

# Оригинальные исследования / Original research



КРАСНОЯРСКИЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ  
1942/2022

© ЦЕЙМАХ А.Е., ЛАЗАРЕВ А.Ф., СЕКЕРЖИНСКАЯ Е. Л., КУРТУКОВ В.А., МИЩЕНКО А.Н., ТЕПЛУХИН В.Н.,  
КОРЕНОВСКИЙ Ю.В., ЖАРИКОВА Г.В., СУЗОПОВ Е.В., ШОЙХЕТ Я.Н.

УДК: 616-006.66

DOI: 10.20333/25000136-2022-5-33-41

## Паллиативное хирургическое лечение с применением локальной и системной фотодинамической терапии злокачественных новообразований панкреатобилиарной зоны, осложненных механической желтухой

А.Е. Цеймах<sup>1</sup>, А.Ф. Лазарев<sup>1,3</sup>, Е. Л. Секержинская<sup>3</sup>, В.А. Куртуков<sup>2</sup>, А.Н. Мищенко<sup>2</sup>, В.Н. Теплухин<sup>2</sup>, Ю.В. Кореновский<sup>1</sup>,  
Г.В. Жарикова<sup>1</sup>, Е.В. Сузопов<sup>1</sup>, Я.Н. Шойхет<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул 656038, Российская Федерация

<sup>2</sup>Городская больница №5, Барнаул 656045, Российская Федерация

<sup>3</sup>Алтайский филиал Российской онкологической научный центр имени Н.Н. Блохина, Барнаул 656049, Российская Федерация

Обоснование: анализируется комплексное лечение больных со злокачественными новообразованиями панкреатобилиарной зоны, осложненными механической желтухой, в двух нозологически и клинически сопоставимых группах больных.

**Цель исследования.** Оценить эффективность комплексного паллиативного лечения с применением фотодинамической терапии у больных злокачественными новообразованиями панкреатобилиарной зоны, осложненными механической желтухой.

**Материал и методы.** В основной группе, состоявшей из 41 больного, было проведено комплексное паллиативное лечение с применением локальной и системной фотодинамической терапии новообразований панкреатобилиарной зоны, осложненных механической желтухой, гнойным холангитом. В группе сравнения, состоявшей из 165 больных, было проведено комплексное паллиативное лечение осложнений без применения фотодинамической терапии. Комплексное паллиативное лечение в обеих группах включало в себя следующие хирургические вмешательства: чрескожное чреспеченочное моно- и билобарное дренирование желчных протоков, стентирование желчных протоков под ультразвуковым и рентгенологическим контролем, выполнение обходных билиодигестивных анастомозов. Симптоматическое консервативное лечение включало в себя инфузионную, дезинтоксикационную, анальгетическую, гепатопротекторную, антибактериальную терапию.

**Результаты.** На фоне применения локальной и системной фотодинамической терапии в основной группе в течение недели после лечения установлено уменьшение наибольших размеров образования у больных злокачественными новообразованиями поджелудочной железы по данным мультиспиральной компьютерной томографии органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием с 42,5 мм до 38 мм, в течение месяца после лечения по данным ультразвукового исследования брюшной полости с 40,5 мм до 31 мм, восстановление выведения желчи в кишечник у 100% больных злокачественными новообразованиями желчевыводящих протоков, головки поджелудочной железы, увеличение продолжительности жизни больных более чем на год, уменьшения риска развития осложнений за счет замедления роста новообразования, ассоциированного с уменьшением концентрации цитокина TNF-α.

**Заключение.** Комплексное лечение с применением фотодинамической терапии злокачественных новообразований панкреатобилиарной зоны, позволяет уменьшить наибольший размер и скорость инвазии новообразования, увеличить выживаемость пациентов.

**Ключевые слова:** злокачественные новообразования, панкреатобилиарная зона, механическая желтуха, фотодинамическая терапия, системный протеолиз, системное воспаление.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Для цитирования:** Цеймах АЕ, Лазарев АФ, Секержинская ЕЛ, Куртуков ВА, Мищенко АН, Теплухин ВН, Кореновский ЮВ, Жарикова ГВ, Сузопов ЕВ, Шойхет ЯН. Паллиативное хирургическое лечение с применением локальной и системной фотодинамической терапии злокачественных новообразований панкреатобилиарной зоны, осложненных механической желтухой. *Сибирское медицинское обозрение.* 2022;(5):33-41. DOI: 10.20333/25000136-2022-5-33-41

## Palliative surgical treatment of malignant tumours in the pancreatobiliary area complicated by obstructive jaundice using local and systemic photodynamic therapy

A.E. Tseimakh<sup>1</sup>, A.F. Lazarev<sup>1,3</sup>, E. L. Sekerzhinskaya<sup>3</sup>, V.A. Kurtukov<sup>2</sup>, A.N. Mitshenko<sup>2</sup>, V.N. Teplukhin<sup>2</sup>,  
Yu.V. Korenovskij<sup>1</sup>, G.V. Zharikova<sup>1</sup>, E.V. Suzopov<sup>1</sup> Ia. N. Shoykhet<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Altai State Medical University, Barnaul 656038, Russian Federation

<sup>2</sup>State hospital №5, Barnaul 656045, Russian Federation

<sup>3</sup>Altai branch of Russian Cancer Research Center named after N.N. Blokhin, Barnaul 656049, Russian Federation

The paper analyses the tactics of managing patients with malignant neoplasms in the pancreatobiliary area complicated by obstructive jaundice in two nosologically and clinically comparable groups of patients.

**The aim of the research.** To evaluate the effectiveness of complex palliative treatment with the use of photodynamic therapy in patients with malignant neoplasms in the pancreatobiliary area complicated by obstructive jaundice.

**Material and methods.** In the main group, which consisted of 41 patients, palliative complex treatment was carried out using local and systemic photodynamic therapy of neoplasms in the pancreatobiliary area complicated by obstructive jaundice, purulent cholangitis. In the comparison group, which consisted of

165 patients, palliative complex treatment of complications was carried out without the use of photodynamic therapy. Complex palliative treatment in both groups included the following surgical interventions: percutaneous transhepatic mono- and bilobar drainage of the bile ducts, stenting of the bile ducts under ultrasound and X-ray control as well as bypass biliodigestive anastomoses. Symptomatic conservative treatment included infusion, detoxification, analgesic, hepatoprotective and antibacterial therapy.

**Results.** Against the background of local and systemic photodynamic therapy in the main group, a decrease in the largest size of the neoplasm in patients with malignant neoplasms of the pancreas from 42.5 mm to 38 mm within a week after treatment was established according to the data of multispiral computed tomography of abdominal organs with intravenous bolus contrast. The largest neoplasm size decreased from 40.5 mm to 31 mm within a month after treatment according to the ultrasound examination of the abdominal cavities. Restoration of bile excretion into the intestine in 100% of patients with malignant neoplasms of the bile ducts and the head of the pancreas was registered, as well as an increase in life expectancy of patients by more than 1 year, a decrease in the risk of complications due to a slowdown in the growth of neoplasms associated with a decrease in the concentration of the cytokine TNF- $\alpha$ .

**Conclusion.** Complex treatment with the use of photodynamic therapy of malignant neoplasms of the pancreatobiliary area allows reducing the largest size and rate of neoplasm invasion and to increase the survival rate of patients.

**Key words:** malignant neoplasms, pancreatobiliary area, obstructive jaundice, photodynamic therapy, systemic proteolysis, systemic inflammation.

**Conflict of interest.** The authors declare absence of obvious and potential conflicts of interest associated with publication of this article.

**Citation:** Tseimakh AE, Lazarev AF, Sekerzhinskaya EL, Kurtukov VA, Mitsenko AN, Teplukhin VN, Korenovskij YuV, Zharikova GV, Suzopov EV, Shoykhet IaN. Palliative surgical treatment of malignant tumours in the pancreatobiliary area complicated by obstructive jaundice using local and systemic photodynamic therapy. *Siberian Medical Review*. 2022;(5):33-41. DOI: 10.20333/25000136-2022-5-33-41

## Введение

Рак поджелудочной железы является важной проблемой современной онкологии. Являясь относительно редко встречающимся заболеванием, занимающим в структуре онкологической заболеваемости России лишь 3,3%, он занимает пятое место в структуре смертности онкологических заболеваний [1, 2, 3, 4, 5]. При этом вследствие длительного периода стертых симптомов и позднего обращения пациентов на момент постановки диагноза менее 20% больных являются резектабельными [6, 7, 8, 9, 10, 11]. Большинству больных возможно провести лишь паллиативное лечение (ПЛ), при этом важнейшим фактором успешного лечения является ликвидация жизненно угрожающих осложнений, таких как, механическая желтуха (МЖ) и холангит [6, 7, 8, 9, 10, 11]. На фоне развития технологий декомпрессии желчевыводящих протоков, появления новых схем и препаратов химиотерапевтического лечения прогностическая медиана выживания данных пациентов не меняется на протяжении многих лет, по-прежнему составляя 3,7 месяцев в случае, если опухоль нерезектабельна, что составляет одну из самых низких медиан выживаемости среди опухолей гастроинтестинального тракта [2].

Рак желчевыводящих протоков относится к группе редких заболеваний, однако практически все пациенты с данной патологией являются объектами паллиативного лечения, поскольку выявление новообразования происходит в запущенной стадии развития осложнений [1, 3].

Современным стандартом лечения пациентов со злокачественными новообразованиями панкреатобилиарной зоны является комплексное лечение, в котором главную роль играет хирургический метод. При этом, вследствие отсутствия значимого улучшения результатов паллиативного лечения, несмотря на развитие химиотерапии, идет поиск других методов паллиативного лечения данной категории пациентов.

Одним из таких методов является фотодинамическая терапия (ФДТ). Фотодинамическая терапия – это метод воздействия на опухолевые клетки с помощью специальных лекарственных средств, которые накапливаются в них и, становясь химически активными в присутствии света определенной длины волны

и кислорода, приводят эти клетки к гибели путем апоптоза, некроза и аутофагии. Проведенные в 2002 и 2014 году исследования влияния контактной ФДТ на исходы комплексного лечения рака поджелудочной железы позволяют говорить о перспективности применения ФДТ в сочетании с хирургическими методами с целью повышения продолжительности жизни пациентов со злокачественными новообразованиями панкреатобилиарной зоны [10, 11].

**Цель исследования.** Оценить эффективность комплексного паллиативного лечения с применением ФДТ у больных злокачественными новообразованиями органов панкреатобилиарной зоны, осложненными МЖ.

## Материал и методы

В сравнительном проспективном исследовании участвовали две группы пациентов со злокачественными новообразованиями панкреатобилиарной зоны, осложненными МЖ.

В основную группу вошел 41 пациент с гистологически верифицированными опухолевыми образованиями органов панкреатобилиарной зоны, комплексное паллиативное лечение которых проводилось с включением в него ФДТ.

В группу сравнения вошло 165 пациентов с опухолевыми образованиями органов панкреатобилиарной зоны, которым было проведено комплексное паллиативное лечение без включения в него ФДТ.

При обследовании выявлено, что наибольшие размеры злокачественных новообразований поджелудочной железы в основной группе и группе сравнения по данным ультразвукового исследования органов брюшной полости (УЗИ), до начала лечения не имели статистически значимых различий ( $p > 0,1$ ) (рис. 1).

Паллиативное хирургическое лечение было одинаковым в обеих группах и включало в себя следующие вмешательства: чрескожное чреспеченочное моно- и билобарное дренирование желчных протоков, стентирование желчных протоков под ультразвуковым и рентгенологическим контролем, выполнение обходных билиодигестивных анастомозов. Симптоматическое консервативное лечение включало в себя инфузионную, дезинтоксикационную, анальгетическую, гепатопротекторную, антибактериальную терапию [7].

У всех больных основной группы проводилась локальная и системная ФДТ двухэтапным методом по оригинальной методике, предложенной в клинике, с достижением при локальной контактной ФДТ на длине волны 662 нм с экспозиционной дозой света 220 Дж/см<sup>2</sup> через эндоскопический или антеградный транспеченочный доступ эффекта апоптоза раковых клеток по границе новообразования [13].

В основной группе у всех пациентов с опухолевыми образованиями поджелудочной железы анализировалась динамика наибольших размеров новообразования до, в течение недели после ФДТ с помощью УЗИ и мультиспиральной компьютерной томографии с внутривенным болюсным контрастированием (МСКТ); через месяц после ФДТ с помощью УЗИ.

В основной группе у всех пациентов с опухолевыми образованиями панкреатобилиарной зоны проводилось взятие маркеров системного протеолиза и воспаления за сутки до и через сутки после ФДТ: MMP-9, TIMP-1, t-PA, PAI-1, TF, TFPI, TNF- $\alpha$ .

Для определения референсных значений показателей системного воспаления и гемостаза использовались данные контрольной группы, включавшей 37 здоровых некурящих людей.

Для определения концентрации матриксной металлопротеиназы-9 (MMP-9) в сыворотке крови использовался набор для иммуноферментного анализа Quantikine ELISA Human MMP-9 Immunoassay (кат. № DMP900/SMP900/PDMP900, R&D Systems, Inc, США), измерялась оптическая плотность раствора в лунках при длине волны 450 нм, с помощью автоматического фотометра для микропланшет ELx808 (BioTec Instruments, Inc., США).

Для определения концентрации тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 (TIMP-1) в сыворотке крови использовался набор для иммуноферментного анализа HIGH SENSITIVITY TIMP-1 (HUMAN) ELISA Kit (кат. № SK00039-01, Aviscera Bioscience, Inc., США), измерялась оптическая плотность раствора в лунках при длине волны 450 нм, с помощью автоматического фотометра для микропланшет ELx808 (BioTec Instruments, Inc., США).

Для определения концентрации тканевого активатора плазминогена (t-PA) в сыворотке крови использовался набор для иммуноферментного анализа TECHNOZYM t-PA Ag EDTA ELISA (кат. № TC12007, Technoclone Herstellung von Diagnostika und Arzneimitteln GmbH, Австрия), измерялась оптическая плотность раствора в лунках при длине волны 450 нм, с помощью автоматического фотометра для микропланшет ELx808 (BioTec Instruments, Inc., США).

Для определения концентрации ингибитора тканевого активатора плазминогена-1 (PAI-1) в сыворотке крови использовался набор для иммуноферментного анализа TECHNOZYM PAI-1 Antigen ELISA (кат. № TC12075, Technoclone Herstellung von Diagnostika und Arzneimitteln GmbH, Австрия), измерялась оптическая плотность раствора в лунках при длине вол-

ны 450 нм, с помощью автоматического фотометра для микропланшет ELx808 (BioTec Instruments, Inc., США).

Для определения концентрации тканевого фактора (TF) в сыворотке крови использовался набор для иммуноферментного анализа IMUBIND Tissue Factor ELISA (кат. № REF845, BioMedica Diagnostics, США), измерялась оптическая плотность раствора в лунках при длине волны 450 нм, с помощью автоматического фотометра для микропланшет ELx808 (BioTec Instruments, Inc., США).

Для определения концентрации ингибитора пути тканевого фактора (TFPI) в сыворотке крови использовался набор для иммуноферментного анализа Human Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) ELISA Kit (кат. № ET1005-1, Assaypro, США), измерялась оптическая плотность раствора в лунках при длине волны 450 нм, с помощью автоматического фотометра для микропланшет ELx808 (BioTec Instruments, Inc., США).

Для определения концентрации фактора некроза опухоли-альфа (TNF- $\alpha$ ) в сыворотке крови использовался набор для иммуноферментного анализа Human TNF alpha total Platinum ELISA (кат. № BMS2034/BMS2034TEN, Bender MedSystems GmbH, Австрия), измерялась оптическая плотность раствора в лунках при длине волны 450 нм, с помощью автоматического фотометра для микропланшет ELx808 (BioTec Instruments, Inc., США).

Кроме того, у всех больных основной группы с опухолевыми образованиями панкреатобилиарной зоны проводилось взятие рутинных маркеров воспаления и тромбоцитоза за сутки до и через сутки после ФДТ: лейкоциты крови, скорость оседания эритроцитов, гемоглобин, тромбоциты крови.

Статистический анализ проводился с помощью пакета статистических программ SigmaPlot 14.0 (регистрационный номер 775400014). Для связанных выборок в статистическом анализе использовались непараметрические критерий Вилкоксона, для несвязанных выборок – непараметрический критерий Манна-Уитни, поскольку, согласно критерию Шапиро Уилка, все изучаемые показатели имели распределение, отличное от нормального в основной группе и группе сравнения, нормальное распределение в группе контроля. Результаты представлены в виде среднего значения (M) и его стандартного отклонения (SD) для группы с гауссовым распределением. Для групп с распределением, отличным от нормального, так же представлены медиана (Me), первый (Q1) и третий (Q3) квартили. Для анализа относительных величин использовался точный критерий Фишера. Для оценки общей продолжительности жизни применялся метод кривых Каплан-Мейер, для сравнительного анализа выживаемости использовался лог-ранговый критерий. Для оценки влияния 2 и более независимых переменных на непрерывную зависимую переменную использовался множественный линейный регрессионный анализ, результаты которого представлялись



в форме уравнения регрессии с оценкой силы связи и специфичности соответственно в виде коэффициента множественной корреляции (R) и коэффициента детерминации (R<sup>2</sup>). Статистическая значимость оценивалась с помощью критерия Фишера (F). Критический уровень значимости результатов исследования принимался  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Сравнительная характеристика обеих групп по основному заболеванию и его стадии представлена на рисунках 2 и 3. Сравнительная характеристика обеих групп по уровню общего билирубина представлена на рисунке 4. Статистически значимых различий в двух группах не выявлено.

При сравнительном статистическом анализе двух групп не обнаружено статистически значимых различий по следующим признакам: основному заболеванию ( $p=0,140$ ;  $p=0,106$ ) и длительности его анамнеза ( $p=0,301$ ), сопутствующим заболеваниям ( $p=0,223$ ), полу ( $p=0,220$ ) и возрасту ( $p=0,501$ ). Обнаружены статистически значимые различия по стадии основного заболевания, обуславливающие большую отягощен-

ность основной группы за счет пациентов с IV стадией заболевания ( $p < 0,001$ ), а также по осложнениям основного заболевания: у 8 (19,51%) больных основной группы был гнойный холангит на фоне МЖ, что статистически значимо меньше, чем в группе сравнения – 75 (46,01%) пациентов ( $p=0,004$ ); у 13 (31,71%) больных основной группы были выявлены клинико-лабораторные признаки печеночно-почечной недостаточности, что статистически значимо выше, чем в группе сравнения – у 27 (16,56%) пациентов ( $p=0,049$ ).

У всех пациентов обеих групп была устранена клиника МЖ. У пациентов основной группы не наблюдалось послеоперационных осложнений после ФДТ. Пассаж желчи в кишечник был восстановлен, на фоне чего клиника механической желтухи была ликвидирована в обеих группах, что отразилось на динамике лабораторных маркеров билирубинемии, цитолиза и холестаза (рис. 4). При этом в основной группе статистически значимо быстрее происходило снижение этих лабораторных маркеров по сравнению с группой сравнения. У трех больных (7,31%) была выявлена эмпиема желчного пузыря после проведенного



Рисунок 1. Сравнительная характеристика основного заболевания в двух группах.  
Figure 1. Comparative characteristics of the primary disease in the two groups.

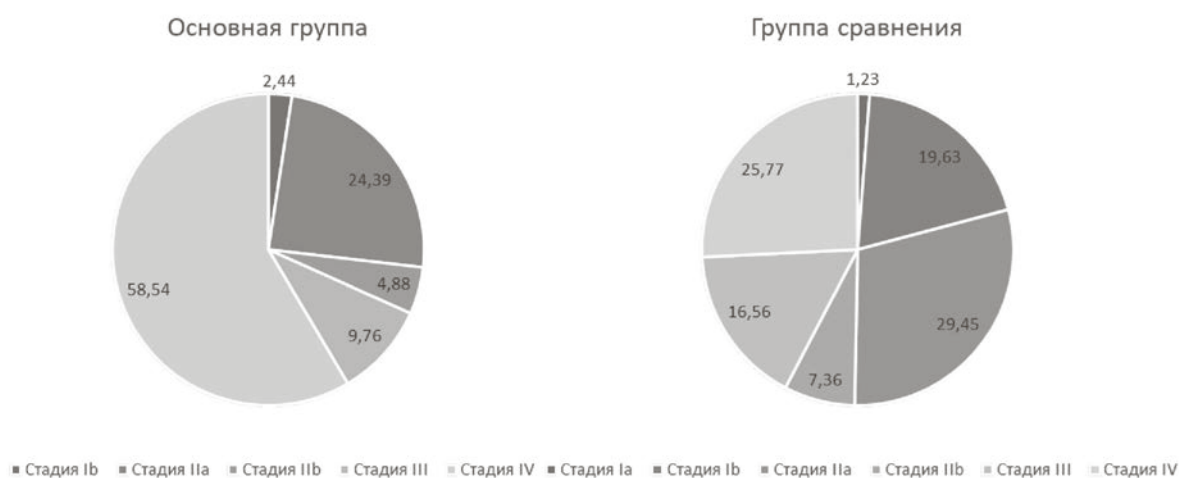


Рисунок 2. Сравнительная характеристика стадии основного заболевания в двух группах.  
Figure 2. Comparative characteristics of the primary disease stage in the two groups.

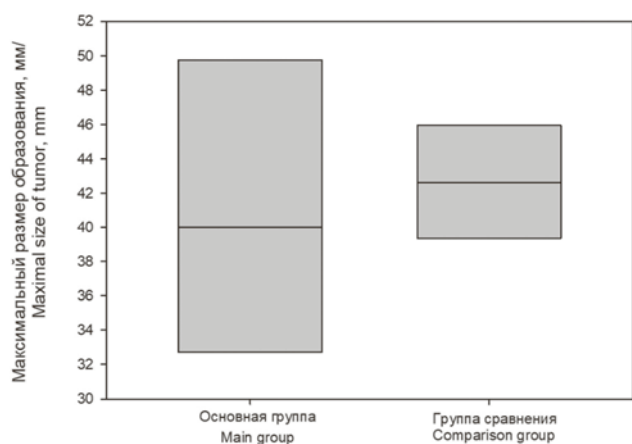


Рисунок 3. Сравнительная характеристика наибольших размеров злокачественных новообразований поджелудочной железы в двух группах до лечения по данным УЗИ (Me (Q1; Q3), в мм).

Figure 3. Comparative characteristics of the largest sizes of pancreatic malignancies in the two groups before treatment according to ultrasound examination of the abdominal cavity (Me (Q1; Q3), mm).

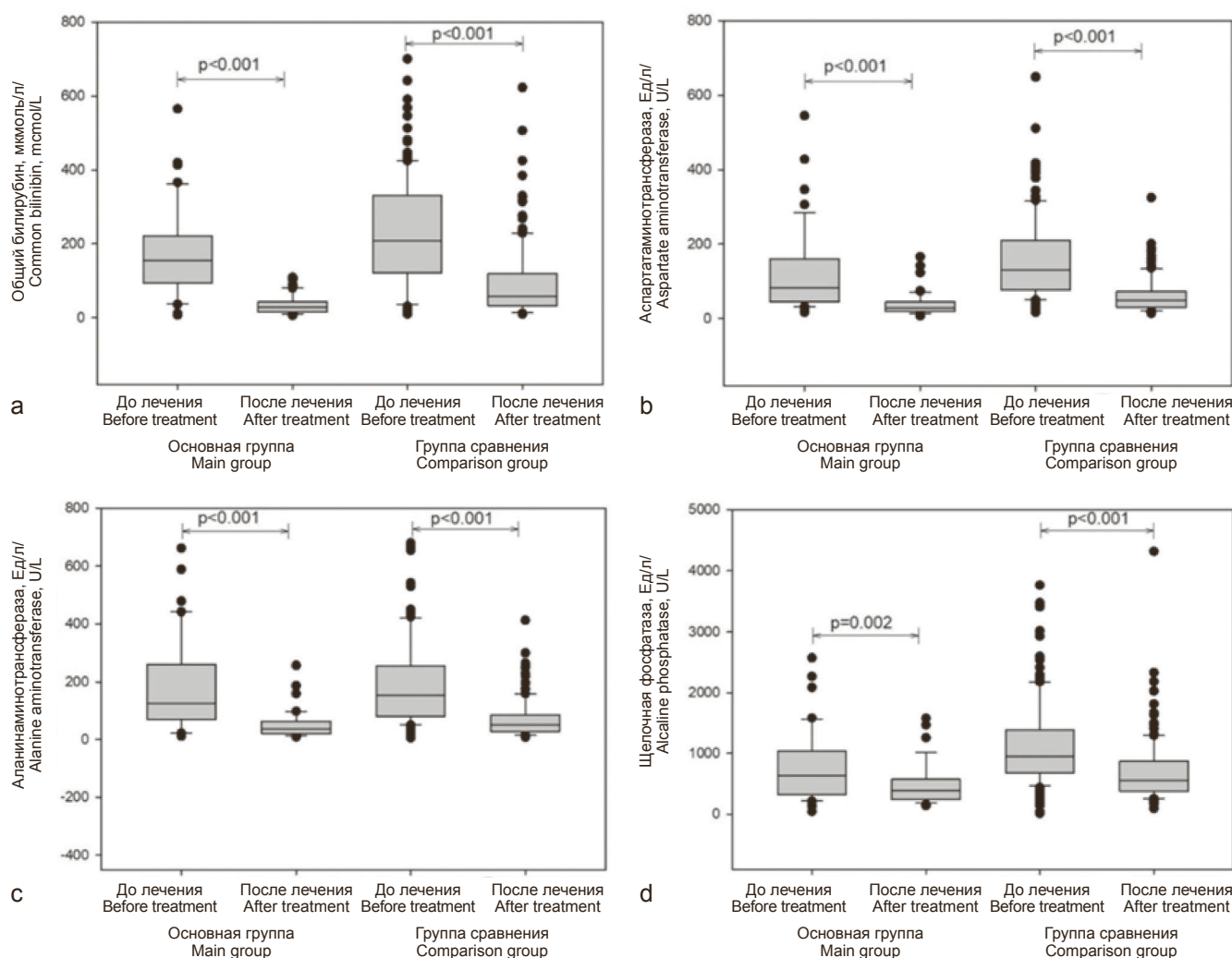


Рисунок 4. Сравнительная оценка динамики лабораторных показателей маркеров билирубинемии, цитолиза и холестаза, взятых в день поступления и в день выписки у пациентов двух групп: а – динамика показателя общего билирубина в двух группах; б – динамика показателя АСТ двух группах; с – динамика показателя АЛТ в двух группах; д – динамика показателя щелочной фосфатазы в двух группах.

Figure 4. Comparative assessment of the dynamics of laboratory parameters of bilirubinemia, cytolysis and cholestasis markers taken on the day of admission and on the day of discharge in patients of the two groups: a – dynamics of total bilirubin in the two groups; b – dynamics of the AST indicator in the two groups; c – dynamics of the ALT indicator in two groups; d – dynamics of the alkaline phosphatase indicator in the two groups.

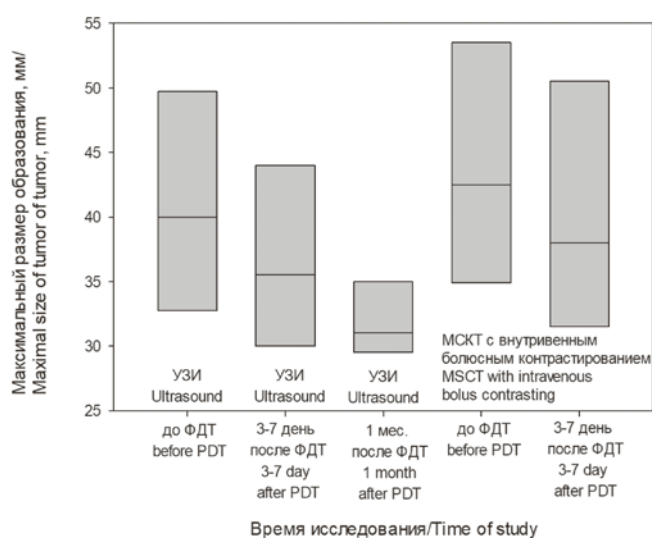


Рисунок 5. Сравнительная оценка наибольших размеров новообразований головки поджелудочной железы в основной группе по данным УЗИ и МСКТ в динамике (Me (Q1; Q3), в мм).

Figure 5. Comparative assessment of the largest sizes of neoplasms in the head of the pancreas in the main group according to ultrasound and MSCT with intravenous bolus contrasting of the abdominal cavity in dynamics (Me (Q1; Q3), mm).

стентирования желчных протоков. В группе сравнения среди 165 больных было выявлено 131 (79,39%) послеоперационное осложнение. Госпитальная летальность в группе сравнения составила 9,09% (15 пациентов), в основной группе летальных исходов во время госпитализации не было, разница статистически не значима ( $p=0,095$ ).

При анализе данных УЗИ и МСКТ у больных основной группы в динамике выявлено уменьшение наибольших размеров злокачественного новообразования по результатам УЗИ с 40,50 мм до 31,00 мм в течение месяца ( $p=0,043$ ), по результатам МСКТ с 42,50 мм до 38,00 мм в течение недели ( $p=0,039$ ) (рис. 5).

При проведении оценки продолжительности жизни в двух параллельно сравниваемых группах обнаружена более высокая средняя общая выживаемость в основной группе с медианой выживания 539 дней по сравнению с 141 днем в группе сравнения ( $p < 0,001$ ) (рис. 6).

При сравнительном анализе показателей воспаления и протеолиза у больных до и после ФДТ и группы контроля выявлено статистически значимое различие всех показателей, за исключением числа тромбоцитов, между группой контроля и основной группой до фотодинамической терапии [14, 15]. После проведенного курса ФДТ выявлено статистически значимое уменьшение показателя TNF- $\alpha$  (табл. 1).

По данным литературы известно, что TNF- $\alpha$  является активным медиатором канцерогенеза и опухолевой прогрессии [14, 15]. TNF- $\alpha$  стимулирует образование циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), стимулируют

пролиферацию клеток и сосудов вокруг опухоли [14, 16, 17]. Эти механизмы обуславливают закономерность, известную у многих злокачественных новообразований, заключающуюся в том, что увеличение концентрации TNF- $\alpha$  в сыворотке крови ассоциируется с ускорением инвазии опухоли и уменьшением медианы выживаемости больных [18].

С целью определения совокупности факторов, влияющих на медиану выживаемости пациентов, на основе полученных результатов был проведен множественный линейный регрессионный анализ, показавший, что статистически значимым обратно пропорциональным влиянием на выживаемость обладают: локализация злокачественного новообразования, возраст пациента, стадия основного заболевания. При этом модель линейной регрессии с этими факторами не обладает статистической значимостью без включения в нее значения TNF- $\alpha$  до лечения, который изолированно не имеет статистически значимого влияния на исход, однако в совокупности с вышеизложенными факторами формирует статистически значимую модель многофакторной линейной регрессии (табл. 2).

Таким образом, уменьшение концентрации TNF- $\alpha$  нами связывается с уменьшением размеров опухоли, торможением ее прогрессии и увеличением средней продолжительности жизни у больных основной группы.

По результатам проведенного исследования можно сделать вывод, что полученные результаты подтверждают данные, полученные в предыдущих исследованиях по данному вопросу, а также позволяют объяснить механизм развития эффектов ФДТ. Предложенная новая методика локальной и системной ФДТ в сочетании с комплексным лечением больных злокачественными новообразованиями панкреа-

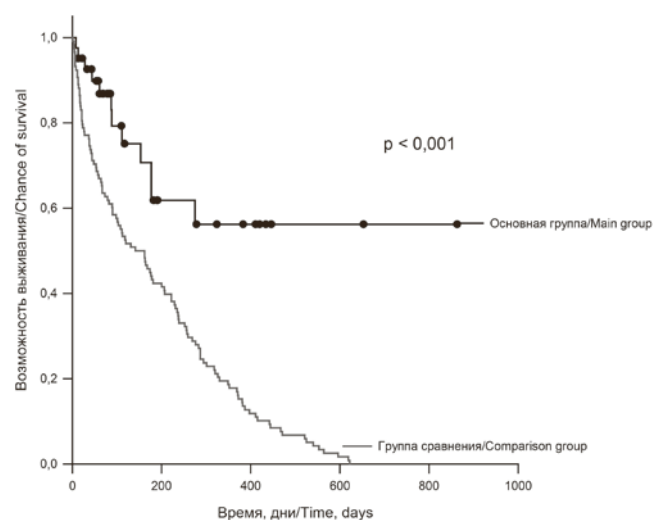


Рисунок 6. Сравнение кривых выживаемости больных в двух группах.

Figure 6. Comparison of survival curves of patients in two groups.

тобилиарной зоны позволила добиться улучшения качества жизни пациента при отсутствии клинически значимых хирургических осложнений, увеличения показателя общей продолжительности жизни и уменьшения риска развития осложнений за счет замедления роста новообразования, ассоциированно-

го с уменьшением концентрации цитокина TNF- $\alpha$  у больных после проведенного курса ФДТ.

ФДТ является методом выбора у нерезектабельных пациентов, которым не показаны другие методы паллиативного лечения вследствие их высокой токсичности. ФДТ, в сочетании с хирургическими мето-

Таблица 1

**Сравнительная характеристика показателей воспаления и протеолиза до и после фотодинамической терапии злокачественного новообразования**

Table 1

**Comparative characteristics of parameters of inflammation and proteolysis before and after photodynamic therapy of malignant tumours**

Показатель	Группа контроля n – 37		Период взятия у основной группы n – 41						p1	p2
			За сутки до ФДТ		За сутки до ФДТ		Через сутки после ФДТ			
	M	SD	Me (Q1; Q3)	M	SD	Me (Q1; Q3)	M	SD		
Лейкоциты крови, *10 <sup>9</sup>	6,93	1,82	7,51 (6,20; 9,67)	8,01	2,66	7,64 (6,54; 9,69)	7,96	2,21	0,806	0,02
Гемоглобин	153,42	10,16	124,00 (108,00; 137,00)	122,68	18,59	123,50 (111,50; 135,00)	122,39	18,77	0,997	<0,001
Тромбоциты	256,00	54,74	234,50 (191,00; 303,00)	258,52	117,09	260,50 (188,00; 359,00)	275,75	121,51	0,449	0,4
Фибриноген	2,52	0,79	3,40 (2,80; 4,00)	3,36	0,89	3,14 (2,70; 4,00)	3,18	0,78	0,328	<0,001
ММР-9, нг/мл	56,20	25,12	9,23 (5,29; 18,21)	13,77	12,11	7,98 (3,53; 17,86)	12,23	12,03	0,307	<0,001
TIMP-1, пг/мл	830,80	138,81	252,70 (212,66; 309,09)	260,87	58,68	237,67 (195,70; 306,86)	249,77	74,84	1,0	<0,001
TNF- $\alpha$ , пг/мл	3,00	3,65	17,52 (14,13; 35,26)	25,44	18,11	17,52 (11,89; 25,35)	20,85	12,84	0,043	<0,001
TF, пг/мл	144,48	52,20	12,04 (6,66; 20,04)	18,46	20,82	8,54 (4,51; 17,01)	14,26	15,49	0,424	<0,001
TFPI, нг/мл	71,40	34,67	7,35 (3,99; 9,47)	6,58	3,64	7,15 (5,73; 8,62)	7,02	2,36	0,876	<0,001
TPA, нг/мл	4,84	1,28	12,84 (5,94; 20,96)	19,15	18,91	12,84 (8,59; 23,62)	18,66	15,88	0,629	<0,001
PAI-1, нг/мл	3,41	4,08	107,43 (65,68; 146,68)	104,34	60,05	91,58 (40,44; 136,88)	96,72	61,15	0,719	<0,001
TPA/ PAI-1	1,55	2,07	0,24 (0,10; 0,48)	0,42	0,58	0,29 (0,13; 0,62)	0,46	0,49	0,435	0,001
ММР-9/ TIMP-1	0,74	0,60	0,106 (0,054; 0,147)	0,10	0,06	0,132 (0,067; 0,141)	0,11	0,05	1,0	<0,001

Примечание: p<sub>1</sub> – статистическая значимость различий за сутки до и после ФДТ, p<sub>2</sub> – статистическая значимость различий между контролем и значениями за сутки до ФДТ.

Note: p<sub>1</sub> – statistical significance of the differences between one day prior to PDT and one day after it, p<sub>2</sub> – statistical significance of the differences between the control values and values one day prior to PDT.

Таблица 2

**Параметры и характеристика модели множественного линейного регрессионного анализа для оценки влияния локализации злокачественного новообразования, возраста пациента, стадии основного заболевания и значения TNF- $\alpha$  до лечения на медиану выживаемости у пациентов со злокачественными новообразованиями панкреатобилиарной зоны**

Table 2

**Parameters and characteristics of a multiple linear regression analysis model for assessment of the influence of malignant neoplasm localisation, patient age, stage of the primary disease and TNF- $\alpha$  value before treatment on median survival in patients with malignant neoplasms of the pancreatobiliary area**

Показатель	$\beta \pm \sigma$	p
Локализация злокачественного новообразования (ЗНО)	4,422 $\pm$ 1,728	0,019
Возраст пациента	7,768 $\pm$ 3,153	0,041
Стадия основного заболевания	83,764 $\pm$ 38,356	0,023
Значение TNF- $\alpha$	-2,106 $\pm$ 2,000	0,305
Медиана выживаемости = -578,156 + (4,422 * Локализация ЗНО) + (83,764 * Стадия основного заболевания) + (7,768 * Возраст) - (2,106 * Значение TNF- $\alpha$ )		
R = 0,623; R <sup>2</sup> = 0,388; F = 3,175; p = 0,036		



дами, является перспективным методом ликвидации осложнений, уменьшения наибольших размеров и скорости инвазии опухоли, повышения продолжительности жизни, а также, в отличие от химиотерапии и лучевой терапии, высоко безопасна для пациентов.

### Заключение

Таким образом, комплексное лечение с применением ФДТ злокачественных новообразований органов панкреатобилиарной зоны, осложненных МЖ, позволяет уменьшить наибольший размер и скорость инвазии новообразования, увеличить продолжительность жизни пациентов, которым не показано радикальное оперативное лечение, на фоне высокой безопасности и низкой токсичности. Исходя из вышеизложенного, локальную и системную ФДТ можно рекомендовать, как метод выбора при комплексном паллиативном лечении пациентов со злокачественными новообразованиями органов панкреатобилиарной зоны, которым не показаны другие методы паллиативного лечения вследствие их высокой токсичности. Дальнейшее исследование применения ФДТ в комплексном лечении пациентов представляется перспективным направлением при лечении злокачественных новообразований панкреатобилиарной зоны.

### Литература / References

1. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. 239 с. [Kaprina AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO, editors. The state of oncological care for the population of Russia in 2020. M.: National Medical Research Radiological Centre of The Ministry Of Health Of The Russian Federation, 2021. 239 p. (In Russian)]
2. Hang J, Wu L, Zhu L, Sun Z, Wang G, Pan J, Zheng S, Xu K, Du J, Jiang H. Prediction of overall survival for metastatic pancreatic cancer: Development and validation of a prognostic nomogram with data from open clinical trial and real-world study. *Cancer Medical*. 2018;1;7(7):2974–84. DOI: 10.1002/cam4.1573
3. Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России». Билиарный рак. Клинические рекомендации. 2020. 51 с. Ссылка активна на 17.03.2022. [Russian Oncology Association. Biliary cancer. Clinical guidelines. 2020. 51 p. Accessed March 17, 2022 (In Russian)] [https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/biliarnyj\\_rak.pdf](https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/biliarnyj_rak.pdf)
4. Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России». Рак поджелудочной железы. Клинические рекомендации. 2021. 67 с. Ссылка активна на 17.03.2022. [Russian Oncology Association. Pancreas cancer. Clinical guidelines. 2021. 67 p. Accessed March 17, 2022 (In Russian)] [https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/04/kr\\_rak-podzheludochnoj-zhelezy\\_aor.pdf](https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/04/kr_rak-podzheludochnoj-zhelezy_aor.pdf)
5. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goéré D, Seufferlein T, Haustermans K, Van Laethem JL, Conroy T, Arnold D; ESMO Guidelines Committee. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2015;26 (5):56-68. DOI: 10.1093/annonc/mdv295
6. Valle JW, Borbath I, Khan SA, Huguet F, Gruenberger T, Arnold D; ESMO Guidelines Committee. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2016; 27(5):v28-v37. DOI: 10.1093/annonc/mdw324
7. Российское общество хирургов. Механическая желтуха. Клинические рекомендации. 106 с. Ссылка активна на 17.03.2022. [Russian Association of Surgeons. Obstructive jaundice. Clinical guidelines. 2018. 106 p. Accessed March 17, 2022 (In Russian)] <http://xn---9sdbdejx7bdduahu3a5d.xn--p1ai/stranica-pravlenija/klinicheskie-rekomendaci/urgentnaja-abdominalnaja-hirurgija/klinicheskie-rekomendaci-mehaničeskaja-zhelтуha.html>
8. Karimnia V, Slack FJ, Celli JP. Photodynamic Therapy for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Cancers (Basel)*. 2021;28;13(17):4354. DOI: 10.3390/cancers13174354
9. Lu Y, Liu L, Wu JC, Bie LK, Gong B. Efficacy and safety of photodynamic therapy for unresectable cholangiocarcinoma: A meta-analysis. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2015;39(6):718-24. DOI: 10.1016/j.clinre.2014.10.015
10. Bown SG, Rogowska AZ, Whitelaw DE, Lees WR, Lovat LB, Ripley P, Jones L, Wyld P, Gillams A, Hatfield AW. Photodynamic therapy for cancer of the pancreas. *Gut*. 2002;50(4):549-57. DOI: 10.1136/gut.50.4.549
11. Huggett MT, Jermyn M, Gillams A, Illing R, Mosse S, Novelli M, Kent E, Bown SG, Hasan T, Pogue BW, Pereira SP. Phase I/II study of verteporfin photodynamic therapy in locally advanced pancreatic cancer. *British Journal of Cancer*. 2014;2;110(7):1698-704. DOI: 10.1038/bjc.2014.95
12. Wang L, Yu WF. Obstructive jaundice and perioperative management. *Acta Anaesthesiologica Taiwanica*. 2014;52(1):22-9. DOI: 10.1016/j.aat.2014.03.002
13. Цеймах АЕ, Лазарев АФ, Куртуков ВА, Бедян НК, Шойхет ЯН Способ комплексного мини-инвазивного лечения механической желтухи, холангита, внутрипеченочных абсцессов опухолевого генеза с применением локальной и системной фотодинамической терапии. Патент РФ №2704474. 2019. Ссылка активна на 17.03.2022. [Tseimakh AE, Lazarev AF, Kurtukov VA, Bedyan NK, Shoyhet YaN Method for complex mini-invasive treatment of obstructive jaundice, cholangitis, intrahepatic abscesses of tumor genesis using local and systemic photodynamic therapy. Patent RF, no. 2704474. 2019. Accessed March 17, 2022 (In Russian)] [https://patents.s3.yandex.net/RU2704474C1\\_20191028.pdf](https://patents.s3.yandex.net/RU2704474C1_20191028.pdf)
14. Kulbe H, Thompson R, Wilson JL, Robinson S, Hagemann T, Fatah R, Gould D, Ayhan A, Balkwill F. The inflammatory cytokine tumor necrosis factor-alpha generates an autocrine tumor-promoting



network in epithelial ovarian cancer cells. *Cancer Research*. 2007;15;67(2):585-92. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-2941

15. Davies FE, Rollinson SJ, Rawstron AC, Roman E, Richards S, Drayson M, Child JA, Morgan GJ. High-producer haplotypes of tumor necrosis factor alpha and lymphotoxin alpha are associated with an increased risk of myeloma and have an improved progression-free survival after treatment. *Journal of Clinical Oncology*. 2000;18(15):2843-51. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.15.2843

16. Chen G, Goeddel DV. TNF-R1 signaling: a beautiful pathway. *Science*. 2002;31;296(5573):1634-5. DOI: 10.1126/science.1071924. PMID: 12040173

17. Balkwill F. TNF-alpha in promotion and progression of cancer. *Cancer Metastasis Review*. 2006;25(3):409-16. DOI: 10.1007/s10555-006-9005-3

18. Il'yasova D, Colbert LH, Harris TB, Newman AB, Bauer DC, Satterfield S, Kritchevsky SB. Circulating levels of inflammatory markers and cancer risk in the health aging and body composition cohort. *Cancer epidemiology, biomarkers and prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2005;14(10):2413-8. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0316

### Сведения об авторах

Цеймах Александр Евгеньевич, к.м.н., ассистент кафедры факультетской хирургии имени профессора И.И. Неймарка с курсом хирургии ДПО, Алтайский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40; e-mail: alevtsei@rambler.ru; тел.: 89095044547, <https://orcid.org/0000-0002-1199-3699>

Лазарев Александр Федорович, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой онкологии, лучевой терапии и лучевой диагностики с курсом ДПО, Алтайский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40; e-mail: lazarev@akzs.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1080-5294>

Секержинская Елена Львовна, к.м.н., врач-онколог, Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина; адрес: Российская Федерация, 656049, г. Барнаул, Змеиногогорский тракт, 110; e-mail: sekeelena@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8271-7528>

Куртуков Виталий Анатольевич, к.м.н., заведующий отделением эндоскопии, Городская больница №5, г. Барнаул; адрес: Российская Федерация, 656045, г. Барнаул, Змеиногогорский тракт, 75; e-mail: vakurtukov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5582-1178>

Мищенко Александр Николаевич, врач-рентгенохирург, Городская больница №5, г. Барнаул. адрес: Российская Федерация, 656045, г. Барнаул, Змеиногогорский тракт, 75; e-mail: gb5\_barnaul@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5632-845X>

Теплухин Валерий Николаевич, заведующий отделением хирургии, Городская больница №5, г. Барнаул. адрес: Российская Федерация, 656045, г. Барнаул, Змеиногогорский тракт, 75; e-mail: valera.tepl69@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0788-1421>

Кореновский Юрий Владимирович, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой общей и биологической химии, клинической лабораторной диагностики, Алтайский государственный медицинский университет. адрес: Российская Федерация, 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40; e-mail: timidin@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4434-5217>

Сузопов Егор Валерьевич, преподаватель кафедры общей и биологической химии, клинической лабораторной диагностики, Алтайский государственный медицинский университет; адрес: Российская Федерация, 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40; e-mail: Suzopov1egor@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4730-5058>

Жарикова Ганна Викторовна, к.б.н., доцент кафедры общей и биологической химии, клинической лабораторной диагностики, Алтайский государственный медицинский университет. Адрес: 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40; e-mail: gan1704@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3227-2348>

Шойхет Яков Нахманович, д.м.н., профессор, член-корреспондент Российской Академии Наук, заведующий кафедрой факультетской хирургии имени профессора И.И. Неймарка с курсом хирургии ДПО, Алтайский государственный медицинский университет. адрес: Российская Федерация, 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40; e-mail: starok100@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5253-4325>

### Author information

Alexander E. Tseimakh, Cand. Med. Sci., Assistant of the Department of Faculty Surgery named after Professor I.I. Neimark with a course of surgery, APE, Altai State Medical University; Address: 40, Lenin Ave, Barnaul, Russian Federation 656038; e-mail: alevtsei@rambler.ru. Phone +7-909-504-45-47, <https://orcid.org/0000-0002-1199-3699>

Alexander F. Lazarev, Dr.Med.Sci., Professor, Head of the Department of Oncology, Radiation Therapy and Radiation Diagnostics with the course of APE, Altai State Medical University; Address: 40, Lenin Ave, Barnaul, Russian Federation 656038; e-mail: lazarev@akzs.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1080-5294>

Elena L. Sekerzhinskaya, Cand. Med. Sci., oncologist, Russian Oncological Research Center named after N.N. Blokhin; Address: 110, Zmeinogorsky tract, Barnaul, Russian Federation 656049; e-mail: sekeelena@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8271-7528>

Vitaly A. Kurtukov, Cand.Med.Sci., Head of the Endoscopy Department, City Hospital No. 5, Barnaul; Address: 75, Zmeinogorsky tract, Barnaul, Russian Federation 656045; e-mail: vakurtukov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5582-1178>

Alexander N. Mishchenko, X-ray surgeon, City Hospital No. 5, Barnaul; Address: 75, Zmeinogorsky tract, Barnaul, Russian Federation 656045; e-mail: gb5\_barnaul@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5632-845X>

Valeriy N. Tepluhin, Head of the Department of Surgery, City Hospital No. 5, Barnaul; Address: 75, Zmeinogorsky tract, Barnaul, Russian Federation 656045; e-mail: valera.tepl69@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0788-1421>

Yuri V. Korenovskiy, Cand.Med.Sci., Associate Professor, Head of the Department of General and Biological Chemistry, Clinical Laboratory Diagnostics, Altai State Medical University; Address: 40, Lenin Ave, Barnaul, Russian Federation 656038; e-mail: timidin@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4434-5217>

Egor V. Suzopov, lecturer at the Department of General and Biological Chemistry, Clinical Laboratory Diagnostics, Altai State Medical University; Address: 40, Lenin Ave, Barnaul, Russian Federation 656038; e-mail: Suzopov1egor@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4730-5058>

Ganna V. Zharikova, Cand.Biol.Sci., Associate Professor of the Department of General and Biological Chemistry, Clinical Laboratory Diagnostics, Altai State Medical University; Address: 40, Lenin Ave, Barnaul, Russian Federation 656038; e-mail: gan1704@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3227-2348>

Yakov N. Shoikhet, Dr. Med. Sci., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Faculty Surgery named after Professor I.I. Neimark with a course of surgery, APE, Altai State Medical University; Address: 40, Lenin Ave, Barnaul, Russian Federation 656038; e-mail: starok100@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5253-4325>

Дата поступления 11.03.2022

Дата рецензирования 25.08.2022

Принята к печати 30.08.2022

Received 11 March 2022

Revision Received 25 August 2022

Accepted 30 August 2022