure (depending on the wavelength and mode of irradiation) can lead either to the emission of a quantum of light, so that it is possible to register their fluorescence or to produce the formation of cytotoxic substances, primarily singlet oxygen O₂ and other active radicals; the accumulation of which leads to the destruction of vital structures of tumor cells and their death [12]. PDT can induce cell death by triggering four

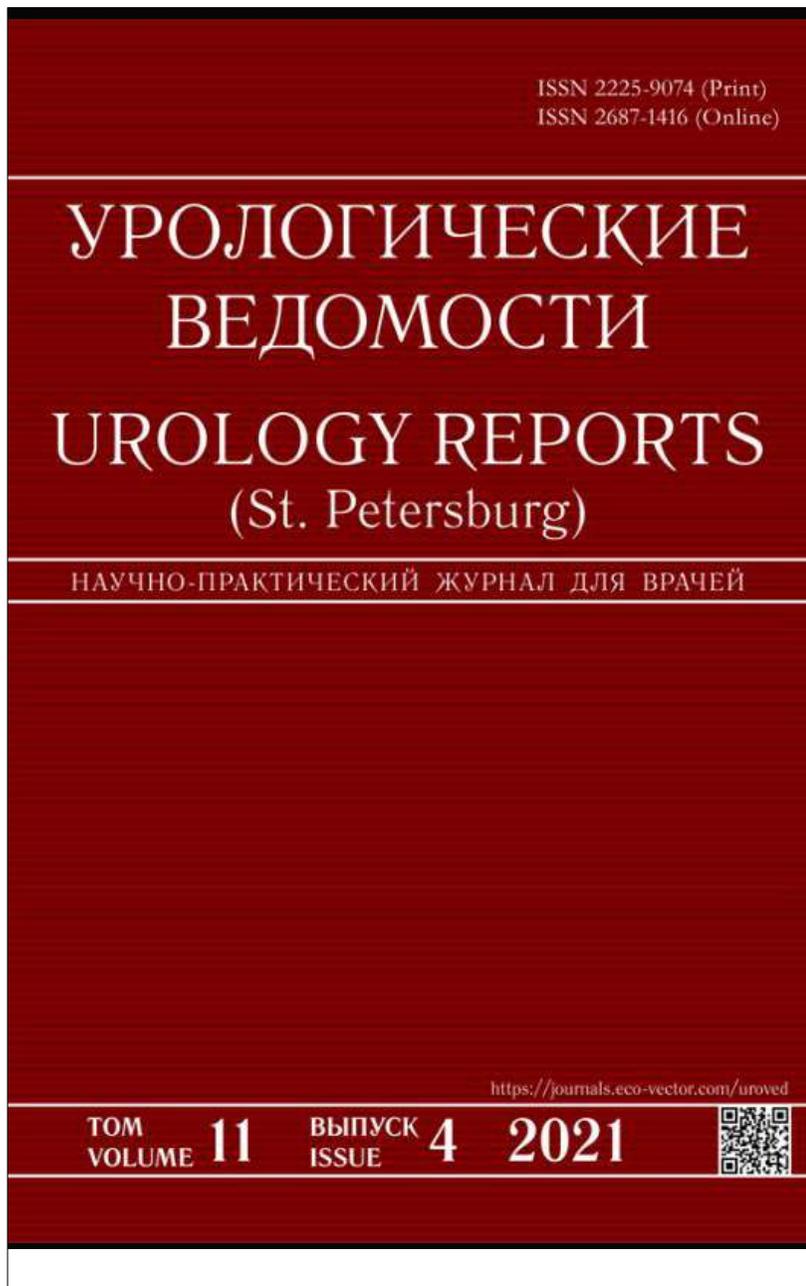
✉ A. I. Bilyalov
BilyalovAir@yandex.ru

¹ Kazan Federal University, Kazan, Russian Federation

² Hospital of the Medical Center of the Office of the President of the Republic of Kazakhstan, Nursultan, Kazakhstan

Published online: 21 May 2020

Springer



DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved90554>
Обзорная статья

Фотодинамические методы лечения немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря

Б.Г. Касымов¹, Н.А. Шаназаров¹, Т.М. Муратов¹, Г.Д. Даниярова¹, А.М. Жумакаев², П.С. Кызласов³, А.А. Кажера³, М.Н. Слесаревская⁴, И.В. Кузьмин⁴, С.Х. Аль-Шукри⁴

¹ Больница Медицинского центра Управления Делами Президента Республики Казахстан на праве хозяйственного ведения, Нур-Султан, Республика Казахстан;

² Многопрофильный медицинский центр акимата города Нур-Султан, Нур-Султан, Республика Казахстан;

³ Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования Государственного научного центра «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бунаряна», Москва, Россия;

⁴ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Обзорная статья посвящена применению фотодинамической терапии немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. Приведены данные о механизме и патогенетических основах применения данного метода лечения, методике его проведения, преимуществах и недостатках используемых фотосенсибилизаторов, представлены результаты клинических исследований. Показано, что интраоперационное проведение фотодинамической терапии существенно снижает частоту рецидивирования рака мочевого пузыря после трансуретральной резекции простаты, в том числе у пациентов с *carcinoma in situ* и при мультифокальном росте уротелиальных опухолей.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря; фотосенсибилизатор; фотодинамическая терапия; терапия; терапия; терапия.

Как цитировать:

Касымов Б.Г., Шаназаров Н.А., Муратов Т.М., Даниярова Г.Д., Жумакаев А.М., Кызласов П.С., Кажера А.А., Слесаревская М.Н., Кузьмин И.В., Аль-Шукри С.Х. Фотодинамические методы лечения немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря // Урологические ведомости. 2021. Т. 11. № 4. С. 355–363. DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved90554>

Рукопись получена: 15.11.2021

Рукопись одобрена: 16.12.2021

Опубликована: 29.12.2021



Лицензия CC BY-NC-ND 4.0
© Коллектив авторов, 2021



The Clinical Case of Successful Application of Photodynamic Therapy in the Skin Metastases Treatment of Breast Cancer

Nasrulla Shanazarov^{1,2} · Sergei Zinchenko^{3,4} · Erbol Zhapparov⁵ · Niyaz Muratov³ · Dinara Turzhanova⁶ · Airat Bilyalov³ · Tahir Tashpulatov¹

Accepted: 23 September 2021
 © The Author(s), under exclusive licence to Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2021

Abstract

The article describes the experience of using photodynamic therapy in the treatment of skin metastases of a patient with breast cancer. The authors note the high effectiveness of this method of treatment in combination with safety. The obtained data allow us to conclude that photodynamic therapy is a very promising method of treating this cohort of patients. Patient K., 69 years old, was diagnosed with cancer of the left breast in October 2015. T2N3M0. Stage IIIC. Complex treatment was carried out: 2 courses of neoadjuvant chemotherapy + radical mastectomy + remote radiation therapy summation of the focal dose 30gr + 4 courses of adjuvant chemotherapy. In the period up to February 2020, the patient repeatedly received supportive treatment in the palliative care department. Taking into account the volume of metastatic skin lesions, palliative multi-course PDT was recommended. As a result of the treatment, a partial regression of the tumor was obtained. On examination, the scar in the area of PDT is pale pink; the continued growth of the tumor is determined in the form of separate areas of infiltration along the anterior edge of the scar.

Keywords Breast cancer · Skin metastases · Photodynamic therapy

One of the most pressing problems of modern oncology is breast cancer, which annually affects about 1200 thousand women in the world, including more than 4 thousand in the Republic of Kazakhstan. Its significance is determined by the increasing incidence: the report of the International Agency for Research on Cancer predicts an increase in the

incidence of breast cancer by almost 2 times in the next 20 years [1].

The problem of breast cancer is also very relevant for the Republic of Kazakhstan; in 2018, 4648 patients with this diagnosis were registered, that is amounted to 25.3 per 100 000 of the population and breast cancer took the first rank in the structure of cancer incidence [2].

Accordingly, one of the major problems in the treatment of breast cancer is the treatment of metastases. Meanwhile, cancer of this localization is characterized by quite frequent metastasis, mainly in the skin [3].

In the treatment of metastatic breast cancer, as a rule, systemic therapy (chemo-, hormone-) is used in combination with radiation therapy and, if possible, surgical treatment [4].

Given the above, it seems natural that in recent years, the specialists have shown interest in the method of photodynamic therapy (PDT). This method is based on the ability of tumor tissues to selectively accumulate some photosensitizers to a much greater extent than the surrounding healthy tissues [5, 6]. The advantages of PDT are the high selectivity of

✉ Airat Bilyalov
 BilyalovAir@yandex.ru

¹ Medical Centre Hospital of President's Affairs Administration of the Republic of Kazakhstan, Nursultan, Kazakhstan

² Center of Photodynamic Therapy of the Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia

³ Kazan Federal University, Kazan, Russian Federation

⁴ Tatarstan Cancer Center, Kazan, Russia

⁵ Multidisciplinary Medical Center of the Akimat, Nursultan, Kazakhstan

⁶ NJSC "Astana Medical University", Nur-Sultan, Kazakhstan

Published online: 28 September 2021



Possibilities of Photodynamic Therapy in the Treatment of Multiple Cylindroma of the Scalp: The Clinical Case Study

Nasrulla Shanazarov^{1*} · Valery Benberin¹ · Sergey Zinchenko² · Fatima Nalgieva³ · Niyaz Muratov² · Bakitzhan Isahanova¹ · Tokhirzhan Tashpulatov¹

¹ Medical Centre Hospital of President's Affairs Administration of the Republic of Kazakhstan, Nur-Sultan, KAZAKHSTAN

² Kazan Federal University, Kazan, RUSSIA

³ Multidisciplinary medical Center, Nur-Sultan, KAZAKHSTAN

*Corresponding Author: nasrulla@inbox.ru

Citation: Shanazarov N, Benberin V, Zinchenko S, Nalgieva F, Muratov N, Isahanova B, Tashpulatov T. Possibilities of Photodynamic Therapy in the Treatment of Multiple Cylindroma of the Scalp: The Clinical Case Study. Electron J Gen Med. 2022;19(1):emXXX. <https://doi.org/10.29333/ejgm/xxxx>

ARTICLE INFO

Received: 28 Oct. 2021

Accepted: 17 Jan. 2022

ABSTRACT

This article presents a clinical observation of successful treatment of a patient with multiple cylindroma of the scalp and trunk using photodynamic therapy (PDT) after radiotherapy. The first masses were found in 2008, at the same time they were surgically removed. There has been a progression of the process since 2019 - multiple masses on the scalp and trunk. There was another visit to doctors. After verification of diagnosis radiation therapy was received. However, soon after the treatment, the appearance of new and growth of existing foci has been noted. A multistage PDT with good clinical and cosmetic effect was carried out at Medical Centre Hospital of President's Affairs Administration of the Republic of Kazakhstan.

Keywords: cylindroma, radiation therapy, photodynamic therapy

INTRODUCTION

Cylindroma (Brook-Spiegler syndrome, turban tumour) is malignant tumour of the dermal appendages, a group of neoplasms that form from the cells of the sebaceous-hair and sweat glands of the skin [1-5]. Cylindroma most commonly affects the scalp. They occur as solitary lesions [6]. Cylindroma can also occur on the trunk and extremities in less than 10% of cases [7-8]. This neoplasm is usually asymptomatic, but some patients may experience pain [9-11]. Cases with multiple lesions tend to be hereditary [12-15] and clinically present as multiple, smooth, dense, pink to red nodules of various sizes [16]. In such cases, the tumours can grow for a long time. However, malignant transformation of a multiple or solitary cutaneous cylindroma is quite rare [17].

The histogenesis of skin cylindroma remains the subject of vigorous and controversial debate [18-21]. However, a previous immunodetection study showed that cylindroma probably originated from an epithelial hair follicle [22]. A recent immunohistochemical study with CD200 and other stem cell markers also showed that the hair follicle may also be the source of the cylindroma [23]. Although Brook-Spiegler syndrome (BSS), familial cylindromatosis (FC) and multiple familial trichoepic lyoma (MFT) were originally described as separate nosological diseases, these pathologies show overlapping phenotypic manifestations. At the same time, different manifestations of each disease have been reported in the same family. Thus, these three disorders are considered to represent the phenotypic spectrum of a single disease.

The sex ratio, according to different authors, ranges from 1:1 (female predominance) to 3:2 and 9:1. In 80% of cases they are patients over the age of 40.

The main treatment is surgical removal and high-dose radiation [24-27]. At the same time, dermal cylindroma has a high recurrence rate due to the technical difficulties of surgical and/or radiation treatment. In addition to the radicalism of tumour removal, it is known that the indicators of efficacy of treatment are the achievement of functional and cosmetic results and the reduction of the complication and recurrence index [28]. Photodynamic therapy (PDT) is considered to be the most relevant to the above requirements.

PDT is a two-component treatment. The photosensitizer (PS), which is the first component, accumulates and is retained in tumour tissues longer than in healthy tissues. The second component is light (laser) exposure. By locally irradiating the tumour with light of a certain wavelength corresponding to the absorption peak of the photosensitizer, a photochemical reaction starts in the tumour, producing singlet oxygen and oxygen radicals, which have a toxic effect on the tumour cells. Hence, the tumor is resorbed and gradually being replaced by connective tissue [29]. PDT for skin cancer and its appendages will be used in the next cases: the presence of a tumor occurs in places that are "inconvenient" for the traditional method of treatment (face, head, per auricular area), a high risk of complications during therapy in elderly and somatically burdened patients, and the refusal of other methods of treatment, as well as in the form of palliative care [30-33].

ПОВОЛЖСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Клинический случай

© Н.А. Шаназаров, С.В. Зинченко, Д.Е. Туржанова, Е.И. Жаппаров, Р.К. Кумисбекова, 2021
УДК 618.19-006.6-033.2-085-035

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПРИМЕНЕНИЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ IV СТАДИИ С МНОЖЕСТВЕННЫМИ ВНУТРИКОЖНЫМИ МЕТАСТАЗАМИ

Н.А. Шаназаров¹, С.В. Зинченко², Д.Е. Туржанова³, Е.И. Жаппаров⁴, Р.К. Кумисбекова⁴

¹РГП «Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан» на ПВХ, г. Нур-Султан, Казахстан

²ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань

³НАО «Медицинский университет Астана», г. Нур-Султан, Казахстан

⁴ГКП на ПВХ «Многопрофильный медицинский центр» акимата г. Нур-Султан, Казахстан

A CLINICAL CASE OF THE USE OF PHOTODYNAMIC THERAPY IN THE TREATMENT OF STAGE IV BREAST CANCER WITH MULTIPLE INTRADERMAL METASTASES

N.A. Shanazarov¹, S.V. Zinchenko², D.E. Turzhanova³, E.I. Zhapparov⁴, R.K. Kumisbekova⁴

¹The Medical Centre Hospital of the President's Affairs Administration of the Republic of Kazakhstan, Nur-Sultan, Kazakhstan

²Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan,

³Astana Medical University, Nur-Sultan, Kazakhstan

⁴Multidisciplinary Medical Center of the Akimat of Nursultan, Kazakhstan

Шаназаров Насрулла А. — доктор медицинских наук, профессор, руководитель центра «Фотодинамическая терапия», заместитель директора по стратегическому развитию, науке и образованию
РГП «Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан» на ПВХ
Казахстан, г. Нур-Султан, район Есиль, ул. Е495 №2, e-mail: nasrulla@inbox.ru
Shanazarov Nasrulla A. — Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Photodynamic Therapy Center, Deputy Director for Strategic Development, Science and Education of The Medical Centre Hospital of the President's Affairs Administration of the Republic of Kazakhstan
E495 №2 Str., Yesil district, Nur-Sultan, Kazakhstan, e-mail: nasrulla@inbox.ru

Реферат. Заболеваемость раком молочной железы (РМЖ) постоянно растет и занимает лидирующее место в структуре онкологической заболеваемости женского населения. По частоте метастазирования в кожу РМЖ уступает лишь меланоме. У женщин при выявлении кожных метастазов диагноз рак молочной железы устанавливается в 51,0-70,7% случаев. В 20% случаев впервые выявленный рак молочной железы сопровождается метастазами опухоли в кожу. Лечение метастатического РМЖ — системное (химиотерапия, гормонотерапия) в сочетании с лучевой терапией и/или с дальнейшим исследованием метастатического очага. Одним из эффективных методов лечения злокачественных образований является фотодинамическая терапия (ФДТ). При ФДТ опухолевые ткани накапливают фотосенсибилизатор в значительно большей степени, чем окружающие здоровые ткани. При облучении светом в клетках опухолевой ткани происходит фотохимическая реакция, в результате которой образуются цитотоксические агенты, приводящие к некрозу и гибели опухоли. В данной работе показана эффективность лечения методом фотодинамической терапии пациентки с раком молочной железы и множественными внутрикожными метастазами после 3 курсов неoadъювантной полихимиотерапии.
Ключевые слова: рак молочной железы, фотодинамическая терапия, флюоресцентная диагностика.

Abstract. The incidence of breast cancer is constantly growing and occupies a leading place in the structure of oncological morbidity of the female population. In terms of the frequency of metastasis to the skin, breast cancer is second only to melanoma. In women, when skin metastases are detected, breast cancer is diagnosed in 51,0-70,7% of cases. In 20% of cases, newly diagnosed

ЛАЗЕРНАЯ МЕДИЦИНА

LASER MEDICINE



2021 / Том (Vol) 25 / № 3S

УДК
DOI: 10.37895/2071-8004-2021-25-3-00-00

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ЛЕЙКОПЛАКИИ ГОЛОВКИ ПОЛОВОГО ЧЛЕНА (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

Н.А. Шаназаров¹, Б.Г. Касымов¹, Т.М. Муратов¹, С.В. Зинченко^{2,3}

¹РГП «Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан», Нур-Султан, Республика Казахстан

²ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ», Казань, Россия

³ФГАОВ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия

Резюме

Цель работы: представление клинического случая успешного применения фотодинамической терапии в лечении пациента с лейкоплакией головки полового члена.

Материалы и методы. В публикации представлен клинический случай успешного применения фотодинамической терапии с фотосенсибилизатором хлоринового ряда «Фотолон» у пациента с лейкоплакией головки полового члена. Фотосенсибилизатор (лиофилизированный порошок) разводили на 200,0 мл 0,9%-ного раствора натрия хлорида, вводили внутривенно из расчета 1,5 мг/кг массы тела. Через 2,5 часа проводилось внутривенное лазерное облучение крови, на аппарате «Лакhta-Милон» с выходной мощностью 100 мВт и временем экспозиции 30 минут. Перед сеансом фотодинамической терапии проводили флуоресцентную диагностику в ультрафиолетовом свете длиной волны 395–405 нм. Фотодинамическая терапия проводилась по методике однополюсного облучения, выходная мощность – 1800 мВт, плотность энергии облучения составила 150 Дж/см². Плотность мощности лазерного излучения – 200 мВт/см². Время облучения составило 14 минут.

Результат. После проведенного лечения получена полная регрессия патологического очага и регенерация здоровой ткани (1 месяц).

Выводы. Применение фотодинамической терапии у пациента с лейкоплакией головки полового члена является эффективным и безопасным методом лечения.

Ключевые слова: лейкоплакия, половой член, фотодинамическая терапия

Для цитирования: Шаназаров Н.А., Касымов Б.Г., Муратов Т.М., Зинченко С.В. Фотодинамическая терапия лейкоплакии головки полового члена (клиническое наблюдение). *Лазерная медицина*. 2021; 25(3): 00–00. <https://doi.org/10.37895/2071-8004-2021-25-3-00-00>

Контакты: Шаназаров Н.А., e-mail: nasrulla@inbox.ru

PHOTODYNAMIC THERAPY OF PENILE LEUKOPLAKIA: A CASE REPORT

Shanazarov N.A.¹, Kassymov B.G.¹, Muratov T.M.¹, Zinchenko S.V.^{2,3}

¹Hospital of Medical Center of Administration of Presidential Affairs, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan

²Republican Clinical Oncological Dispensary, Kazan, Russia

³Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia

Abstract

Purpose: to describe a clinical case of successful application of photodynamic therapy (PDT) in a patient with leukoplakia of the glans penis skin.

Material and methods. For PDT, chlorin-type photosensitizer "Photolon" was used. The photosensitizer (lyophilized powder) was diluted in 200.0 ml of 0.9 % sodium chloride solution, administered intravenously at dosage 1.5 mg/kg of body weight. After 2.5 hours, intravenous laser blood irradiation was performed with "Lakhta-Milon" laser device (output power – 100 mW, exposure – 30 minutes). Before PDT, fluorescence diagnostics in ultraviolet light with wavelength 395–405 nm was performed. PDT technique was single-field irradiation with output power 1800 mW (1.8 W), irradiation energy density – 150 J/cm². Power density of laser light was 200 mW/cm². Exposure time – 14 min.

Results. After treatment, complete regression of the pathological focus and regeneration of healthy tissue were marked (one month).

Conclusion. PDT in a patient with leukoplakia of glans penis is an effective and safe curative technique.

Key words: leukoplakia, penis, photodynamic therapy

For citation: Shanazarov N.A., Kassymov B.G., Muratov T.M., Zinchenko S.V. Photodynamic therapy of penile leukoplakia: a case report. *Lazernaya medicina*. 2021; 25(3): 00–00. [In Russ.]. <https://doi.org/10.37895/2071-8004-2021-25-3-00-00>

Contacts: Shanazarov N.A., e-mail: nasrulla@inbox.ru

ВВЕДЕНИЕ

Лейкоплакия полового органа является достаточно редкой предраковой патологией, чаще всего проявляется у мужчин старше 30 лет. Лейкоплакия (синонимом лейкоплазия) – хронический дистрофический процесс слизистой оболочки, характеризующийся

нарушением основной функции многослойного плоского эпителия – функции гликогенообразования, а также повышенным ороговением многослойного плоского эпителия и дальнейшим склерозированием ткани. Преимущественными локализациями лейкоплакии являются: слизистые оболочки нижней губы, углов рта,

Голов Х.Я.¹, Шаназаров Н.А.², Евстигнеев А.Р.³, Зинченко С.В.³, Сейтбекова К.С.², Ташпулатов Т.Б.², Алдабергел Г.С.², Туржанова Д.Е.²

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ЛЕЙКОЭПИТЕЛОИДНЫХ ВУЛЬВ

¹ АНОДПО «Международный академический аттестационный центр ЛАН», г. Калуга, Россия;

² Больница медицинского центра управления делами Президента Республики Казахстан, г. Нур-Султан, Казахстан;

³ ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань, Россия;

⁴ НАО «Медицинский университет Астана», г. Нур-Султан, Казахстан

Gyulov Kh.Ya., Shanazarov N.A., Evstigneev A.R., Zinchenko S.V., Seitbekova K.S., Tashpulatov T.B., Aldabergen G.S., Turzhanova D.E.

PHOTODYNAMIC THERAPY IN THE TREATMENT OF VULVA LEUKOPLAKIA

Лейкоплакия вульвы (ЛВ) является основным проявлением плоскоклеточной гиперплазии – дистрофическими заболеваниями вульвы с поражением многослойного плоского неороговевающего эпителия. Данная группа заболеваний также характеризуется высоким риском малигнизации. Учитывая длительность течения и высокую вероятность малигнизации, поиск эффективных методов лечения данной патологии представляет собой актуальную проблему современной медицины. ЛВ характеризуется частым рецидивированием, длительным и упорным течением заболевания, отсутствием эффективных лекарственных средств и ухудшением качества жизни женщины. Одним из наиболее перспективных направлений в лечении ЛВ является фотодинамическая терапия (ФДТ).

Цель работы: оценка эффективности, безопасности и косметических результатов лечения ЛВ методом ФДТ.

Материалы и методы. В исследовании включено 37 пациенток с морфологически верифицированным диагнозом «ЛВ». Возраст пациенток – от 30 до 70 лет. Диагноз установлен на основании жалоб, данных анамнеза и осмотра пациенток, вульскопии и результатов морфологического (гистологического и/или цитологического) исследования патологически измененных тканей вульвы. Сеанс ФДТ проводили через 2,5–3 ч после введения фотосенсибилизатора. В качестве источника светового излучения использовался аппарат «Лакта-Мило» с длиной волны 662 нм.

Результаты. В период с 2016-го по 2021 г. был проведен 51 сеанс ФДТ по поводу ЛВ. Длительность сеанса ФДТ варьировала от 10 до 40 мин в зависимости от количества полей облучения. Оценку эффективности ФДТ осуществляли на основании данных визуального наблюдения за изменением площади прореченных патологических очагов и информации о наличии или отсутствии клинических симптомов заболевания. У всех пациенток нежелательных реакций, связанных с кожной фоточувствительностью, отмечено не было. Полная эпителизация зоны облучения отмечена через 4–8 недель после ФДТ. Клинические признаки полной регрессии при контрольных наблюдениях через 1 мес. были отмечены у всех пациенток с ЛВ.

Выводы. На основании представленных результатов можно сделать вывод об эффективности, безопасности, хорошей переносимости ФДТ. Данный вид лечения может быть рекомендован в качестве терапии дистрофических заболеваний и для профилактики возникновения рака вульвы.

Голов 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

Больница медицинского центра управления делами Президента Республики Казахстан, г. Нур-Султан, Казахстан;

НАО «Медицинский университет Астана», г. Нур-Султан, Казахстан;

АНОДПО «Международный академический аттестационный центр ЛАН», г. Калуга, Россия

Gyulov Kh.Ya., Shanazarov N.A., Rakhimzhanova R.I., Evstigneev A.R., Turzhanova D.E., Tashpulatov T.B. (Nursultan, KAZAKHSTAN; Kaluga, RUSSIA)

FLUORESCENT DIAGNOSTICS OF SKIN METASTASES IN BREAST CANCER

Цель: определить роль флуоресцентной диагностики (ФД) у пациенток с кожными метастазами рака молочной железы при определении скрытых метастазов.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 30 пациенток с кожными метастазами при раке молочной железы (РМЖ). Диагностика проведена с использованием методик флуоресцентной диагностики (ФД) в центре фотодинамической терапии (с 2016-го по 2020 г.). Возраст пациенток варьировался от 24 до 79 лет. Средний возраст пациенток составил $52,73 \pm 2,11$ года.

В качестве фотосенсибилизатора использовали фотолон, препарат вводился в/в в дозировке 2,0–2,5 мг/кг за 3 часа перед диагностикой, которая проводилась с использованием диагностического ультрафиолетового фонарика 12UVLED и лазерной электронно-спектральной установки «ЛЭСА-01-Биоспек».

Результаты. ФД исследуемых пациенток проводилась после введения ФС перед началом фотодинамической терапии (ФДТ), в процессе последующего динамического наблюдения и после завершения ФДТ. Первый этап ФД – осмотр кожных покровов пациента в белом свете: отмечены зоны метастатического поражения медицинским маркером или фломастером. Проводился расчет площади зоны поражения. Второй этап ФД – осмотр в режиме флуоресценции с помощью диагностического ультрафиолетового фонарика 12UVLED. Третий этап ФД – локальная флуоресцентная спектроскопия с лазерной электронно-спектральной установкой «ЛЭСА-01-Биоспек».

В результате исследования суммарная площадь визуализируемых кожных метастазов составила 8765 см² (86%), а площадь не визуализируемых кожных поражений – 2127 см² (24%). Диагностический ультрафиолетовый фонарик 12UVLED определил на 24% больше кожных поражений, чем осмотр кожного покрова в белом свете. Истинная площадь кожных поражений при РМЖ составила 10 892 см².

Показатели ФС методом лазерной электронной спектроскопии на приборе «ЛЭСА-01-Биоспек», оцененные у 30 пациенток, располагались в интервале значений от 0,73 (min) до 168,3 (max), Me (25%;75%) = 3,99 (1,88; 7,6)

ФД в динамике проводилась для контроля степени выгорания ФС в патологическом очаге и для коррекции времени проведения ФДТ.

Заключение. Таким образом, комбинация анализа флуоресцентного изображения опухоли и спектрометрического исследования позволяет существенно объективизировать результаты диагностики, так как спектрометрия позволяет получать количественные характеристики интенсивности флуоресценции, ФД позволяет визуализировать невидимые при обычном свете очаги поражения.

Данная процедура позволяет диагностировать скрытые кожные метастазы и определять истинную площадь поражения кожи, тем самым помогает планировать ФДТ.

Оценка результатов осуществлялась через 3, 6, 12, 18 месяцев по данным кольпоскопии, онкоцитологического исследования и анализа на ВПЧ.

Результаты. Из 38 больных дисплазией шейки матки II–III степени выздоровление констатировано у 36 (94,7%). У одной больной эффекта от процедуры отмечено не было, впоследствии она была оперирована. У пациентки А., 38 лет, через 8 недель был получен положительный результат, а через 6 месяцев при осмотре и цитологическом исследовании мазка выявлен рецидив. Выздоровление достигнуто у 2 больных эндометриозом шейки матки. При патологии вульвы ФДТ с системным введением фотосенсибилизатора была менее эффективной, чем при лечении патологии шейки матки: из 4 больных VIN-II-III положительный результат достигнут у 3, у 1 – результат оценок как улучшение, рецидив через 12 месяцев выявлен у 1 пациентки, однако при таком малом количестве наблюдений однозначный вывод невозможен.

Заключение. ФДТ предраковых заболеваний шейки матки и вульвы с системным введением фотосенсибилизатора обеспечивает высокую эффективность в сочетании с возможностью проведения лечения в амбулаторных условиях без риска развития осложнений.

Плавекий В.Ю.¹, Третьякова А.И.¹, Микулич А.В.¹, Плавская Л.Г.¹, Ананич Т.С.¹, Дудинова О.Н.¹, Леусенко И.А.¹, Сысов В.А.¹, Дудчик Н.В.¹, Емельянова О.А.¹, Сердюченко Н.С.¹, Еременко Ю.Е.², Малец Е.Л.², Куприянова А.А.², Журневич В.И.²

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛИНИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДОВ ЛАЗЕРНЫХ ФОТОДИНАМИЧЕСКИХ ВОЗДЕЙСТВИЙ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГИНОИД-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛОР-ОРГАНОВ

¹ Институт физики НАН Беларуси, г. Минск, Беларусь; Центр «Лазерно-оптические технологии для медицины и биологии», г. Минск, Беларусь;

² Республиканский научно-практический центр оториноларингологии, г. Минск, Беларусь

Plavskii V.Y., Tret'yakova A.I., Mikulich A.V., Plavskaya L.G., Ananich T.S., Dudinova O.N., Leusenka I.A., Sysov V.A., Dudchik N.V., Emel'yanova O.A., Serdyuchenko N.S., Yaremchenko Y.E., Maltsev A.L., Kupryyanova A.A., Zhurnevich V.I. (Minsk, BELARUS)

EXPERIMENTAL-CLINICAL JUSTIFICATION OF LASER PHOTODYNAMIC EFFECTS FOR TREATMENT OF PURULENT-INFLAMMATORY DISEASES OF ENT-ORGANS

Цель исследования – разработка эффективных методов лазерной антимикробной фотодинамической терапии (АФДТ) у пациенток с гнойно-воспалительными заболеваниями ЛОР-органов, основанных на: а) процессах самосенсибилизированного фотоповреждения микробных клеток излучением синей области без использования экзогенных фотосенсибилизаторов; б) применении сенсibilizаторов нитрофуранового ряда (фурацилин, фурасол) в) применении настоек эвкалипта (содержит хлорофилловые компоненты) и зверобоя (содержащих хлорофиллы и тиририновые сенсibiliziruyushchie компоненты). Актуальность исследований обусловлена сохраняющейся тенденцией к росту заболеваемости хроническим тонзиллитом и фарингитом несмотря на успехи медицинской науки.

Материалы и методы. Исследования антимикробного действия света выполнены на грамотрицательных и грамположительных бактериальных клетках, а также на грибах в условиях *in vitro*, используя в качестве теста способность микроорганизмов образовывать колонии (колониобразующие единицы, КОЕ). Воздействие лазерным излучением осуществляли как на живые клетки в отсутствие сенсibilizatorov, так и при сенсibilizatsii фурацилином, фурасоллом, настояками эвкалипта или зверобоя. Перед выполнением АФДТ лакуны

небных миндалин при помощи шпателя промывали стерильным физиологическим раствором или раствором фотосенсибилизатора. Воздействие на миндалины осуществляли лазерным излучением фиолетовой (длина волны – 405 нм) или красной (длина волны – 650 нм) областей спектра при плотности мощности 10–25 мВт/см² в течение 3 минут на каждую миндалину на протяжении 7 дней (аппарат ФДТ «Лотос», разработка Института физики НАН Беларуси).

Результаты. Воздействие на микробные клетки излучением фиолетовой области спектра оказывает бактерицидное действие, обусловленное сенсibiliziruyushchimi действием эндогенных порфиринов и флавинов. Эффективность фотонактивации практически равнозначна для грамм-отрицательных и грамм-положительных бактерий и увеличивается при их сенсibilizatsii антисептическими препаратами. Проведение АФДТ при лечении гнойно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов оказывает выраженный противовоспалительный, противовоспалительный и противовирусный эффекты, что подтверждается данными объективного анализа. Использование фурасола в качестве фотосенсибилизатора для АФДТ продемонстрировало улучшение симптоматики у пациенток на более ранних этапах. Экспериментальные исследования показали также более высокую фотохимическую устойчивость указанного препарата.

Заключение. Применение для лечения заболеваний ЛОР-органов метода АФДТ, основанного на фотовозбуждении эндогенных сенсibilizatorov или антисептических средств, оказывает выраженный клинический эффект, подтвержденный снижением бактериальной нагрузки, а также показателями биохимического анализа крови.

ЛЕЧЕНИЕ ПРЕДРАКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕНСКИХ ПОЛОВОЙ ОРГАНОВ МЕТОДОМ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

¹ Больница медицинского центра управления делами Президента Республики Казахстан, г. Нур-Султан, Казахстан;

² АНОДПО «Международный академический аттестационный центр ЛАН», г. Калуга, Россия;

³ ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань, Россия

Seitbekova K.S., Shanazarov N.A., Gyulov Kh.Ya., Evstigneev A.R., Zinchenko S.V., Tashpulatov T.B., Aldabergen G.S. (Nursultan, KAZAKHSTAN; Kaluga, RUSSIA; Kazan, RUSSIA)

PHOTODYNAMIC THERAPY IN PRECANCEROUS DISEASES OF THE FEMALE GENITAL ORGANS

Цель. Оценить эффективность комплексного лечения ФДТ предраковых заболеваний ИИМ у женщин репродуктивного возраста.

Материалы и методы. В исследование включены 20 пациенток. Из них с цервикальной интраэпителиальной неоплазией III ст. – 7 женщин, с цервикальной интраэпителиальной неоплазией II ст. – 13 женщин, в возрасте 18–49 лет. У пациенток методом ПЦР выявлены различные сочетания онкогенных типов ВПЧ (16,18).

Фотосенсибилизация проводилась препаратом «Фотолон». Пациенткам внутривенно вводили 100 мг Фотолона в разведении на 200 мл физиологического раствора (NaCl 0,9%) в течение 30 мин. Через 2,5–3 часа после внутривенной фотомодификации крови шейка матки и цервикальный канал подвергали лазерному облучению аппаратом «Лакта Мило» с применением торцевого световода для шейки матки и световода с цилиндрическим диффузором. При этом шейка матки подвергалась обработке лазерной волной выходной мощностью 0,6–1,0 Вт, продолжительность 8–15 минут, цервикальный канал с выходной мощностью 0,4–0,6 Вт – 2–8 минут. Общее время лазерной экспозиции составляло 10–23 минуты.

Результаты. Эффективность комплексного лечения пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией

АКАДЕМИЧЕСКИЙ журнал Западной Сибири

3 Том 17
2021

ISSN 2307-4701



9 772307 470008

<https://ajws.ru/>

рецидивирующей меланомы имеют решающее значение.

Вероятность выживания при меланоме III стадии представлено в таблице 3 [6].

IV стадия

Пятилетняя выживаемость при меланоме IV стадии составляла одно десятилетие назад примерно 15-20%. Десятилетняя выживаемость составляла от 10 до 15% [6]. Новые данные о выживаемости при IV стадии свидетельствуют об улучшении показателей выживаемости: первые данные клинических испытаний таргетной терапии и комбинированной иммунной терапии продемонстрировали пятилетнюю выживаемость в пределах 34-52% для этой избранной группы пациентов. Хотя общепопуляционных данных о выживаемости в эпоху применения новых препаратов нет, эти данные очень обнадеживают всех пациентов с меланомой [6].

Заключение

В отличие от других видов рака, меланоме легко обнаружить на ранней стадии благодаря визуальной диагностике. Пациенты, которые замечают видимые изменения кожи, могут своевременно обратиться к врачу первичной медицинской помощи или дерматологу. К тому же, для профилактики меланомы можно уменьшить модифицируемые факторы риска, такие как воздействие солнца. Таким образом, успех лечения, а соответственно, выживаемость пациентов при меланоме – есть совместное усилие врача и пациента. С каждым годом совершенствуются методы лечения, но многое зависит и от самих пациентов.

Литература:

1. Анисимов В.В., Вагнер Р.И., Барчук А.С. Меланомы кожи. СПб.: Сфера, 2019. 150 с.
2. Гольберг З.В. Гистогенез, гистология, классификация пигментных (меланоцитарных) опухолей кожи. М.: Наука, 2017. 632 с.
3. Кунгуров Н.В. Дерматоонкология (злокачественные новообразования кожи, первичные лимфомы кожи): атлас. Екатеринбург: Изд-во Урал. ун-та, 2016. 168 с.
4. Balch C.M., et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer Staging System for Cutaneous Melanoma. *J Clin Oncol.* 2011; 16: 3635-3648.
5. Larkin J., et al. Five-Year Survival in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2019; 17: 1535-1546.

6. Robert C., et al. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *N Engl J Med.* 2019; 14: 626-636.

МЕСТО ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ГНОЙНЫХ РАН

Н.А. Шаназаров, Р.И. Рахимжанова,
Р.Р. Ахметзакиров, Д.Е. Туржанова

РГП «Больница Медицинского Центра УДП РК»,
НАО «Медицинский университет Астана,
г. Нур-Султан, Казахстан

E-mail: nasrulla@inbox.ru

В наши дни активно развивается и внедряется в клиническую практику относительно новая медицинская технология – фотодинамическая терапия. Метод основан на способности многих биологических объектов (опухолевые, микробные клетки) кумулировать химические вещества – фотосенсибилизаторы, после чего они становятся чувствительными к солнечному свету, а также лазерному излучению определенной длины волны. В клетках, которые абсорбировали фотосенсибилизатор запускается фотохимический процесс с генерацией синглетных форм кислорода, который обладает деструктивным влиянием на биологические системы. В обзоре представлены сведения по вопросам применения фотодинамической терапии, основанной на комплексном применении света и химических соединений – фотосенсибилизаторов, являющимся одним из направлений лазерной медицины.

Актуальность обзора существующих возможностей ФДТ обусловлена большим интересом специалистов-хирургов к применению данного метода при лечении гнойных ран. В статье приведена краткая историческая справка о разработке данного способа лечения, освещены принципы и механизмы его действия. Освещены аспекты и анализируются возможности применения фотодинамической терапии в хирургической практике. Обсуждается перспективность дальнейшей разработки метода для лечения гнойно-некротических ран.

Ключевые слова: лазерная медицина, фотодинамическая терапия, фотосенсибилизатор, фотодинамическая терапия, гнойная рана



**ПРАКТИКАЛЫҚ ДӘРІГЕР ҚЫЗМЕТІ
ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ПРАКТИЧЕСКОГО ВРАЧА
ACTIVITIES OF THE DOCTOR**

УДК 618.198-006.6:616.5-033.2-073.524

**СҮТ БЕЗІ ҚАТЕРЛІ ІСІГІ ТЕРІ МЕТАСТАЗДАРЫНЫҢ
ФЛУРОСЦЕНТТІ ДИАГНОСТИКАСЫ ЖӘНЕ ФОТОДИНАМИКАЛЫҚ
ТЕРАПИЯСЫНЫҢ ЕРЕКШКЛІКТЕРІ**

В.В. Бенберин¹, Н.А. Шаназаров^{1,2}, Р.И. Рахимжанова², Д.Е. Туржанова²

¹Қазақстан Республикасы Президенті Іс басқармасы

Медицина орталығының ауруханасы, Нұр-Сұлтан қаласы,
²«Астана медицина университеті» КеАК, Нұр-Сұлтан қаласы.

Түйіндеме: Фотодинамикалық терапияның және флуоресцентті диагностиканың сүт безі қатерлі ісіктерінің тері метастаздарына шалдыққан науқастардағы мүмкіндігін бағалау. Зерттеуге сүт безі қатерлі ісіктерінің тері метастаздары бар 29 науқас қатысты. Фотосенсибилизатор ретінде фотолон қолданылды. Терішілік метастаздарды емдеу нәтижелері ем аяқталғаннан кейін 1-2-3 айдан кейін бағаланды. Зерттеу нәтижесінде фотодинамикалық терапияның және флуоресцентті диагностиканың сүт безі қатерлі ісіктерінің тері метастаздарына шалдыққан науқастарда жоғары мүмкіндік көрсетті.

Түйін сөздер: сүт безі қатерлі ісігі, тері метастазы, флуоресцентті диагностика, фотодинамикалық терапия

Аннотация. ОСОБЕННОСТИ ФЛУРОСЦЕНТНОЙ ДИАГНОСТИКИ И ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ МЕТАСТАЗАХ КОЖИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. В.В. Бенберин¹, Н.А. Шаназаров^{1,2}, Р.И. Рахимжанова², Д.Е. Туржанова²

Оценка возможности фотодинамической терапии и флуоресцентной диагностики у пациентов с метастазами рака молочной железы. В исследовании приняли участие 29 пациентов с кожными метастазами рака молочной железы. В качестве фотосенсибилизатора использовался фотолон. Результаты лечения внутрикожных метастазов оценивались через 1-2-3 месяца после окончания лечения. Исследование показало высокую возможность фотодинамической терапии и флуоресцентной диагностики у пациентов с кожными метастазами рака молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, кожные метастазы, флуоресцентная диагностика, фотодинамическая терапия.

Summary. FEATURES OF FLUORESCENCE DIAGNOSTICS AND PHOTODYNAMIC THERAPY IN BREAST CANCER SKIN METASTASIS.

V.V. Benberin¹, N.A. Shanazarov^{1,2}, R.I. Rakhimzhanova², D.E. Turzhanova²

Evaluation of the possibility of photodynamic therapy and fluorescence diagnostics in patients with breast cancer metastases. The study involved 29 patients with skin metastases of breast cancer. Photolon was used as a photosensitizer. The results of the treatment of intradermal metastases

УДК 616-006.88

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПРИМЕНЕНИЯ ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ ДИАГНОСТИКИ ПРОИЗВОДНЫМИ 5-АЛК ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТКИ С ТРЕТИЧНЫМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗОМ

¹Зинченко С.В., ¹Галиев И.З., ²Шаназаров Н.А.¹ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия²Больница Медицинского центра УДП РК, г. Нур-Султан, Казахстан

ВЕСТНИК МЕДИЦИНСКОГО ЦЕНТРА УПРАВЛЕНИЯ ДЕЛАМИ ПРЕЗИДЕНТА РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН, №4 (85), 2021

Аннотация. В данной работе показана эффективность применения производных 5 АЛК для флуоресцентной визуализации гиперплазированных и аденоматозно трансформированных ПЩЖ и пациентки с третичным гиперпаратиреозом, визуализация парашитовидных желез до оперативного лечения не была проведена в полном объеме по причине тяжести состояния пациентки и наличия противопоказаний для проведения йодконтрастных исследований.

Ключевые слова: третичный гиперпаратиреоз, флуоресцентная диагностика, парашитовидная железа, паратиреоидэктомия.

Summary. A CLINICAL CASE OF THE USE OF FLUORESCENT DIAGNOSTICS WITH 5-ALA DERIVATIVES IN THE SURGICAL TREATMENT OF A PATIENT WITH TERTIARY HYPERTHYROIDISM. Zinchenko S.V., Galiev I.Z., Shanazarov N.A.

This paper shows the effectiveness of the use of 5 ALA derivatives for fluorescent imaging of hyperplastic and adenomatous transformed pancreas and a patient with tertiary hyperparathyroidism, the visualization of the parathyroid gland before surgical treatment was not carried out in full due to the severity of the patient's condition and the presence of contraindications for iodine contrast studies.

Keywords: tertiary hyperparathyroidism, fluorescent diagnostics, parathyroid gland, parathyroidectomy.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема вторичного и третичного гиперпаратиреоза до настоящего времени не утратила своей актуальности. Хроническая гиперфункция парашитовидных желез, обусловленная автономно функционирующими опухолями при первичном гиперпаратиреозе и викарной гиперплазией с последующей автономизацией и опухолевой трансформацией парашитовидных желез (ПЩЖ) при вторичном и третичном гиперпаратиреозе (ГПТ) у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе, является одной из важнейших проблем клинической нефрологии и эндокринологии. Полное и радикальное удаление трансформированных парашитовидных желез с одномоментной свободной реплантацией неизменной части обеспечивает восстановление фосфорно-кальцие-

ния извлеченной парашитовидной железы нормальной тканью этой железы возвращают вновь пациенту посредством хирургического вмешательства, что способствует нормализации фосфорно-кальциевого обмена у пациента.

Однако вопросы удаления с последующей аутологичной трансплантацией парашитовидных желез связаны для специалистов с рядом затруднений, первое из которых - это сложность обнаружения и точного выделения всего объема парашитовидных желез в связи с их малыми размерами (менее, чем 6×3×1,5 мм), схожей структурой с окружающими тканями (щитовидная железа, лимфатические узлы и жировая ткань) и сложным анатомическим расположением.

Так, обычно парашитовидные железы

УДК 616-006.63

РОЛЬ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ЗАПУЩЕННЫХ И РЕЦИДИВИРУЮЩИХ ФОРМ РАКА КОЖИ

¹Бенберин В.В., ^{1,2}Шаназаров Н.А., ²Рахимжанова Р.И.,¹Ташпулатов Т.Б., ³Налгиева Ф.Х., ¹Ахметов К.Р., ²Туржанова Д.Е.¹РГП «Больница Медицинского центра УДП РК»

г. Нур-Султан, Республика Казахстан

²НАО «Медицинский Университет Астана»³ГКП на ПХВ «Многопрофильный медицинский центр акимата города Нур-Султан»

Аннотация. В результате анализа полученных данных представлен современный эффективный, безопасный метод лечения пациентов с первичным и рецидивирующим раком кожи, основанный на применении фотодинамической терапии, который позволяет повысить терапевтическую и профилактическую эффективность проводимого лечения, получить косметически более приемлемый результат и улучшить качество жизни пациентов. Применение данной методики позволяет достичь функционального, органосохраняющего, косметического результата и снижение индекса осложнений.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, рак кожи, фотосенсибилизатор

Түйіндем. ФОТОДИНАМИКАЛЫҚ ТЕРАПИЯНЫҢ ТЕРІ ҚАТЕРЛІ ІСІГІНІҢ ДАМЫҒАН ЖӘНЕ ҚАЙТАЛАНАТЫН ТҮРЛЕРІН ЕМДЕУДЕГІ РӨЛІ. В.В. Бенберин, ^{1,2}Н.А. Шаназаров, ²Р.И. Рахимжанова, ¹Т.Б. Ташпулатов, Д.Е. Туржанова. Алынған деректерді талдау нәтижесінде фотодинамикалық терапияны қолдануға негізделген бастапқы және қайталанатын тері қатерлі ісігі бар науқастарды емдеудің заманауи тиімді, қауіпсіз әдісі ұсынылған, бұл емдеудің терапевтік және профилактикалық тиімділігін арттыруға, косметикалық тұрғыдан қолайлы нәтиже алуға және пациенттердің өмір сүру сапасын жақсартуға мүмкіндік береді. Бұл техниканы қолдану функционалды, ағзаны сақтайтын, косметикалық нәтижеге қол жеткізуге және асқынудың индексын төмендетуге мүмкіндік береді.

Түйін сөздер: фотодинамикалық терапия, тері ісігі, фотосенсибилизатор

Summary. ROLE OF PHOTODYNAMIC THERAPY IN TREATMENT OF ADVANCED AND RECURRENT FORMS OF SKIN CANCER. Benberin V.V., Shanazarov N.A., Rakhimzhanova R.I., Tashpulatov T.B., Nalgiyeva F.Kh., Akhmetov K.R., Turzhanova D.E.

As a result of the analysis of the data obtained, a modern effective, safe method of treating patients with primary and recurrent skin cancer is presented, based on the use of photodynamic therapy, which allows to increase the therapeutic and preventive effectiveness of the treatment, to obtain a cosmetically more acceptable result and improve the quality of life of patients. The use of this technique makes it possible to achieve functional, organ-preserving, cosmetic results and a decrease in the index of complications.

Keywords: photodynamic therapy, skin cancer, photosensitizer

ВВЕДЕНИЕ

Лечение злокачественных эпидермальных опухолей кожи является одним из актуальных междисциплинарных проблем современной медицины. По мировым оценкам, ежегодно диагностируется 2-3 млн новых случаев немеланоцитарных злокачественных новообразований кожи, боль-

женщин – 83. За 2018 г. зарегистрировано 87 случаев: мужчин – 40, женщин – 47. При профилактических осмотрах в 2017 г. выявлено 796 случаев, в 2018 г. – 1005. Число вновь выявленных больных, состоящих на учете онкологических организаций, составляло в 2017 г. – 3661, в 2018 г. – 3432. [55] На долю базальноклеточной карцино-



ПРАКТИКАЛЬҚ ДӘРІГЕР ҚЫЗМЕТІ
ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ПРАКТИЧЕСКОГО ВРАЧА
ACTIVITIES OF THE DOCTOR

УДК 616-006.52

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ - МАЛОИНВАЗИВНЫЙ МЕТОД
ЛЕЧЕНИЯ ПРЕДРАКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ, АССО-
ЦИИРОВАННЫХ ВИРУСОМ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА

Смаилова С. Б., Рахимжанова Р. И., Шаназаров Н. А.,
Камзаева Н. К., Сейтбекова. К. С., Туржанова Д. Е.
«Медицинский центр Управление Делами Президента
Республики Казахстан» г. Нур-Султан.
НАО «Медицинский университет Астана» г. Нур-Султан.

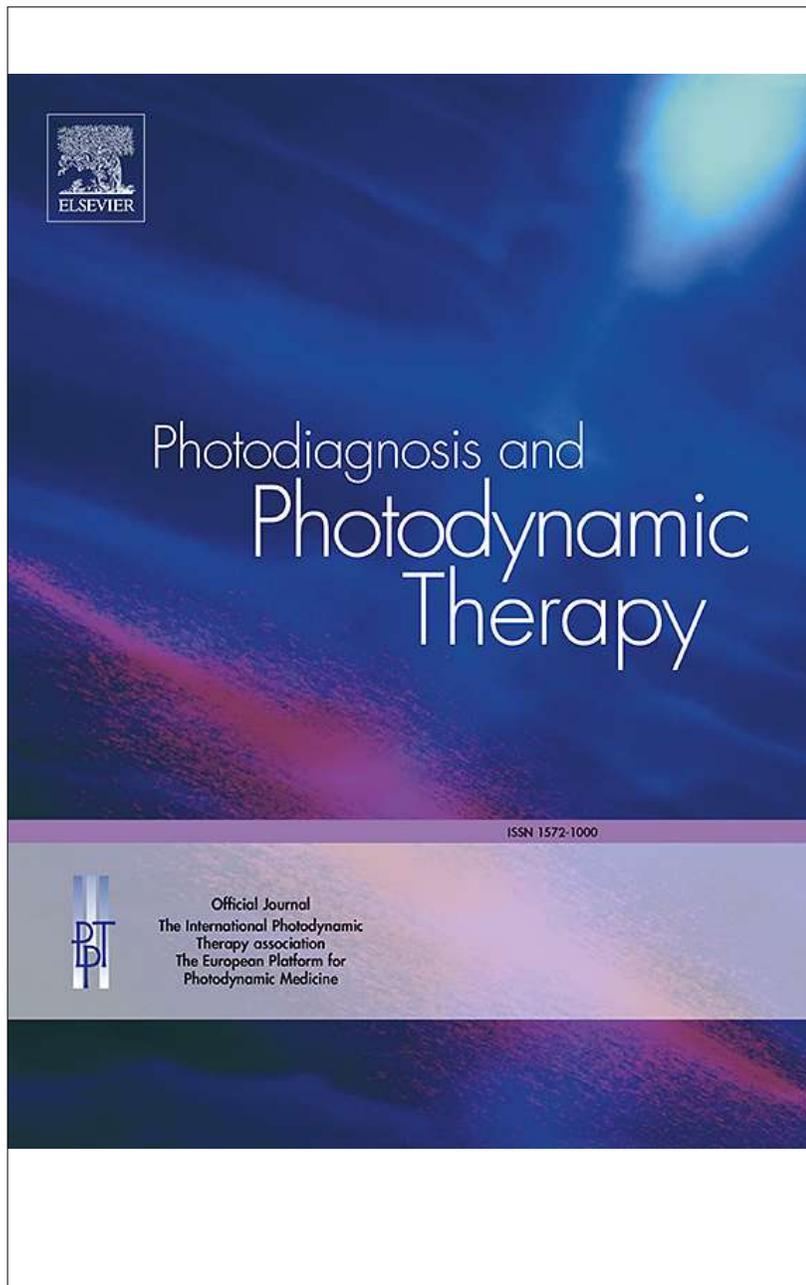
Аннотация. Оценка возможности фотодинамической терапии и флуоресцентной диагностики у пациентов с дисплазией шейки матки. В исследовании приняли участие 20 пациентов с дисплазией шейки матки. В качестве фотосенсибилизатора использовался препарат хлоринового ряда. Результаты лечения дисплазии шейки матки (цитологический анализ, ПЦР на высокоонкогенные типы ВПЧ) оценивались через 3 и 6 месяцев после окончания лечения. Исследование показало высокую возможность фотодинамической терапии и флуоресцентной диагностики у пациентов с дисплазией шейки матки различной степени.

Ключевые слова: дисплазия шейки матки, репродуктивное здоровье, флуоресцентная диагностика, фотодинамическая терапия.

Түйіндемe. ФОТОДИНАМИКАЛЫҚ ТЕРАПИЯ - АДАМ ПАПИЛЛОМАСЫ ВИРУСЫМЕН АССОЦИАЦИЯЛАНҒАН ЖАТЫР МОЙНАҒЫНЫҢ ОБЫРАЛДЫ АУРУЛАРЫН ЕМДЕУДІҢ АЗИНВАЗИЯЛЫ ӨДІСІ. Смаилова С. Б., Рахимжанова Р. И., Шаназаров Н. А., Камзаева Н. К., Сейтбекова. К. С., Туржанова Д. Е. Жатыр мойны дисплазиясы бар науқастарда фотодинамикалық терапия және флуоресцентті диагностика мүмкіндігін бағалау. Зерттеуге жатыр мойны дисплазиясы бар 20 науқас қатысты. Хлорлы қатардың фотосенсибилизатор қолданылды. Жатыр мойнының дисплазиясын емдеу нәтижелері (цитологиялық талдау, АПВ жоғары онкогенді түрлеріне ПТР) емдеу аяқталғаннан кейін 3 және 6 айдан кейін бағаланды. Зерттеу әртүрлі дәрежедегі жатыр мойны дисплазиясы бар науқастарда фотодинамикалық терапия мен флуоресцентті диагностиканың жоғары мүмкіндігін көрсетті.

Түйін сөздер: жатыр мойны дисплазиясы, репродуктивті денсаулық, флуоресцентті диагностика, фотодинамикалық терапия.

Summary. PHOTODYNAMIC THERAPY IS A MINIMALLY INVASIVE METHOD OF TREATING PRECANCEROUS CERVICAL DISEASES ASSOCIATED WITH HUMAN PAPILLOMAVIRUS. Smailova S. B., Rakhimzhanova R. I., Shanazarov N. A., Kamzaeva N. K., Seitbekova. K.S., Turzhanova D.E. Evaluation of the possibility of photodynamic therapy and fluorescence diagnostics in patients with cervical dysplasia. The study involved 20 patients with cervical dysplasia. A chlorin drug was used as a photosensitizer. The results of treatment of cervical



Evaluation of the effectiveness and safety of photodynamic therapy in the treatment of precancerous diseases of the cervix (neoplasia) associated with the human papillomavirus: A systematic review

Nasrulla Shanazarov^a, Gulzada Bariyeva^{a,*}, Andrey Avdeyev^a, Rustam Albayev^a, Saule Kisikova^b, Sergey Zinchenko^c, Ilfat Galiev^c

^a Medical Centre Hospital of President's Affairs Administration of the Republic of Kazakhstan, Astana, Kazakhstan

^b President's Affairs Administration of the Republic of Kazakhstan, Astana, Kazakhstan

^c Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia

ARTICLE INFO

Keywords:
Cervical intraepithelial neoplasia
Oncology
Human papillomavirus
Photodynamic therapy
Effectiveness

ABSTRACT

This study provides an overview of the effectiveness and safety of PDT for the treatment of HPV-associated precancerous cervical conditions and contains recent findings from relevant research studies. A comprehensive literature search of MEDLINE/PubMed, Cochrane Central Library, and Google Scholar was conducted, including analytic epidemiological studies, and 11 papers were included. The narrative synthesis approach was used to summarize the results of the included studies. Studies were critically appraised using The Joanna Briggs Institute (JBI) tool for assessing the risk of bias. The results of the study demonstrate that CRR for HPV remission ranges from 66.7 % to 92.73 %, whereas for CIN1 it fluctuates from 57.1 % to 83.3 %. The frequency of recurrence of the disease ranged from 2.3 % to 8.9 % during the follow-up period of up to 2 years. Adverse events were observed in 8 (66 %) studies and the most common were cervical stenosis, abdominal pain, vaginal pain, and focal edema. Five types of topical and intravenous applications along with lasers of various wavelengths and intensities were mostly used. However, all studies demonstrated relatively similar results. According to the results, PDT has demonstrated favorable outcomes, but no impressive effect on the treatment of CIN. It should be emphasized, that the effectiveness of PDT for the treatment of HPV-associated CIN may vary depending on some variables, including the kind of PDT agent used, the dosage, duration and frequency of PDT administration, the severity and location of the lesions, and the host immunological response.

1. Introduction

The development of uterine cervical neoplasms is mostly caused by oncogenic strains of human papillomavirus (HPV) which are sexually transmitted and highly prevalent [1,2]. Roughly, 20 % of infected women are diagnosed with cervical intraepithelial neoplasia (CIN). CIN classification is divided into CIN1 (mild), CIN2 (moderate), and CIN3 (severe) [3,4]. It generally takes more than a decade for CIN to progress into cervical cancer. Cervical cancer ranks as the fourth most prevalent form of cancer in women worldwide. According to statistics from 2020, cervical cancer was responsible for 604,000 newly diagnosed cases and 342,000 deaths across the world [5]. The overwhelming majority of cervical cancer cases, exceeding 90 %, are linked to HPV [6,7].

Generally, HPV is responsible for most cases of cancer of the head

and neck, anus, penis, cervix, oral cavity, and others [8]. This accounts for about 4.5 % of all diagnosed malignant neoplasms in humans. While there are over 182 identified types of HPV, only specific types as 16 and 18 are considered major risk factors for the development of CIN and cervical cancer [9–11]. The reason for the lack of attention from doctors and society towards HPV is that most HPV infections are temporary and can be cleared by the body's immune system. However, this lack of attention may lead to a growing and deadly problem, as each new HPV infection has the potential to become a lifelong, incurable disease if left untreated. Despite significant progress in understanding the mechanisms underlying HPV pathogenesis, there is currently no successful therapy for HPV infection. Research has demonstrated that preventive vaccines have resulted in a decrease in the burden of HPV infection. Nevertheless, not all nations have implemented government-funded

* Corresponding author.

E-mail address: gulzada.bariyeva@gmail.com (G. Bariyeva).

<https://doi.org/10.1016/j.pdpt.2023.103925>

Received 1 August 2023; Received in revised form 4 December 2023; Accepted 6 December 2023

Available online 7 December 2023

1572-1000/© 2023 Published by Elsevier B.V.

ISSN 2413-9432

BIOMEDICAL PHOTONICS

Volume 12, # 3, 2023

In the issue:

- Classification of intracranial tumors based on optical–spectral analysis
- Possibilities of fluorescence diagnostics in detecting multicentric foci of cervical dysplasia
- Photo and spectral fluorescence analysis of the spinal cord injury area in animal models
- Photodynamic therapy in neurooncology

BMP

Smailova S.B., Shanazarov N.A., Grishacheva T.G., Salmagambetova S.Zh., Aldabergen G.S.
Possibilities of fluorescence diagnostics in detecting multicentric foci of cervical dysplasia

POSSIBILITIES OF FLUORESCENCE DIAGNOSTICS IN DETECTING MULTICENTRIC FOCIES OF CERVICAL DYSPLASIA

Smailova S.B.¹, Shanazarov N.A.¹, Grishacheva T.G.², Salmagambetova S.Zh.¹, Aldabergen G.S.¹

¹Medical Center Hospital of the President's Affairs Administration of the Republic of Kazakhstan, Astana, Republic of Kazakhstan

²First St. Petersburg State Medical University named after Academician I. P. Pavlov, St. Petersburg, Russia

Abstract

Colposcopy allows the examiner to localize potential lesions, assess the severity of the lesion, and obtain a colposcopic guided biopsy. This method has limited sensitivity and specificity, raising serious concerns about the possibility of missing cervical dysplasia. Fluorescent methods for diagnosing precancerous diseases of the cervix and early forms of cancer have an extremely high sensitivity, reaching 90%. The presented results of the study allow us to fully declare the high information content of fluorescent colposcopy in identifying dysplastic lesions on the cervix.

Keywords: cervical dysplasia, fluorescent diagnostics, cervical biopsy, photodynamic therapy.

Contacts: Smailova Sandugash Bakhybekovna e-mail: Sandugash.smailova@bk.ru

For citation: Smailova S.B., Shanazarov N.A., Grishacheva T.G., Salmagambetova S.Zh., Aldabergen G.S. Possibilities of fluorescence diagnostics in detecting multicentric foci of cervical dysplasia, *Biomedical Photonics*, 2023, vol. 12, no. 3, pp. 11–14. doi: 10.24931/2413-9432-2023-12-3-11-14.

ВОЗМОЖНОСТИ ФЛЮОРЕСЦЕНТНОЙ ДИАГНОСТИКИ В ВЫЯВЛЕНИИ МУЛЬТЦЕНТРИЧНЫХ ОЧАГОВ ДИСПЛАЗИИ ШЕЙКИ МАТКИ

С.Б. Смаилова¹, Н.А. Шаназаров¹, Т.Г. Гришачева², С.Ж. Сальмагамбетова¹, Г.С. Алдаберген¹

¹РГП Больница Медицинского Центра Управления Делами президента на ПХВ, Астана, Республика Казахстан

²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Кольпоскопия позволяет исследователю локализовать потенциальные поражения, оценить тяжесть поражения и получить кольпоскопически направленную биопсию. Данный метод имеет ограниченную чувствительность и специфичность, вызывая серьезные опасения по поводу вероятности пропуска дисплазии шейки матки. Флуоресцентные методы диагностики предраковых заболеваний шейки матки и ранних форм рака обладают крайне высокой чувствительностью, достигающей 90%. Представленные результаты исследования позволяют в полной мере заявить о высокой информативности флуоресцентной кольпоскопии в выявлении диспластических очагов на шейке матки.

Ключевые слова: дисплазия шейки матки, флуоресцентная диагностика, биопсия шейки матки, фотодинамическая терапия.

Контакты: Смаилова С.Б., e-mail: Sandugash.smailova@bk.ru

Ссылка для цитирования: Смаилова С.Б., Шаназаров Н.А., Гришачева Т.Г., Сальмагамбетова С.Ж., Алдаберген Г.С. Возможности флуоресцентной диагностики в выявлении мультицентричных очагов дисплазии шейки матки // *Biomedical Photonics*. – 2023. – Т. 12, № 3. – С. 11–14. doi: 10.24931/2413-9432-2023-12-3-11-14.

**БОЛЬНИЦА МЕДИЦИНСКОГО ЦЕНТРА УПРАВЛЕНИЯ ДЕЛАМИ
ПРЕЗИДЕНТА РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН**

В.В. Бенберин, Н.А. Шаназаров, Р.И. Рахимжанова, Х.Я. Гюлов,
Д.Е. Туржанова, Е.И. Жаппаров, Т.Б. Ташпулатов

**ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ КОЖНЫХ МЕТАСТАЗОВ РАКА
МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**
(Методические рекомендации)



Нур-Султан
2021 г.

УДК 618.19-006-085(078)

ББК 55.691.3я73

Ф 74

Рецензенты:

1. Бимбетов Б.Р. - д.м.н., профессор, главный специалист отдела науки и образования РГП «Больница медицинского центра Управления делами Президента РК»
2. Тайлаков Б. Б. - д.м.н., профессор, заместитель директора ГКП на ПХВ "Многопрофильный медицинский центр" акимата г. Нур-Султан.

Авторы:

Бенберин В.В. – академик НАН РК, д.м.н., профессор, директор РГП «Больница медицинского центра Управления делами Президента РК»

Шаназаров Н.А. - д.м.н., профессор, заместитель директора по стратегическому развитию, науке и образованию РГП «Больница медицинского центра Управления делами Президента РК»

Рахимжанова Р.И. - д.м.н., профессор, заслуженный деятель РК, почетная заведующая кафедрой радиологии имени академика Ж.Х. Хамзабаева.

Гюлов Х.Я.- доктор медицинских наук, профессор, старший научный сотрудник АНОДП «Международный академический аттестационный центр ЛАН».

Туржанова Д.Е. – магистр «Медицинских наук», ассистент кафедры радиологии имени академика Ж.Х. Хамзабаева.

Жаппаров Е.И. – онколог маммолог, заведующий диспансерным отделением, ГКП на ПХВ «Многопрофильный медицинский центр акимата г. Нур-Султан»

Ташпулатов Т.Б. – врач лучевой диагностики РГП «Больница медицинского центра Управления делами Президента РК»

Фотодинамическая терапия кожных метастазов рака молочной железы: Методические рекомендации / Н.А. Шаназаров, В.В. Бенберин, Р.И. Рахимжанова, Х.Я. Гюлов, Д.Е. Туржанова // Нур-Султан: Больница медицинского центра Управления делами Президента РК, 2021.- 38с.

ISBN 978-601-305-441-4

Настоящие методические рекомендации являются результатом работы, выполненной в рамках диссертационной работы PhD, описывают использования метода фотодинамической терапии в сочетании с традиционными методами лечения при кожных метастазах рака молочной железы. Предназначено для студентов старших курсов медицинских вузов, врачей-интернов, резидентов по специальности «Лучевая терапия», а также онкологам, хирургам, терапевтам, медицинским психологам и другим и специалистам, которые в своей работе сталкиваются с вопросами оказания медицинской помощи пациентам с онкологическими заболеваниями.

УДК 618.19-006-085(078)

ББК 55.691.3я73

Утверждено и разрешено к изданию типографским способом «Национальный Научный центр развития» имени Салидат Каирбековны (протокол заседания Департамента развития медицинской науки и образования РГП РЦРЗН № 310 от «07» декабря 2021 г.

© Бенберин В.В., Шаназаров Н.А., Рахимжанова Р.И., Гюлов Х.Я., Туржанова Д.Е., Жаппаров Е.И., Ташпулатов Т.Б. 2021 г.

**БОЛЬНИЦА МЕДИЦИНСКОГО ЦЕНТРА УПРАВЛЕНИЯ ДЕЛАМИ
ПРЕЗИДЕНТА РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН**

Р.И. Рахимжанова, В.В. Бенберин, Н.А. Шаназаров, Х.Я. Гюлов,
Д.Е. Туржанова, Е.И. Жаппаров, С.Б. Смаилова

**ФЛУОРОЦЕНТНАЯ ДИАГНОСТИКА КОЖНЫХ МЕТАСТАЗОВ РАКА
МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**
(Методические рекомендации)



Нур-Султан
2021 г.

УДК 618.19-006.6-073(078)
ББК 55.691.3я73
Ф 69

Рецензенты:

1. Бимбетов Б.Р. - д.м.н., профессор, главный специалист отдела науки и образования РГП «Больница медицинского центра Управления делами Президента РК»
2. Тайлаков Б. Б. - д.м.н., профессор, заместитель директора ГКП на ПХВ "Многопрофильный медицинский центр" акимата г.Нур-Султан

Авторы:

Рахимжанова Р.И. - д.м.н., профессор, Заслуженный деятель РК, почетная заведующая кафедрой радиологии имени академика Ж.Х. Хамзабаева, НАО «МУА»

Бенберин В.В. - д.м.н., профессор, директор РГП «Больница медицинского центра Управления делами Президента РК»

Шаназаров Н.А. - д.м.н., профессор, заместитель директора по стратегическому развитию, науке и образованию РГП «Больница медицинского центра Управления делами Президента РК»

Гюлов Х.Я.- доктор медицинских наук, профессор, старший научный сотрудник АНОДП «Международный академический аттестационный центр ЛАН»

Туржанова Д.Е. – магистр «Медицинских наук», ассистент кафедры радиологии имени академика Ж.Х. Хамзабаева.

Жаппаров Е.И. – онколог маммолог, заведующий диспансерным отделением, ГКП на ПХВ «Многопрофильный медицинский центр акимата г. Нур-Султан»

Смаилова С.Б. – магистрант кафедры радиологии имени академика Ж.Х. Хамзабаева НАО «МУА»

Флуороцентная диагностика кожных метастазов рака молочной железы: Методические рекомендации / Рахимжанова Р.И., Бенберин В.В., Шаназаров Н.А., Гюлов Х.Я., Туржанова Д.Е., Е.И. Жаппаров, С.Б. Смаилова // Нур-Султан: Больница медицинского центра Управления делами Президента РК, 2021.- 30с.

ISBN 978-601-305-440-7

Настоящие методические рекомендации являются результатом работы, выполненной в рамках диссертационной работы PhD, описывают использования метода флуороцентной диагностики при определении не визуализируемых кожных метастазах рака молочной железы. Предназначено для студентов старших курсов медицинских вузов, врачей-интернов, резидентов по специальности «Лучевая диагностика», а также онкологов, хирургов, терапевтам, медицинским психологам и другим и специалистам, которые в своей работе сталкиваются с вопросами оказания медицинской помощи пациентам с онкологическими заболеваниями.

УДК 618.19-006.6-073(078)
ББК 55.691.3я73

Утверждено и разрешено к изданию типографским способом «Национальный Научный центр развития» имени Салидат Каирбековны (протокол заседания Департамента развития медицинской науки и образования РГП РЦРЗН № 311 от «07» декабря 2021 г.

© Шаназаров Н.А., Рахимжанова Р.И., Гюлов Х.Я., Туржанова Д.Е., Е.И. Жаппаров, С.Б. Смаилова 2021 г.

**БОЛЬНИЦА МЕДИЦИНСКОГО ЦЕНТРА УПРАВЛЕНИЯ ДЕЛАМИ
ПРЕЗИДЕНТА РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН**

В.В. Бенберин, Н.А. Шаназаров, Р.И. Рахимжанова, Х.Я. Гюлов,
Д.Е. Туржанова, Е.И. Жаппаров, Р.К. Кумисбекова

**ОЦЕНКА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С КОЖНЫМИ
МЕТАСТАЗАМИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**
(Методические рекомендации)



Нур-Султан
2021г.

УДК 618.19-006.6(078)
ББК 55.691.3я73
О 93

Рецензенты:

1. Бимбетов Б.Р. - д.м.н., профессор, главный специалист отдела науки и образования РГП «Больница медицинского центра Управления делами Президента РК»
2. Тайлаков Б. Б. - д.м.н., профессор, заместитель директора ГКП на ПХВ "Многопрофильный медицинский центр" акимата г. Нур-Султан

Авторы:

Бенберин В.В. - академик НАН РК, д.м.н., профессор, директор РГП «Больница медицинского центра Управления делами Президента РК»

Шаназаров Н.А. - д.м.н., профессор, заместитель директора по стратегическому развитию, науке и образованию РГП «Больница медицинского центра Управления делами Президента РК»

Рахимжанова Р.И. - д.м.н., профессор, Заслуженный деятель РК, почетная заведующая кафедрой радиологии имени академика Ж.Х. Хамзабаева.

Гюлов Х.Я.- доктор медицинских наук, профессор, старший научный сотрудник АНОДП «Международный академический аттестационный центр ЛАН»

Туржанова Д.Е. – магистр «Медицинских наук», ассистент кафедры радиологии имени академика Ж.Х. Хамзабаева.

Жаппаров Е.И. – онколог маммолог, заведующий диспансерным отделением, ГКП на ПХВ «Многопрофильный медицинский центр акимата г. Нур-Султан»

Кумисбекова Р.К. – онколог ГКП на ПХВ «Многопрофильный медицинский центр акимата г. Нур-Султан»

Оценка качество жизни пациентов кожными метастазами рака молочной железы: Методические рекомендации / В.В. Бенберин, Н.А. Шаназаров, Р.И. Рахимжанова, Х.Я. Гюлов, Д.Е. Туржанова // Нур-Султан: Больница медицинского центра Управления делами Президента РК, 2021.- 37с.

ISBN 978-601-305-439-1

Методические рекомендации предназначено для студентов старших курсов медицинских вузов, врачей-интернов, резидентов, а также врачам общей практики, участковым врачам, онкологам, хирургам, терапевтам, медицинским психологам и другим специалистам, которые в своей работе сталкиваются с вопросами оказания медицинской помощи пациентам с онкологическими заболеваниями.

УДК 618.19-006.6(078)
ББК 55.691.3я73

Утверждено и разрешено к изданию типографским способом научно-клиническим советом РГП «Больница МЦ УДП РК» (протокол заседания научно-клинического совета № 3 от «15» октября 2021 г.

© В.В. Бенберин, Н.А. Шаназаров, Р.И. Рахимжанова, Х.Я. Гюлов, Д.Е. Туржанова, Е.И. Жаппаров, Р.К. Кумисбекова 2021 г.

**ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ ПРЕЗИДЕНТІ ІС
БАСҚАРМАСЫНЫҢ МЕДИЦИНАЛЫҚ ОРТАЛЫҒЫ**

Н.А. Шаназаров, В.В. Бенберин, Р.И. Рахимжанова, Х.Я. Гюлов,

Д.Е. Туржанова, Е.И. Жаппаров, Т.Б. Ташпулатов.

**СҮТ БЕЗІ ҚАТЕРЛІ ІСІГІ ТЕРІ МЕТАСТАЗДАРЫНЫҢ
ФОТОДИНАМИКАЛЫҚ ТЕРАПИЯСЫ**

(Әдістемелік нұсқаулық)



Нұр-Сұлтан
2022ж.

УДК 618.19-006.6-085

ББК 55.691.3я73

С 90

Рецензенттер:

1. Тайлаков Б. Б. - м.ғ.д., профессор, Нұр-Сұлтан қаласы әкімдігінің ШЖҚ «Көпсалалы медициналық орталығы» директорының орынбасары
2. Бимбетов Б.Р. - м.ғ.д., профессор, ҚР Президенті Іс басқармасы медициналық орталығы ауруханасының бас маманы.

Авторлар:

Н.А. Шаназаров - м.ғ.д., профессор, ҚР Президенті Іс басқармасының медициналық орталығы ауруханасы директорының стратегиялық даму, ғылым және білім жөніндегі орынбасары, академик Ж.Х. Хамзабаев атындағы радиология кафедрасының профессоры.

В.В. Бенберин - м.ғ.д., профессор, ҚР ҰҒА академигі, ҚР Президенті Іс басқармасының медициналық орталығы ауруханасы директоры

Р.И. Рахимжанова - м.ғ.д., профессор, ҚР еңбек сіңірген қайраткер, академик Ж.Х. Хамзабаев атындағы радиология кафедрасының мәртебелі меңгерушісі.

Х.Я.Гюлов - м.ғ.д., профессор, АНОДП «Международный академический аттестационный центр ЛАН» аға ғылыми қызметкері.

Д.Е.Туржанова – «Медицина ғылымдарының» магистрі, академик Ж.Х. Хамзабаев атындағы радиология кафедрасының ассистенті.

Е.И. Жаппаров - Нұр-Сұлтан қаласы әкімдігінің ШЖҚ «Көпсалалы медициналық орталығы» диспансер бөлімінің меңгерушісі, онколог маммолог.

Т.Б. Ташпулатов - ҚР Президенті Іс басқармасының медициналық орталығы ауруханасы, КТ және МРТ дәрігері.

Сүт безі қатерлі ісігі тері метастаздарының фотодинамикалық терапиясы: Әдістемелік нұсқаулық/ Шаназаров Н.А., Рахимжанова Р.И., Гюлов Х.Я., Туржанова Д.Е. // Нұр-Сұлтан: ҚР Президенті Іс басқармасы Медициналық орталығының ауруханасы, 2021.- б.

ISBN 978-601-305-483-4



9 786013 054834

Бұл әдістемелік нұсқаулық PhD диссертациялық жұмысы аясында орындалған жұмыстың нәтижесі болып табылады. Мұнда сүт безі қатерлі ісігінің тері метастаздарын емдеудің дәстүрлі әдістерімен үйлесімде фотодинамикалық терапия әдісі көрсетілген. Әдістемелік нұсқаулық медициналық жоғары оқу орындарының жоғары курс студенттеріне, дәрігер-интерндерге, «Сәулелік терапия» мамандығының резиденттеріне қолдануға арналған.

ҚР ПІБ МО ауруханасының ғылыми клиникалық Кеңесінің баспаханалық жарияланымға шығаруына рұқсат етілген және бекітілген (ҚР ПІБ МО ауруханасының ҒҮК отырысының 2022 жылғы "30" маусымдағы № 3 хаттамасы).

© Шаназаров Н.А., Бенберин В.В., Рахимжанова Р.И., Гюлов Х.Я., Туржанова Д.Е., Е.И. Жаппаров, Т.Б. Ташпулатов 2021 ж.

**ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ ПРЕЗИДЕНТІ ІС
БАСҚАРМАСЫНЫҢ МЕДИЦИНАЛЫҚ ОРТАЛЫҒЫ**

Р.И. Рахимжанова, В.В.Бенберин, Н.А. Шаназаров, Х.Я. Гюлов,

Д.Е. Туржанова

**СҮТ БЕЗІ ҚАТЕРЛІ ІСІГІ ТЕРІ МЕТАСТАЗДАРЫНЫҢ
ФЛУОРОЦЕНТТІ ДИАГНОСТИКАСЫ**
(Әдістемелік нұсқаулық)



Нұр-Сұлтан
2022ж.

УДК 618.19-006.6-073

ББК 55.691.3

С 90

Рецензенттер:

1. Тайлаков Б. Б. - м.ғ.д., профессор, Нұр-Сұлтан қаласы әкімдігінің ШЖҚ «Көпсалалы медициналық орталығы» директорының орынбасары

2. Бимбетов Б.Р. - м.ғ.д., профессор, ҚР Президенті Іс басқармасы медициналық орталығы ауруханасының бас маманы.

Авторлар:

Р.И. Рахимжанова - м.ғ.д., профессор, ҚР еңбек сіңірген қайраткер, академик Ж.Х. Хамзабаев атындағы радиология кафедрасының мәртебелі меңгерушісі.

В.В. Бенберин - м.ғ.д., профессор, ҚР ҰҒА академигі, ҚР Президенті Іс басқармасының медициналық орталығы ауруханасы директоры

Н.А. Шаназаров - м.ғ.д., профессор, ҚР Президенті Іс басқармасының медициналық орталығы ауруханасы директорының стратегиялық даму, ғылым және білім жөніндегі орынбасары, академик Ж.Х. Хамзабаев атындағы радиология кафедрасының профессоры.

Х.Я.Гюлов - м.ғ.д., профессор, АНОДП «Международный академический аттестационный центр ЛАН» аға ғылыми қызметкері.

Д.Е.Туржанова – «Медицина ғылымдарының» магистрі, академик Ж.Х. Хамзабаев атындағы радиология кафедрасының ассистенті.

Сүт безі қатерлі ісігі тері метастаздарының флуоресцентті диагностикасы: Әдістемелік нұсқаулық / Рахимжанова Р.И., Бенберин В.В., Шаназаров Н.А., Гюлов Х.Я., Туржанова Д.Е. // Нұр-Сұлтан: ҚР Президенті Іс басқармасы Медициналық орталығының ауруханасы, 2021. - 6.

ISBN 978-601-305-485-8



Бұл әдістемелік нұсқаулық PhD диссиртациялық жұмысы аясында орындалған жұмыстың нәтижесі болып табылады. Мұнда сүт безі қатерлі ісігінің көрінбейтін тері метастаздарын анықтау кезінде флуоресцентті диагностикасының ерекшелігін анықтайды. Әдістемелік нұсқаулықты медициналық жоғары оқу орындарының жоғары курс студенттеріне, дәрігер-интерндерге, «Сәулелік диагностика» мамандығының резиденттеріне қолдануға арналған.

ҚР ПІБ МО ауруханасының ғылыми клиникалық Кеңесінің баспаханалық жарияланымға шығаруына рұқсат етілген және бекітілген (ҚР ПІБ МО ауруханасының ҒҮК отырысының 2022 жылғы "30" маусымдағы № 3 хаттамасы).

© Рахимжанова Р.И., Бенберин В.В., Шаназаров Н.А., Гюлов Х.Я., Туржанова Д.Е. 2022 ж.

Шаназаров Н.А.,
Рахимжанова Р.И.,
Гюлов Х.Я.,
Туржанова Д. Е.

СҮТ БЕЗІ

ҚАТЕРЛІ ІСІГІ КЕЗІНДЕГІ ТЕРІ МЕТАСТАЗДАРЫНЫҢ ФЛУОРЕСЦЕНТТІ ДИАГНОСТИКАСЫ МЕН ФОТОДИНАМИКАЛЫҚ ТЕРАПИЯСЫ



ӘОК 616-073:618.19-006-08:615.831
ББК 55.6
С 90

Рецензенттер

Бимбетов Б.Р. - м.ғ.д., профессор ҚР Президенті Іс басқармасы медициналық орталығы ауруханасының бас маманы.

Тайлақов Б.Б. - м.ғ.д., профессор, Нұр-Сұлтан қаласы әкімдігінің ШЖК «Көпсалалы медициналық орталығы» ғылым және инновациялық технология бөлімінің жетекшісі

Авторлары

Шаназаров Н.А. - м.ғ.д., профессор, «ҚР ПБ МОА» директордың стратегиялық даму, ғылым және білім жөніндегі орынбасары

Рахимжанова Р.И. – ҚР еңбек сіңірген қайраткері, м.ғ.д., профессор, АсК «МУА» академик Ж.Х. Хамзабев атындағы радиология кафедрасының мәртебелі меңгерушісі.

Гюлов Х.Я. - м.ғ.д., профессор, АНОДП «Международный академический аттестационный центр ЛАН» аға ғылыми қызметкері

Туржанова Д.Е. – PhD, медицина ғылымдарының магистрі, АсК «МУА» академик Ж.Х. Хамзабев атындағы радиология кафедрасының ассистенті

Қысқаша аннотация

Бұл монографияда сүт безі қатерлі ісігінің тері метастаздарының диагностикасын және емін оңтайландыру бағытында орындалған. Сүт безі қатерлі ісігінің тері метастаздарын емдеудің дәстүрлі әдістерімен үйлесімде фотодинамикалық терапия әдісінің ерекшелігін көрсетілген. Сүт безі қатерлі ісігінің көрінбейтін тері метастаздарын анықтау кезінде флуоресцентті диагностикасының орынды айқындай отырып медициналық тәжірибеде қолдану мүмкіндігін айқындады.



ШЖК «ҚР ПБ Медициналық орталығының ауруханасы» РМК Ғылыми-клиникалық кеңесімен бекітілді және басылымға ұсынылды (2022 жылғы «29 қараша» № 6 хаттама)

©Шаназаров Н.А., Рахимжанова Р.И., Гюлов Х.Я., Туржанова Д. Е., 2022

Шаназаров Н. А.

Фотодинамическая тераностика

Отпечатано с материалов заказчика
Типография

Дизайн и верстка: Уалиев А.

Подписано в печать «29» февраля 2024 г.
Фотопечать
Бумага офсетная
Тираж