


На правах рукописи



Ширяев Артем Анатольевич

Методология фототераностики стенозирующего холангиоцеллюлярного рака

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва – 2022

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научные консультанты:

академик РАН, доктор медицинских наук
профессор
доктор физико-математических наук, профессор

Решетов Игорь Владимирович
Лощенов Виктор Борисович

Официальные оппоненты:

Кулезнева Юлия Валерьевна – доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», отдел лучевых методов диагностики и лечения, руководитель отдела

Фёдоров Евгений Дмитриевич – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Научно-исследовательский институт клинической хирургии, научно-исследовательская лаборатория хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии, главный научный сотрудник

Акопов Андрей Леонидович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Научно-исследовательский институт хирургии и неотложной медицины, отдел торакальной хирургии, руководитель отдела


Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно - практический центр лазерной медицины им. О.К. Скобелкина Федерального медико-биологического агентства»

Защита диссертации состоится «31» января 2023 г. в 14.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.15 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, улица Трубецкая, дом 8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, дом 37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук



Ветшев Фёдор Петрович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Рак желчных протоков (холангиоцеллюлярный рак – ХЦР) относится к редко встречающимся новообразованиям, но характеризующийся тяжелым клиническим течением (Долгушин Б.И. 2016, Макаров Е.С. 2018). Злокачественное поражение желчных протоков относится к сложным локализациям, отчасти из-за этого нередкой является поздняя диагностика и, соответственно, снижается вероятность успешного радикального лечения (Andersen J.B. 2012, Shinohara K. 2021). Именно поэтому ХЦР представляет одну из наиболее сложных проблем современной онкологии. Радикальное хирургическое лечение является приоритетным, однако резектабельность опухоли невысока, составляет, примерно, 30–50% (Razumilava N. 2014, Гранов Д.А. 2022). Причиной этому является как распространенность процесса к моменту своего выявления, так и снижение функциональных резервов, делающие риск радикальных операций крайне высоким (Lee D.H. 2020). В случае успешного хирургического лечения пятилетняя выживаемость остается низкой, также высока частота послеоперационных рецидивов заболевания (Патютко Ю.И. 2018, Странадко Е.Ф. 2020).

Первым симптомом заболевания, как правило, бывает механическая желтуха, из-за появления которой пациент обращается в стационар. Поэтому первые лечебные мероприятия направлены на декомпрессию желчных протоков (Охотников О.И. 2016). С учетом того, что чаще всего при развитии механической желтухи специалисты сталкиваются с нерезектабельной холангиокарциномой, в таких ситуациях на первый план выходит паллиативное лечение (Chang G. 2017, Fu Y.F. 2019, Weismüller T.J. 2021).

Определить протяженность стриктуры и ее локализацию во время желчеотведения позволяет прямая холангиография (Addlev J. 2012, Shao J. 2015, Joo I. 2018). Выяснить природу стеноза удастся не всегда, поскольку существуют трудности с биопсией непосредственно из желчных протоков либо взятый материал малоинформативен (Trikudanathan G. 2014, Naitoh I. 2016, Adler D.G. 2018, Vanales J.M. 2020). Нередко диагноз приходится устанавливать на основании клинично-инструментальных данных, а морфологическая верификация необходима при нерезектабельных опухолях или у неоперабельных больных (Khan S.A. 2012, Bridgewater J. 2014).

При нерезектабельном ХЦР продолжительность жизни редко превышает один год, и эти сроки уменьшаются при развитии механической желтухи (Yang L.C. 2015, Gaspersz M. 2017).

Вышеизложенное свидетельствует об актуальности проблемы лечения нерезектабельного ХЦР, осложненного механической желтухой, и диктует необходимость поиска путей

совершенствования хирургического и комбинированного лечения этого заболевания (Lee Т.Н. 2021).

Степень научной разработанности проблемы. В последние десятилетия очевидна тенденция развития минимально инвазивных лечебно-диагностических технологий, в том числе и в онкологии. Применительно к нерезектабельному ХЦР, осложненному механической желтухой, первостепенной задачей является снижение желчной гипертензии (Францев Д.Ю. 2019). Достигается это различными вариантами желчеотведения – ретроградными и антеградными. Наиболее предпочтительным вариантом желчеотведения с точки зрения качества жизни пациента является стентирование желчных протоков (Карпов О.Э. 2015, Chiba M. 2020, Кулезнева Ю.В 2021). Однако большой проблемой является прорастание опухолью непокрытого стента или распространение опухолевой инфильтрации за его границы. Это приводит к повторной механической желтухе (Yoshida T. 2016, Kitamura K. 2017, Tae Hoon Lee 2020).

В подобной ситуации способы воздействия непосредственно на опухоль с целью стабилизации процесса или хотя бы замедления прогрессирования в настоящее время ограничены.

Для предотвращения прогрессирования заболевания применяются различные методики локального воздействия, в частности дистанционная и внутрипротоковая лучевая терапия, фотодинамическая терапия (ФДТ), методы термической абляции (Mukewar S. 2015, Kolarich A.R. 2018, Zhang Z.J. 2021). При лучевой терапии, к сожалению, необходимость подведения больших доз излучения несет в себе потенциальные риски развития осложнений и повреждений окружающих тканей и органов как во время лечения, так и в отдаленном периоде (Skowronek J 2017, Коо Т 2019).

Методы локальной термической деструкции в комбинации с декомпрессией желчных протоков описаны в литературе, в небольших исследованиях. Отмечается улучшение результатов по сравнению с группами пациентов без локального противоопухолевого лечения, однако для того, чтобы оценить результаты и сравнить методики, необходимо проводить проспективные многоцентровые исследования (Sofi A.A. 2018, Yang P.-C. 2021).

Результаты химиотерапии в качестве самостоятельного метода лечения ХЦР остаются неудовлетворительными (Wentrup R. 2016, Banales J.M. 2020). Кроме того, желтуха, печеночная недостаточность, сопутствующий холангит затрудняют ее применение у такой категории больных.

ФДТ – известный локо-регионарный метод лечения злокачественных новообразований (Cai Y. 2018, Jia Y. 2019, Hu T. 2021). Основывается на способности злокачественной опухоли специфически накапливать фотоактивное вещество (фотосенсибилизатор (ФС)), которое разрушает опухоль под воздействием подходящего лазерного света (Cai Y. 2018, Бабаев А.Б.

2019). Это комбинированный способ, включающий флуоресцентную диагностику (ФД) и ФДТ. Одним из решений вопроса локальной диагностики и лечения злокачественных заболеваний является использование фотодинамической тераностики (Акоров А.Л. 2017).

Успешные результаты применения ФДТ в комбинации с декомпрессией желчных протоков продемонстрировали исследователи как в нашей стране, так и за рубежом (Долгушин Б.И., 2016, Жариков Ю.О. 2018, Moole H. 2017, Li Z. 2021). Несмотря на то, что ФДТ ХЦР применяется в клинической практике уже более 30 лет (McCaughan J.S. 1991, Странадко Е.Ф. 2020), в литературе нет описания методик внутрипротоковой диагностики с возможностью получать видеофлуоресцентное изображение и измерять индекс флуоресценции, символизирующий концентрацию ФС в отличие от нормальных тканей. Практически все работы по применению ФДТ ХЦР проводились без флуоресцентного контроля, и дозы облучения подбирались эмпирически или на основании лабораторных исследований (Tugrell J.S. 2010, Францев Д.Ю. 2019). Практическое значение имеет измерение распространения лазерного излучения в тканях на расстоянии, при котором наблюдается возбуждаемая эндогенная флуоресценция тканей (глубина зондирования) во внутри- и внепеченочных желчных протоках, для оптимизации ФД и ФДТ этой локализации с использованием оборудования отечественного производства.

Несмотря на то, что в периодической печати есть данные о многоцентровых исследованиях, все они включают в основном описания клинических наблюдений и результатов лечения больных нерезектабельным ХЦР, в том числе комбинированные методы: стентирование желчных протоков и ФДТ. Однако эти сообщения не содержат каких-либо научных обобщений и критических замечаний по применяемым дозам лазерного излучения. До конца неясна возможная глубина распространения лазерного излучения при нахождении оптического волокна непосредственно в просвете желчного протока, отсутствует методология персонализированного контроля за проводимой ФДТ. Сообщений о проведении внутрипротоковой фототераностики с видеофлуоресцентным контролем злокачественного поражения желчных протоков в литературных источниках не найдено.

Безусловно, минимально инвазивные технологии не способны решить все проблемы лечения больных ХЦР, осложненным механической желтухой, но могут существенно повысить качество жизни и ее продолжительность (Tzerkovsky D.A. 2017).

Многолетний опыт Сеченовского университета, успешное применение методик фотодинамической тераностики при злокачественных опухолях более доступных локализаций, чем гепатобилиарная зона (Farrakhova D. 2019, Loshchenov M. 2020, Alekseeva P.M. 2020, Gilyadova A. 2022), актуальность разработки комплекса лечебно-диагностических мероприятий, включающих минимально инвазивные технологии и противоопухолевое лечение при

стенозирующем нерезектабельном холангиоцеллюлярном раке, осложненном механической желтухой, послужило основанием для выполнения настоящего исследования.

Цель исследования: улучшение результатов диагностики и лечения больных стенозирующим холангиоцеллюлярным раком методами фототераностики.

Задачи:

1) Изучить основные проблемы в диагностике и лечении стенозирующего холангиоцеллюлярного рака и возможные пути решения.

2) Разработать на основании эксперимента новый метод фототераностики и определить оптимальные параметры дозы, времени и способ подведения световой энергии в гепатобилиарную область с целью диагностики и лечения стенозирующего холангиоцеллюлярного рака.

3) Апробировать новый метод фототераностики с использованием видеофлуоресцентного модуля УФФ-630/675-0–БИОСПЕК на опухолях визуально доступных локализаций, для ее унификации.

4) Применить новый метод внутрипротоковой видеофлуоресцентной диагностики (ВФД) у больных основной группы, провести сравнительную оценку его эффективности.

5) Оценить клиническую эффективность и безопасность методики эндопротезирования с внутрипротоковой фотодинамической тераностикой опухолевого стеноза желчных протоков по сравнению с группой сравнения.

6) На основании полученных данных разработать методологический подход (алгоритм) комбинированного минимально инвазивного лечения нерезектабельного стенозирующего ХЦР, осложненного механической желтухой, включающего чрескожное желчеотведение под контролем УЗИ и рентгеноскопии с фотодинамической тераностикой.

Научная новизна. В представленной работе разработан комплексный подход к внутрипротоковому лечению нерезектабельного рака желчных протоков, осложненного механической желтухой, включающий в себя чрескожное желчеотведение под контролем УЗИ и рентгеноскопии, внутрипротоковую эндовидеофлуоресцентную диагностику и ФДТ.

Впервые проведена оценка оптических свойств тканей желчных протоков *in vivo* в эксперименте на приматах вида *Papio Hamadryas* для дальнейшей оптимизации ФД и ФДТ холангиокарциномы у человека. Определена глубина зондирования лазерного излучения для улучшения результатов ФДТ, измерены величины обратного рассеивания лазерного излучения в тканях гепатобилиарной зоны для усовершенствования ФД.

Впервые в Российской Федерации разработан и внедрен способ эндо-ВФД злокачественного поражения желчных протоков с использованием эндовидеофлуоресцентного модуля для эндоскопии и минимально инвазивной хирургии, позволяющий получить

видеофлуоресцентное изображение опухоли желчных протоков. Также определена степень накопления ФС в ней, что в ряде случаев является единственно возможным достоверным способом диагностики злокачественного поражения желчных протоков у неоперабельных больных.

Усовершенствованы минимально инвазивные технологии в лечении нерезектабельного ХЦР, осложненного механической желтухой, проводимые чрескожно под контролем УЗИ, рентгено- и эндоскопии, за счет применения внутрипротоковой фототераностики. Изучена целесообразность их комбинированного использования, эффективность, также проведен сравнительный анализ результатов лечения и качества жизни этой группы больных.

Доказано, что продолжительность жизни больных при использовании комбинированного минимально инвазивного метода лечения нерезектабельного ХЦР, включающего стентирование желчных протоков и ФДТ, достоверно выше, чем при билиарном стентировании как окончательном варианте лечения без ФДТ.

Таким образом, в настоящей работе сформировано и внедрено в клиническую практику новое направление в диагностике и лечении больных нерезектабельным раком желчных протоков, осложнённым механической желтухой, основанное на применении современных медицинских и лазерных технологий с оптимальным их сочетанием.

Теоретическая и практическая значимость. Разработанный алгоритм для диагностики и лечения пациентов с нерезектабельным стенозирующим ХЦР, осложненным механической желтухой, или у функционально неоперабельных больных, позволяет эффективно применять внутрипротоковую ВФД для выявления злокачественного поражения протоков, с последующей локальной ФДТ опухолевой стриктуры и стентированием билиарного тракта как окончательного варианта чрескожного желчеотведения. Создана концепция использования оптических (в частности поглощающих, рассеивающих и флуоресцентных) свойств тканей с оценкой возможности применения отечественного видеофлуоресцентного модуля для эндоскопии и минимально инвазивной хирургии (УФФ-630/675-0 – БИОСПЕК) при фотодинамической тераностике злокачественных опухолей, а также персонализированного контроля проведения ФДТ с использованием эффекта снижения интенсивности флуоресценции ФС (фотобличинга) в зависимости от дозы облучения.

Даны и проведены обоснование, разработка и внедрение в клиническую практику метода диагностики злокачественного поражения с применением отечественного оборудования (модуля УФФ-630/675-0 – БИОСПЕК) для получения видеофлуоресцентного изображения опухоли, а также определения индекса флуоресценции, свидетельствующего о количестве (концентрации) ФС в тканях.

Разработанные методологические аспекты при нерезектабельном стенозирующем ХЦР, осложненном механической желтухой, позволяют повысить информативность диагностики и качество лечения больных, повысить медиану выживания и длительность безжелтушного периода без снижения качества жизни.

Практическим значением данного диссертационного исследования является обоснование использования видеофлуоресцентного исследования опухолевого поражения желчных протоков, позволяющего одновременно получить флуоресцентную визуализацию и концентрацию ФС до проведения ФДТ и после с целью контроля за необходимой (достаточной) дозой и временем лазерного облучения. Внедрение результатов работы в клиническую практику повышает эффективность билиарного стентирования как оптимального способа желчеотведения, увеличивая проходимость стента, обеспечивая более длительный безжелтушный период, что позволит пациентам дополнительно провести различные варианты системного противоопухолевого лечения. Практическая значимость работы подтверждается патентами РФ:

- на изобретение RU2767264C1 «Способ проведения внутрипротоковой фототераностики холангиоцеллюлярного рака»;

- на полезную модель RU203175U1 «Видеофлуоресцентное устройство для анализа внутритканевого распределения ФС дальнего красного и ближнего инфракрасного диапазонов злокачественных новообразований головы и шеи»;

- на изобретение RU2777486C1 «Устройство для проведения ФДТ с возможностью одновременного спектрально-флуоресцентного контроля фотобликинга фотосенсибилизатора».

Материалы диссертации могут стать основой для подготовки аналитических сообщений, а также учебно-методических пособий, могут использоваться в учебном процессе по курсу обучения онкологии в медицинских вузах.

Методология и методы исследования. Диссертационная работа включала проспективное многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование с предклиникой.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. В экспериментальном исследовании определены оптические свойства фантомов биологической ткани, тканей печени, внутри- и внепеченочных желчных протоков на биологической модели *in vitro*, а также приматов рода Павиан Гамадрил *statim post mortem* и интраоперационно *in vivo*, с измерением распространения лазерного излучения в тканях на расстоянии, при котором наблюдалась возбуждаемая эндогенная флуоресценция тканей (глубина зондирования), что позволило определить исходные параметры облучения различных тканей гепатобилиарной системы, а также установить порядок обработки спектральных и видеофлуоресцентных данных во избежание ошибок измерения с учетом особенностей

оптических свойств тканей. Эти данные помогут оптимизировать алгоритмы локальной диагностики и лечения холангиоцеллюлярного рака человека и повысят качество диагностической информации, оптимизируют параметры лазерного излучения, опираясь на динамику фотобличинга ФС.

2. Показано, что предложенная методика внутрипротоковой лазерной спектроскопии при стенозирующем ХЦР с использованием источника излучения терапевтическим лазером длиной волны 660 нм позволяет эффективно проводить на одном оборудовании ФД и ФДТ, что значительно упрощает методологию. Впервые использованное в клинической практике внутрипротоковое видеофлуоресцентное исследование с использованием отечественного модуля для эндоскопии и минимально инвазивной хирургии (УФФ-630/675-0 – БИОСПЕК, Москва, Россия) позволяет получать видеофлуоресцентное изображение опухоли и оценивать индекс флуоресценции, свидетельствующей о накоплении ФС в области стриктуры желчных протоков.

3. Исследованная прямая корреляция между двумя технически различными способами оценки концентрации ФС – внутрипротоковой ВФД злокачественного поражения желчных протоков и лазерной спектроскопией – статистически достоверна ($p < 0,05$). Зафиксировано, что разработанная методика внутрипротоковой ВФД не менее чем в 94 % случаев позволяет установить накопление ФС в опухолевой стриктуре (чувствительность).

4. Продемонстрировано, что предложенный методологический подход при ФДТ с интраоперационной флуоресцентной навигацией (оценка фотобличинга) является эффективным и безопасным способом реканализации нерезектабельного стенозирующего ХЦР, позволившим у 100% пациентов основной группы получить реканализацию желчных протоков, увеличить медиану выживания, длительность безжелтушного периода, а также показатели качества жизни (ECOG и индекс Карновски) по сравнению с группой больных, где внутрипротоковая фотодинамическая тераностика не проводилась.

5. Разработан алгоритм для диагностики и лечения пациентов с нерезектабельным стенозирующим ХЦР, осложненным механической желтухой, или функционально неоперабельных больных с данной патологией, при котором целесообразно применение внутрипротоковой ВФД для выявления злокачественного поражения протоков с последующей локальной ФДТ опухолевой стриктуры и стентированием желчных протоков как окончательного варианта чрескожного желчеотведения.

Степень достоверности и апробация работы. Проведение диссертационной работы одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет) 22.06.2022 года выписка из протокола № 13-22. Апробация проведена 20.06.2022 на заседании кафедры (ПРОТОКОЛ № 6/22) онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии

Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет). Основные положения диссертационной работы обсуждены на XXI Международном конгрессе Ассоциации Гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ (Пермь, 9–12 сентября 2014); IV Всероссийской конференции «Актуальные вопросы фотодинамической терапии и фотодиагностики» (25–26 сентября 2015, Санкт-Петербург); III съезде хирургов-гастроэнтерологов России и стран СНГ (ноябрь 2016, Геленджик); VI Всероссийской конференции «Фотодинамическая терапия и Фотодиагностика» (14–16 сентября 2017, Ростов-на-Дону); XXIV Международном Конгрессе ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ «Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии» (19–22 сентября 2017 года, Санкт-Петербург); Общероссийском хирургическом форуме с международным участием (3–6 апреля 2018, Москва); XXIII Объединенной российской гастроэнтерологической неделе (9–11 октября 2017 года, Москва); Втором международном форуме онкологии и радиологии (23–27 сентября 2019 года, Москва); IX Международном конгрессе Ассоциации директоров центров и институтов онкологии и рентгенорадиологии стран СНГ и Евразии «Фотодинамическая терапия и фотодиагностика» (23–24 октября 2020 года (online)); X Международном Конгрессе «Фотодинамическая терапия и фотодиагностика» (10–11 июня 2021 года (online)); Photodynamic Therapy and Photodiagnosis Update E-CONGRESS 2020 (5–6 ноября 2020, Мюнхен); ESSO 39 Congress (The European Society of Surgical Oncology) (9–10 октября 2019, Роттердам); Международной научной конференции «Инновационные исследования в биологии и медицине» (25–27 ноября 2020 года, Сочи); Всероссийской конференции по волоконной оптике (5–8 октября 2021 года, Пермь).

Внедрение результатов работы. Положения диссертационной работы используются в работе хирургических и онкологических отделений Университетской клинической больницы № 1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова», ГБУ РД «Республиканская клиническая больница» г. Махачкала. Полученные в результате исследования данные используются в учебном процессе кафедры онкологии, радиотерапии и реконструктивной хирургии, а также факультетской хирургии № 1 Сеченовского университета, школах-семинарах образовательного проекта по ФДТ и ФД НИЯУ МИФИ совместно с Институтом общей физики им. А.М. Прохорова Российской академии наук, МНИОИ им. П.А. Герцена (филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России) и Российской фотодинамической ассоциацией. Организовано участие в разработке образовательной программы повышения квалификации и учебно-методического комплекса по заданию Фонда инфраструктурных и образовательных программ – «Разработка

образовательной программы повышения квалификации и учебно-методического комплекса в области ФД и ФДТ для лечения онкологических заболеваний», договор № 630 от 25.06.2014 г.

Личный вклад автора. Участие в проведении всех этапов работы, определения цели и задач исследования, набора материала, ведение баз данных. Оказание оперативного пособия пациентам. Статистическая обработка данных. Формирование выводов и практических рекомендаций. Доклады о результатах на научно-практических конференциях и публикации результатов в научно-практических изданиях.

Публикации результатов исследования. По теме диссертационного исследования опубликовано 26 работ, в том числе 7 научных статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых изданий Сеченовского Университета (Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук; 10 статей в изданиях, индексируемых в международных базах Web of science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer), 1 иные публикации по результатам исследования, 3 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций, 2 монографии, 3 патента.

Соответствие диссертации паспорту специальности. Диссертационное исследование «Методология фототераностики стенозирующего холангиоцеллюлярного рака» соответствует формуле специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 331 странице, состоит из введения, обзора литературы, характеристики клинических наблюдений и методов исследования, двух глав, посвященных результатам собственных исследований, анализа полученных результатов и заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы, включающего 397 источников, в том числе 49 отечественных и 348 зарубежных. Работа иллюстрирована 23 таблицами и 143 рисунками, 3 формулами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Работа основана на диагностике и лечении 132 больных, из них 32 с опухолями визуально доступным локализаций (кожные покровы, органы головы и шеи и шейка матки), у которых проводили оценку возможности ФД и ФДТ с видеофлуоресцентным контролем модулем УФФ-630/675-0–БИОСПЕК с целью аппроксимирования методики на более сложную локализацию, которой является холангиоцеллюлярный рак. В основное исследование вошли 100 пациентов со стенозирующим нерезектабельным ХЦР проксимальных отделов билиарного тракта. Пациенты разделены на две группы. Основную группу составили (n=50) больные, которым проводили чрескожное желчеотведение с внутрипротоковой фототераностикой, с эндопротезированием

желчных протоков саморасширяющимся нитиноловым стентом, как окончательным вариантом желчеотведения. Группа сравнения (n=50) – это пациенты, которым после чрескожного желчеотведения выполняли стентирование билиарного тракта, без внутрипротоковой фототераностики.

Работа включала предклиническое исследование, которое состояло из этапов *in vitro* (лабораторные оптические среды и модель) и *in vivo* (приматы вида павиан гамадрил).

Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.

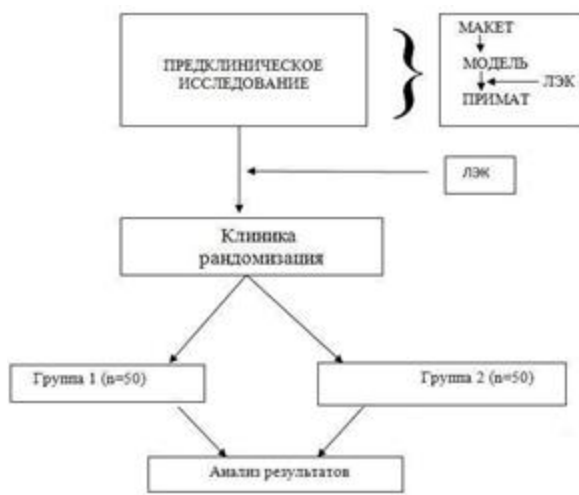


Рисунок 1 – Общий дизайн проспективного двухцентрового рандомизированного контролируемого исследования с предклиникой

В работе использовали инструменты и оборудование для проведения чрескожного чреспеченочного желчеотведения под контролем УЗИ и рентгеноскопии, ФД и ФДТ, которые включали:

- комплект для чрескожного доступа Neff Percutaneous Access Set NPAS-100-RB-NT;
- набор проводников 0.035 inch;
- манипуляционный катетер 5–6 F;
- интродьюсер с клапаном Чек-Фло 8-9 F;
- гибкий эндоскоп диаметром 1.2 и/или 2.8 мм;
- терапевтический лазер с длиной волны возбуждения 660 нм;
- оптический диффузор с цилиндрическим и торцевым облучателем;
- спектроскопическая система LESA-01-Biospec (рисунок2);
- видеофлуоресцентный модуль для эндоскопии и минимально инвазивной хирургии УФФ-630/675-0–БИОСПЕК (Рисунок 3).
- модифицированный Y-образный световод для доставки лазерного излучения и регистрации флуоресценции с ткани пациента (Рисунок 4).



Рисунок 2 – ЛЭСА, спектроскопическая система LESA-01-Biospec

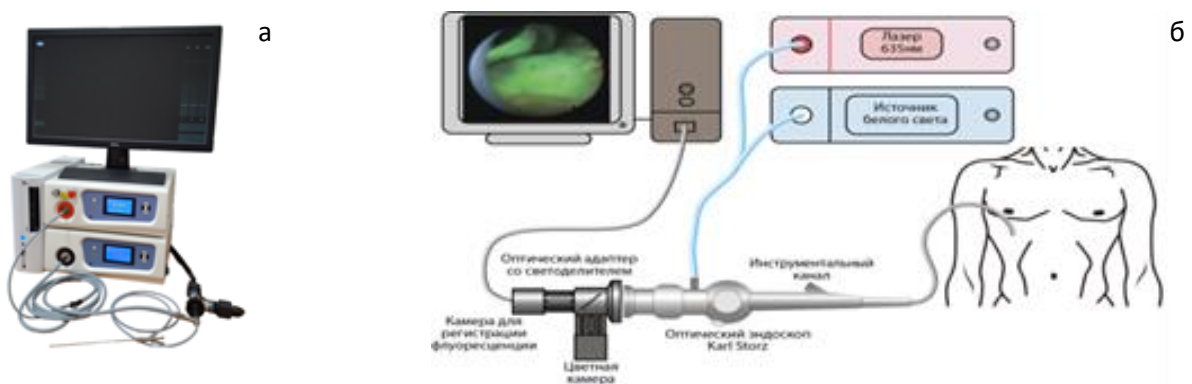


Рисунок 3 – (а) Видеофлуоресцентный модуль для минимально инвазивной хирургии и эндоскопии УФФ-630/675-01, (б) схема и принцип работы

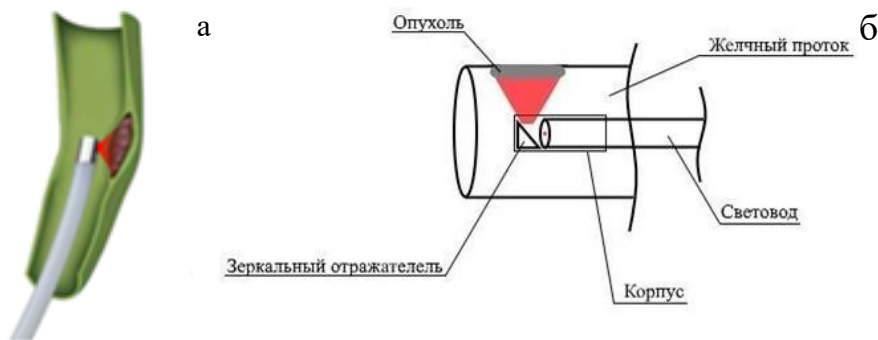


Рисунок 4 – Расположение диагностического волокна при проведении спектрально флуоресцентного анализа внутри желчного протока: а) схема расположения волоконно-оптического зонда в желчном протоке, б) схема модифицированного световода с зеркальным отражателем

Для осуществления фототераностики пациентам применяли ФС-производные хлорина еб (Фотолон, Фоторан, Радахлорин). Данные ФС выбраны, поскольку предоставляют возможность проводить ФД и ФДТ после одного введения препарата.

Статистическая обработка результатов. Для обработки полученных результатов использованы методы непараметрической статистики. Анализ выживаемости проведен с помощью метода Каплан-Мейера. Сравнительный анализ методов диагностики проводился с использованием методов математической статистики. Коэффициент корреляции Пирсона использовался для определения линейной зависимости между спектроскопическим и видеофлуоресцентным методами. Для определения разницы между средними значениями индекса флуоресценции в разные промежутки времени использовали t-критерий Стьюдента. С помощью методов описательной статистики были получены значения медианы, нижнего и верхнего квартиля для исходных групп данных. Критерий Вилкоксона использовался для анализа различий для попарно связанных переменных. Достоверность полученных результатов считалась значимой при $p \leq 0,05$ (не менее 95% точности).

Используемые программные средства:

1. Пакет прикладных программ Statistica для статистической обработки данных;
2. Программа UNO MOMENTO для обработки спектров;
3. Программное обеспечение для анализа данных и построения графиков Origin.

ПРЕДКЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Для определения метрологических характеристик применяемого для ФД и ФДТ оборудования проведены лабораторные исследования на оптических средах, содержащих раствор 1,8% жировой эмульсии (Интралипид®) и определенную концентрацию ФС – хлорина Е6 (Се6) – 0,1 до 1 мг/кг. Данные биологические среды имели спектроскопические свойства близкие к эпителиальным тканям. Данные модели исследованы при помощи видеофлуоресцентного модуля УФФ-630/675-01 (ООО БИОСПЕК, Москва, Россия), что позволило получить изображение в черно-белом и цветном режимах (Рисунок 5 а, б), а также определить индекс флуоресценции в исследуемом образце. При облучении оптических сред лазерным светом с длиной волны 635 нм, фиксировали индекс флуоресценции, значение которого увеличивалось при увеличении концентрации ФС (Рисунок 5б).

Полученные параметры индекса флуоресценции (Рисунок 5б) для определенной концентрации ФС в среде в дальнейшем использовали для калибровки видеофлуоресцентного модуля перед работой, а также для оценки степени накопления ФС в патологических тканях до и после ФДТ.

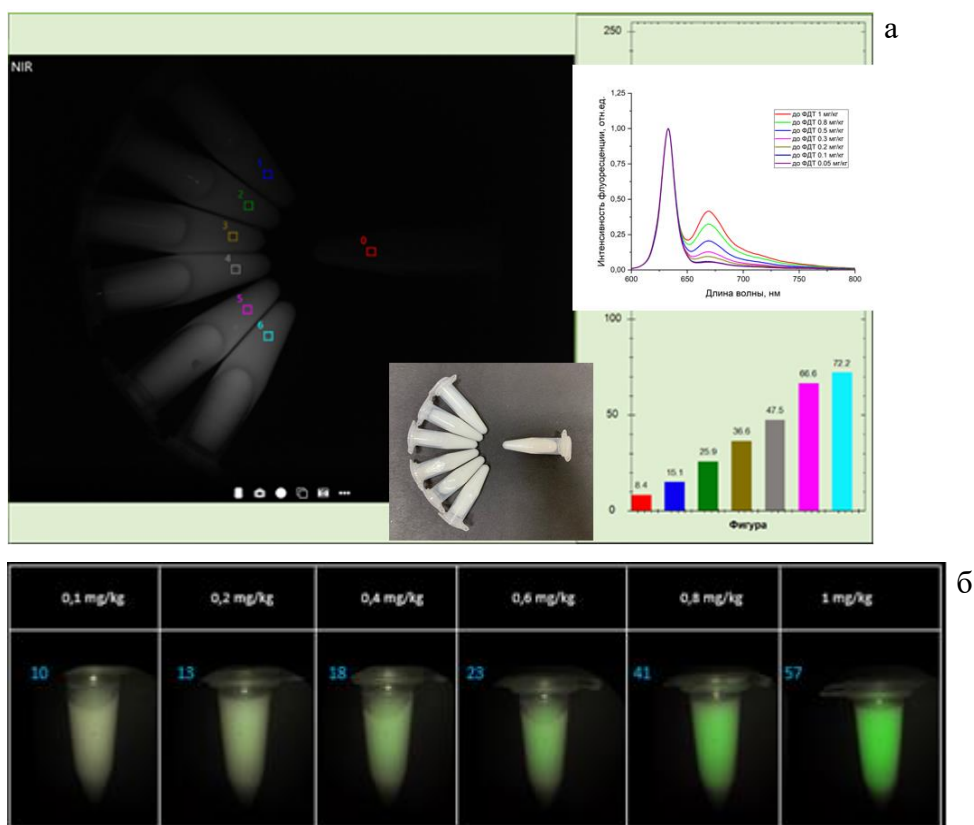


Рисунок 5 – (а) Цветное изображение модельных образцов биологической ткани (сред) (1,8 % Интралипида) с различными концентрациями Себ (0,1-1 мг/кг) и лазерным спектральным анализом; б) Изображение модельных образцов биологической ткани (сред) (1,8 % Интралипида) с различными концентрациями Себ (0,1-1 мг/кг) в режиме флуоресцентного изображения, и оценка индекса флуоресценции в каждом образце (выделено цифрой синего цвета)

Интраоперационный контроль терапии и дозиметрии при проведении ФДТ возможны путем мониторинга фотобличинга ФС. Это можно реализовать, контролируя интенсивность флуоресцентного сигнала, зарегистрированного с исследуемой тканью с ФС. Так как фотодинамический эффект достигается за счет передачи энергии с ФС на кислород, после его перевода в синглетную цитотоксическую форму, интраоперационный мониторинг фотобличинга ФС может давать количественную оценку продукции синглетного кислорода и, тем самым, позволяет контролировать процесс проводимой терапии.

Для определения оптимальной энергетической дозы для достижения фотобличинга более 50%, оптические среды облучали источником лазерного излучения с длиной волны 660 нм с плотностью мощности 700 мВт/см². Фотобличинг Себ оценивался при дозах облучения от 0 до 250 Дж/см², соответствующим дозам облучения злокачественных новообразований, применяемым в клинической практике. В рамках проводимого *in vitro* эксперимента определено, что для выгорания 60% Себ в образцах необходимы следующие дозы облучения: для концентрации 1 мг/кг фотобличинг 60% достигнут при дозе облучения в 75 Дж/см², для

концентраций Себ 0,8 и 0,5 мг/кг доза облучения составила 50 Дж/см², для концентраций Себ 0,3; 0,2; 0,1; 0,005 мг/кг – 25 Дж/см². Установлено, чем выше концентрация ФС в условной ткани, тем больше должна быть плотность мощности энергии для получения его выгорания.

Таким образом, была отработана методика оценки эффективности фотодинамического воздействия на моделях биологической ткани с ФС хлоринового ряда путем оценки фотобличинга препарата в зависимости от выбранной энергетической дозы. Данный результат позволил в дальнейшем контролировать процесс ФДТ, что было далее использовано в клинической практике при опухолевом поражении визуально доступных и удобных для изучения локализаций, для унификации методики.

Необходимо отметить, что ХЦР относят к сложно доступным локализациям, соответственно методология проведения внутрипротоковой фототераностики ХЦР и оценка возможности ее применения должны базироваться на минимально инвазивном чрескожном чреспеченочном доступе, который возможен только при развитии желчной гипертензии вследствие билиарного стеноза. В связи с этим проведено *in vitro* исследование для апробирования и оптимизации методологии ФД и ФДТ ХЦР на лабораторной модели гепатобилиарного комплекса дикого кабана (лат. *Sus scrofa*) (Рисунок 6).

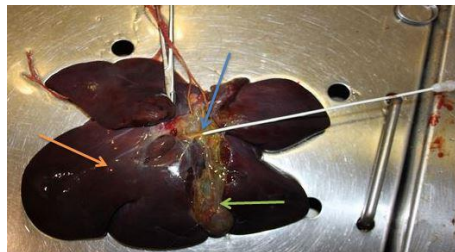


Рисунок 6 – Гепатобилиарный комплекс дикого кабана в эксперименте. Стрелки: желтая – печень; зеленая – желчный пузырь; синяя – интродьюсер, установленный через пузырный в общий печеночный проток

Для определения общего (результатирующего) флуоресцентного сигнала, оценивали эндогенную и экзогенную флуоресценцию. В случае, когда интенсивность экзогенной флуоресценции много больше интенсивности эндогенной флуоресценции, вкладом эндогенных флуорофоров в результирующий сигнал можно пренебречь. Однако когда сигнал экзогенной флуоресценции сравним по интенсивности с эндогенным, необходимо учитывать вклад последнего, что требует использования специального программного обеспечения и высокоточного оборудования. Для исследования параметров эндогенных флуорофоров была определена эндогенная флуоресценция различных сегментов лабораторной модели гепатобилиарного комплекса (желчных протоков, желчного пузыря,

паренхимы печени) с использованием источников лазерного излучения в красном и ближнем инфракрасном (БИК) диапазонах.

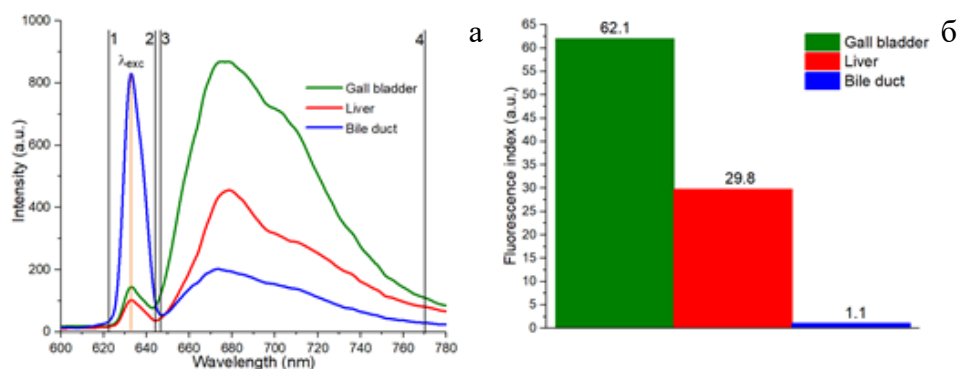


Рисунок 7 – Результаты спектрально-флуоресцентной диагностики исследуемых областей: (а) Спектры собственной флуоресценции эндогенных порфиринов различных сегментов гепатобилиарной системы кабана: желчного пузыря, поверхности печени и желчного протока, ненормированные на лазерную линию. (б). Индексы флуоресценции исследуемых тканей отмечены для каждого участка соответственно

При анализе рассеянного назад лазерного излучения (РНЛИ) была получена существенная разница в интенсивности в зависимости от сегмента гепатобилиарной системы кабана (желчный пузырь, поверхность печени или желчный проток) (Рисунок 7). РНЛИ, характеризующее плотность и поглощение ткани, используется для оценки концентрации ФС и сопоставления концентраций в различных тканях.

Установлена наибольшая интенсивность эндогенной флуоресценции в тканях желчного пузыря и паренхимы печени (индекс флуоресценции – 62,1 отн.ед.) и наименьшая интенсивность – в стенке желчного протока (индекс флуоресценции – 1,1 отн.ед.). В связи с большими различиями уровней эндогенной флуоресценции, в зависимости от исследуемой ткани, при проведении оценки накопления ФС в патологической ткани необходимо проводить калибровку флуоресцентного сигнала относительно сигнала, регистрируемого с несенсибилизированных здоровых тканей той же локализации, что и опухоль. Соответственно, истинная флуоресценция ФС будет являться разностью регистрируемого сигнала с области патологии и сигнала с условно здоровой ткани той же локализации. Таким образом, данная методология проведения ФД позволяет повысить точность количественной оценки накопленной концентрации ФС в патологических тканях.

При видеодиагностике, с использованием видеофлуоресцентного модуля и гибкого эндоскопа 2.8 мм, установленного в просвет билиарного тракта через интродьюсер 9 F, оценка эндогенной флуоресценции тканей производилась по индексу флуоресценции (рисунок 8). Количественная оценка интенсивности флуоресценции по индексам флуоресценции эндогенных

порфиринов стенки желчного пузыря, паренхимы печени и стенки внутренней поверхности желчного протока составила 396, 342 и 161 относительных единиц (отн.ед.), соответственно, при норме в 10 отн.ед. Нормирование проводилось на паренхиме печени (поперечном срезе). Выбор данной области был обусловлен низкой интенсивностью РНЛИ ткани печени и присутствием в данной области большого количества дополнительных флуорохромов.

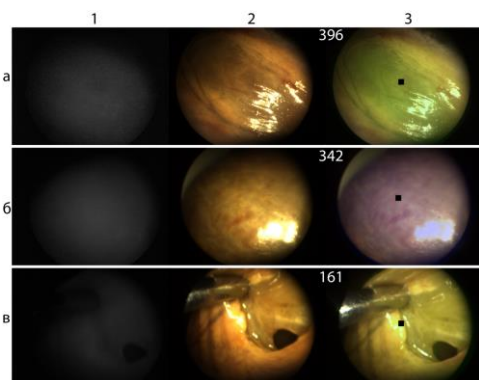


Рисунок 8 – Результаты ВФД исследуемых областей: (а) стенка желчного пузыря; (б) изображения поверхности печени (в) стенка внутренней поверхности желчного протока. Режимы: (1) флуоресцентный; (2) цветной; (3) совмещенный (в верхнем левом углу изображения отображается индекс флуоресценции)

Для оценки глубины воздействия лазерного излучения на биологическую ткань оценено распространение лазерного излучения в тканях по регистрации рассеянного сигнала и вклада эндогенной флуоресценции. Было введено понятие глубины зондирования (probing depth) лазерного излучения. Проведено измерение глубины зондирования лазерного излучения ($\lambda = 660$ нм) во внепеченочном и внутripеченочном протоках гепатобилиарного комплекса кабана, с установкой оптического диффузора в просвете дренажа и вне его, с мощностью облучения в 5 и 300 мВт. Максимальная глубина зондирования лазерного излучения экстрапаренхиматозной части желчных протоков в просвете холангиостомы и вне дренажа при мощности 5 мВт составила 2,8 и 3 мм, при мощности 300 мВт — 9 мм и 11 мм, соответственно. Максимальная глубина зондирования лазерного излучения во внутripеченочном протоке в просвете дренажа и вне дренажа при мощности 5 мВт составила 2,5 мм и 3,5 мм, при мощности 300 мВт — 7,5 и 9,5 мм соответственно (Рисунок 9).

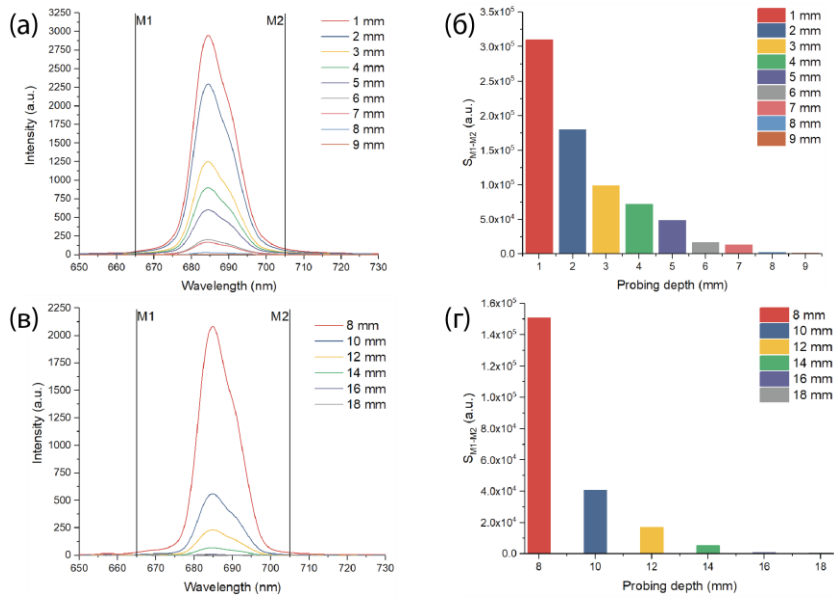


Рисунок 9 – Результаты спектрально-флуоресцентной диагностики глубины зондирования: (а), (в) спектры флуоресценции эндогенных порфиринов при расположении оптического волокна вне дренажа во внепеченочном протоке при мощности лазерного излучения в 5 и 300 мВт, соответственно; (б), (г) зависимости площадей под спектральными кривыми флуоресценции от глубины зондирования в пределах установленных маркеров М1–М2 при мощности лазерного излучения в 5 и 300 мВт соответственно

Основываясь на полученных результатах, можем заключить, что свободное, вне просвета дренажа, расположение оптического диффузора в желчном протоке позволяет увеличить глубину распространения лазерного излучения на 0,2-1 мм при мощности в 5 мВт и на 2 мм при мощности в 300 мВт, что является значительным показателем для достижения терапевтического эффекта.

В рамках следующего этапа исследования изучены возможности и методологические аспекты фототераностики на 13 приматах вида Павиан Гамадрил (лат. *Papio hamadryas*) в возрасте от 10 до 22 лет. Исследование было разрешено локальным биоэтическим комитетом НИИ «Медицинской Приматологии» г. Сочи (протокол № 67А от 29.03.2021). В эксперименте участвовали взрослые особи, имеющие заболевания, не позволявшие им находиться в общих вольерах, и подверженные медицинской эвтаназии. Эксперимент на 11 приматах проводился *statim post mortem* и на двух – интраоперационно. А – (n=5) группа исследования оптических свойств тканей без ФС; В – (n=6) группа исследования глубины зондирования лазерного излучения с использованием ФС-производных хлорина еб; С– (n=2) интраоперационное исследование с проведением эндобилиарной ФД и ФДТ с ФС хлорин еб, с оценкой безопасности терапии.

Все исследования в группах А и В проводились *statim post mortem*, положение на спине (Рисунок 10а), после обработки передней грудной и брюшной стенки проводили лапаротомию, мобилизацию печени.

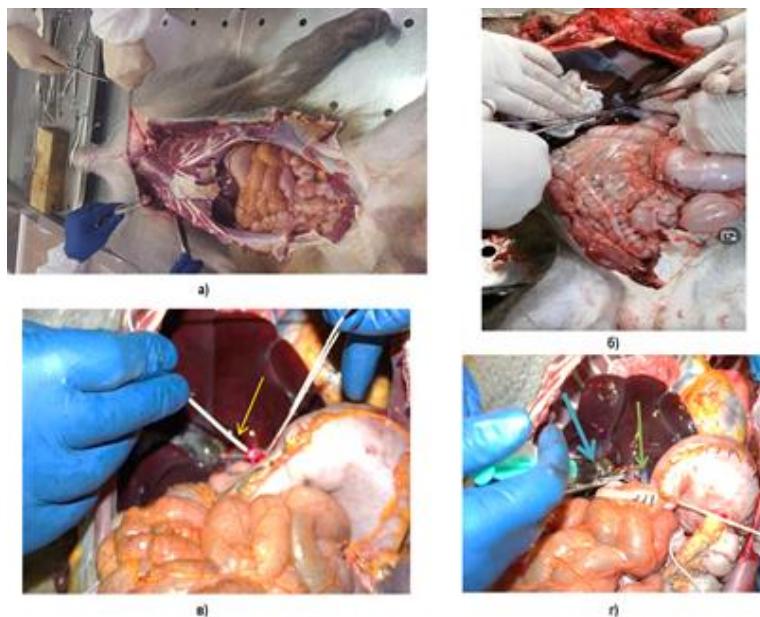


Рисунок 10 – Этапы исследования: а) Положение примата во время эксперимента. Вскрытие брюшной полости; б) Мобилизация ворот печени (стрелкой указана печеночно-дуоденальная связка); в) ЛС с оценкой эндогенных флуорофоров желчного протока. Стрелкой указано диагностическое волокно; г) Введение ФС в воротную вену. Голубая стрелка – шприц с разведенным ФС Себ; зеленая стрелка – воротная вена

Мобилизовывали печеночно-дуоденальную связку и общий желчный проток (рисунок 10б). Проводили спектральную оценку эндогенных флуорофоров (Рисунок 10в), после чего вводили ФС Себ в дозе 1 мг/кг в воротную вену (Рисунок 10г). После введения оценивали пик накопления ФС в паренхиме печени, внутри- и внепеченочном желчном протоке при помощи лазерной спектроскопии с временными интервалами 0, 10, 20, 30, 40, 50 и 60 минут.

На Рисунке 11 представлено распределение индексов флуоресценции тканей гепатобилиарной системы павиана, полученных в ходе проведения спектрально-флуоресцентной диагностики, после внутривенного введения Себ (торговая марка «Фотолон») в концентрации 2 мг/кг.

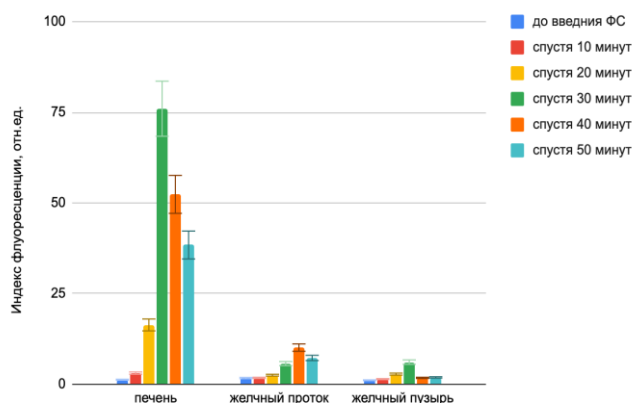


Рисунок 11 – Распределение индексов флуоресценции тканей печени, желчного протока и желчного пузыря

В тканях печени максимальное значение индекса флуоресценции было зарегистрировано спустя 30 минут после внутривенного введения Себ, как и в тканях желчного пузыря. При этом в тканях желчного протока максимальное значение индекса флуоресценции наблюдалось спустя 40 минут после введения Себ. В проведенном исследовании оценено время накопления ФС в тканях для оптимального подбора времени начала ФДТ при интраоперационном введении ФС в воротную вену для достижения наиболее эффективного результата.

В процессе исследования определялось максимальное значение интенсивности флуоресценции ФС в гепатобилиарной зоне для оптимизации фотодинамической дозы. С этой целью, после мобилизации общего желчного протока, проводили холедохотомию. В просвет желчных протоков устанавливали интродьюсер 5F. Затем проводили измерение индексов флуоресценции, рассчитанных как отношение интегральной интенсивности флуоресценции в диапазоне 720–780 нм к интегральной интенсивности РНЛИ в диапазоне 650–670 нм, в разных временных точках в тканях печени, желчного протока и желчного пузыря (Рисунок 12).

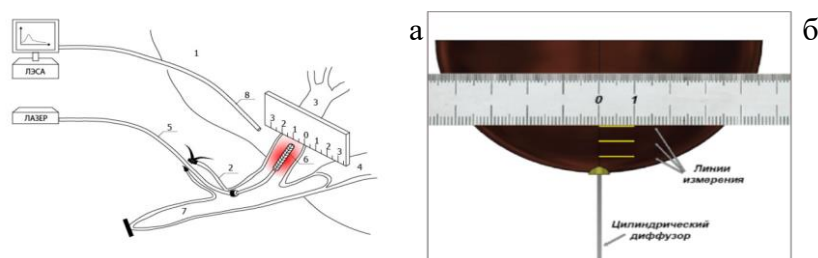


Рисунок 12 – Схема и модель проведения измерений глубины распространения лазерного излучения в желчных протоках и окружающих тканях: а) схема эксперимента: 1 – печень; 2 – культя пузырного протока; 3 – правый долевого проток; 4 – левый долевого проток; 5 – интродьюсер; б) оптический диффузор с цилиндрическим рассеивателем на дистальном конце; 7 – общий желчный проток; б) модель проведения эксперимента: в желчный проток вводился цилиндрический диффузор с длиной излучателя 20 мм и диаметром 0,8 мм

На определенной толщине к поверхности печени прикладывалась стерильная линейка перпендикулярно ходу протока, и с поверхности печени регистрировался сигнал лазерного излучения. Ниже представлены результаты оценки глубины зондирования лазерного излучения $\lambda = 660$ нм путем регистрации РНЛИ при мощности лазерного излучения 300 мВт. В дальнейшей оценке площади под спектральной кривой рассеянной лазерной линии в диапазоне 650–670 нм максимальная глубина распространения лазерного излучения считалась достигнутой, когда не наблюдалось изменений значений площади под спектральной кривой. На Рисунке 13 представлены распределения интенсивности рассеянного лазерного излучения 660 нм в тканях печени, содержащих Себ, полученные на различных расстояниях, при расположении оптического волокна с цилиндрическим диффузором в просвете дренажа и вне его во внепеченочном и внутripеченочном желчном протоке, соответственно.

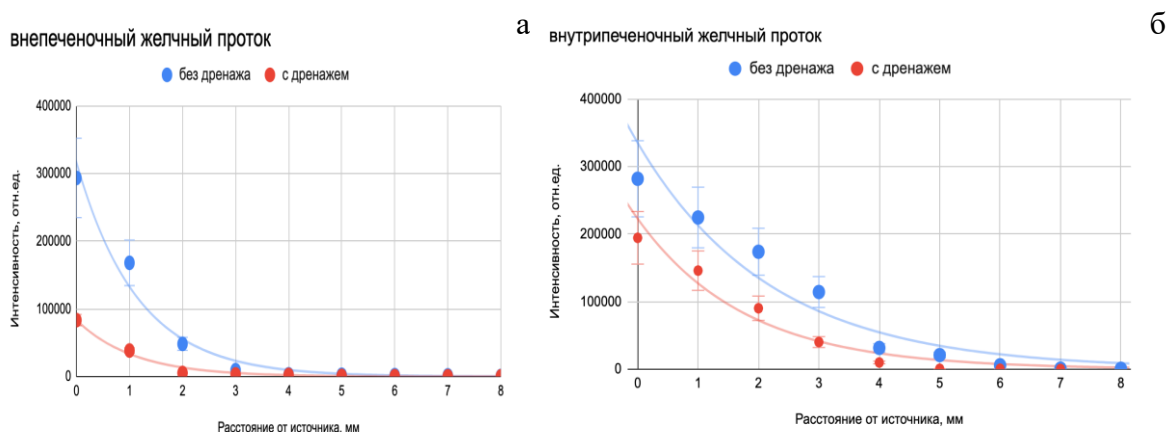


Рисунок 13 – Распределение рассеянного лазерного излучения 660 нм в тканях печени, содержащих Себ, при расположении оптического волокна **а)** во внепеченочном протоке. **б)** во внутripеченочном протоке

Максимальная глубина зондирования лазерного излучения 660 нм в сенсibilизированных тканях печени при расположении оптического диффузора во внепеченочном и внутripеченочном протоке без дренажа и с дренажем составила 8 и 7 мм соответственно. Также следует отметить, что применение дренажа способствовало уменьшению интенсивности регистрируемого сигнала.

Аналогичным образом изучена глубина распространения лазерного излучения в несенсibilизированных тканях за счет эндогенных флуорофоров. Получена глубина зондирования лазерного света при расположении оптического диффузора во внепеченочном и внутripеченочном протоке без дренажа и с дренажем – 13 и 11 мм, соответственно. В данном случае наблюдалось увеличение глубины зондирования вследствие отсутствия вклада поглощения Себ. Также следует отметить, что применение дренажа способствовало уменьшению интенсивности регистрируемого сигнала.

Таким образом, была определена глубина проникновения лазерного излучения, что необходимо для дальнейшего применения метода в интраоперационных условиях для расчета глубины воздействия ФДТ.

Для изучения возможных доз лазерного облучения паренхимы печени и желчных протоков интраоперационно, под интубационным наркозом, проведено ФДТ с источником лазерного излучения с плотностью мощности 805 мВт/см^2 и длиной волны $665 \pm 3 \text{ нм}$. Обоим приматам проводили лазерное облучение паренхимы в области ворот печени с суммарной световой дозой 50, 150 и 300 Дж/см^2 , с использованием оптического волокна с торцевым облучателем на дистальном конце (Рисунок 14).



Рисунок 14 – Полипозиционная ФДТ паренхимы печени с суммарной световой дозой: а) 50 Дж/см^2 ; б) 150 Дж/см^2 ; в) 300 Дж/см^2 . Стрелками указано оптическое волокно с торцевым облучателем на дистальном конце

Облучение внутри- и внепеченочного протоков проводили с суммарной световой дозой 150 Дж/см^2 с применением оптического диффузора с цилиндрическим облучателем на дистальном конце длиной 20 мм (Рисунок 15а). Данные по фотобликингу ФС препарата представлены на Рисунке 15б.

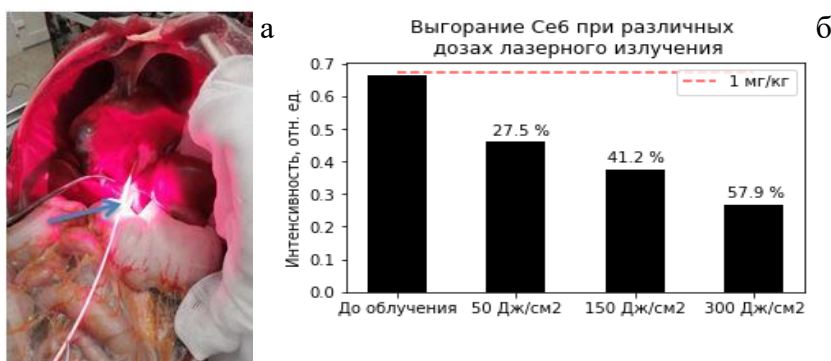


Рисунок 15 – а) Внутрипротоковое фотодинамическое воздействие. Оптический диффузор (указан стрелкой) установлен в просвете общего печеночного протока. Суммарная световая доза 150 Дж/см^2 ; б) Изменение интенсивности флуоресценции при облучении трех участков печени различными дозами лазерного излучения с длиной волны 660 нм. В процентном соотношении показана степень выгорания препарата, относительно интенсивности флуоресценции до облучения

Через три дня после операции при аутопсии производили забор тканей печени и желчных протоков для морфологического исследования.

У обоих приматов гистологических признаков некроза в стенках желчных протоков выявлено не было. Однако были выявлены дистрофические изменения эпителия в области нахождения (непосредственного контакта) оптического диффузора для ФДТ (Рисунок 16).

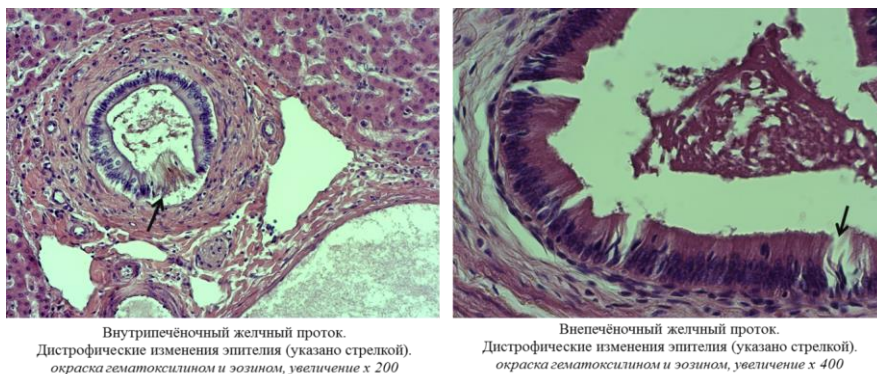


Рисунок 16 – Желчные протоки печени. Дистрофические изменения эпителия

Таким образом, получено, что у всех животных не было выявлено патологических изменений (на макро- и микроскопическом уровнях), обусловленных токсичностью, местно-раздражающим действием, иммунотоксичностью, иммуногенностью ФС, в исследуемых внутренних органах и тканях. Все исследуемые органы и ткани сохраняли типичную анатомическую и гистологическую структуру. В образцах были обнаружены минимальные изменения после ФДТ при дозе 75 Дж/см², при дозе от 150 Дж/см² – более выраженные, но не приводящие к деструкции. Рекомендуемой эффективной и безопасной дозой для ФДТ желчных протоков при ХЦР является плотность энергии для одного сеанса в 150–300 Дж/см².

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Использование методов лазерной спектроскопии и ВФД до и после ФДТ при опухолях доступных локализаций (результат внедрения и клинической апробации методики)

Данное исследование было направлено для клинической апробации и унификации методики ФД и ФДТ с видеофлуоресцентным мониторингом видеосистемой УФФ-630/675-0–БИОСПЕК на опухолях визуально доступных локализаций (органы головы и шеи, шейка матки, кожные покровы). У всех пациенток с заболеванием шейки матки (n=10), включенных в исследование, были получены изображения патологической ткани до и после ФДТ в трех режимах: черно-белом (флуоресцентном), цветном и совмещенном (Рисунок 17).

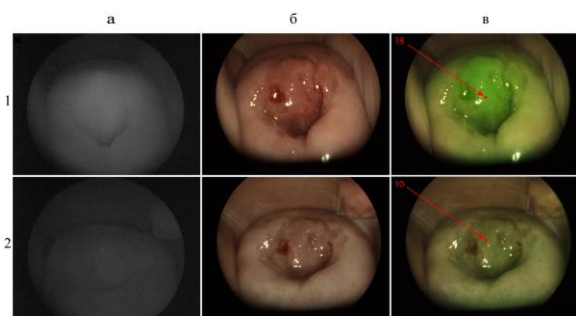


Рисунок 17 – Изображения слизистой шейки матки пациента с CIN III, осложненной лейкоплакией: (1) до ФДТ; (2) после ФДТ; (а) черно-белый режим; (б) цветной режим; (в) совмещенный режим (в верхнем левом углу изображения отображается индекс контрастности в отн.ед.)

Концентрацию ФС определяли при помощи спектрально-флуоресцентной диагностики до и после ФДТ. На рисунке 18 представлены диаграмма и график спектров накопления ФС в неизменной шейке матки и участков преинвазивного рака.

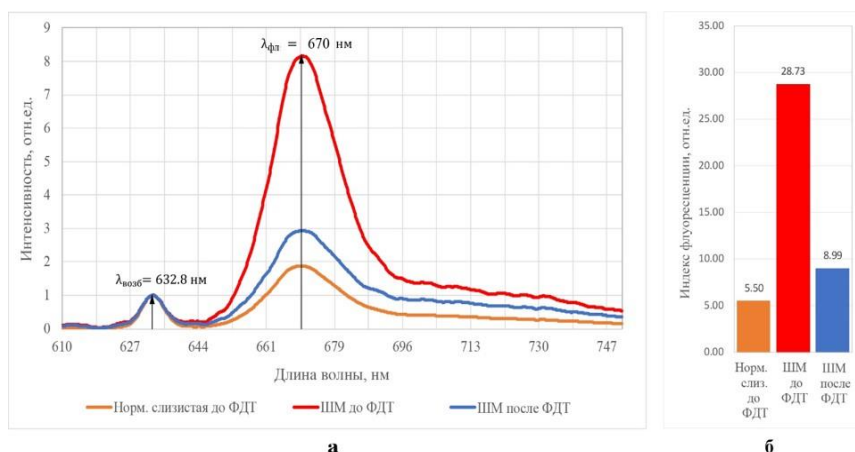


Рисунок 18 – Результаты спектральной диагностики пациента с CIS: а) спектры флуоресценции нормальной и патологической слизистой шейки матки до и после ФДТ. Использовался лазер с длиной волны 632,8 нм; б) индексы флуоресценции

После проведенной ФД, подтверждения накопления ФС в патологической ткани проводили ФДТ. Успешное лечение и полная регрессия патологически измененных тканей у всех больных подтверждены морфологическим исследованием материалов биопсии шейки матки, взятых у пациентов через 3 месяца после ФДТ с применением ФС хлоринового ряда. У 9 из 10 пациентов не наблюдались ранее выявленные типы ВПЧ и признаки CIN. У одной больной отмечена регрессия CIN III в CIN I и потребовалась повторная процедура ФДТ, в результате которой не наблюдалось признаков ВПЧ и CIN (исследование проведено совместно с врачами-гинекологами Гилядовой А.В. и Ищенко А.А.). При злокачественном поражении кожных покровов также оценивали распределение ФС методами ВФД (Рисунок 19) и лазерной спектроскопии до и после ФДТ с фиксацией индекса флуоресценции исследуемых тканей.

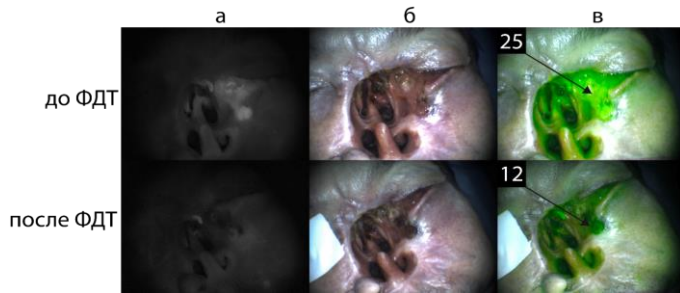


Рисунок 19 – Изображения кожи пациента с базально-клеточным раком (рецидив после хирургического лечения), полученные при проведении видеофлуоресцентной визуализации, до и после ФДТ: режимы (а) цветной; (б) черно-белый; (с) совмещенный (в верхнем левом углу изображения отображается индекс контрастности в отн.ед.)

У всех пациентов со злокачественными новообразованиями кожных покровов отмечалась регрессия опухоли после первого курса ФДТ. После второго курса ФДТ, при контрольном морфологическом исследовании лечебный патоморфоз (по Е.Ф. Лушникову) IV степени отмечен у 16 пациентов. У двоих патоморфоз оценен в пределах III степени, но с удалением в пределах неизмененных тканей. Все больные находятся на динамическом наблюдении. Аналогичным образом проводили фототеранестику пациентам со злокачественными опухолями органов головы и шеи (n=4). После проведенной ФД (Рисунок 20) выполняли ФДТ с контролем фотобличинга ФС.

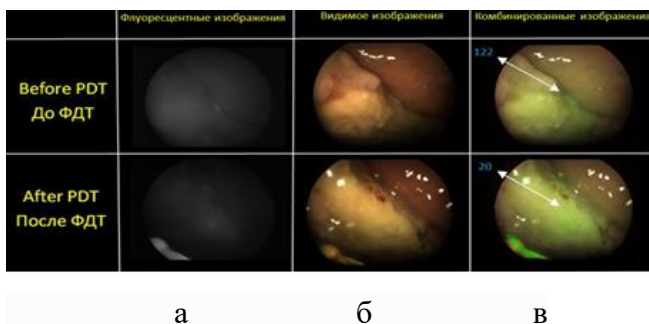


Рисунок 20 – ВФД рака корня языка до и после ФДТ: а) черно-белое изображение; б) эндоскопическое исследование в обычном режиме; в) флуоресцентное изображение с оценкой индекса (стрелками указан индекс флуоресценции в области патологии)

После проведенной ФДТ при контрольной ВФД отмечался фотобличинг на уровне 84%, снижение индекса флуоресценции с 122 до 20 отн.ед. в результате проведенного облучения. Всем больным раком органов головы и шеи фототеранестика проводилась в неoadьювантном режиме, регрессия опухоли позволила провести органосохраняющие операции, а при гистологическом исследовании получен патоморфоз от II до IV степени по Е.Ф. Лушникову.

Клиническая апробация продемонстрировала возможность использования одного и того же лазерного источника как для фотодиагностики, так и для ФДТ. Это выполнено впервые в клинической практике, что позволило в режиме реального времени оценивать индекс флуоресценции и контролировать фотобличинг ФС в облучаемой области.

Отработанная при доступных новообразованиях методика фототераностики с использованием видеофлуоресцентного модуля, лазерного спектроанализатора позволила перейти к использованию на более труднодоступных локализациях, к которым относится холангиоцеллюлярный рак, лечению которого посвящена данная работа.

Фототераностика стенозирующего холангиоцеллюлярного рака

Для оценки ФД и ФДТ при лечении ХЦР было проведено проспективное рандомизированное клиническое исследование. Использование единой методологии и подготовка кадрового состава позволило провести исследование в двух центрах. В основу его положен анализ клинических наблюдений за 100 больными с механической желтухой, обусловленной опухолевым поражением проксимальных желчных протоков в период с 2011 по 2021 год. Все больные основной группы (n=50) находились на лечении в УКБ № 1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет)». Пациентам в качестве окончательного желчеотведения проводили установку нитинолового саморасширяющегося стента с локальной ФД и ФДТ. Группа сравнения состояла из пациентов ГБУ Республики Дагестан «Республиканская клиническая больница имени А.В. Вишневского» (главный врач д.м.н., профессор Г.Х. Мусаев) (n=50) со стенозирующим ХЦР, которым в качестве окончательного желчеотделения применяли внутрипротоковое эндопротезирование без локальной ФД и ФДТ. Группы были сопоставимы по полу, возрасту и тяжести состояния. Средний возраст в основной группе составил 64.5 [95% ДИ: 60.9–68.1], в группе сравнения – 65.1 [95% ДИ: 61.3–68.8]. Отмечалось небольшое преобладание в анализируемых группах женщин – 53 больных, мужчин – 47. Диагноз ХЦР (n=100) был верифицирован посредством внутрипротоковой биопсии после налаживания желчеотведения у 79 пациентов (79%). У 21% больных из обеих групп не удалось взять материал для морфологического исследования, и/или он был неинформативен из-за технических сложностей забора биоптата из желчных протоков.

Всем пациентам, по решению онкологического консилиума, радикальное хирургическое лечение не проводили по причине распространенности опухолевого процесса в области ворот печени, с поражением желчных протоков обеих долей, лимфатических узлов, паренхимы печени, а также функционального состояния больных с тяжелыми сопутствующими заболеваниями и пожилого возраста.

Состояние пациентов при поступлении оценивали по шкале ECOG и индекса Карновски. Проводили первичные анализы крови (общий клинический и биохимический), а также инструментальные методы диагностики: УЗИ и МСКТ с внутривенным контрастированием. У

всех больных механическая желтуха была манифестным синдромом, что и послужило причиной обращения в стационар.



Рисунок 21 – Диаграмма распределения класса механической желтухи опухолевого генеза в группах исследования

Для оценки этой тяжести МЖ мы использовали классификацию, предложенную в 2012 году Э.И. Гальпериним, в которой выделяют три группы больных – в зависимости от уровня общего билирубина, общего белка сыворотки крови, наличия осложнений механической желтухи и ее причины. В нашем исследовании преобладали пациенты с тяжелой механической желтухой, класс С – в основной группе 70% и группе сравнения 76% (Рисунок 21). Таким образом, в наших группах существенного различия между общим состоянием больных не получено.

Для оценки резектабельности опухоли проводили УЗИ и МСКТ с внутривенным контрастированием. МРТ с МР-холангиографией проводили в тех случаях, когда предполагалась возможность радикального хирургического лечения. Ультразвуковое исследование проводили с целью выявить патологические изменения гепатобилиарной зоны для определения дальнейшей тактики обследования и лечения. У всех больных (100%) выявлены признаки внутрипеченочной желчной гипертензии, что свидетельствовало о наличии билиарного блока на уровне ворот печени или дистальнее расширенных протоков. По результатам МСКТ у 100 пациентов выявлен билиарный стеноз на уровне проксимальных отделов (Таблица 1).

Таблица 1 – Оценка билиарного блока при МСКТ по классификации Bismuth – Corlette

Bismuth–Corlette	Пациенты (n=100)
I	10
II	11
IIIA	18
IIIB	21
IV	40

По результатам исследования, у всех больных в зоне поражения отмечались сужение и деформация просвета протока, расширение желчных протоков проксимальнее стеноза. Опухоль максимально накапливала контрастный препарат в отсроченную фазу.

У всех больных выявлено поражение лимфатических узлов ворот печени и печеночно-дуоденальной связки; они были увеличены в размерах, неоднородной структуры, умеренно накапливали контрастное вещество. У 67% больных отмечалось поражение забрюшинных лимфатических узлов. Признаки сосудистой инвазии в ветви воротной вены и/или печеночной артерии отмечены у 72 (72%) больных: у 34 в основной группы и 38 в группе сравнения.

Тип поражения желчных протоков при интраоперационной холангиографии оценивали по классификации Bismuth–Corlette: изолированное поражение общего печеночного желчного протока (I тип); поражение конfluence долевых протоков (II тип); поражение общего печеночного и правого долевого желчных протоков (IIIa); поражение общего печеночного и левого долевого желчных протоков (IIIb); поражение общего печеночного, правого и левого долевого желчных протоков (IV тип).

Целесообразно выделить еще один вариант – тотальное поражение ворот печени с разобщением сегментарных желчных протоков. В этом случае проведение лечебных мероприятий, направленных на устранение желчной гипертензии, считали бесперспективным и сопряженным с риском возникновения летального исхода, поскольку в случае обструкции более 3 сегментарных протоков и общего печеночного протока наладить адекватное желчеотделение не представляется возможным.

В рамках исследования основной группы в клинике было выполнено 38 чрескожных наружно-внутренних дренирований желчных путей и 12 чрескожных наружных холангиостомии. Всем больным выполнена операция чрескожного билиарного эндопротезирования как окончательный вариант желчеотведения. В группе сравнения было проведено 41 чрескожное наружно-внутреннее дренирование желчных путей. 9 пациентам проведена чрескожная наружная холангиостомия, после этого их выписали. При динамическом наблюдении после стабилизации состояния вследствие уменьшения отека и плотности стриктуры отмечена реканализация, что при повторной госпитализации позволило провести наружно-внутреннее желчеотведение. Также окончательным вариантом желчеотведения было чрескожное билиарное эндопротезирование. 10 больных этой группы были заменены по ходу исследования, так как окончательным вариантом лечения была наружная холангиостомия вследствие невозможности проведения наружно-внутреннего желчеотведения. В отличие от группы сравнения, в основной всем пациентам с первоначальным наружным желчеотведением успешно проведена фототераностика для реканализации стриктуры, которая включала внутрипротоковую ФД и ФДТ.

Внутрипротоковая ФД проводилась в два подхода с использованием лазерной спектроскопии (ЛС) (ЛЭСА-01-БИОСПЕК, БИОСПЕК, Москва, Россия) и видеофлуоресцентного модуля (УФФ-630/675-0 – БИОСПЕК, Москва, Россия). С помощью ЛС оценивалась концентрация ФС в исследуемом участке желчного протока, а при помощи ВФД регистрировали флуоресцентное изображение опухоли с оценкой индекса флуоресценции. ЛС применяется для определения концентрации ФС при злокачественном поражении различных органов. Внутрипротоковая ВФД с использованием модуля УФФ-630/675-0 была впервые применен в Российской Федерации в нашей клинике.

Была проведена корреляция между двумя методами внутрипротоковой ФД до и после ФДТ. 14 пациентам основной группы параллельно проведены ЛС и ВФД. Были получены изображения участков желчных протоков до и после ФДТ в цветном, флуоресцентном и дополненном режимах при помощи видеофлуоресцентной системы для эндоскопии УФФ-630/675-01 и гибкого оптического эндоскопа диаметром 1.2 и 2.8 мм.

В рамках работы оценена безопасность использования ФС по характеру и частоте побочных эффектов, местных реакций и аллергических проявлений. Все препараты продемонстрировали хорошую переносимость. Были оценены временные параметры, которые необходимо соблюдать для максимального накопления ФС в области стриктуры желчных протоков. Данные исследования всех 14 пациентов проанализированы при помощи статистических методов. Были получены значения медианы, нижнего и верхнего квартилей. Параметры сняты через 1 и 2 часа после введения ФС до и после ФДТ для оценки концентрации и фотобличинга (Рисунок 22).

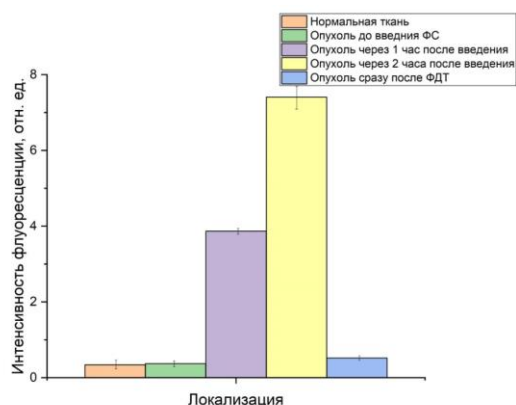


Рисунок 22 – Интенсивности флуоресценции нормальной ткани и области ХЦР в разные промежутки времени

Полученный результат сравнения уровня флуоресценции опухоли через 2 часа после введения ФС с уровнем флуоресценции в опухоли через 1 час после введения ФС свидетельствует об увеличении накопления ФС в ткани опухоли со значения 0,2 [0,19;0,29] до 7,83 [7,72;8,57] ($p=0,001$). Полученные нами результаты сравнения уровней флуоресценции

опухолевой ткани до введения ФС и 2 часа после внутривенного введения ФС свидетельствуют об увеличении накопления ФС со временем, а также о необходимости экспозиции в течении 120 минут после введения ФС пациенту с ХЦР.

Контактную ФД проводили при помощи спектроскопического устройства ЛЭСА-01-«БИОСПЕК» и Y-образного оптического волокна с боковым облучателем, через установленный в желчный проток интродьюсер 9F с диаметром 3 мм. Длина волны лазерного возбуждения составляла 660 нм для регистрации флуоресценции Себ в патологической ткани. При работе с ХЦР впервые был использован терапевтический лазер с длиной волны 660 нм для проведения тераностики (ПАТЕНТ (19)RU(11)2 767 264(13)С1). В дальнейшем использование установки данного типа позволило регистрировать фотобличинг ФС в опухоли в режиме реального времени. Мониторинг процессов, происходящих в области патологии, с использованием данных устройств проводится при помощи диагностического волоконно-оптического зонда с боковым облучателем.

Параллельно работе со спектрометром с помощью двухканальной видеосистемы для проведения ФД (УФФ-630/675-01) и гибкого оптического эндоскопа диаметром 1.2 или 2.8 мм были получены изображения участков желчных протоков до и после ФДТ в цветном и флуоресцентном режимах (Рисунок 23).

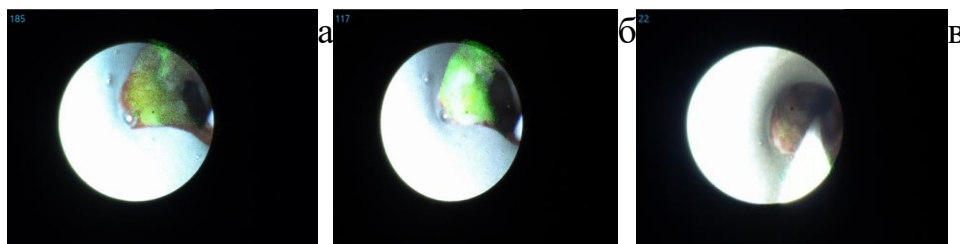


Рисунок 23 – ВФД: а) до ФДТ; б) после суммарной световой дозы 150 Дж/см² (фотобличинг составил 60%); в) фотобличинг после суммарной световой дозы 200 Дж/см² (фотобличинг на 90%). Индекс флуоресценции – цифровое обозначение в верхнем левом углу

Режим флуоресцентного изображения основан на совмещении обычного цветного изображения с флуоресцентным картированием (флуоресцентное изображение поверх цветного) с окраской участков флуоресценции в зеленый псевдоцвет. Изображения и индексы флуоресценции были зарегистрированы в максимуме накопления ФС в области злокачественного новообразования. При проведении ВФД плотность мощности лазерного излучения составляла 5 мВт/см², энергетическая доза не превышала 1 Дж/см², что исключало фотодинамический эффект.

В процессе исследования, для возможности проведения всех внутрипротоковых лечебно-диагностических манипуляций, в желчные протоки устанавливали интродьюсер с клапаном

check-fo диаметром 7–9 F, что являлось принципиальным моментом, давая возможность одновременного нахождения в протоках нескольких инструментов (Рисунок 24).

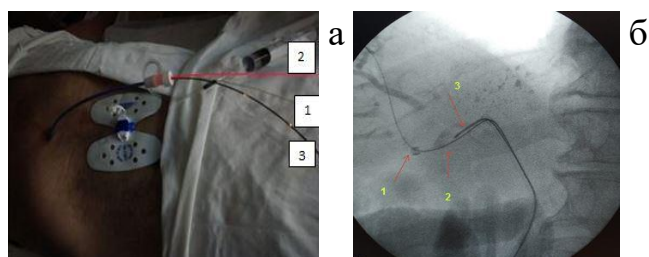


Рисунок 24 – Холангиограмма: расположение интродьюсера в просвете желчных протоков, через который проведены инструменты: 1) гидрофильный проводник; 2) оптическое волокно; 3) гибкий эндоскоп диаметром 1.2 мм

Проведен статистический анализа двух методов исследования у группы из 14 пациентов (Рисунок 25).

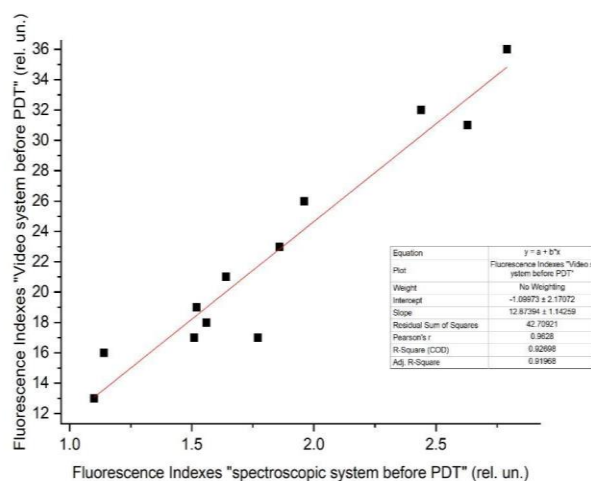


Рисунок 25 – Линия регрессии для двух типов полученных данных: индексы флуоресценции, полученные до ФДТ видеосистемой и спектроскопической системой

До ФДТ для видеофлуоресцентной системы и лазерно-спектроскопической установки коэффициент Пирсона (Pearson's r) составил ~ 0,96. После ФДТ ~ 0,88. Кроме того, определен парный t-критерия Стьюдента при лазерной спектроскопии до ФДТ и после ФДТ, такая же оценка проведена для видеофлуоресцентного исследования. Полученное эмпирическое значение $t = 13.3$ больше критического ($t_{0.01} = 3.01$, $t_{0.05} = 2.16$), поэтому можно сделать вывод о наличии статистически значимых различий между интенсивностью флуоресценции «до ФДТ на ЛЭСА-01-БИОСПЕК» и «после ФДТ на ЛЭСА-01-БИОСПЕК». Полученное эмпирическое значение $t = 8,6$ больше критического ($t_{0.01} = 3.01$, $t_{0.05} = 2.16$), поэтому можно сделать вывод о наличии статистически значимых различий между интенсивностью флуоресценции «до ФДТ на видеофлуоресцентной системе УФФ-630 / 675-01-БИОСПЕК» и «после ФДТ на

видеофлуоресцентной системе УФФ-630 / 675-01-БИОСПЕК». Таким образом отмечена прямая корреляция между спектроскопическим и видеофлуоресцентным методами диагностики ($p < 0.05$).

У всех этих больных диагноз ХЦР подтвержден морфологически. Для морфологической оценки патоморфоза у шестерых пациентов удалось взять биопсию после проведенного лечения, получен лечебный патоморфоз от II до IV степени (по Е.Ф. Лушникову). Всем пациентам не проводили контрольную биопсию, поскольку из-за сложной локализации опухоли существовала возможность развития кровотечения на фоне воспалительных изменений после ФДТ, соответственно, забор биопсии представлял собой неоправданный риск, тем более что у 6 (43%) больных из 14 получили подтверждение лечебного патоморфоза в опухолевом стенозе после ФДТ (Рисунок 26).

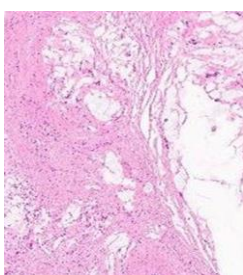


Рисунок 26 – Микрофотография – некроз после внутрипротоковой ФДТ, окраска гематоксилин-эозин. Лечебный патоморфоз 4 степени по Е.Ф. Лушникову

Кроме этого, у всех пациентов исследовалось распределение ФС хлорина еб непосредственно в опухолевой стриктуре до и после ФДТ. Получены флуоресцентные изображения биоптатов опухоли желчного протока до и после процедуры ФДТ (Рисунок 27). До и после процедуры ФДТ наиболее интенсивный сигнал флуоресценции хлорина еб наблюдается преимущественно в цитоплазме раковых клеток.

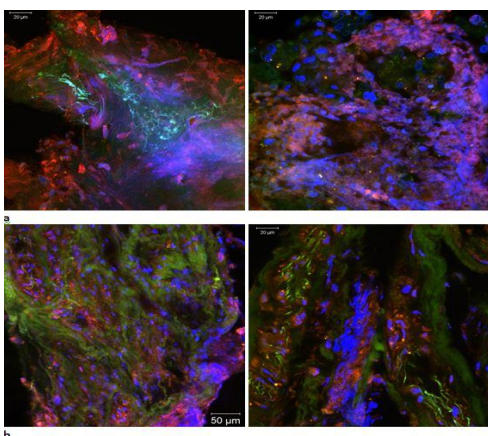


Рисунок 27 – Микрофотографии: Флуоресцентные изображения биоптатов рака желчного протока: а – до, б – после процедуры ФДТ. Зеленый – аутофлуоресценция, красный – флуоресценция хлорина еб, синий – ДНК

Выявление прямой корреляции между данными о концентрации флуорофора, определяемой двумя разными способами, доказывает возможность применения для данной локализации обоих методов диагностики, однако для повышения точности диагностики в сложно доступной локализации наиболее перспективен метод видеофлуоресцентного анализа. ВФД позволяет значительно уменьшить время проведения диагностики, а также получать флуоресцентное изображение опухоли с оценкой индекса флуоресценции и визуальным контролем за ФДТ.

Все вышеизложенное дает основание рекомендовать внутрипротоковую ВФД для более широкого применения у больных стенозирующим ХЦР, осложненным механической желтухой, для визуальной оценки накопления ФС до проведения ФДТ и исследования фотобличинга с целью контроля эффективности лечения [патент (19)RU(11)2 767 264(13)С1 Способ проведения внутрипротоковой фототерапии холангиоцеллюлярного рака].

При проведении диагностики отечественным модулем для эндоскопии и минимально инвазивной хирургии в основной исследуемой группе (50 пациентов) в 94% случаев получены видеофлуоресцентные изображения опухоли и зарегистрирован индекс флуоресценции, свидетельствующий о более интенсивном накоплении ФС в области стриктуры, чем в нормальных тканях желчных протоков. У 3 пациентов (6%) не были получены высококонтрастные флуоресцентные изображения, однако были зарегистрированы повышенные индексы флуоресценции, превышающие в три раза значения для нормы. Также следует отметить, что при морфологическом исследовании материала у этих больных был подтвержден диагноз ХЦР. Таким образом, установлено, что повышение индекса флуоресценции в два и более раз относительно нормы свидетельствует о билиарном стенозе злокачественного генеза даже без получения контрастного видеофлуоресцентного изображения опухоли. Чувствительность используемого метода и оборудования в этом случае составляет практически 100%. У всех пациентов основной группы индекс флуоресценции составил 20 и выше отн. ед. (среднее значение составило 31 ± 11 отн. ед.), при нормировке оборудования на интенсивность флуоресценции нормальных тканей (10 отн. ед.).

Морфологическое подтверждение диагноза в основной группе осуществлено у 42 пациентов (84%). В восьми случаях технически не удалось получить достаточный материал для морфологического исследования. В случаях, когда технически не удастся сделать биопсию, ФД может быть способом диагностики злокачественного поражения. ФД в сочетании с клиническими данными позволяет оценить характер поражения желчных протоков, а также определить точную локализацию поражения для дальнейшего проведения ФДТ.

Следующим этапом работы была ФДТ, которую проводили непосредственно после ВФД. У 14 пациентов с наружной холангиостомой для первого этапа реканализации проводили

ФДТ при помощи оптического диффузора с торцевым облучателем на дистальном конце, который фиксировали над стенозом. Для ФДТ на всем протяжении стриктуры использовали оптическое волокно с цилиндрическим облучателем на дистальном конце. На начальных этапах работы облучатель проводили через страховочный дренаж диаметром 6F (2 мм) или баллонный катетер. Однако при этом столкнулись с трудностями, обусловленными пригоранием кончика диффузора при контакте с желчью и стенками протока и нарушением целостности раздуваемой части баллонного катера. Это требовало замены волокна или баллона, а также вызывало риск повреждения протоков.

При различных локализациях опухолевого процесса часто границы опухоли, видимые в белом свете, меньше, чем при ФД. Также важной является перифокальная ткань, которая может иметь признаки дисплазии или микроокружение (опухоль-ассоциированные макрофаги, фибробласты), способствующее прогрессии заболевания. В связи с этим в область проведения ФДТ включали неизмененную часть желчных протоков дистальнее и проксимальнее опухоли на 1 см (с плотностью энергии в два раза меньше, чем основной). При отсутствии возможности облучения диффузором всей зоны интереса сразу (протяженность стриктуры более 2 см) использовали полипозиционное облучение, при этом световод последовательно перемещается по всей поверхности стриктуры так, чтобы последующая зона облучения перекрывала предыдущую.

Оптимальным источником внутрипротокового излучения стал разработанный оптический диффузор с рассеивающей средой на основе диоксида титана (TiO_2) (Рисунок 28). Это гибкие и прочные на излом волокна не пригорают при контакте с тканями при мощности источника лазерного излучения 1.5 Вт. Оптические диффузоры того типа возможны для многократного использования после стерилизации.

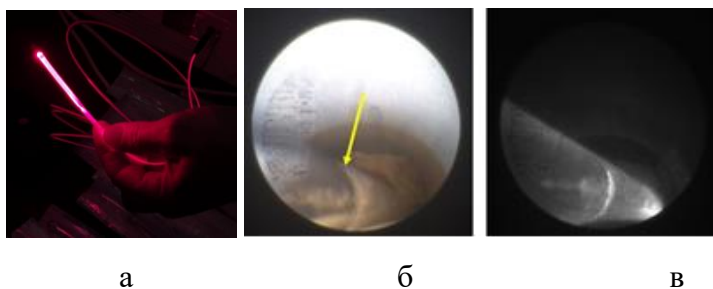


Рисунок 28 – (а) оптический диффузор с цилиндрическим рассеивателем света на дистальном конце; (б), (в) установка оптического диффузора в просвете желчного протока под контролем эндоскопии: стрелкой указана граница рассеивающего лазерный свет дистального конца диффузора (б); внутрипротоковая ФДТ под контролем видеофлуоресцентного исследования в черно-белом цвете (в)

Для ФДТ использовался терапевтический лазер мощностью 1.5 Вт с длиной волны 660 нм, которая соответствует пику поглощения ФС в красном диапазоне длин волн. Суммарная

энергетическая доза подбиралась в зависимости от степени фотобличинга (выгорания ФС). При суммарной световой дозе в 150 Дж/см² фотобличинг более 70–90 % отмечен у 48 больных, у двух пациентов суммарная энергетическая доза для получения соответствующего параметра фотобличинга составила 200 Дж/см² и 250 Дж/см². Временная экспозиция, необходимая для достижения энергетической дозы в 150 Дж/см² в зоне облучения 2 см, составляла 6±1 минута. Необходимо отметить, что у всех 50 больных протяженность опухолевого стеноза требовала проведения полипозиционной ФДТ, с условным разбиением стриктуры на сегменты по 2 см.

Таким образом, 12 (24%) больным с поражением желчных протоков ниже конfluence проводилось облучение в трех зонах. 19 (38%) с поражением конfluence и одного из долевых протоков ФДТ выполнялась, исходя из четырех областей облучения. 19 (38%) пациентам с билобарным поражением потребовалось проведение ФДТ пяти участков стеноза. После установки стента аналогичным образом полипозиционная ФДТ проводилась для каждого больного. Показатели фотобличинга у 50 больных оценивались в процентах. После проведенной ФДТ средний показатель фотобличинга составил 84±11%.

У 12 больных в раннем послеоперационном периоде отмечен холангит, который удалось купировать в первые сутки после ФДТ. На 3–5 день после ФДТ при фистулографии у всех больных основной группы получена реканализация опухолевого стеноза (100%). Благодаря соблюдению светового режима (ограничение прямого солнечного и комнатного света) фототоксических реакций не отмечено.

Для клинической оценки реканализации опухолевого стеноза желчных протоков после проведенной ФДТ применили следующую классификацию:

- 1 тип – восстановление свободного пассажа контрастного препарата дистальнее стеноза или увеличение просвета от 25 до 50% просвета протока – 12 (24%) пациентов;
- 2 тип – пассаж контрастного препарата при динамической гидродилатации или восстановление менее 25% просвета протока – 28 (56%) случаев;
- 3 тип – отсутствие пассажа контрастного препарата через стеноз, но реканализация стриктуры за счет возможности проведения инструментов в дистальную неизмененную часть протоков – 10 (20%) больных;
- 4 тип – отсутствие реканализации – не было.

Следует отметить, что 14 больным, которым первым этапом проведена ФДТ через наружную холангиостому, удалось реканализировать стеноз и выполнить терапию на всем протяжении стриктуры и установить наружно-внутренний дренаж. У этих 12 пациентов получены следующие типы реканализации: 1 тип – 2 (17%) случая, 2 тип – 6 (50%) пациентов, 3 тип – 4 (33%) больных. Таким образом, удалось клинически доказать эффективность ФДТ при злокачественном поражении желчных протоков, позволяющей добиться реканализации опухоли.

В качестве окончательного метода желчеотведения всем больным выполнено эндопротезирование. Саморасширяющийся нитиноловый стент фиксировали в область стриктуры так, чтобы его края отступали от границ стриктуры проксимально и дистально минимум на 1 см. Большинству больных ($n = 38$) установлен непокрытый саморасширяющийся нитиноловый стент. Из них 20 установлено два непокрытых стента Y-образно с формированием конfluence долевых протоков (Рисунок 29).

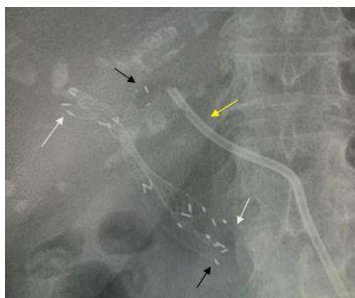


Рисунок 29 – Холангиограмма. Билобарное билиарное стентирование. Стрелками указано: черные – края стента установленного через левый долевой проток; белые стрелки – края стента установленного через правый долевой проток; желтая – страховочный билиарный дренаж в сегментарном протоке левой доли печени

У этих 20 больных опухолевая стриктура локализовалась в области конfluence и долевых протоках. Однако установка покрытого стента в этом случае вызывала риск блокирования стентом сегментарных протоков и возникновения желчной гипертензии в них. В свою очередь, известно, что непокрытый стент может обтурировать опухоль, в результате чего возникает рецидив желтухи. Однако увеличить время функционирования непокрытых стентов позволяет ФДТ за счет локального противоопухолевого лечения, о чем свидетельствуют полученные нами результаты, по сравнению с группой сравнения.

Все пациенты после стентирования желчных протоков выписывались с рекомендацией проведения системного лечения под наблюдением химиотерапевта онкологического диспансера.

После стентирования всем пациентам основной группы оставляли страховочный дренаж и после полного раскрытия стента выполняли ФДТ, аналогичным образом полипозиционно, используя те же параметры у каждого пациента, что и на первом этапе эндопротоковой фотодинамической тераностики. Реканализация стриктуры также является объективным ответом внутрипротоковой ФДТ за счет некроза опухоли, уменьшения плотности стриктуры.

Медиана безжелтушного периода (Рисунок 30) в основной группе составила 15,0 мес (95% ДИ: 13,7–16,2), а в группе сравнения – 6,0 мес (95% ДИ: 5,2–6,8). При сравнении кривых выживаемости с помощью лог-ранг критерия Мантеля-Кокса, выявлено статистически значимое отличие ($p < 0,001$).

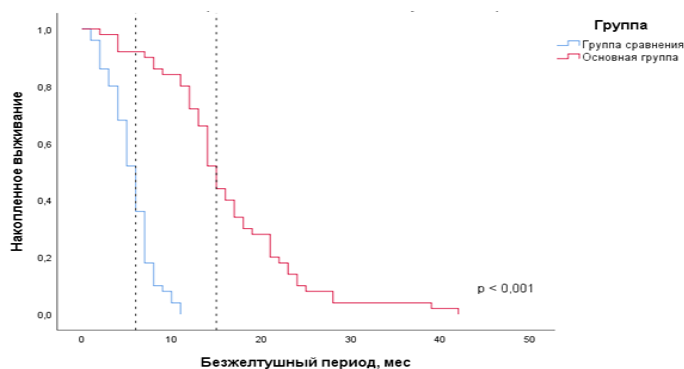


Рисунок 30 – Медиана безжелтушного периода

В основной группе средний срок безжелтушного периода составил $16,3 \pm 1,1$ мес., а в группе сравнения – $5,6 \pm 0,3$ (Рисунок 18). При исследовании показателей безжелтушного периода с помощью t-критерия Стьюдента в модификации Уэлча выявлены статистически значимые отличия ($p < 0,001$). С целью подтверждения правомочности избранной нами диагностической и лечебной тактики был проведен анализ выживаемости больных обеих групп (Рисунок 31).

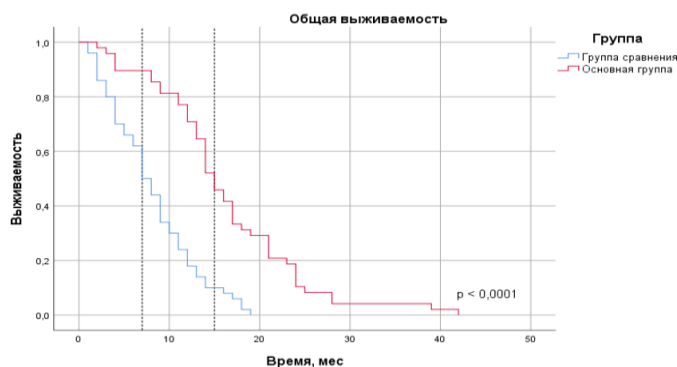


Рисунок 31 – Медиана выживаемости в сравниваемых группах

Медианы выживаемости в сравниваемых группах, оцененные с помощью лог-ранк критерия Мантеля-Кокса, статистически значимо отличаются ($p < 0,001$). Получено достоверное увеличение медианы выживания больных в основной группе 15,0 (13,1–16,8) месяцев по сравнению с контрольной 7,0 (5,5–8,5) месяцев. Наибольшая продолжительность жизни в основной группе составила 36 и 42 месяца, у больных ХЦР I стадии и с локализацией опухолевого стеноза по классификации Bismuth-Corlette I и II типа. В группе сравнения наибольшая продолжительность жизни составила 19 месяцев у больной ХЦР также I стадии и с локализацией опухолевого стеноза по классификации Bismuth-Corlette II типа.

Такая разница между результатами лечения в основной и группе сравнения обусловлена проведенным локальным противоопухолевым лечением. Помимо лечебного патоморфоза опухоли после ФДТ вероятнее всего возникает и системная реакция иммунитета, направленная

на неопластический процесс, но детальное изучение этого вопроса требует проведения отдельного клинического исследования, оно не входило в задачи нашей работы.

Таким образом, результаты лечения пациентов основной группы характеризуются достоверно более благоприятным прогнозом по сравнению с группой сравнения и являются статистически достоверными.

Представленные результаты проведенного исследования свидетельствуют о целесообразности избранной диагностической и лечебной тактики ведения больных нерезектабельным стенозирующим холангиоцеллюлярным раком, осложненным механической желтухой, или у неоперабельных пациентов. Эндопротезирование саморасширяющимся нитиноловым стентом в сочетании с фототераностикой позволяет восстановить пассаж желчи, избавляет больного от дренажа и рутинного ежедневного ухода за ним, что, несомненно, повышает качество жизни. Полученные результаты оценки состояния больных до и после лечения по индексам Карновски и шкале ECOG, представлены в Таблице 2.

Таблица 2 – Состояние больных по индексу Карновски и шкале ECOG.

Показатель	Этапы наблюдения					
	Основная группа			Группа сравнения		
	До лечения	После лечения	<i>P</i>	До лечения	После лечения	<i>P</i>
Индекс Карновски	59,4 (56,7–62,1)	69,8 (66,6–73,0)	<0,001	57 (54,5–59,2)	9,4 (6,9–11,9)	0,011
ECOG	2,6 (2,5–2,8)	1,9 (1,8–2,1)	<0,001	2,6(2,4–2,7)	2,4 (2,3–2,6)	0,033

Для сравнения связанных выборок был использован критерий Уилкоксона. Установлено статистически значимое улучшение индекса Карновски и шкалы ECOG в результате проведенного лечения как в основной группе пациентов, так и в группе сравнения. Однако в основной группе улучшение индекса Карновски и ECOG было у 66% и 64%, соответственно, а в группе сравнения – у 26% и 18%, соответственно. После лечения в основной и группе сравнения показатели повысились, что связано с регрессией желтухи, коррекцией гомеостаза и улучшением общего самочувствия пациентов. Однако в основной группе эти показатели оказались лучше: индекс Карновского – 69,8 (66,6–73,0), против 59,4 (56,9–61,9); ECOG – 1,9 (1,8–2,1) баллов против 2,4 (2,3–2,6). Полученные результаты достоверные ($p < 0,05$).

Представленные нами данные свидетельствуют о лучших результатах при комбинированном методе лечения, включающем чрескожное стентирование желчных протоков и эндопротоковую фототераностикой перед одним стентированием.

Метод фотодинамической тераностики получил новые возможности с внедрением в клиническую практику высокоточного видеофлуоресцентного модуля, совместимого со стандартными эндоскопами, позволяющего регистрировать интенсивную флуоресценцию злокачественной опухоли относительно окружающих тканей, а также определить количество ФС по индексу флуоресценции.

Таким образом, полученные данные лечения больных с ХЦР, осложненным механической желтухой с применением минимально инвазивных хирургических операций в сочетании с локальным лечением методами фототераностики, дают основание отметить их высокую эффективность, малое количество осложнений и лучшие результаты по сравнению с обычными желчеотводящими операциями.

Подводя итог нашей работы, мы считаем возможным предложить следующий лечебно-диагностический алгоритм (Рисунок 32) у больных с механической желтухой, обусловленной опухолевым поражением желчных протоков, позволяющий оптимизировать диагностику и лечение, в том числе с использованием инновационных технологий:

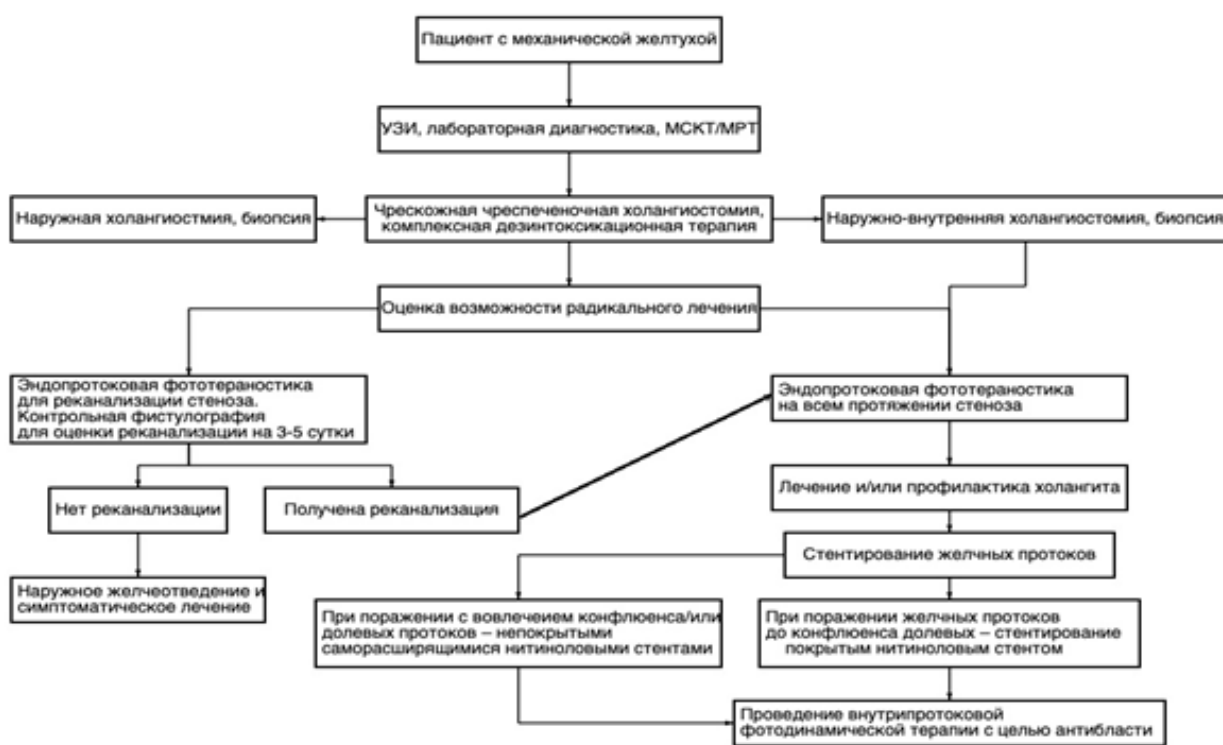


Рисунок 32 – Лечебно-диагностический алгоритм у больных с механической желтухой, обусловленной нерезектабельным опухолевым поражением желчных протоков

ВЫВОДЫ

1. По данным литературы установлено, что у большинства больных холангиоцеллюлярным раком появление механической желтухи сопряжено с распространенностью опухолевого процесса, приводящего к отказу от радикального хирургического лечения в пользу минимально инвазивных желчеотводящих технологий, требующих локального противоопухолевого лечения после восстановления пассажа желчи. Перспективным методом, объединяющим диагностику и лечение этой группы больных, является фототераностика.

2. В экспериментальной части работы оценены метрологические характеристики разработанного метода фототераностики под контролем видеофлуоресцентного исследования. Установлено, что оптимальным способом доставки лазерного излучения в желчные протоки является оптический диффузор с цилиндрическим облучателем длиной 2 см на дистальном конце, установленный вне дренажа, что увеличивает глубину проникновения лазерного излучения в ткани на 2 мм, что также повышает глубину терапевтического воздействия при ФДТ. При лазерном облучении с длиной волны 660 нм снижение интенсивности флуоресценции (фотобличинг) на 50 % и более достигается при суммарной световой дозе 150 Дж/см², оптимальное время облучения составляет 6±1 минут. Суммарная световая доза 150–300 Дж/см² не приводит к деструкции неизмененных тканей печени и желчных протоков, содержащих как эндогенные, так и экзогенные флуорофоры.

3. ФД при опухолях визуально доступных локализаций с применением модуля для эндоскопии и минимально инвазивной хирургии УФФ-630/675-0 - БИОСПЕК позволила оценить возможность получения видеофлуоресцентного изображения, с учетом аутофлуоресценции, патологических очагов с определением концентрации ФС в них за счет измерения индекса флуоресценции как до ФДТ, так и после, с контролем фотобличинга, который является определяющим фактором приводящим к регрессии опухоли.

4. Разработанная и внедренная в клиническую практику методика внутрипротоковой лазерной спектроскопии при стенозирующем ХЦР с использованием источника излучения – терапевтического лазера с длиной волны 660 нм – позволила проводить на одном и том же оборудовании ФД и ФДТ, что значительно упрощает методологию. Примененное впервые в клинической практике внутрипротоковое видеофлуоресцентное исследование с использованием отечественного модуля для эндоскопии и минимально инвазивной хирургии УФФ-630/675-0 – БИОСПЕК позволило в 94% случаев получить видефлуоресцентное изображение опухоли и, соответственно, достаточное увеличение индекса флуоресценции ФС в опухолевом стенозе желчных протоков, что достоверно свидетельствовало о злокачественном поражении желчных протоков и подтверждено при гистологическом исследовании биоптата у 84% основной группы (у всех, у кого технически удалось получить биопсийный материал).

5. Продемонстрирована статистически достоверная прямая корреляция между двумя технически различными способами оценки концентрации ФС: внутрипротоковой ВФД злокачественного поражения желчных протоков и методикой лазерной спектроскопии, которая является более точной, но менее удобной и более времязатратной ($p < 0,05$). Зафиксировано, что разработанная методика внутрипротоковой ФД в не менее, чем 94 % случаях позволяет установить накопление ФС в опухолевой стриктуре (чувствительность).

6. Доказано, что предложенный методологический подход при ФДТ с интраоперационной флуоресцентной навигацией является эффективным и безопасным способом реканализации нерезектабельного стенозирующего ХЦР, позволившим у 100% пациентов основной группы получить реканализацию желчных протоков. По результатам реканализации установлено: у 12 (24%) пациентов получено восстановление свободного пассажа контрастного препарата дистальнее стеноза или увеличение просвета от 25 до 50% просвета протока; у 28 (56%) больных получили пассаж контрастного препарата при динамической гидродилатации или восстановление менее 25% просвета протока; в 10 (20%) случаях, при отсутствии пассажа контрастного препарата через стеноз, реканализация стриктуры осуществлена за счет возможности проведения инструментов в дистальную неизмененную часть протоков – 10 (20%) больных.

7. Получено достоверное увеличение медианы выживания больных в основной группе 15,0 (13,1–16,8) месяцев по сравнению с группой сравнения 7,0 (5,5–8,5) месяцев. Медианы выживаемости в сравниваемых группах, оцененные с помощью логранк критерия Манталя-Кокса, статистически значимо отличаются ($p < 0,001$). В основной группе средний срок безжелтушного периода составил $16,3 \pm 1,1$ месяцев, а в группе сравнения - $5,6 \pm 0,3$. Установлено статистически значимое улучшение индекса Карновски и шкалы ECOG в результате проведенного лечения, в основной группе у 66% и 64%, а в группе сравнения – у 26% и 18%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В качестве окончательного метода желчеотведения при механической желтухе, обусловленной ХЦР, следует выполнять эндопротезирование саморасширяющимся нитиноловым стентом. В качестве срочного купирования явлений желтухи – один из вариантов наружной или наружно-внутренней холангиостомии, с последующей санацией желчных протоков для профилактики или лечения холангита.

2. Показаниями к проведению внутрипротоковой фотодинамической тераностики являются:

- наличие клинично-инструментальных данных за нерезектабельный стенозирующий ХЦР, осложненный механической желтухой;

- неоперабельное состояние больного ХЦР, осложненным механической желтухой;
- внутрипротоковая и инфильтративная форма ХЦР, с поражением не более 3 сегментарных протоков.

3. ФС, производные хлорина еб, следует использовать для внутривенного введения в дозе не менее 1 мг/кг веса больного, за два часа до начала фототерапии.

4. Для диагностики опухолевого стеноза желчных протоков, помимо клинко-инструментальных исследований, целесообразно проводить внутрипротоковую диагностику с применением видеофлуоресцентного модуля для минимально инвазивной хирургии УФФ-630/675-0 – БИОСПЕК и полупроводникового лазера с длиной волны генерации 660 нм с определением индекса флуоресценции, показывающего относительную интенсивность флуоресценции ФС, накопленного в опухолевой ткани, с предварительной калибровкой (оценкой нормы) видеофлуоресцентной системы на тканях того же типа. Увеличение индекса флуоресценции в два раза и более от значения нормы следует принимать как объективную возможность злокачественного поражения с вероятностью не менее 94%.

5. ФДТ следует проводить всем пациентам с ХЦР, которым невозможно выполнить радикальную операцию. Следует использовать оптический диффузор с цилиндрическим излучателем на дистальном конце длиной не более 2 см и проводить лазерное воздействие на протяжении всей опухоли с захватом минимум 1 см дистальнее и проксимальнее стриктуры. Мощность лазерного излучения с длиной волны 660 нм 1.5 Вт, суммарная световая доза должна оцениваться по фотобличингу ФС, но не менее 150 Дж/см².

6. ФДТ в случае опухолевой стриктуры, не позволяющей выполнить наружно-внутреннее желчеотведение, а затем стентирование, проводится дважды: первый раз для реканализации стриктуры, второй – для локального лечения на протяжении всей стриктуры.

7. Контролем для проведенной внутрипротоковой ФДТ следует считать фотобличинг ФС, он определяется временем проведения ФДТ, параметр фотобличинга должен соответствовать не менее 60%, при которых можно говорить о достаточной дозе облучения опухоли желчных протоков для активации фотодинамической реакции, приводящей к лечебному патоморфозу опухоли.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Мусаев Г.Х., **Ширяев А.А.**, Бекшоков А.С., Юриченко Ю.Ю., Ахмедова С.М., Жемерикин Г.А., Бабаев О.К. Малоинвазивное лечение механической желтухи при опухоли Клатскина. Клиническое наблюдение // **Вестник хирургической гастроэнтерологии**. – 2013. – № 4. – С. 69-73.

2. **Ширяев А.А.**, Мусаев Г.Х., Лощенов М.В., Бородкин А.В., Левкин В.В., Охотникова Н.Л., Волков В.В., Макаров В.И., Лощенов В.Б. Флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия в комбинированном лечении холангиоцеллюлярного рака // **BIOMED PHOTON-2016**. – Т. 5. – № 4. – С. 15-24.
3. Levkin V., Gagarina N., Kharnas S., Musaev G., **Shiryaev A.**, Bulgin D. Modern Technologies for Timely Detection and Differential Diagnosis of Gastric Cancer. In *New Aspects in Molecular and Cellular Mechanisms of Human Carcinogenesis* // IntechOpen. – 2016.
4. **Ширяев А.А.**, Мусаев Г.Х., Лощенов М.В., Бородкин А.В., Левкин В.В., Охотникова Н.Л., Волков В.В., Лощенов В.Б., Макаров В.И., Ветшев С.П., Булгин Д.В. Внутривенная видеофлуоресцентная диагностика и комбинированное минимально инвазивное лечение холангиоцеллюлярного рака, осложненного механической желтухой: первый опыт в России // **Анналы хирургической гепатологии**. – 2017. – № 1. – С. 71-81.
5. Кондрашин С.А., Кобликов В.В., Бекшоков А.С., **Ширяев А.А.** Экстренная трансрадиальная эмболизация рецидивирующего жизнеугрожающего кровотечения из двенадцатиперстной кишки при механической желтухе злокачественной этиологии // **Вестник рентгенологии и радиологии**. – 2017. – № 98(6). – С. 310-314.
6. Щекотуров И.О., Бахтиозин Р.Ф., **Ширяев А.А.**, Корнев Д.О., Панина К.С. Возможности трехмерного компьютерного моделирования, выполненного на основе данных компьютерной томографии в планировании резекции печени при ее очаговых заболеваниях // **REJR**. – 2018. – № 8(2). – С. 72-78.
7. **Ширяев А.А.**, Мусаев Г.Х., Левкин В.В., Решетов И.В., Лощенов М.В., Бородкин А.В., Волков В.В., Линьков К.Г., Макаров В.И., Жемерикин Г.А., Щекотуров И.О., Рубан М.А., Лощенов В.Б. Интервенционные методы лечения, флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия нерезектабельной холангиокарциномы, осложненной механической желтухой // **REJR**. – 2018. – № 8(4). – С. 124-133.
8. **Патент на изобретение № 127035**, Российская Федерация. Устройство для проведения фотодинамической терапии с возможностью одновременного спектрально-флуоресцентного контроля фотобличинга фотосенсибилизатора / Эфендиев К.Т., Алексеева П.М., **Ширяев А.А.**, Лощенов В.Б. – 2021127035, заявл. 24.06.2021, **опубл. 04.08.2022**, Бюл. № 22.
9. **Shiryaev AA**, Musaev GK, Levkin VV, Reshetov IV, Loshchenov MV, Alekseeva PM, Volkov VV, Linkov KG, Makarov VI, Shchekoturov IO, Borodkin AV, Loschenov VB Combined treatment of nonresectable cholangiocarcinoma complicated by obstructive jaundice // **Photodiagnosis Photodyn Ther**. – 2019. – P. 218–223. [**Scopus Q2**]
10. Farrakhova D, **Shiryaev A**, Yakovlev D, Efendiev K, Maklygina Y, Borodkin A, Loschenov M, Bezdetnaya L, Ryabova A, Amirkhanova L, Samoylova S, Rusakov M, Zavodnov V, Levkin V,

Reshetov I, Loschenov V.. Trials of a Fluorescent Endoscopic Video System for Diagnosis and Treatment of the Head and Neck Cancer // **J Clin Med.** – 2019. – № 8(12). – P. 22–29. [**Web of science, Scopus Q1**]

11. P M Alekseeva, K T Efendiev, M V Loshchenov, **A A Shiryaev**, A A Ishchenko, A V Gilyadova, R V Karpova, I V Reshetov, V B Loschenov (2020). Combined spectral-and video-fluorescent diagnostics of cervical neoplasms for photodynamic therapy // *Laser Physics Letters.* – 2020. – № 17(10).

12. Alekseeva P., Efendiev K., **Shiryaev A.**, Amirkhanova L., Linkov K., Loschenov V. Laser-induced fluorescent diagnostics and photodynamic therapy of cervical neoplasms // *Medicine 2020 International Conference Laser Optics (ICLO).* – 2020.

13. Efendiev K. T., Alekseeva P. M., **Shiryaev A.A.**, Linkov K. G. and Loschonov V.B. Laser spectroscopic method for assessing the effectiveness of photodynamic therapy (controlled PDT) // *2020 International Conference Laser Optics (ICLO).* – 2020.

14. **Artem Shiryaev**, Polina Alekseeva, Kanamat Efendiev, Dmitry Yakovlev, Arkadii Moskalev, Elizaveta Kozlikina, Pavel Kharnas, Igor Reshetov, Vladimir Levkin, Victor Loschenov Investigated spectral-fluorescent properties of endogenous porphyrins of the wild boar hepatobiliary system optimize the diagnostics and treatment of cholangiocarcinoma with FD and PDT // **Opt. Eng.** – 2020. – № 59(6). [**Scopus Q1**]

15. Dmitry V. Yakovlev, Dina S. Farrakhova, **Artem A. Shiryaev**, Kanamat T. Efendiev, Maxim V. Loschenov, Liana M. Amirkhanova, Dmitry O. Kornev, Vladimir V. Levkin, Igor V. Reshetov & Victor B. Loschenov New approaches to diagnostics and treatment of cholangiocellular cancer based on photonics methods // **Front. Optoelectron.** – 2020. – № 13(4). – P. 352-359. [**Scopus Q2**]

16. **Shiryaev A.**, Reshetov I., Loschenov V., Loschenov M., Makarov V., Borodkin A. Combinative Treatment of Nonresectable Cholangiocellular Cancer Complicated by Obstructive Jaundice // **European Journal of Surgical Oncology.** – 2020. – Vol. 46. – Iss. 2. [**Scopus Q1**]

17. Суббот В.С., Семенов А.В., **Ширяев А.А.**, Некрасова Т.П., Грачев П.В., Фаррахова Д.С., Лощенов В.Б., Бодырев М.А., Юдаев Н.Д. Клиническое применение видеофлуоресцентного метода картирования в предоперационном планировании резекций печени при ее очаговых заболеваниях // **Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского.** – 2021. – Т. 9. – № 4. – С. 81-87.

18. **Shiryaev AA**, Efendiev KT, Kornev DO, Samoylova SI, Fatyanova AS, Karpova RV, Reshetov IV, Loschenov VB Photodynamic therapy of classic Kaposi's sarcoma with video-fluorescence control // **Photodiagnosis and photodynamic therapy.** – 2021. – № 35. [**Scopus Q2**]

19. Kulichenko A., Farrakhova D.S., Yakovlev D.V., Maklygina Y.S., **Shiryaev A.A.**, Loschenov V.B. Fluorescence diagnostics and photodynamic therapy of squamous cell carcinoma of the lateral

surface of the tongue using the photosensitizer chlorin e6 by spectroscopic video fluorescence methods // In Journal of Physics: Conference Series. – 2021. – Vol. 2058. – № 1. – P. 12–21.

20. **Патент на полезную модель № 203175**, Российская Федерация. Видеофлуоресцентное устройство для анализа внутритканевого распределения ФС дальнего красного и ближнего инфракрасного диапазонов злокачественных новообразований головы и шеи / Лощенов В.Б., Грачев П.В., Фаррахова Д.С., Бородкин А.В., Маклыгина Ю.С., **Ширяев А.А.**; патентообладатель Федеральное государственное бюджетное учреждение науки федеральный исследовательский центр «Институт общей физики им. А.М. Прохорова Российской академии наук» – 2020120495, заявл. 19.06.2020, **опубл. 24.03.2021, Бюл. № 9**

21. Alekseeva PM, Efendiev KT, **Shiryaev AA**, Rusakov MA, Simonova MS, Samoylova SI, Fatyanova AS, Reshetov IV, Loschenov VB. Sublingual administration of 5-aminolevulinic acid for laser-induced photodiagnosics and photodynamic therapy of oral cavity and larynx cancers. **Photodiagnosis Photodyn Ther.** 2021 Jun;34:102289. doi: 10.1016/j.pdpdt.2021.102289. [**Scopus Q2**]

22. Efendiev KT, Alekseeva PM, **Shiryaev AA**, Skobeltsin AS, Solonina IL, Fatyanova AS, Reshetov IV, Loschenov VB Preliminary low-dose photodynamic exposure to skin cancer with chlorin e6 photosensitizer. // **Photodiagnosis and Photodynamic Ther.** – 2022. – № 38. [**Scopus Q2**]

23. Yakovlev D., **Shiryaev A.**, Farrakhova D., Savelieva T., Efendiev K., Loshchenov M., Zhemerikin G., Amouroux M., Daul C., Blondel W., et al. Comparison of the Capabilities of Spectroscopic and Quantitative Video Analysis of Fluorescence for the Diagnosis and Photodynamic Therapy Control of Cholangiocellular Cancer // **Photonics.** – 2022. – № 9(65). [**Scopus Q2**]

24. **Патент на изобретение № 2767264**, Российская Федерация. Способ внутривидеотерапии холангиоцеллюлярного рака / Яковлев Д.В., Фаррахова Д.С., Грачев П.В., Эфендиев К.Т., Лощенов В.Б., Лощенов М.В., **Ширяев А.А.**, Решетов И.В., Жемерикин Г.А.; патентообладатель Общество с ограниченной ответственностью «БИОСПЕК» – 2021118440, заявл. 24.06.2021, **опубл. 17.03.2022, Бюл. № 8**

25. Gilyadova A, Ishchenko A, **Shiryaev A**, Alekseeva P, Efendiev K, Karpova R, Loshchenov M, Loschenov V, Reshetov I. Phototheranostics of Cervical Neoplasms with Chlorin e6 Photosensitizer // **Cancers.** – 2022. – № 14 (211). [**Scopus Q1**]

26. Решетов И.В., Романко Ю.С., Попучиев В.В., Лощенов В.Б., **Ширяев А.А.** и другие. Фотодинамическая терапия заболеваний головы и шеи: [**монография**]: под редакцией И. В. Решетова, В. И. Егорова. – Москва: Первая образцовая типография. – 2022. – 270 с.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БИК	- ближний инфракрасный спектр
ВФД	- видеофлуоресцентная диагностика
ДИ	- доверительный интервал
ЛС	- лазерная спектроскопия
ЛЭСА	- лазерный электронно-спектральный анализатор
МЖ	- механическая желтуха
МРТ	- магнитно-резонансная томография
МСКТ	- мультиспиральная компьютерная томография
Отн.ед	- относительные единицы
УЗИ	- ультразвуковое исследование
ФД	- флуоресцентная диагностика
ФДТ	- фотодинамическая терапия
ФС	- фотосенсибилизатор
ХЦР	- холангиоцеллюлярный рак
Себ	- хлорин еб
ECOG	- шкала of Eastern Cooperative Oncology Group
F (френч)	- единица измерения наружного диаметра, 1F = 0,33 мм
Inch	- единица измерения 1 inch (дюйм) = 2.54 см