

Литература

1. Байбеков И.М., Касымов А.Х., Козлов В.И. и др. Морфологические основы низкоинтенсивной лазеротерапии. – Ташкент: Изд-во им. Ибн Сины, 1991. – 223 с.
2. Байбеков И.М., Мавлян-Ходжаев Р.Ш., Эрстекис А.Г., Москвин С.В. Эритроциты в норме, патологии и при лазерных воздействиях. – Тверь: «Триада», 2008. – 256 с.
3. Байбеков И.М., Ибрагимов А.Ф., Байбеков А.И. Влияние лазерного облучения донорской крови на форму эритроцитов // Ж. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2011. – Т. 152. – № 12. – С. 702–706.
4. Байбеков И.М., Ибрагимов А.Ф., Байбек-Палмос М.И. Лазерные воздействия на кожу и эритроциты в норме и патологии. – Саарбрюкен: LAP LAMBERT Academic Publishing, 2014. – 272 с.
5. Бонцевич Д.Н. Хирургический шовный материал // Проблемы здоровья и экологии. – 2005. – № 3 (5). – С. 43–48.
6. Брилль Г.Е. Двойственный эффект низкоинтенсивного лазерного излучения на развитие воспалительного процесса // Лазерная медицина. – 2011. – Т. 15. – Вып. 2. – С. 108–109.
7. Буянов В.М., Егиев В.Н., Удотов О.А. Хирургический шов. – М.: Димитрий График Групп., 2000. – 92 с.
8. Бычков И.В., Бычков В.И. Выбор шовного материала в хирургической практике на современном этапе // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2012. – Т. V. – № 1. – С. 219–223.
9. Гейниц А.В., Москвин С.В., Азизов Г.А. Внутривенное лазерное облучение крови. – М.: Триада, 2006. – 144 с.
10. Гейниц А.В., Цыганова Г.И. ГНЦ лазерной медицины – четверть века на пути создания лазерных инновационных технологий в медицине // Лазерная медицина. – 2011. – Т. 15. – Вып. 2. С. 16–18.
11. Козлов В.И. Лазерная стимуляция микроциркуляции крови // Современные достижения лазерной медицины и их применение в практическом здравоохранении: материалы научно-практической конференции 5–6 октября 2006, г. Москва. – М.: Триада, 2006. – С. 174–175.
12. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови / Под ред. В.В. Сидорова. – М.: Медицина, 2005. – 254 с.
13. Москвин С.В., Буйлин В.А. Основы лазерной терапии. – М.: Триада, 2006. – 256 с.
14. Karakozov P.E., Ibadov B.I., Mardonov J., Baybekov I.M. The Surface of Various Types of Surgical Sutures by Scanning Electron Microscopy. American Journal of Thoracic and Cardiovascular. – 2017. – Vol. 2 (2). – P. 35–40. <http://www.sciencepublishinggroup.com/j/ijtes> doi: 10.11648/j.ijtes.20170202.15.
15. Ozelik O., Cenk Haytac M., Kunin A., Seydaoglu G. Improved wound healing by low-level laser irradiation after gingivectomy operations: a controlled clinical pilot study / J. Clin. Periodontol. – 2008. – Vol. 35 (3). – P. 250–254.
16. Simunovic Z. (Ed-r) Lasers in medicine science and praxis in medicine, surgery, dentistry and veterinary Trilogi updates with emphasis on LILT-photobiostimulation photodynamic therapy and laser acupuncture. – Locarno, 2009. – P. 772. (монография)
17. Tuner J. The New Laser Therapy Hand boor Prima book / J. Tuner, L. Hode // Stockholm. – 2010. – 847 p.

Поступила в редакцию 07.11.2017 г.

Для контактов: Байбеков Искандер Мухамедович
E-mail: baibekov@mail.ru

УДК 617.551; 615.831.7; 616.36-006; 616.34-006

Лобаков А.И.¹, Странадко Е.Ф.², Морохотов В.А.¹, Богомазов Ю.К.¹, Косов А.А.¹, Круглов Е.Е.¹, Румянцев В.Б.¹, Корсакова Н.А.¹, Шубин В.К.¹

Фотодинамическая терапия (ФДТ) неоперабельного рака внепеченочных желчных протоков (ВЖП) и большого дуоденального сосочка (БДС)

Lobakov A.I., Stranadko E.Ph., Morokhotov V.A., Bogomazov Y.K., Kosov A.A., Kruglov E.E., Rumyantsev V.B., Korsakova N.A., Shubin V.K.

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

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», г. Москва

² ФГБУ «ГНЦ ЛМ им. О.К. Скобелкина ФМБА России», г. Москва

В статье приведены результаты применения фотодинамической терапии у больных с неоперабельными опухолями различных отделов внепеченочных желчных протоков и большого дуоденального сосочка. Описана методика, систематизированы различные варианты подведения лазерного излучения к различным отделам билиарного тракта. На основании статистической обработки определена целесообразность, эффективность и кратность выполнения повторных сеансов ФДТ. В исследование включены 29 пациентов: мужчин – 9 (32,1%), женщин – 20 (67,9%). Средний возраст пациентов – 68,5 года. Во всех случаях выявлена аденокарцинома различной степени дифференцировки. Рак БДС наблюдался у 20 (71,4%) больных, рак холедоха – у 3 (10,7%), рак ворот печени – у 2 (3,6%) и рак желчного пузыря – у 4 (14,3%) пациентов. В качестве ФС использовались препараты фотодитазин и фотосенс. Проведена оценка эффективности ФДТ при лечении неоперабельного рака различных отделов ВЖП, ее зависимость от кратности выполнения сеансов ФДТ и от эффективности различных групп ФС. Сформировано несколько групп в зависимости от поставленных целей. Результаты лечения оценивались путем определения медианы дожития по методу Каплан–Мейера. Медиана времени дожития в основной группе составила 18 мес. (минимальное – 12,5 мес.; максимальное – 24 мес.); в группе сравнения – 11,5 мес. (минимальное – 4 мес.; максимальное – 14 мес.). Медиана времени дожития при использовании фотодитазина составила 17 мес. (ДИ-95%: 12; 21); в случае использования фотосенса – 18 мес. (ДИ-95%: 16; 19). Летальных исходов не отмечено. В группе пациентов, которым выполнялся один сеанс ФДТ в течение года, медиана дожития составила 12,5 мес. (ДИ-95%: 10; 15), в группе больных, которым выполнялось 2 и более сеансов, медиана дожития составила 23 мес. (ДИ-95%: 18; 28). **Ключевые слова:** рак внепеченочных желчных протоков, рак большого дуоденального сосочка, фотодинамическая терапия.

The article presents findings obtained in patients with inoperable cancer tumors of different departments of extrahepatic bile ducts and the large duodenal papilla after they had been treated with photodynamic therapy. The applied technique is described;

different options of laser light delivery to different segments of the biliary tract are discussed. After the statistical processing, the researchers could define PDT reasonability, efficiency and frequency of repeated sessions. There were 28 patients: 8 men (32.1%) and 19 women (67.9%). The average age was 68.5 years. In all cases adenocarcinoma of various differentiation degrees was revealed. Cancer of the large duodenal papilla was in 20 (71.4%) patients, cancer of the common bile duct in 3 patients (10.7%), cancer of the liver port in 1 patient (3.6%), and cancer of the gall bladder in 4 patients (14.3%). Photoditazine and Photosense were used as photosensitizers. In the present work, the researchers evaluated PDT effectiveness for treating inoperable cancer in various departments of the biliary tract depending on the number of PDT sessions and the group of photosensitizers. Patients were divided into several groups. Outcomes were assessed by determining the median survival by Kaplan–Meer methods. *Results.* The median survival time in the main group was 18 months (minimum – 12.5 months, maximum – 24 months); in the comparison group – 11.5 months (minimum – 4 months, maximum – 14 months). The median survival time in the group treated with Photoditazine was 17 months (CI-95%: 12; 21); in the Photosense group – 18 months (CI 95%: 16, 19). There were no lethal outcomes. In patients who had only one PDT session during the year, the median survival was 12.5 months (95% CI: 10, 15); in patients who had 2 or more PDT sessions, the median survival was 23 months (95% CI: 18, 28). *Key words:* extrahepatic bile duct cancer, large duodenal papilla cancer, photodynamic therapy.

Введение

Несмотря на бурное развитие медицинской науки за последние десятилетия, проблема лечения больных со злокачественными образованиями внепеченочных желчных протоков (ВЖП) и большого дуоденального сосочка (БДС) по-прежнему актуальна и имеет большое социальное значение в связи с высокой летальностью и выраженным снижением качества жизни пациентов, даже после радикальной операции. Длительное малосимптомное течение заболевания приводит к запоздалому обращению подавляющего числа пациентов за медицинской помощью. К моменту появления механической желтухи как основного клинического симптома данной патологии опухоль часто прорастает крупные сосуды печеночно-двенадцатиперстной связки, что ставит под сомнение возможность выполнения радикального хирургического лечения. В связи с этим основные усилия хирургов направлены на ликвидацию желтухи как наиболее угрожающего для жизни пациентов осложнения.

Основным способом радикального лечения опухолей данной области является хирургический. Операции, выполняемые при данной патологии, можно разделить на радикальные и паллиативные (направленные на ликвидацию билиарной гипертензии). Выбор вида радикальной операции зависит от локализации опухолевого процесса (верхняя, средняя и дистальная треть желчевыводящих путей). Независимо от локализации, подобные операции являются достаточно травматичными, часто возникают послеоперационные осложнения, что вынуждает хирургов в некоторых случаях отказаться от их выполнения в виду тяжести соматического статуса пациентов [5].

Удельный вес радикальных операций относительно невысок и составляет по самым оптимистичным прогнозам немногим более 50% в зависимости от локализации опухоли. Операбельность рака проксимальных отделов ВЖП не превышает 30% [1, 8, 13, 17], а при дистальной локализации и раке БДС составляет 18–55% [3, 4, 7]. Радикальные операции сопровождаются большим числом послеоперационных осложнений (10–55%) и высокой летальностью, которая может составлять по данным разных авторов 4–38% [1, 4].

Отдаленные же результаты хирургического лечения рака ВЖП и БДС также неутешительны: большинство больных погибает от прогрессирования заболевания в

разные сроки от момента операции. 3–5-летний рубеж выживаемости преодолевают не более 20–30% больных, перенесших радикальную операцию [1, 4, 6, 11, 13, 15].

Большинство пациентов после ликвидации явления механической желтухи, как правило, не получают какого-либо специфического противоопухолевого лечения, что является одной из причин крайне низкой продолжительности их жизни после установления диагноза. По статистическим данным, редко кто из них доживает до года с момента установления диагноза [7, 9, 14].

Имеющиеся и давно зарекомендовавшие в других разделах онкологии методы лечения не всегда подходят для лечения опухолей данной локализации и сопровождаются тяжелыми осложнениями. Химиотерапия в лечении данной патологии малоэффективна.

Дистанционная лучевая терапия занимает второе место по эффективности в лечении рака органов билиопанкреатодуоденальной зоны после радикального хирургического. Анатомическая близость опухоли с двенадцатиперстной кишкой, печенью, поджелудочной железой создает определенные трудности для создания эффективной локальной дозы облучения в опухоли без повреждения близлежащих органов [2, 10].

В последнее время все больше внимания уделяется разработке и внедрению методов так называемого локального воздействия на опухоль, лишенных системных осложнений. В лечении неоперабельных опухолей ВЖП в настоящее время применяются два подобных метода: брахитерапия и ФДТ.

Применение этих методов при опухолях внепеченочных желчных протоков ограничивается трудностями подведения излучения к месту опухоли, так как данные новообразования относятся к группе так называемых опухолей труднодоступных локализаций.

В 1991 г. McCaughan одним из первых описал случай применения ФДТ в лечении неоперабельного рака общего желчного протока у женщины, наблюдавшейся более 4 лет, которой было выполнено 7 сеансов ФДТ.

Ortner ME в рандомизированном исследовании провел сравнение длительности жизни больных после дренирования желчных протоков и дренирования, дополненного локальным воздействием на опухоль посредством ФДТ. Получив значительное увеличение продолжительности жизни больных в группе с применением ФДТ, вынужден был прекратить дальнейшее исследование

по моральным соображениям в отношении больных, не попавших в группу пациентов, которым выполнялась фотодинамическая терапия.

Положительный эффект применения ФДТ показан многими авторами. Комбинация ФДТ и дренирование желчных протоков обеспечивает выживаемость в течение года в 77–84%, а в некоторых случаях удалось добиться выживаемости около 3 лет [12, 16, 18].

Однако небольшое количество наблюдений не позволило до конца сформулировать концепцию применения ФДТ для лечения неоперабельного рака ВЖП и доказать эффективность комбинации ФДТ с другими методами.

Цель исследования: усовершенствовать методику проведения фотодинамической терапии для лечения неоперабельного рака внепеченочных желчных протоков (ВЖП) и большого дуоденального сосочка (БДС).

Задачи исследования

1. Разработать способы подведения лазерного излучения к различным отделам ВЖП.
2. Оценить эффективность различных групп ФС при лечении неоперабельных опухолей ВЖП.
3. На основании статистического анализа и оценки медианы дожития сделать выводы об эффективности применения ФДТ при лечении неоперабельного рака ВЖП и БДС.
4. Определить целесообразность выполнения повторных сеансов ФДТ и временной промежуток между ними.

Материалы и методы

Работа основана на сравнительном анализе двух клинических групп пациентов, страдающих раком ВЖП и не подлежащих радикальному хирургическому лечению, которые находились под наблюдением в отделении абдоминальной хирургии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского с 1991-го по 2015 годы.

Пациенты были распределены на две клинические группы (табл. 1).

В первую (основную) группу вошли 29 больных, госпитализированных с 2001-го по 2015 годы, в лечении которых применялись желчеотводящие вмешательства

и ФДТ. Из них женщин было 19 (68%), мужчин – 10 (32%). Средний возраст больных составил 68,5 года (47–81 год).

Вторую (контрольную) группу составили 50 пациентов, которым с 1991-го по 2001 год выполнялись только паллиативные желчеотводящие операции. Так же, как и в первой группе, большинство из них были женщины: 37 (71%), мужчин было 15 (29%). Средний возраст больных составил 64,2 года (47–88 лет).

Основными причинами отказа от выполнения радикального хирургического лечения в основной группе являлась тяжелая соматическая патология и соответственно высокий анестезиологический риск (табл. 2).

У всех больных при гистологической верификации выявлена аденокарцинома различной степени дифференцировки.

Внутри основной группы пациентов были выделены несколько подгрупп больных в зависимости от поставленных целей. Для оценки эффективности различных ФС при проведении ФДТ больные были разделены на пациентов, в лечении которых применялся фотосенс (12 чел.), и на пациентов, где использовался фотодитазин (17 чел.). Для оценки целесообразности и сроков повторного облучения сформировано две подгруппы: первая подгруппа – больные, которым выполняли 2 и более сеансов ФДТ в течение года (15 чел.), и вторая подгруппа пациентов, которым выполняли не более одного сеанса ФДТ (14 чел.).

В качестве фотосенсибилизаторов использовались фотосенс производства ФГУП «ГНЦ НИОПИК» (Россия) и фотодитазин производства ООО «БЕТА-ГРАНД» (Россия).

Источником лазерного излучения был полупроводниковый аппарат «Латус 2.662.4» производства ООО «Аткус» (Россия) с максимальной выходной оптической мощностью 2 Вт и длиной волны 662 нм.

Лазерное облучение проводили помощью гибких моноволоконных световодов с цилиндрическим или торцевым диффузором (кварцевые оптические световоды с различными диффузорами ЗАО «Полупроводниковые приборы» и световоды с рентгеноконтрастными метками с полимерным типом оптического волокна производства ООО «Полиорник»).

Таблица 1

Распределение больных в зависимости от локализация опухоли

Локализация опухоли	Количество больных в основной группе (n = 29)	%	Количество больных в контрольной группе (n = 50)	%
Рак ворот печени	2	3,6	21	41,2
Рак холедоха	3	10,7	9	17,6
Рак желчного пузыря	4	14,3	6	11,8
Рак БДС	20	71,4	14	29,4

Таблица 2

Причины отказа от выполнения радикального хирургического лечения

Причины отказа от радикальной операции	Количество больных в основной группе (n = 29)	%	Количество больных в контрольной группе (n = 50)	%
Соматическая патология (3-й и выше класс по ASA)	21	75	23	47
Распространенность опухоли	6	17,9	25	49
Отказ пациента	2	7,1	2	4

В зависимости от локализации опухоли и наличия желчного свища применялись следующие способы доставки лазерного излучения:

- эндоскопическое поверхностное облучение опухоли БДС со стороны просвета ДПК световодом с торцевым диффузором;
- эндоскопическое внутрипросветное облучение терминального отдела общего желчного протока (ОЖП) и БДС световодом с цилиндрическим диффузором длиной 2–4 см, введенного через устье БДС или папиллосфинктеротомическое отверстие;
- парастентальное облучение опухоли световодом с цилиндрическим диффузором параллельно ранее установленному стенту для декомпрессии билиарного тракта;
- чресфистульное внутрипросветное облучение световодом с цилиндрическим диффузором длиной 2–5 см с рентгеноконтрастными метками (при наличии желчного свища, наложенного ранее для декомпрессии билиарного тракта);
- комбинированные способы.

В случае эндоскопического облучения световодом с цилиндрическим диффузором последний вводился через биопсийный канал эндоскопа, затем под визуальным контролем – в просвет холедоха сквозь устье БДС или папиллосфинктеротомическое отверстие (рис. 1 а, 2, 3).

При использовании световода с торцевым излучателем последний также вводили через биопсийный канал эндоскопа и под визуальным контролем осуществляли лазерное воздействие на опухоль БДС (рис. 1 б).

Чресфистульное облучение проводили под рентген-контролем пациентам, у которых в качестве способа разрешения механической желтухи ранее были выполнены хирургические вмешательства в объеме наружного или наружно-внутреннего дренирования желчных протоков.

Выполнялась фистулография, при которой оценивались протяженность опухолевой стриктуры и адекватность стояния дренажа. Затем через дренажную трубку вводился световод с цилиндрическим диффузором и рентгеноконтрастными метками, расположенными на границах излучателя. Ориентируясь на рентгеноконт-

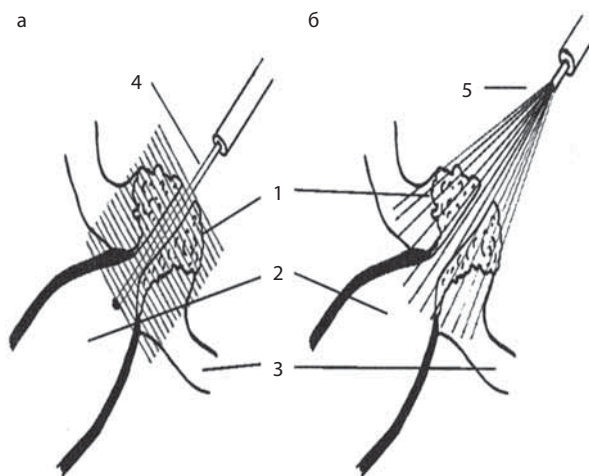


Рис. 1: 1 – опухоль БДС; 2 – расширенный просвет общего желчного протока; 3 – стенка двенадцатиперстной кишки; 4 – световод с цилиндрическим диффузором; 5 – световод с плоским торцом

растные метки, излучающая поверхность располагалась вдоль опухолевого стеноза, перекрывая последний, по возможности, на 0,5–1 см по каждому краю опухоли (рис. 4, 5).

После установки световода в адекватной позиции дренажная трубка извлекалась для избежания поглощения стенками дренажа лазерного излучения. Выполнялся сеанс ФДТ. После окончания процедуры световод извлекался, и по ходу свищевого канала, с использованием методики Сельдингера, вновь устанавливался дренаж, положение которого оценивалось под рентген-контролем.

Недостатком данного способа являлись сложности повторной установки дренажа после сеанса ФДТ в адекватную позицию. Чресфистульное облучение было выполнено 14 (46,4%) пациентам, у 4 (30,8%) из них восстановить дренаж в прежней позиции не удалось.

Для того чтобы выяснить, насколько сильно ослабляется лазерное излучение, проходящее сквозь стенки дренажной трубки, были проведены измерения с использованием фотометрической сферы, схематичное изображение которой показано ниже (рис. 6).



Рис. 2. Световод установлен через устье БДС

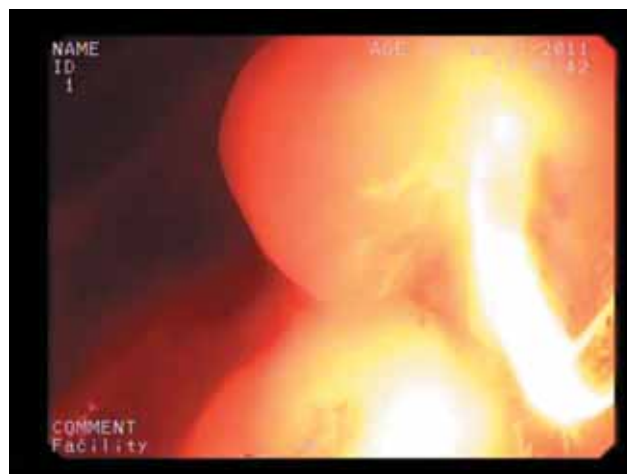


Рис. 3. Вид БДС с установленным световодом в процессе облучения

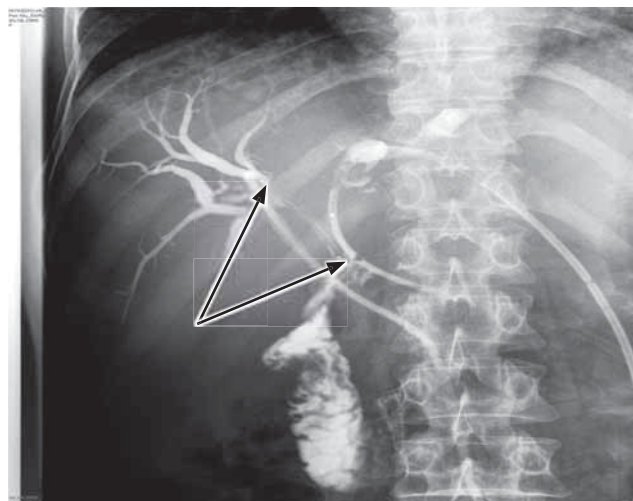


Рис. 4. Вариант чресфистульного облучения у больной раком ворот печени Bismuth-IV с метастазами в печень и легкие (продолжительность жизни 23 месяца) после раздельного транспеченочного дренирования. Рентгеноконтрастные метки указаны стрелками

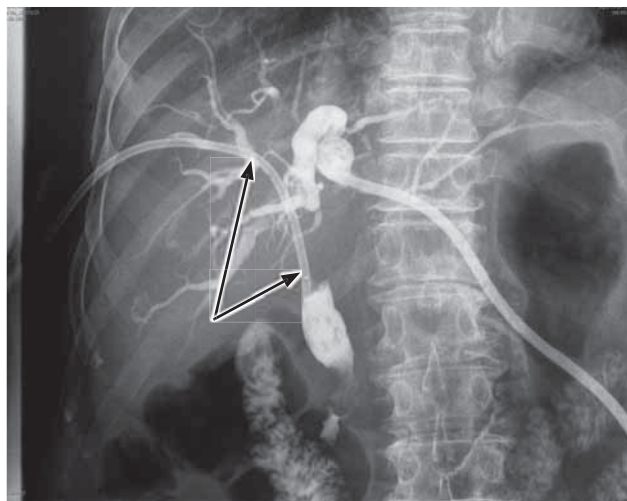


Рис. 5. Вариант чресфистульного облучения у больной раком ворот печени Bismuth-IV после раздельной чрескожной холангиостомии. Рентгеноконтрастные метки указаны стрелками

Волоконно-оптический катетер подсоединялся к лазеру и пропускался через маленькое окошко в фотометрической сфере таким образом, что его излучающая часть находилась в центре сферы. Использовался гелий-неоновый лазер с длиной волны излучения 632 нм. Всего в эксперименте были измерены два волоконно-оптических катетера с разными длинами зоны излучения: 20 и 40 мм. Мощность потока излучения, возникающего в фотометрической сфере, регистрировалась фотодиодом. Сила возникающего при этом фототока измерялась мультиметром, который был подсоединен к фотодиоду.

Сначала измерялся фототок при излучении только волоконно-оптического катетера, затем на катетер надевалась дренажная трубка и также регистрировался фототок. В зависимости от степени поглощения лазерного излучения проводилась коррекция времени или мощности.

Полученные при данных измерениях результаты позволяют проводить ФДТ, не удаляя дренажную трубку.

Продолжительность сеанса ФДТ рассчитывалась, исходя из предполагаемых размеров опухоли, используемого световода и мощности лазерного излучения.

Процедура выполнялась в эндоскопическом кабинете или рентген-кабинете в зависимости от выбранного

способа доставки лазерного излучения. Какого-либо обезболивания в процессе процедуры не требовалось.

Перед процедурой всем больным проводили стандартную премедикацию и профилактику развития острого панкреатита.

Результаты применения ФДТ в лечении больных раком ВЖП и БДС

Нам удалось проследить продолжительность жизни у всех пациентов основной и контрольной групп.

Непосредственные результаты применения ФДТ оценивались на основании клинико-инструментальных данных (РКТ, МРТ-МРХПГ, УЗИ, дуоденоскопия с биопсией при опухоли БДС). Количество сеансов ФДТ варьировало от 1 до 3 в течение года, что связано как с отсутствием признаков продолженного роста опухоли, так и с несоблюдением больными рекомендаций (не являлись на контрольный осмотр). Контрольный осмотр больных осуществлялся с интервалом в 3, 6 и 12 месяцев.

Несмотря на удовлетворительную переносимость процедуры всеми пациентами основной группы, у 25 больных (89,3%) в послеоперационном периоде отмечались лихорадка и болевой синдром разной степени выраженности. Боли появлялись, как правило, через 3–5 часов после сеанса ФДТ, локализовались в правом подреберье и эпигастральной области и полностью купировались на 2–4-е сутки. У 6 из них для купирования болевого синдрома потребовалось назначение наркотических анальгетиков. У 22 (78,6%) пациентов отмечалась лихорадка, а температура тела нормализовалась на 3–4-е сутки после сеанса ФДТ. У остальных 4 больных осложнений, связанных с проведением данной методики, не отмечалось.

Визуальные изменения, происходящие с опухолью, наиболее ярко определялись в случае рака БДС при эндоскопическом способе облучения. В процессе сеанса ФДТ через несколько минут отмечались отечность и изменение цвета опухолевой ткани на багрово-синюшный, при этом окружающие здоровые ткани слизистой ДПК цвет не меняли (рис. 7, 8).



Рис. 6. Схема фотометрической сферы



Рис. 7. Вид БДС до сеанса ФДТ (аденокарцинома)

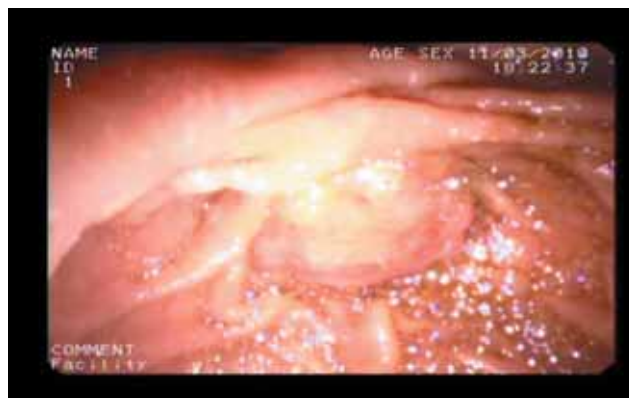


Рис. 8. Непосредственно после сеанса ФДТ (определяется изменение окраски на цианотично-багровую с петехиальными кровоизлияниями)

В дальнейшем опухолевые ткани приобретали грязно-серый цвет с наложением фибрина (рис. 9).

При дальнейшем динамическом наблюдении отмечался постепенный регресс некротических и воспалительных изменений опухолевой ткани БДС.

При гистологическом исследовании через сутки после сеанса ФДТ определялся некроз опухолевой ткани с фибринозно-гнойными наложениями (рис. 10, 11).

При чресфистульном способе подведения лазерного излучения сразу же после сеанса ФДТ при контрольной фистулографии отмечалось замедление или полное прекращение поступления контрастного вещества дистальнее опухолевой стриктуры, что связано с отеком опухолевой ткани. Явления стеноза заметно уменьшались на 3–4-е сутки. В течение этого времени для профилактики холангита билиарный дренаж оставлялся открытым.

В послеоперационном периоде больным было рекомендовано ограничение светового режима с целью профилактики явления кожной фототоксичности на срок от 24 часов в случае использования фотодитазина, и на срок до 4–6 недель – при использовании фотосенса.

Несмотря на относительно удовлетворительную переносимость процедуры, осложнения наблюдались после 12 (23%) сеансов ФДТ из проведенных 52. На-



Рис. 9. Через 7 суток после ФДТ (участки некроза, покрытые фибринозными наложениями)

ибольшее количество осложнений наблюдалось у больных раком БДС при эндоскопическом способе доставки лазерного излучения. Характер осложнений отражен в табл. 3 с учетом использованного фотосенсибилизатора.

Наибольшее количество осложнений отмечалось в виде явления холангита, возникающего через 12–24 часа после сеанса ФДТ и проявляющегося лихорадкой, жел-

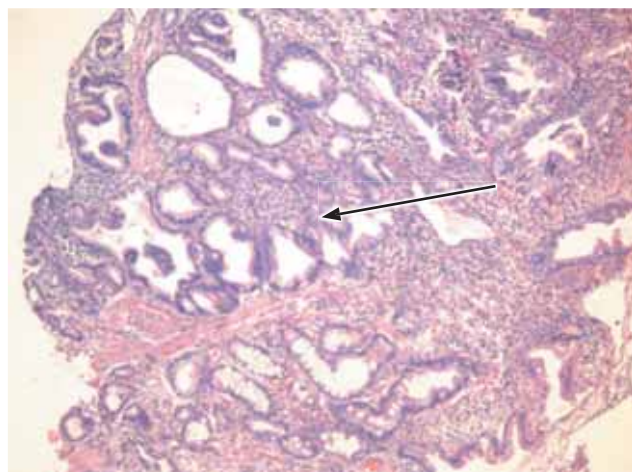


Рис. 10. Биоптаты слизистой БДС до ФДТ (№ 12557/60-2002): комплексы высокодифференцированной аденокарциномы (указаны стрелкой)

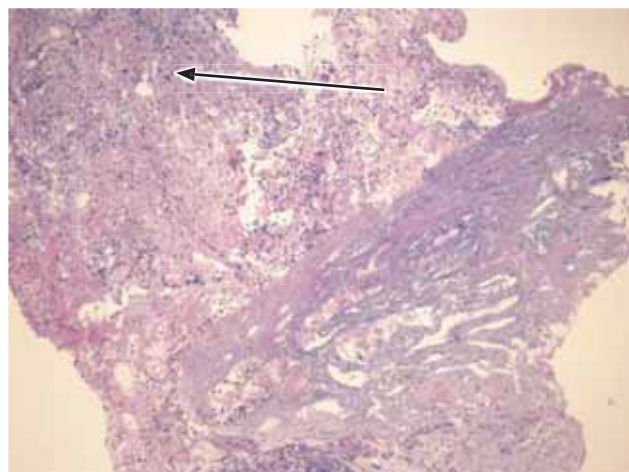


Рис. 11. Фибринозно-гнойные наложения (указаны стрелкой)

Таблица 3
Осложнения при ФДТ рака БДС в зависимости от используемого фотосенсибилизатора

Характер осложнения	Фотосенс	Фотодитазин	Всего
Панкреатит	1		1
Холангит	1	5	6
Фибринозно-язвенный дуоденит	3		3
Фибринозно-язвенный дуоденит с явлениями стеноза ДПК	1		1
Фотодерматит	1		1
Всего (%)	7 (58,3%)	5 (41,7%)	12 (100%)

тением кожных покровов и склер, повышением уровня билирубина крови за счет прямой фракции. Холангит был купирован на фоне консервативной терапии в течение 3–4 суток. При этом мы не склонны рассматривать явления холангита как специфическое осложнение ФДТ. Холангит может возникнуть в результате любого рентгеноконтрастного исследования или эндоскопического вмешательства на ВЖП.

Несмотря на проводимую всем больным профилактику, явления панкреатита наблюдались в одном случае и также были купированы консервативными мероприятиями в течение 2–3 дней.

Явления световой фототоксичности в виде эритемы открытых участков кожи были зафиксированы у одного пациента и связаны с более длительным выведением из организма фотосенсибилизатора «Фотосенс» и несоблюдением больным ограничений светового режима.

Наиболее тяжелым осложнением явился фибринозно-язвенный дуоденит, который возник в 3 случаях, в одном из них – с явлениями частичной непроходимости ДПК, что потребовало более длительной консервативной терапии. Явления фибринозно-язвенного дуоденита наблюдались при использовании препарата «Фотосенс» и связаны, по нашему мнению, с его меньшей тропностью к тканям опухоли в сравнении с препаратами хлориновой группы.

Общее количество осложнений также было больше при использовании препарата «Фотосенс» (58,3%) в сравнении с «Фотодитазин» (41,7%).

Летальных исходов не отмечено.

Медиана дожития больных, которым выполнялась ФДТ, составила 18 мес. (минимальное – 12,5 мес., максимальное – 24 мес.); в группе, где выполнялись только паллиативные операции, – 11,5 мес. (минимальное – 4 мес., максимальное – 14 мес.), $p < 0,0001$ (рис. 12).

В группах, где проводился анализ эффективности ФС и кратности сеансов ФДТ, медиана дожития составила 14 мес. (минимальное – 12,5 мес., максимальное – 23 мес.) в случае использования фотодитазина и 17 мес. (минимальное – 12,5 мес., максимальное – 18 мес.) – при использовании фотосенса. Различия между группами были статистически не значимы: (log rank $p = 0,737$, Breslow $p = 0,799$) (рис. 13).

В группе, где выполнено 2 и более сеанса ФДТ в течение года, медиана времени дожития составила 23 мес. (минимальное время – 14 мес.; максимальное – 44 мес.).

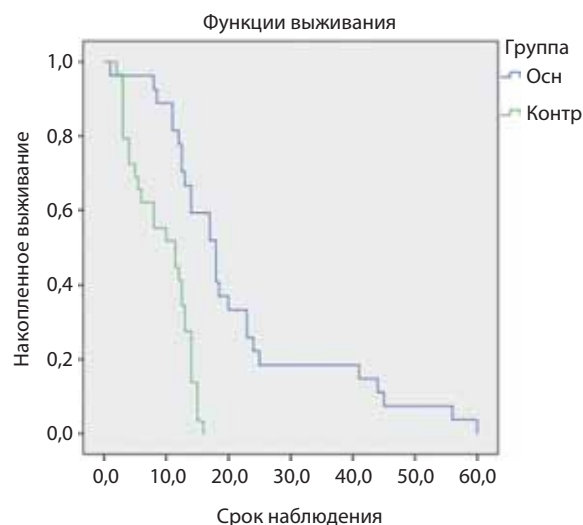


Рис. 12. Медиана времени дожития основной и контрольной групп

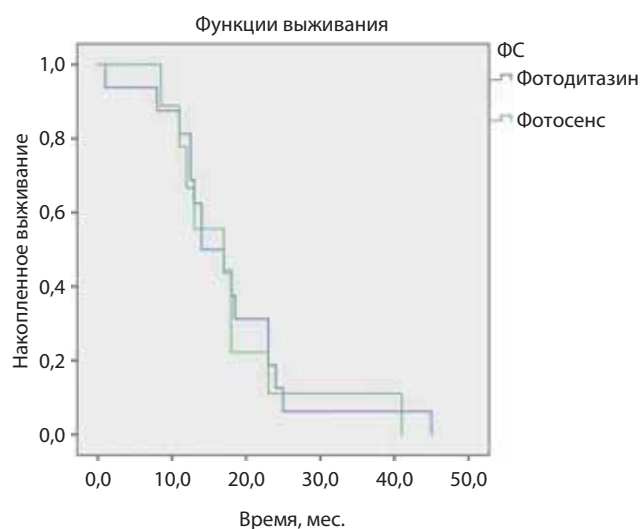


Рис. 13. Эффективность различных групп ФС по Каплан–Мееру в лечении больных неоперабельным раком ВЖП

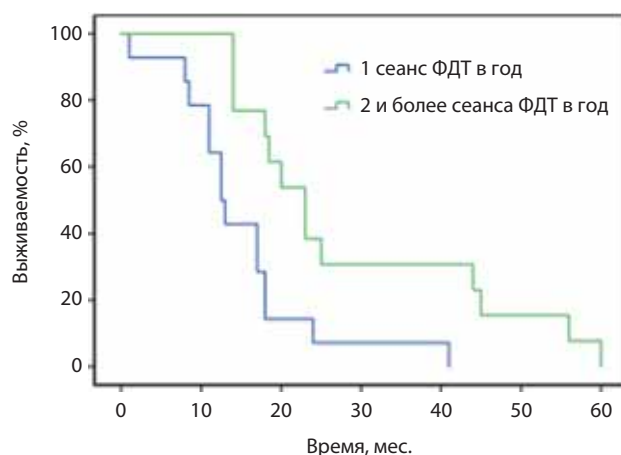


Рис. 14. Медиана дожития больных в зависимости от количества сеансов ФДТ в течение года по Каплан–Мееру

В группе, где сеанс ФДТ проводился 1 раз, это значение достигло 12,5 мес. (минимальное – 11 мес., максимальное – 18 мес.). Различия между группами были статистически значимы: (log rank $p = 0,005$, Breslow $p = 0,004$) (рис. 14).

Выводы

1. ФДТ в комбинации с желчеотводящими операциями является эффективным методом лечения неоперабельных больных раком ВЖП. Не сопровождается тяжелыми осложнениями и легко переносится пациентом. Данный метод является оптимальным для лечения и продления жизни соматически тяжелых пациентов, радикальное хирургическое лечение которым не показано или сопряжено с большим риском развития летального исхода.

2. Разработанные способы доставки лазерного излучения (эндоскопическое поверхностное, эндоскопическое внутриспросветное, парастентальное, чресфистульное внутриспросветное) обеспечивают адекватный доступ ко всем отделам ВЖП для проведения ФДТ. Усовершенствованный способ чресфистульного облучения без извлечения дренажной трубки позволяет избежать осложнений, связанных с миграцией дренажа и неадекватного дренирования ВЖП в дальнейшем и упрощает процедуру проведения данной методики.

3. Для более успешного лечения больных раком ВЖП, не подлежащих радикальной операции, регулярное проведение ФДТ с интервалом 3–4 мес. увеличивает продолжительность жизни пациентов.

4. Используемые для проведения ФДТ препараты «Фотодитазин» и «Фотосенс» сопоставимы по своей клинической эффективности, однако применение фотодитазина наиболее предпочтительно в виду меньшего количества осложнений.

Литература

1. Вишневский В.А., Тарасюк Т.И. Диагностика и хирургическое лечение рака проксимальных печеночных протоков (опухоль Клатскина) // Практическая онкология. – 2004. – Т. 9 – № 2. – С. 65–74.
2. Макаров Е.С., Нечушкин М.И., Долгушин Б.И., Файнштейн И.А. Внутриспросветная лучевая терапия местнораспространенного рака внепеченочных желчных протоков // Анналы хирургической гепатологии. – 2006. – Т. 11. – № 1 – С. 45–53.
3. Малярчук В.И., Климов А.Е., Пауткин Ю.Ф. Билиопанкреато-дуоденальный рак. – М.: Изд. Российского университета дружбы народов, 2006. – 448 с.
4. Патютко Ю.И., Котельников А.Г. Хирургия рака органов билиопанкреатодуоденальной зоны. – М.: Медицина, 2007. – 448 с.

5. Руководство по хирургии печени и желчевыводящих путей / Под ред. проф. Борисова А.Е. – СПб.: Предприятие ЭФА, 2002. – 448 с.
6. Скипенко О.Г., Шатверян Г.А., Мовчун А.А. и др. Панкреатодуоденальная резекция в лечении рака головки поджелудочной железы и периапулярной зоны // Анналы хирургической гепатологии. – 2002. – Т. 7. – № 1. – С. 32–36.
7. Харченко В.П., Лютфалиев Т.А., Харченко Н.В. и др. Комбинированное и лучевое лечение рака большого дуоденального соска // Вест. Росс. НЦПР Минздрава России. – 2009. – Т. 1. – № 9. – С. 19–27.
8. Шерлок Ш., Дулли Дж. Заболевания печени и желчных путей. – М.: ГЕОТАР Медицина, 1999. – 864 с.
9. Kala Z., Weber P., Hemmelová B. et al. Ampullary tumours (ampullomas) in the elderly – an interdisciplinary problem // Indian J. Med. Res. – 2010. – № 131. – P. 418–421.
10. Marta Bonet Beltrán, Arnaud D. Roth, Gilles Mentha and Abdelkarim S. Allal. Adjuvant Radio-chemotherapy for extrahepatic biliary tract cancers // BMC Cancer. – 2011. – № 11. – P. 267–273.
11. Nimura Y., Kamiya J., Kondo S. et al. Aggressive preoperative management and extended surgery for hilar cholangiocarcinoma: Nagoya experience // J. Hepatobil Pancreat Surg. – 2000. – № 7. – P. 155–162.
12. Ortner M.E., Caca K., Berr F. et al. Successful photodynamic therapy for nonresectable cholangiocarcinoma: a randomized prospective study // Gastroenterology. – 2003. – № 5. – P. 1355–1363.
13. Sander Dinant, Michael F. Gerhards, Rauws E.A.J. et al. Improved Outcome of Resection of Hilar Cholangiocarcinoma (Klatskin Tumor) // Ann. Surg. Oncol. – 2006. – № 6. – P. 872–880.
14. Slattey J.M., Sahani D.V. What is the current state of the art imaging for detection and staging of cholangiocarcinoma? // The Oncologist. – 2006. – № 8. – P. 913–922.
15. Soomro Peter Kang, Muhammad Wasif Saif. Ampullary and Periapillary Tumors: Translational Efforts to Meet a Challenge in Diagnosis and Treatment Highlights from the «2011 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium». San Francisco, CA, USA. January 20–22, 2011 // Journal of the pancreas. – 2011. – № 2. – P. 123–125.
16. Witzigmann H., Berr F., Ringel U. et al. Surgical and palliative management and outcome in 184 patients with hilar cholangiocarcinoma: palliative photodynamic therapy plus stenting is comparable to r1/r2 resection // Ann Surg. – 2006. – № 2. – P. 230–239.
17. Witzigmann Helmut, Frieder Berr, Ulrike Ringel et al. Surgical and Palliative Management and Outcome in 184 Patients With Hilar Cholangiocarcinoma // Annals of Surgery. – 2006. – № 2. – P. 230–239.
18. Zoepf T. Photodynamic therapy of cholangiocarcinoma // HPB (Oxford). – 2008. – № 3 – P. 161–163.

Поступила в редакцию 15.05.2017 г.

Для контактов: Морохотов Владимир Александрович
E-mail: kafedra6317222@yandex.ru