

ПАЛЛИАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ С ПРИМЕНЕНИЕМ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ПАНКРЕАТОБИЛИАРНОЙ ЗОНЫ, ОСЛОЖНЕННЫМИ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ

А.Е. Цеймах¹, А.Ф. Лазарев^{1,2}, Е.Л. Секержинская², В.А. Куртуков³, А.Н. Мищенко³, В.Н. Теплухин³, Я.Н. Шойхет¹

¹Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Россия

²Алтайский филиал ФГБУ «НМИЦ РОНЦ Н.Н. Блохина» Минздрава РФ, Барнаул, Россия

³КГБУЗ «Городская больница № 5», Барнаул, Россия

Резюме

В работе представлены результаты комплексного паллиативного лечения с применением фотодинамической терапии (ФДТ) больных со злокачественными новообразованиями (ЗНО) панкреатобилиарной зоны, осложненными механической желтухой. В основной группе, включавшей 22 больных, было проведено паллиативное комплексное лечение с применением локальной и системной ФДТ новообразований панкреатобилиарной зоны, осложненных механической желтухой. В группе сравнения, состоявшей из 165 больных, было проведено паллиативное комплексное лечение осложнений без применения ФДТ. В качестве фотосенсибилизатора использовали препараты хлоринового ряда: фотодитазин (у 21 пациента) и радахлорин (1 пациент). Первым этапом проводили системную ФДТ. В процессе инфузии через периферический доступ в кубитальную вену надвенно проводили лазерное облучение крови монохроматическим светом с длиной волны 662–665 нм и световой дозой 1200–1400 Дж/см². По истечении 3–5 ч с момента окончания инфузии вторым этапом осуществлялась локальная внутривенная ФДТ путем облучения монохроматическим светом с длиной волны 662 нм и дозой света 220 Дж/см². На фоне применения локальной и системной ФДТ в основной группе в течение недели после лечения установлено статистически значимое уменьшение размеров опухолевого очага у больных с ЗНО поджелудочной железы по данным ультразвукового исследования брюшной полости, отмечено восстановление выведения желчи в кишечник у 100% больных с ЗНО желчевыводящих протоков и головки поджелудочной железы. Установлено увеличение медианы выживаемости пациентов опытной группы до 5,9 мес по сравнению с 4,7 мес в контрольной группе.

Ключевые слова: злокачественные новообразования панкреатобилиарной зоны, механическая желтуха, фотодинамическая терапия.

Для цитирования: Цеймах А.Е., Лазарев А.Ф., Секержинская Е.Л., Куртуков В.А., Мищенко А.Н., Теплухин В.Н., Шойхет Я.Н. Паллиативное лечение с применением фотодинамической терапии пациентов со злокачественными новообразованиями панкреатобилиарной зоны, осложненными механической желтухой//Biomedical Photonics.– 2020.– Т. 9, № 1.– С. 4–12. doi: 10.24931/2413–9432–2020–9–1–4–12

Контакты: Цеймах А. Е., e-mail: alevtsei@rambler.ru

PALLIATIVE TREATMENT WITH THE USE OF PHOTODYNAMIC THERAPY OF PATIENTS WITH MALIGNANT TUMORS OF PANCREATOBILIARY ZONE COMPLICATED BY OBSTRUCTIVE JAUNDICE

Tseimakh A.E.¹, Lazarev A.F.^{1,2}, Sekerzhinskaya E.L.², Kurtukov V.A.³, Mitschenko A.N.³, Teplukhin V.N.³, Shoykhet Ya.N.¹

¹Altai State Medical University, Barnaul, Russia

²Altai branch of FSBSI «N.N. Blokhin RCRC» Ministry of Health Russia, Barnaul, Russia

³KSBIH «State hospital № 5», Barnaul, Russia

Abstract

The paper presents the results of a complex palliative treatment using photodynamic therapy of patients with pancreaticobiliary malignancies complicated by obstructive jaundice. In the main group, which included 22 patients, palliative comprehensive treatment was performed using local and systemic photodynamic therapy of pancreaticobiliary neoplasms complicated by obstructive jaundice. In the comparison

group, consisting of 165 patients, palliative complex treatment of complications was performed without the use of photodynamic therapy. The used photosensitizers were chlorin-based fotoditazin (21 patients) and radachlorin (1 patient). The first step was a systemic PDT. In the course of infusion through a peripheral access into the cubital vein, blood was irradiated externally by laser with monochromatic light with a wavelength of 662–665 nm and a light dose of 1200–1400 J/cm². As the second stage of the treatment, 3–5 hours after the end of the infusion, an intraductal PDT was carried out by irradiation with monochromatic light with a wavelength of 662 nm and a light dose of 220 J/cm². After the use of local and systemic photodynamic therapy, a statistically significant decrease in the size of the tumor focus in patients with pancreatic malignant neoplasms was established within a week after treatment in the main group according to the ultrasound examination of the abdominal cavity. Restoration of bile excretion into the intestine was noted in 100% of patients with malignant neoplasms of the bile duct and head of the pancreas. We also note an increase in median survival of patients in the main group to 5.9 months compared with 4.7 months in the comparison group.

Keywords: malignant tumors of the pancreatobiliary zone, obstructive jaundice, photodynamic therapy.

For citations: Tseimakh A.E., Lazarev A.F., Sekerzhinskaya E.L., Kurtukov V.A., Mitschenko V.N., Teplukhin V.N., Shoykhet Ya.N. Palliative treatment with the use of photodynamic therapy of patients with malignant tumors of pancreatobiliary zone complicated by obstructive jaundice, *Biomedical Photonics*, 2020, vol. 9, no. 1, pp. 4–12. (in Russian) doi: 10.24931/2413–9432–2020–9–1–4–12

Contacts: Tseimakh A. E., e-mail: alevtsei@rambler.ru

Введение

Злокачественные новообразования (ЗНО) панкреатобилиарной зоны остаются значимой причиной смертности в структуре онкологических заболеваний населения России. Стандартизованный показатель распространенности ЗНО поджелудочной железы в 2018 г. составил 13,5 случая на 100 тыс. населения, а показатель распространенности ЗНО желчного пузыря и внепеченочных желчных протоков – 5,9 случая на 100 тыс. населения [1]. Прогностическая медиана выживаемости у нерезектабельных пациентов группы высокого риска хирургического лечения, согласно индексу соответствия Харреля, составляет 3,7 мес [2]. Показатель летальности больных в течение года с момента установления диагноза у больных со злокачественным заболеванием головки поджелудочной железы составил в 2018 г. 66,9%, желчного пузыря и внепеченочных желчных протоков – 65,6% [1].

Современным подходом к терапии пациентов с патологией панкреатобилиарной зоны является применение комбинированного метода, ведущая роль в котором отводится хирургическому лечению. При этом важнейшее значение имеет предотвращение осложнений злокачественных заболеваний панкреатобилиарной зоны, наиболее распространенными из которых являются механическая желтуха и гнойный холангит. На момент выявления и постановки диагноза менее 20% пациентов являются операбельными, поэтому у подавляющего большинства больных лечение носит паллиативный характер [3–7].

В последние годы для лечения больных с ЗНО панкреатобилиарной зоны стали использовать фотодинамическую терапию (ФДТ) [8, 9]. Первым клиническим исследованием эффективности ФДТ при лечении местно распространенных опухолей поджелудочной железы было проведенное в 2002 г. исследование S.G. Bown с соавт. Авторы применяли

фотосенсибилизатор (ФС) мезотетрагидроксибензил хлорин у 16 пациентов с диаметром опухоли от 2,5 до 6 см. Медиана выживаемости пациентов после ФДТ составила 9,5 мес, 1-летняя выживаемость с момента постановки диагноза – 44%. У 2 пациентов с инвазией опухоли в гастродуоденальную артерию наблюдали желудочно-кишечные кровотечения, купированные консервативно, у 3 больных развилась дуоденальная обструкция [10].

Значительный интерес представляет исследование M.T. Huggett с соавт., включавшее 15 больных локально прогрессирующим раком головки поджелудочной железы [11]. Средний размер опухоли составлял 4,0 см. В качестве ФС авторы использовали вертепорфин. В результате проведенного лечения признаков прогрессирования опухоли через 1 мес после ФДТ не было отмечено у 11 пациентов, через 3 мес – у 6 пациентов. Медиана выживаемости после ФДТ возросла с 3–6 мес до 8,8 мес, от момента постановки диагноза – до 15,5 мес. Среди побочных явлений после локальной ФДТ у 3 пациентов отмечены боли в животе легкой и средней степени тяжести, у 1 зарегистрирована диарея.

Более 80% больных раком головки поджелудочной железы и злокачественными заболеваниями желчевыводящих протоков имеют местное или отдаленное метастатическое поражение [3–7]. ФДТ в сочетании с хирургическим лечением обладает большим потенциалом в ликвидации осложнений, уменьшении размеров опухоли, а также в повышении выживаемости пациентов [8, 9].

Цель данного исследования заключалась в оценке эффективности ФДТ при проведении комплексного паллиативного лечения больных ЗНО панкреатобилиарной зоны, осложненными механической желтухой.

Материалы и методы

В сравнительное проспективное исследование включено 187 больных с механической желтухой опухолевого генеза, получивших лечение в период с 2013 по 2019 гг.

Основная группа включала 22 пациента с ЗНО панкреатобилиарной зоны, которым было проведено паллиативное комплексное лечение с ФДТ. Все пациенты подписали информированное согласие на проведение ФДТ. У 13 пациентов (59,1%) была установлена IV стадия заболевания, у 3 (13,6%) – III стадия, у 5 (22,7%) – IIa стадия, у 1 (4,6%) – Ib стадия. У 21 (95,5%) больного процесс признан неоперабельным, 1 (4,5%) больному было проведено условно радикальное оперативное лечение. У 18 больных с III, IIa, Ib стадией злокачественного процесса оперативные вмешательства были невозможны вследствие декомпенсации сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой, мочевыделительной систем, печеночной недостаточности. 1 больному было проведено 5 курсов ФДТ с интервалами от 1 до 6 мес, еще 1–2 курса с интервалом в 6 мес.

В группе сравнения, включавшей 165 пациентов с ЗНО панкреатобилиарной зоны, в период с 2013 по 2016 гг. было проведено паллиативное комплексное лечение без применения ФДТ. У 44 пациентов (26,67%) была диагностирована IV стадия заболевания, у 27 (16,36%) – III стадия, у 12 (7,27%) – IIb стадия, у 48 (29,09%) – IIa стадия, у 32 (19,39%) – Ib стадия, у 2 (1,21%) – Ia стадия.

Сравнительный анализ топографии ЗНО панкреатобилиарной зоны в обеих группах больных не выявил статистически значимых различий (табл. 1). Согласно парному t-тесту в сравниваемых группах не было выявлено статистически значимых различий по полу, возрасту, длительности анамнеза.

В основной группе у 5 (22,7%) пациентов была выявлена механическая желтуха легкой степени тяжести, у 6 (27,3%) – средней степени тяжести, у 11 (50,0%) – тяжелой степени тяжести. В группе сравнения было 36 (21,8%) пациентов с механической желтухой легкой степени тяжести, 33 (20,0%) – средней степени тяжести, 96 (58,2%) – тяжелой степени тяжести. Оценка тяжести желтухи проводилась согласно классификации механической желтухи по М.И. Быкову и соавт. [12].

В основной группе у 4 (18,2%) больных наблюдался лейкоцитоз крови, у 8 (36,4%) – гнойный холангит. У 9 (40,9%) пациентов были выявлены клинико-лабораторные признаки почечной дисфункции с подъемом креатинина выше 106 мкмоль/л у мужчин и 90 мкмоль/л у женщин, сопровождавшиеся у всех пациентов олигоурией.

Группа сравнения включала 75 (46,0%) пациентов с гнойным холангитом. У 73 (44,8%) пациентов наблюдался лейкоцитоз крови, у 27 (16,6%) были выявлены клинико-лабораторные признаки почечной дисфункции с подъемом креатинина выше 106 мкмоль/л у мужчин и 90 мкмоль/л у женщин, сопровождавшие-

Таблица 1

Топография злокачественных новообразований панкреатобилиарной зоны

Table 1

The pattern of the disease in patients with acute complications of tumors of the pancreatobiliary zone

Злокачественное новообразование Malignant neoplasm	Группа больных Group of patients				p
	основная (n – 22) main (n – 22)		сравнения comparison (n – 165)		
	абс. число abs. number	%	абс. число abs. number	%	
Желчных протоков, в том числе: Bile ducts, including:	5	22,73	60	36,81	> 0,1
внутрипеченочных intrahepatic	1	4,55	18	11,04	> 0,1
внепеченочных extrahepatic	1	4,55	21	12,88	> 0,1
желчного пузыря gallbladder	0	0,00	8	4,91	> 0,1
ампулы Фатерова сосочка Ampulla of Vater	3	13,64	13	7,98	> 0,1
Поджелудочной железы, в том числе: Pancreas, including:	17	77,27	105	64,42	> 0,1
головки head	17	77,27	104	63,80	> 0,1
тела и хвоста body and tail	0	0,00	1	0,61	> 0,1

Таблица 2

Сравнительная характеристика наибольших размеров злокачественных новообразований поджелудочной железы в двух группах до лечения по данным ультразвукового исследования брюшной полости (Me (Q₁; Q₃), в мм)

Table 2

Comparative characteristics of the largest sizes of pancreatic malignancies before treatment according to ultrasound examination of the abdominal cavity (Me (Q₁; Q₃), in mm)

Метод исследования Method of examination	Максимальный размер образования, мм Maximal size of tumor, mm		
	основная группа main group	группа сравнения comparison group	p
	Me (Q ₁ ; Q ₃)	Me (Q ₁ ; Q ₃)	
УЗИ Ultrasound	40,40 (35,38; 46,50)	42,66 (39,36; 45,95)	>0,1

Примечание: Me – медиана, Q₁, Q₃ – нижний и верхний квартили
 Note: Me is the median, Q₁, Q₃ are the lower and upper quartiles

ся у 25 (15,3%) больных олигоурией, у 2 (1,2%) – анурией.

По данным УЗИ брюшной полости наибольшие размеры ЗНО поджелудочной железы до лечения статистически значимо не отличались у пациентов сравниваемых групп (табл. 2).

Комплексное лечение в обеих группах включало в себя проведение паллиативных хирургических вмешательств, в том числе чрескожную катетеризацию желчных протоков (правого и левого долевого, наружно-внутреннее дренирование, антеградное и ретроградное стентирование и т.д.) под ультразвуковым и рентгенологическим контролем с целью купирования механической желтухи и наложения обходных билиодигестивных анастомозов, а также дезинтоксикационную, спазмолитическую, гепатопротекторную, инфузионную, антибактериальную терапию.

В основной группе 5 (22,7%) пациентам проводили однократное дренирование желчных протоков, 17 (77,37%) – двукратное. При первичном дренировании желчных протоков у 20 (91,0%) больных было проведено наружное дренирование желчных протоков (19 – справа, 1 – справа и слева), у 1 (4,5%) – наружное дренирование желчного пузыря, у 1 (4,5%) – билобарное наружное дренирование желчных протоков. Вторично 17 (77,3%) больным наружный дренаж был переведен в наружно-внутренний, 2 (9,1%) наложен гепатикоеюноанастомоз, 1 (4,5%) выполнена условно радикальная гастропанкреатодуоденальная резекция. В последующем у 11 (50,0%) больных выполнено антеградное стентирование желчных протоков. В послеоперационном периоде на 7–30-е сутки всем больным выполнена ФДТ.

В группе сравнения первично у 39 (23,6%) больных было проведено наружное дренирование желчных протоков, у 24 (14,5%) – наружное дренирование желчного пузыря, у 2 (1,2%) – билобарное наружное дренирование желчных протоков. У 80 (48,5%) боль-

ных наложен гепатикоеюноанастомоз, у 4 (2,4%) – холедохоеюноанастомоз, у 32 (19,4%) проведено сквозное транспеченочное дренирование желчных протоков. Вторично при повторном дренировании у 4 (2,4%) больных наружный дренаж переведен в наружно-внутренний.

У всех пациентов основной группы проведена паллиативная локальная и системная ФДТ с использованием следующих фотосенсибилизаторов:

1. 21 пациенту проведена ФДТ с использованием фотодитазина (ООО «ВЕТА-ГРАНД», Россия), в том числе у 20 больных однократный курс, у 1 – двукратный. Инфузию проводили внутривенно капельно из расчета 1 мг/кг массы тела. Рассчитанную дозу растворяли в 200–500 мл 0,9% физиологического раствора в зависимости от гемодинамических показателей пациента и вводили внутривенно капельно в течение 30–40 мин;
2. у 1 пациента ФДТ проведена с использованием радахлорина (ООО «РАДА-ФАРМА», Россия), выполнено 5 курсов. Инфузию проводили внутривенно капельно из расчета 1 мг/кг массы тела. Рассчитанную дозу растворяли в 200–500 мл 0,9% физиологического раствора в зависимости от гемодинамических показателей пациента и вводили внутривенно капельно в течение 30–40 мин.

Первым этапом проводили системную ФДТ. В процессе инфузии через периферический доступ в кубитальную вену надвенно проводили лазерное облучение крови монохроматическим светом с длиной волны 662–665 нм и экспозиционной дозой света 1200–1400 Дж/см² программным специализированным лазерным двухволновым аппаратом «ЛАМИ-Гелиос» (ООО «Новые хирургические технологии», Россия). В соответствии с ТУ 9444–001–53807582–2010 мощность излучения соответствовала 0,7 Вт, плотность мощности излучения – 0,22 Вт/см².

Таблица 3

Сравнительная характеристика наибольших размеров злокачественных новообразований головки поджелудочной железы у пациентов основной группы по данным ультразвукового исследования и МСКТ с внутривенным болюсным контрастированием брюшной полости в динамике (Me (Q1; Q3), в мм)

Table 3

Comparative characteristics of the largest sizes of malignant neoplasms of the head of the pancreas in the main group according to ultrasound and MSCT with intravenous bolus contrasting of the abdominal cavity in dynamics (Me (Q1; Q3), in mm)

Метод исследования Method of examination	Максимальный размер образования, мм Maximal size of tumor, mm		
	до ФДТ before PDT	3–7 дней после ФДТ 3–7 day after PDT	p
	Me (Q ₁ ; Q ₃)	Me (Q ₁ ; Q ₃)	
УЗИ Ultrasound	39,50 (33,50; 48,50)	35,50 (30,00; 44,00)	< 0,05
МСКТ с внутривенным болюсным контрастированием MSCT with intravenous bolus contrasting	39,00 (32,00; 44,78)	34,00 (27,50; 38,75)	0,438

Примечание: Me – медиана, Q₁, Q₃ – нижний и верхний квартили

Note: Me is the median, Q1, Q3 are the lower and upper quartiles

По истечении 3–5 ч с момента окончания инфузии вторым этапом осуществляли локальную ФДТ путем облучения монохроматическим светом с длиной волны 662 нм в дозе 220 Дж/см² программным специализированным лазерным двухволновым аппаратом «ЛАМИ-Гелиос» мощностью 0,7 Вт и плотностью мощности излучения 0,22 Вт/см² через чрескожный чреспеченочный антеградный доступ и/или эндоскопически при видеоэзофагодуоденоскопии через ретроградный доступ в зависимости от характера заболевания пациента: у пациентов с ЗНО вне- и внутрипеченочных желчевыводящих протоков и желчного пузыря только через антеградный доступ, у пациентов с ЗНО ампулы Фаттерова сосочка и поджелудочной железы сначала через антеградный, затем через ретроградный доступ.

Всем больным основной группы с ЗНО поджелудочной железы проводили диагностику размеров новообразования до ФДТ, а также в течение 1 нед после ФДТ с помощью инструментальных методов обследования: УЗИ, мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) с внутривенным болюсным контрастированием.

Для анализа характера распределения изучаемых показателей применяли критерий Шапиро-Уилка. Результаты тестирования показали ненормальное распределение всех изучаемых показателей. Статистическую оценку результатов проводили с использованием непараметрического критерия Вилкоксона для связанных выборок. Для анализа выживаемости больных в изучаемых группах применялся метод Каплан-Мейера, для сравнения кривых выживаемо-

сти применялся лог-ранговый критерий. Критический уровень значимости результатов исследования принимался $p < 0,05$. Статистические данные получены с использованием статистической программы SigmaPlot 11.0 (регистрационный номер 775050001).

Результаты и обсуждение

В обеих группах была купирована клиника механической желтухи. У всех больных основной группы при оценке проходимости билиарного дерева после ФДТ выведение желчи в кишечник было восстановлено, кал был окрашен, моча стала светло-желтой, прошел кожный зуд, снизилась желтушность кожных покровов, не было выявлено побочных эффектов аллергического происхождения и послеоперационных осложнений комплексного лечения. В группе сравнения среди 165 пациентов было выявлено 131 послеоперационное осложнение.

Анализ наибольших размеров ЗНО головки поджелудочной железы в основной группе по данным УЗИ и МСКТ с внутривенным болюсным контрастированием брюшной полости в динамике показал статистически значимое уменьшение размеров опухоли по результатам УЗИ брюшной полости с 39,50 мм до 35,50 мм (табл. 3).

При сравнительном исследовании выявлено статистически значимое уменьшение размеров новообразования по данным УЗИ органов брюшной полости через 1 нед после лечения, не выявлено статистически значимого уменьшения, либо увеличения размеров новообразования по данным МСКТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием.

В сравниваемых группах методом Каплан-Мейера была проведена сравнительная оценка выживаемости пациентов. Выявлена самая высокая средняя общая отдаленная выживаемость у пациентов основной группы, наблюдавших год и более (табл. 4). С помощью лог-рангового критерия было произведено сравнение кривых выживаемости изучаемых групп, показавшее, что средняя общая выживаемость в основной группе больных выше, чем в группе сравнения ($p < 0,05$) (рис. 1).

Таким образом, приведенные результаты подтверждают данные, полученные в результате исследования М.Т. Huggett с соавт. [11], касающиеся увеличения медианы выживаемости пациентов. Предложенная новая методика локальной и системной фотодинамической терапии в сочетании с комплексным лечением больных ЗНО панкреатобилиарной зоны позволила с высокой безопасностью и отсутствием хирургических осложнений добиться улучшения качества жизни пациента, увеличения показателя общей выживаемости и уменьшения риска развития осложнений за счет замедления роста новообразования. На данный момент ФДТ является терапией выбора у пациентов, которым не показано радикальное оперативное лечение и которые не смогут удовлетворительно перенести другие виды паллиативного лечения вследствие их высокой токсичности. Это особенно важно для пациентов с ЗНО панкреатобилиарной зоны, поскольку более 80% из них имеют местное или отдаленное метастатическое поражение. ФДТ имеет большой потенциал в сочетании с хирургическим методом в ликвидации осложнений, уменьшении размеров опухоли, повышении выживаемости; в отличие от химио- и лучевой терапии, ФДТ не ассоциируется с иммуносупрессией и риском системных осложнений.

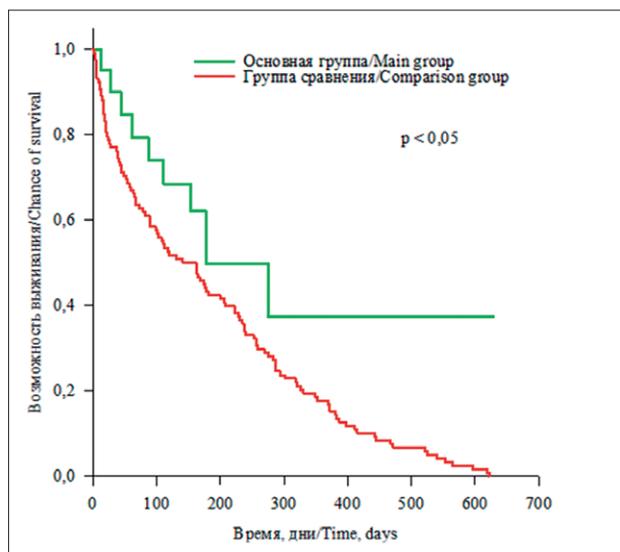


Рис. 1. Кривые выживаемости больных после комплексного лечения, включавшего фотодинамическую терапию (основная группа) и без нее (группа сравнения)
Fig. 1. Survival curves of patients after the complex treatment including photodynamic therapy (main group) and without it (comparison group)

Клиническое наблюдение

Больной 75 лет, поступил в базовую клинику кафедры факультетской хирургии имени профессора И. И. Неймарка и госпитальной хирургии с курсом хирургии ДПО с жалобами на потемнение мочи, обесцвеченный стул, желтушность кожных покровов, зуд, ноющие боли в правом подреберье.

Считает себя больным в течение 5 мес, когда заметил вышеописанные симптомы. Установлен механический характер желтухи опухолевого генеза. Больному произведено наружное дренирование желчных протоков под УЗ-контролем справа с холангиографией.

Таблица 4

Сравнительная характеристика групп больных со злокачественными новообразованиями панкреатобилиарной зоны по показателям выживаемости (Me (Q₁; Q₃), в днях)

Table 4

Comparative characteristics of patient groups in terms of survival (Me (Q₁; Q₃), in days)

Группа Group	Медиана выживания, дни Median of survival, days	Стандартная ошибка Standard error	95% доверительный интервал 95% confidence interval	p
	Me (Q ₁ ; Q ₃)			
Основная Main (n – 22)	177 (275; 87)	59,09	61,17–292,83	0,042
Сравнения Comparison (n – 165)	141 (287; 38)	29,87	82,45–199,55	

Примечание: Me – медиана, Q₁, Q₃ – нижний и верхний квартили.
 Note: Me is the median, Q₁, Q₃ are the lower and upper quartiles.

По данным холангиографии выявлено расширение внутрипеченочных протоков, гепатикохоледоха с обрывом на уровне средней трети гепатикохоледоха. Механическая желтуха купирована.

Через 1 мес в больнице скорой медицинской помощи у больного проведена холецистэктомия в связи с острым деструктивным холециститом, холедохоли-экстракция, биопсия опухоли в гепатикохоледохе. Патологоанатомическое заключение по интраоперационной биопсии: рак слизистой оболочки общего желчного протока (аденокарцинома) Т3N1M0 (по интраоперационным данным).

В последующем больной поступил в базовую клинику кафедры факультетской хирургии имени профессора И. И. Неймарка и госпитальной хирургии с курсом хирургии ДПО в состоянии средней степени тяжести. Кожные покровы были желтушные, пульс – 70 уд/мин, АД – 110/60 мм рт. ст., размеры печени по Курлову – 9х8х6 см, перитонеальные симптомы – отрицательные, кал – ахоличный, моча – темно-желтого цвета.

Общий анализ крови при поступлении: гемоглобин – 154 г/л, гематокрит – 48,2%, лейкоциты – $4,8 \times 10^9$ /л, СОЭ – 10 мм/ч. Биохимический анализ крови при поступлении: билирубин общий – 118 мкмоль/л, не прямой – 5 мкмоль/л, прямой – 113 мкмоль/л, АСТ – 67 Ед/л, АЛТ – 128 Ед/л, щелочная фосфатаза – 449 Ед/л, альфа-амилаза – 85 мг/лхс, общий белок – 67 г/л, креатинин – 99 мкмоль/л, глюкоза натощак – 5,3 ммоль/л, натрий – 136 ммоль/л, калий – 4,9 ммоль/л.

При УЗИ органов брюшной полости установлено: печень – КВР – 170 мм; толщина правой доли – 136 мм;

ККР – 116 мм; толщина левой доли – 80 мм; толщина хвостатой доли – 23 мм. Объемных образований в печени не выявлено. Диаметр воротной вены – 12 мм; НПВ – 14 мм. Внутрипеченочные протоки расширены: сегментарные до 5 мм, долевые до 9 мм. Гепатикохоледох расширен до 15 мм, тупо обрывается на уровне головки поджелудочной железы, имеет нелинейный ход. Максимальный размер головки – 30 мм, тела – 20 мм, хвоста – 25 мм. Вирсунгов проток не расширен. Заключение: синдром билиарной гипертензии низкий уровень блока. Увеличение размеров печени.

Больному проведены антеградная и ретроградная холангиография до проведения комплексного лечения, где визуализируется опухолевая стриктура в области общего печеночного протока после зоны слияния долевых протоков (рис. 2а). Выполнены эндоскопическая папиллосфинктеротомия, стентирование холедоха, локальная и системная ФДТ. Осуществлена ретроградная холангиография и холедохоскопия после проведения комплексной терапии с использованием ФДТ с радахлорином по вышеизложенной методике (рис. 2б, в). На ретроградной холангиографии в динамике после проведенного комплексного лечения визуализируется восстановленный просвет общего желчного протока с восстановлением его границ и проходимости. На ретроградной холедохоскопии пациента после проведенного комплексного лечения визуализируется просвет общего желчного протока с восстановленной проходимостью и уменьшившимся в размерах новообразованием холедоха.

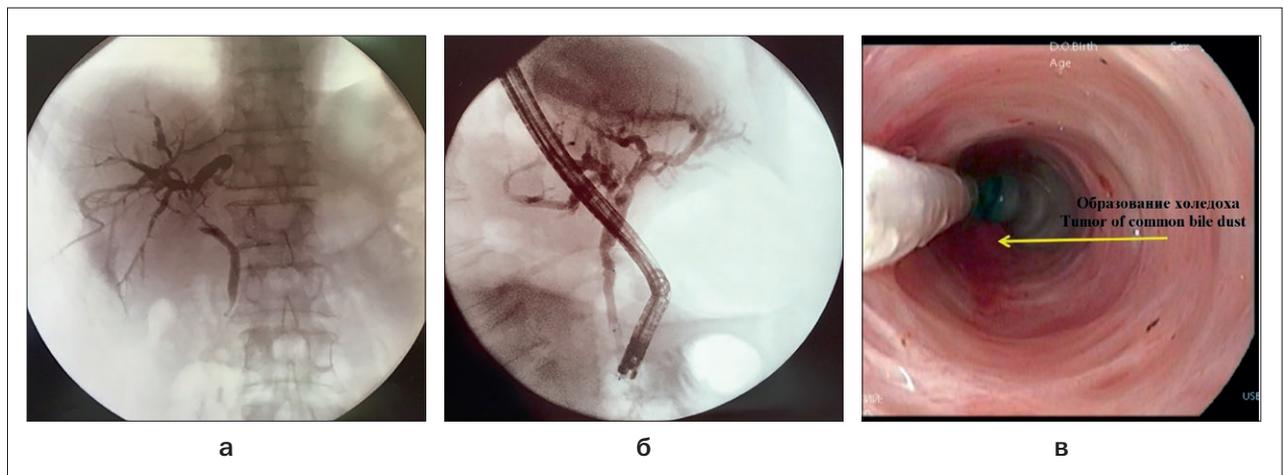


Рис. 2. Результаты исследований, полученные в ходе терапии пациента:

- а – антеградная и ретроградная холиангиография до проведения комплексного лечения с применением фотодинамической терапии;
- б – ретроградная холангиография после проведения комплексного лечения с применением фотодинамической терапии;
- в – холедохоскопия после проведения комплексного лечения с применением фотодинамической терапии

Fig. 2. The results of the study conducted during the patient's therapy

- а – antegrade and retrograde cholangiography before the complex treatment using photodynamic therapy;
- б – retrograde cholangiography after the complex treatment using photodynamic therapy;
- в – retrograde patient choledochoscopy after the complex treatment using photodynamic therapy

Общий анализ крови при выписке: гемоглобин – 140 г/л, гематокрит – 45,4%, лейкоциты – $5,48 \times 10^9$ /л, СОЭ – 34 мм/ч. Биохимический анализ крови при выписке: билирубин общий – 11 мкмоль/л, непрямой – 6 мкмоль/л, прямой – 5 мкмоль/л, АСТ – 14 Ед/л, АЛТ – 19 Ед/л, щелочная фосфатаза – 158 Ед/л, альфа-амилаза – 98 мг/лхс, общий белок – 67 г/л, мочевины – 5,2 ммоль/л, креатинин – 79 мкмоль/л, глюкоза натощак – 7,04 ммоль/л, натрий – 145 ммоль/л, калий 4,5 – ммоль/л.

Больной выписан на амбулаторное наблюдение и лечение в удовлетворительном состоянии.

Заключение

Паллиативное лечение с применением ФДТ ЗНО панкреатобилиарной зоны, осложненных механиче-

ской желтухой, позволило восстановить просвет желчевыводящих протоков, купирова клинику жизненно угрожающих осложнений.

Паллиативное лечение с применением ФДТ ЗНО головки поджелудочной железы, осложненных механической желтухой, позволило уменьшить наибольший размер новообразования в течение недели (по данным УЗИ органов брюшной полости), увеличить выживаемость больных, которым не показано радикальное хирургическое лечение.

Результаты нашего исследования свидетельствуют о перспективности дальнейшего изучения возможностей применения ФДТ в комплексном лечении данной тяжелой категории больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году/под ред. А.Д.Каприна, В.В.Старинского, Г.В.Петровой – М.: МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2019. – 236 с.
2. Hang J., Wu L., Zhu L., Sun Z., Wang G., Pan J., Zheng S., Xu K., Du J., Jiang H. Prediction of overall survival for metastatic pancreatic cancer: Development and validation of a prognostic nomogram with data from open clinical trial and real-world study//*Cancer Med.* – 2018. – Vol. 1, No. 7. – P. 2974–2984. doi: 10.1002/cam4.1573.
3. Клинические рекомендации. Рак желчевыводящей системы: [Электронный документ]. – URL: http://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines_adults%C2%A0-%20projects2018/rak_zhelchevyvodyashey_sistemy_pr2018.pdf. Проверено 15.11.2019
4. Клинические рекомендации. Рак поджелудочной железы: [Электронный документ]. – URL: http://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines_adults%C2%A0-%20projects2018/rak_podzheludochnoy_zhelezy_pr2018.pdf. Проверено 15.11.2019
5. Ducreux M., Cuhna A. Sa., Caramella C. et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up//*Annals of Oncology.* – 2015. – Vol. 26. – P. 56–68.
6. Valle J.W., Borbath I., Khan S.A. et al. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up//*Annals of Oncology.* – 2016. – Vol. 27. – P. 28–37.
7. Клинические рекомендации. Механическая желтуха: [Электронный документ]. – URL: <http://xn--9sbdbejx7bdduahu3a5d.xn--p1ai/stranica-pravlenija/klinicheskie-rekomendaci/urgentnaja-abdominalnaja-hirurgija/klinicheskie-rekomendaci-mehanicheskaja-zhelтуha.html>. Проверено 20.08.2019
8. Wei Li, Qingyong Ma, and Erxi Wu Perspectives on the Role of Photodynamic Therapy in the Treatment of Pancreatic Cancer//*International Journal of Photoenergy.* – 2012. – Vol. 637429. – P. 9.
9. Lu Y., Liu L., Wu J.C., Bie L.K., Gong B. Efficacy and safety of photodynamic therapy for unresectable cholangiocarcinoma: a meta-

REFERENCES

1. *Sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2018 godu* [Status of oncological care for the population of Russia in 2018] by Kaprin A.D., Starinskogo V.V., Petrova G.V. as eds. Moscow, MNI OI im. P.A. Gertsena - filial FGBU «NMIRTs» Minzdrava Rossii Publ., 2019. 236 p.
2. Hang J., Wu L., Zhu L., Sun Z., Wang G., Pan J., Zheng S., Xu K., Du J., Jiang H. Prediction of overall survival for metastatic pancreatic cancer: Development and validation of a prognostic nomogram with data from open clinical trial and real-world study, *Cancer Med.*, 2018, vol. 1, no. 7, pp. 2974–2984. doi: 10.1002/cam4.1573.
3. *Klinicheskie rekomendatsii. Rak podzheludochnoy zhelezy* [Clinical guidelines. Biliary cancer]. Available at: http://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines_adults%C2%A0-%20projects2018/rak_zhelchevyvodyashey_sistemy_pr2018.pdf. (accessed 15.11.2019) (in Russian)
4. *Klinicheskie rekomendatsii. Rak podzheludochnoy zhelezy* [Clinical guidelines. Pancreatic cancer] Available at: http://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines_adults%C2%A0-%20projects2018/rak_podzheludochnoy_zhelezy_pr2018.pdf. (accessed 15.11.2019) (in Russian)
5. Ducreux M., Cuhna A. Sa., Caramella C., Hollebecque A., Burtin P., Goéré D., Seufferlein T., Haustermans K., Van Laethem J.L., Conroy T., Arnold D. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology*, 2015, vol. 26, pp. 56–68.
6. Valle J.W., Borbath I., Khan S.A., Huguet F., Gruenberger T., Arnold D. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology*, 2016, vol. 27, pp. 28–37.
7. *Klinicheskie rekomendatsii. Mekhanicheskaya zheltuha* [Clinical guidelines. Obstructive jaundice]. Available at: <http://xn--9sbdbejx7bdduahu3a5d.xn--p1ai/stranica-pravlenija/klinicheskie-rekomendaci/urgentnaja-abdominalnaja-hirurgija/klinicheskie-rekomendaci-mehanicheskaja-zhelтуha.html>. (accessed 15.11.2019) (in Russian)

- analysis//Clin Res Hepatol Gastroenterol.– 2015.– Vol. 39.– P. 718–724.
10. Bown S.G., Rogowska A.Z., Whitelaw D.E. et al. Photodynamic therapy for cancer of the pancreas//Gut.– 2002.– Vol. 50, No. 4.– P. 549–557.
 11. Huggett M.T., Jermyn M., Gillams A. et al. Phase I/II study of verteporfin photodynamic therapy in locally advanced pancreatic cancer//Br. J. Cancer.– 2014.– Vol. 110.– P. 1698–1704.
 12. Быков М.И., Завражнов А.А., Катрич А.Н., Петровский А.Н., Попов А.Ю. Синдром механической желтухи: оказание медицинской помощи больным в условиях Краснодарского края (региональные методические рекомендации).– Краснодар, 2016. – 42 с.
 8. Wei Li, Qingyong Ma, Erxi Wu Perspectives on the Role of Photodynamic Therapy in the Treatment of Pancreatic Cancer, *International Journal of Photoenergy*, 2012, vol. 637429, p. 9.
 9. Lu Y., Liu L., Wu J.C., Bie L.K., Gong B. Efficacy and safety of photodynamic therapy for unresectable cholangiocarcinoma: a meta-analysis, *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2015, vol. 39, pp. 718–724.
 10. Bown S.G., Rogowska A.Z., Whitelaw D.E., Lees W.R., Lovat L.B., Ripley P., Jones L., Wyld P., Gillams A., Hatfield A.W. Photodynamic therapy for cancer of the pancreas, *Gut.*, 2002, vol. 50, no. 4, pp. 549–557
 11. Huggett M.T., Jermyn M., Gillams A., Illing R., Mosse S., Novelli M., Kent E., Bown S.G., Hasan T., Pogue B.W., Pereira S.P. Phase I/II study of verteporfin photodynamic therapy in locally advanced pancreatic cancer, *Br. J. Cancer*, 2014, vol. 110, pp. 1698–1704.
 12. Bykov M.I., Zavrazhnov A.A., Katrich A.N., Petrovskiy A.N., Popov A.Yu. *Sindrom mekhanicheskoy zheltuhi: okazanie meditsinskoy pomoshchi bol'nym v usloviyah Krasnodarskogo kraya (regional'nye metodicheskie rekomendatsii)* [Syndrome of obstructive jaundice: providing medical care to patients in Krasnodar Krai (regional guidelines)]. Krasnodar, 2016. 42 p.