

ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНЕ

International scientific-practical journal | Revista científica-práctica internacional

INNOVATIVE TECHNOLOGY MEDICINE
INNOVADOR TECNOLOGÍA MEDICINA

Innovatsionnie tehnologii v meditsine

innovation.recipe.by

2018, том 6, № 2

Журнал зарегистрирован
Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).
Регистрационное свидетельство
ПИ № ФС77-52705 от 01.02.2013

Учредители:
Национальная академия наук Беларуси,
Национальная академия медицинских наук Украины,
Медицинский университет Астана,
Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомольца,
Национальная медицинская академия последипломного
образования имени П.Л. Шупика,
Белорусская медицинская академия
последипломного образования,
ООО «Вилин»,
УП «Профессиональные издания»

Адрес редакции:
214006, Смоленская обл., г. Смоленск,
пос. Пасово, ООО «Вилин».
Тел.: +7 499 918 62 63.
При участии УП «Профессиональные издания».
220049, ул. Кнорина, 17,
г. Минск, Республика Беларусь.
Тел.: +375 17 322-16-78, +375 44 5910050
e-mail: innovation@recipe.by

Директор Евтущенко Л.А.
Заместитель главного редактора Алексеева О.А.
Руководитель службы рекламы и маркетинга Коваль М.А.
Технический редактор Нужин Д.В.

Офис в Украине:
ООО «Профессиональные издания. Украина»
04116, Киев, ул. Старокиевская, 10-г, сектор «В», офис 201
Контакты:
тел.: +38 (044) 33 88 704, +38 (094) 910 17 04,
e-mail: pi_info@ukr.net
Журнал выходит 1 раз в 3 месяца.
Цена свободная.

Подписано в печать 31.05.2018 г.
Тираж 500 экз. (Беларусь)
Тираж 500 экз. (Украина)
Тираж 3000 экз. (Россия)
Заказ № ____
Формат 190x285.
Отпечатано на копировально-множительной технике.

Отпечатано в УП «Донарит».
Лицензия ЛП NO 02330/155 от 14.04.2014.
220030, г. Минск, ул. Октябрьская, 25, тел. (017) 389-73-00.
www.donarit.com

Подписка:
Беларусь:
в каталоге РУП «Белпочта»
индивидуальный индекс – 46300,
ведомственный индекс – 54919
Украина:
подписка оформляется через офис
ООО «Профессиональные издания. Украина»
Российская Федерация:
индекс 49501 в каталогах ООО «Северо-Западное
агентство "Прессинформ"»,
ООО «Информнаука», ЗАО «МК-Периодика»

Электронная версия журнала доступна
на сайте innovation@recipe.by, в Научной электронной
библиотеке elibrary.ru, в базе данных East View,
в электронной библиотечной системе IPRbooks

По вопросам приобретения журнала обращайтесь
в офис издательства в Минске
и представительства в Киеве и Москве

The journal is registered
by Federal Service for Supervision
in the Sphere of Telecom, Information Technologies
and Mass Communications (Roskomnadzor).
Registration certificate № ФС77-52705 01.02.2013

Founders:
The National Academy of Sciences of Belarus,
The National Academy of Medical Sciences of Ukraine,
Astana Medical University,
Bogomolets National Medical University,
Shupyk National Medical Academy
of Postgraduate Education
The Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education,
LLC "Vilin",
UE "Professional Editions"

Address of the editorial office:
214006, Smolensk region, Smolensk,
village Pasovo, LLC "Vilin"
phone: +7 499 918 62 63
with the participation of UE "Professional Editions".
220049, Minsk, Knorin str., 17,
Republic of Belarus.
Phone: +375 17 322-16-78, +375 44 5910050
e-mail: innovation@recipe.by

Director Evtushenko L.
Deputy editor-in-chief Alekseyeva O.
Head of advertising and marketing Koval M.
Technical editor Nuzhyn D.

Office in Ukraine:
LLC "Professional Editions. Ukraine"
04116, Kyiv, Starokievskaya str., 10-g, sector "B",
office 201
Contacts: phone: +38 (044) 33 88 704, +38 (094) 910 17 04,
e-mail: pi_info@ukr.net

The frequency of journal is 1 time in 3 months.
The price is not fixed.

Sent for the press 31.05.2018.
Circulation is 500 copies (Belarus).
Circulation is 500 copies (Ukraine).
Circulation is 3000 copies (Russia).
Order № ____
Format 190x285.
Printed on copiers.

Printed in printing house unitary enterprise "Donarit".
License № LP № 02330/155 of 14.04.2014.
220030, Minsk, Oktyabrskaya str., 25.
www.donarit.com

Subscription:
Belarus:
in the Republican unitary enterprise "Belposhta"
individual index – 46300,
departmental index – 54919
Ukraine:
The subscription in Ukraine is carried
out through LLC "Professional Editions. Ukraine" office
Russian Federation:
index 49501 in catalogues
of LLC "North-West Agency «Pressinform»",
LLC "Informnauka", JSC "MK-Periodika"

The electronic version of the journal
is available on innovation@recipe.by,
on the Scientific electronic library elibrary.ru,
in the East View database, in the electronic
library system IPRbooks

Concerning acquisition of the journal address
to the editorial office in Minsk and publishing
houses representation in Kiev and in Moscow

© «Иновационные технологии в медицине»

Входит в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований (протокол №236 от 07.10.2016).
Авторские права защищены. Любое воспроизведение материалов издания возможно только с письменного разрешения редакции с обязательной ссылкой на источник.
Ответственность за содержание рекламных материалов и публикаций с пометкой «На правах рекламы» несут рекламодатели.

© УП «Профессиональные издания», 2018
© Оформление и дизайн УП «Профессиональные издания», 2018

© "Innovative technologies in medicine"

Copyright is protected. Any reproduction of materials of the edition is possible only with written permission of edition with an obligatory reference to the source.
Responsibility for the content of advertising materials and publications with the mark "On the Rights of Advertising" are advertisers.

© "Professional Editions" Unitary Enterprise, 2018
© Design and decor of "Professional Editions" Unitary Enterprise, 2018

Экспериментальная медицина и биология.	Experimental Medicine and Biology.
Оригинальные исследования	Original Researches
Экспериментальное изучение формирования ответной реакции ткани при использовании регенеративных технологий на модели хронической раны аноректальной области	Experimental study of the formation of the tissue response using regenerative technologies on the model of the chronic wound of the anorectal areas
<i>Гаин Ю.М., Шахрай С.В., Владимирская Т.Э., Бордаков П.В., Михневич Д.Л., Полина С.С., Гаин М.Ю.</i> 106	<i>Gain Y., Shakhrai S., Vladimirskaya T., Bordakov P., Mikhnevich D., Polina S., Gain M.</i> 106
Репродуктивное здоровье. Оригинальные исследования	Reproductive Health. Original Researches
Ультразвуковое исследование сосудов бассейна внутренней половой артерии в выборе тактики хирургической коррекции и оценке ее эффективности при эректильной дисфункции	Ultrasonography of the vessel pool of the internal pudendal artery in the approach choice of surgical correction and its assessment of effectiveness at erectile dysfunction
<i>Повелица Э.А., Подгайский В.Н., Пархоменко О.В., Подгайский А.В., Быстренков А.В., Доста Н.И., Шестерня А.М.</i> 117	<i>Povelitsa E., Podgaiski V., Parhomenko O., Podgaiski A., Bystrenkov A., Dosta N., Shesternja A.</i> 117
Реконструктивно-восстановительная хирургия.	Reconstructive Surgery. Reviews and Lectures
Обзоры и лекции	Minimally invasive and laparoscopic technologies in surgical rehabilitation of patients with terminal colostomy: status update on the problem
Малоинвазивные и лапароскопические технологии в хирургической реабилитации пациентов с концевыми колостомами: современное состояние проблемы	<i>Тыплаков К., Денисенко В.Л., Гаин Ю.М.</i> 133
<i>Цыплаков К.Г., Денисенко В.Л., Гаин Ю.М.</i> 133	<i>Tsyplakov K., Denisenko V., Gain Y.</i> 133
Трансплантология. Обзоры и лекции	Transplantology. Reviews and Lectures
Обзор минимально инвазивных методов коррекции хирургической осложненной трансплантации почки	The survey of the minimal invasive methods of treatment of surgical complications after kidney transplantation
<i>Калачик О.В.</i> 143	<i>Kalachyk A.</i> 143
Трансплантология. Описание клинического случая	Transplantology. Clinical Case
Вирус герпеса 6-го типа как инициирующий фактор в развитии криза отторжения почечного трансплантата у ребенка	Herpesvirus type 6 as an initiating factor in the development of a kidney transplant rejection crisis in a child
<i>Кишкурно Е.П., Сукало А.В., Байко С.В., Аринович А.С., Амвросьева Т.В.</i> 156	<i>Kishkurno E., Sukalo A., Baiko S., Arinovich A., Amvrosieva T.</i> 156
Онкология. Оригинальные исследования	Oncology. Original Researches
Новый метод моноблочной трансуретральной резекции в лечении немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря: особенности хирургической техники и оценка непосредственных результатов	A new method of one-piece transurethral resection in the treatment of non-muscle invasive bladder cancer: features of surgical technique and evaluation of short-term results
<i>Масанский И.Л., Красный С.А.</i> 162	<i>Masanski I., Krasny S.</i> 162
Клиническая эффективность комбинированного лечения первично-мозговых опухолей головного мозга с использованием интраоперационной фотодинамической терапии с фотосенсибилизатором, производным хлорина Е6, отечественного производства	Clinical efficacy of combined intraoperative photodynamic therapy photosensitizer chlorin E6 derivative domestic production in patients with primary brain tumors
<i>Федулов А.С., Боровский А.А., Шляхтин С.В., Трухачева Т.В., Веевник Д.П.</i> 172	<i>Fedulov A., Borovski A., Shliakhtsin S., Trukhachova T., Veevnik D.</i> 172
Прогнозирование развития отдаленных лимфогематогенных метастазов после радикального хирургического лечения рака желудка	Prediction of the development of remote lymphohematogenous metastases after radical surgical treatment of gastric cancer
<i>Ревтович М.Ю., Краско О.В., Суконко О.Г.</i> 183	<i>Reutovich M., Krasko O., Sukonko O.</i> 183
Инновации в медицинской науке и практике 190	Innovations in the Medical Science and Practice 190



Уважаемые читатели, коллеги! Дорогие друзья!

В Ваших руках второй номер нашего журнала за 2018 год. В него редакцией включен ряд статей, на первый взгляд не связанных друг с другом тематически, но имеющих одну общую составляющую. В ее основе лежит инновационный характер исследований, представленных в этих статьях (результат уже внедренного новшества в медицине, обеспечившего качественный рост эффективности оказания медицинской помощи населению, либо результат фундаментального исследования, которое в перспективе имеет все шансы стать инновационным). Являясь конкретным результатом интеллектуальной деятельности ученых-медиков, эти работы отчетливо свидетельствуют о реальных достижениях научно-технического прогресса в медицине, обеспечивающего смену технологий и получение для общества значимого социального и экономического результата.

Важнейшей задачей любой национальной системы здравоохранения является сохранение и укрепление здоровья населения, увеличение продолжительности жизни людей, улучшение ее качества, усиление трудового и социального потенциала граждан, обеспечение демографической безопасности государства. Именно здоровье населения выступает необходимым условием реализации потенциальных возможностей и прогресса любой страны мира. Направленная на решение этих важных задач медицинская наука, представляющая собой систему разноплановых знаний, создает и передает адаптированные к запросам практики знания. При этом глобальные мировые тенденции отводят ключевую роль в создании и внедрении в практическое здравоохранение новых медицинских технологий современным инновационным процессам. Ибо, как писал английский философ, историк, политический деятель и основоположник эмпиризма Фрэнсис Бэкон (1561–1626): «Кто не применяет новых средств, должен ждать новых бед». В силу этого современной концепцией развития медицины является ее опережающее развитие с непрерывной существенной модернизацией на основе инновационного менеджмента, обеспечивающего интеграцию в международное исследовательское пространство и повышающего конкурентоспособность всех проводимых в отрасли научных исследований и разработок.

Инновация невозможна без полноценного общения специалистов, обмена опытом применения новых технологий внутри профессионального сообщества в различных странах мира, широкого информирования о достигнутых результатах. За последнее время учеными-медиками, в том числе работающими на постсоветском пространстве, сделан ряд важнейших открытий, создано огромное количество новых медицинских технологий, информация о которых в силу различных причин, рассредоточена среди ограниченного круга специалистов либо вообще недоступна. В то же время разработчики инновационных технологий ориентированы на широкое информирование коллег и массовое внедрение созданных ими новшеств в практику. И в этом плане (мы на это очень надеемся) определенную помощь могут оказать наш международный научно-практический журнал и та информация, которая изложена на его страницах. Очень хочется, чтобы он стал той информационной площадкой, на которой будет происходить широкий обмен опытом и мнениями, результатами разработок эффективных методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации социально значимых (да и не только) заболеваний человека, вопросами экологии и гигиены, многочисленными аспектами теоретической и экспериментальной медицины, превратившись в трибуну широкого и объективного обсуждения научных достижений, выполняющая роль посредника их действенного внедрения в практическое здравоохранение.

Мы призываем к широкому сотрудничеству в рамках нашего международного журнала всех ученых-медиков и практических врачей, приглашаем публиковать в нем свои научные работы, открытия, участвовать в дискуссиях, для того чтобы, как говорил известный отечественный ученый-хирург Борис Васильевич Петровский (1908–2004), эффективно «... лечить, учить, искать и внедрять в практику достижения передовой науки». Самое главное, это будет способствовать развитию нашей медицинской науки, поскольку, как писал известный московский врач и филантроп Федор Петрович Гааз (1780–1853), «Медицина – царица наук. Она является таковой не потому, что жизнь, о которой она заботится, столь прекрасна и дорога для людей; она такова потому, что человек, о чьем здоровье она печется, является условием, без коего не свершается в мире ничего великого и прекрасного; потому что жизнь есть суть медицины, рядом с которой все науки есть лишь атрибуты...».

Главный редактор,
профессор
Юрий Михайлович Гаин

Белорусская медицинская академия последипломного образования

Главный редактор

Гаин Ю.М. – доктор медицинских наук, профессор

Редакционный совет

Алейникова О.В. – член-корр. НАН Беларуси, доктор медицинских наук, профессор
Воробей А.В. – член-корр. НАН Беларуси, доктор медицинских наук, профессор
Герасименко М.А. – доктор медицинских наук, профессор
Залуцкий И.В. – член-корр. НАН Беларуси, доктор медицинских наук, профессор
Красный С.А. – член-корр. НАН Беларуси, доктор медицинских наук, профессор
Лазюк Г.И. – член-корр. НАН Беларуси, доктор медицинских наук, профессор
Михайлов А.Н. – академик НАН Беларуси, доктор медицинских наук, профессор
Мрочек А.Г. – академик НАН Беларуси, доктор медицинских наук, профессор
Островский Ю.П. – академик НАН Беларуси, доктор медицинских наук, профессор
Руммо О.О. – член-корр. НАН Беларуси, доктор медицинских наук, профессор
Смеянович А.Ф. – академик НАН Беларуси, доктор медицинских наук, профессор
Снежицкий В.А. – член-корр. НАН Беларуси, доктор медицинских наук, профессор
Сукало А.В. – академик НАН Беларуси, доктор медицинских наук, профессор
Титов Л.П. – член-корр. НАН Беларуси, доктор медицинских наук, профессор
Третьяк С.И. – член-корр. НАН Беларуси, доктор медицинских наук, профессор

Редакционная коллегия

Артюшкевич А.С. – доктор медицинских наук, профессор
Богдан В.Г. – доктор медицинских наук, профессор
Беляева Л.М. – доктор медицинских наук, профессор
Гапанович В.Н. – доктор медицинских наук, профессор
Данилова Л.И. – доктор медицинских наук, профессор
Зафранская М.М. – доктор медицинских наук
Евсегнеев Р.А. – доктор медицинских наук, профессор
Илюкевич Г.В. – доктор медицинских наук, профессор
Имшенецкая Т.А. – доктор медицинских наук, профессор
Калачик О.В. – доктор медицинских наук
Камышников В.С. – доктор медицинских наук, профессор
Ключарева А.А. – доктор медицинских наук, профессор
Коломиец Н.Д. – доктор медицинских наук, профессор
Кохнюк В.Т. – доктор медицинских наук, профессор
Лаптева Е.А. – доктор медицинских наук, профессор
Мараховский Ю.Х. – доктор медицинских наук, профессор
Михалевиц С.И. – доктор медицинских наук, профессор
Панкратов О.В. – доктор медицинских наук, профессор
Петрова Л.Г. – доктор медицинских наук, профессор
Пилотович В.С. – доктор медицинских наук, профессор
Подгайский В.Н. – доктор медицинских наук, профессор
Пономарев В.В. – доктор медицинских наук, профессор
Пристром А.М. – доктор медицинских наук, профессор
Прохоров А.В. – доктор медицинских наук, профессор
Рубникович С.П. – доктор медицинских наук, профессор
Смычек В.Б. – доктор медицинских наук, профессор
Тябут Т.Д. – доктор медицинских наук, профессор
Федорук А.М. – доктор медицинских наук, профессор
Хрыщанович В.Я. – доктор медицинских наук
Шанько Ю.Г. – член-корр. НАН Беларуси, доктор медицинских наук, профессор
Шахрай С.В. – доктор медицинских наук, профессор
Шишко Г.А. – доктор медицинских наук, профессор
Юдина Н.А. – доктор медицинских наук, профессор

Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education

Editor in Chief

Gain Y. – Full Doctor, Prof.

Editorial board

Aleynikova O. – fellow of NAS of Belarus, Full Doctor, Prof.
Gerasimenko M. – Full Doctor, Prof.
Krasnyj S. – fellow of NAS of Belarus, Full Doctor, Prof.
Lazjuk G. – fellow of NAS of Belarus, Full Doctor, Prof.
Mikhaylov A. – akkad. of NAS of Belarus, Full Doctor, Prof.
Mrochek A. – akkad. of NAS of Belarus, Full Doctor, Prof.
Ostrovsky Yu. – akkad. of NAS of Belarus, Full Doctor, Prof.
Rummo O. – fellow of NAS of Belarus, Full Doctor, Prof.
Smeyanovich A. – akkad. of NAS of Belarus, Full Doctor, Prof.
Snezhickii V. – fellow of NAS of Belarus, Full Doctor, Prof.
Sukalo A. – akkad. of NAS of Belarus, Full Doctor, Prof.
Titov L. – fellow of NAS of Belarus, Full Doctor, Prof.
Tretiak S. – fellow of NAS of Belarus, Full Doctor, Prof.
Vorobey A. – fellow of NAS of Belarus, Full Doctor, Prof.
Zalutsky I. – fellow of NAS of Belarus, Full Doctor, Prof.

Editorial council

Artyushkevich A. – Full Doctor, Prof.
Belyaeva L. – Full Doctor, Prof.
Bogdan V. – Full Doctor, Prof.
Danilova L. – Full Doctor, Prof.
Evsegnee R. – Full Doctor, Prof.
Fedaruk A. – Full Doctor, Prof.
Hapanovich U. – Full Doctor, Prof.
Ilyukevich G. – Full Doctor, Prof.
Imshenetskaia T. – Full Doctor, Prof.
Kalachik O. – Full Doctor
Kamyshnikov V. – Full Doctor, Prof.
Khryshchanovich V. – Full Doctor
Klyuchareva A. – Full Doctor, Prof.
Kohniuk V. – Full Doctor, Prof.
Kolomiets N. – Full Doctor, Prof.
Lapteva E. – Full Doctor, Prof.
Marakhovskiy Y. – Full Doctor, Prof.
Mikhalevich S. – Full Doctor, Prof.
Pankratov O. – Full Doctor, Prof.
Petrova L. – Full Doctor, Prof.
Pilotovich V. – Full Doctor, Prof.
Podgaysky V. – Full Doctor, Prof.
Ponomarev V. – Full Doctor, Prof.
Pristrom A. – Full Doctor, Prof.
Prokhorov A. – Full Doctor, Prof.
Rubnikovich S. – Full Doctor, Prof.
Shakhrai S. – Full Doctor, Prof.
Shanko Y. – fellow of NAS of Belarus, Full Doctor, Prof.
Shishko G. – Full Doctor, Prof.
Smychek V. – Full Doctor, Prof.
Tyabut T. – Full Doctor, Prof.
Yudina N. – Full Doctor, Prof.
Zafranskaya M. – Full Doctor

Национальная академия наук Беларуси

Главный редактор

Усанов С.А. – член-корр. НАН Беларуси,
доктор химических наук, профессор

Редакционная коллегия:

Агабеков В.Е. – академик НАН Беларуси,
доктор химических наук, профессор
Алейникова О.В. – член-корр. НАН Беларуси,
доктор медицинских наук, профессор
Булгак А.Г. – член-корр. НАН Беларуси,
доктор медицинских наук, профессор
Гайшун И.В. – академик НАН Беларуси,
доктор физико-математических наук, профессор
Гуревич Г.Л. – член-корр. НАН Беларуси,
доктор медицинских наук, профессор
Джагаров Б.М. – доктор физико-математических наук
Килин С.Я. – академик НАН Беларуси,
доктор физико-математических наук
Кильчевский А.В. – академик НАН Беларуси,
доктор биологических наук, профессор
Кульчицкий В.А. – академик НАН Беларуси,
доктор медицинских наук, профессор
Лихачев С.А. – доктор медицинских наук, профессор
Орлович В.А. – академик НАН Беларуси,
доктор физико-математических наук, профессор
Островский Ю.П. – академик НАН Беларуси,
доктор медицинских наук, профессор
Плавский В.Ю. – кандидат физико-математических наук
Поткин В.И. – член-корр. НАН Беларуси,
доктор химических наук
Руммо О.О. – член-корр. НАН Беларуси,
доктор медицинских наук, профессор
Сердюченко Н.С. – член-корр. НАН Беларуси,
доктор медицинских наук, профессор
Слобожанина Е.И. – член-корр. НАН Беларуси,
доктор биологических наук, профессор
Смеянович А.Ф. – академик НАН Беларуси,
доктор медицинских наук, профессор
Сукало А.В. – академик НАН Беларуси,
доктор медицинских наук, профессор
Третьяк С.И. – член-корр. НАН Беларуси,
доктор медицинских наук, профессор
Тузигов А.В. – доктор физико-математических наук
Федулов А.С. – доктор медицинских наук, профессор
Чижик С.А. – академик НАН Беларуси,
доктор технических наук, профессор
Шанько Ю.Г. – член-корр. НАН Беларуси,
доктор медицинских наук, профессор

National Academy of Sciences of Belarus

Editor in Chief

Usanov S. – fellow of NAS of Belarus, Dr.Sci. (chemistry), Prof.

Editorial board:

Agabekov V. – akkad. of NAS of Belarus, Dr.Sci. (chemistry), Prof.
Aleynikova O. – fellow of NAS of Belarus, Full Doctor, Prof.
Bulgak A. – fellow of NAS of Belarus, Full Doctor, Prof.
Chizhik S. – akkad. of NAS of Belarus, Dr.Sci. (engineering), Prof.
Dzhagarov B. – Dr.Sci. (physics and mathematics)
Fedulov A. – Full Doctor, Prof.
Gayshun I. – akkad. of NAS of Belarus, Dr.Sci. (physics and mathematics), Prof.
Gurevich G. – fellow of NAS of Belarus, Full Doctor, Prof.
Kilchevsky A. – akkad. of NAS of Belarus, Dr.Sci. (biology), Prof.
Kilin S. – akkad. of NAS of Belarus, Dr.Sci. (physics and mathematics),
Kulchitsky V. – fellow of NAS of Belarus, Full Doctor, Prof.
Likhachev S. – Full Doctor, Prof.
Orlovich V. – akkad. of NAS of Belarus, Dr.Sci. (physics and mathematics), Prof.
Ostrovsky Yu. – fellow of NAS of Belarus, Full Doctor, Prof.
Plavsky V. – Ph.D. (physics and mathematics)
Potkin V. – fellow of NAS of Belarus, Dr.Sci. (chemistry),
Rummo O. – fellow of NAS of Belarus, Full Doctor, Prof.
Serdyuchenko N. – fellow of NAS of Belarus, Full Doctor, Prof.
Slobozhanina E. – fellow of NAS of Belarus, Dr.Sci. (biology), Prof.
Smeyanovich A. – Prof., Full Doctor, Akkad. of NAS of Belarus
Sukalo A. – akkad. of NAS of Belarus, Full Doctor, Prof.
Tretiak S. – fellow of NAS of Belarus, Full Doctor, Prof.
Tuzikov A. – Dr.Sci. (physics and mathematics)
Shanko Y. – fellow of NAS of Belarus, Full Doctor, Prof.

**Национальная медицинская академия
последипломного образования
имени П.Л. Шупика**

Главный редактор

Вороненко Ю.В. – академик НАМН Украины,
доктор медицинских наук, профессор

Редакционный совет:

Вдовиченко Ю.П. – член-корр. НАМН Украины,
доктор медицинских наук, профессор
Гойда Н.Г. – доктор медицинских наук, профессор
Зозуля И.С. – доктор медицинских наук, профессор
Косаковский А.Л. – доктор медицинских наук, профессор
Пыриг Л.А. – академик НАМН Украины,
член-корр. НАН, доктор медицинских наук, профессор

Редакционная коллегия:

Бережной В.В. – доктор медицинских наук, профессор
Гайдукова С.Н. – доктор медицинских наук, профессор
Головченко Ю.И. – доктор медицинских наук, профессор
Горovenko Н.Г. – член-корр. НАМН Украины,
доктор медицинских наук, профессор
Долженко М.Н. – доктор медицинских наук, профессор
Калюжная Л.Д. – доктор медицинских наук, профессор
Криштопа Б.П. – доктор медицинских наук, профессор
Макаров А.В. – кандидат медицинских наук, профессор
Минцер О.П. – доктор медицинских наук,
кандидат технических наук, профессор
Полищук Н.Е. – член-корр. НАМН Украины,
доктор медицинских наук, профессор
Радзиховский А.П. – доктор медицинских наук,
профессор
Савичук Н.О. – доктор медицинских наук, профессор
Самосюк И.З. – доктор медицинских наук, профессор
Сергиенко Н.М. – член-корр. НАН Украины, член-корр.
НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор
Харченко Н.В. – член-корр. НАМН Украины,
доктор медицинских наук, профессор
Шлапак И.П. – доктор медицинских наук, профессор

**Shupyk National Medical Academy
of Postgraduate Education**

Editor in Chief

Voronenko Yu. – Prof., Full Doctor, Akkad.
of NAMS of Ukraine

Editorial council:

Goyda N. – Prof., Full Doctor
Kosakovsky A. – Prof., Full Doctor
of NAMS of Ukraine
of Ukraine, fellow of NAS of Ukraine
Pyryg L. – Prof., Full Doctor, Akkad. of NAMS
Vdovichenko Yu. – Prof., Full Doctor, fellow
Zozulya I. – Prof., Full Doctor

Editorial board:

Berezhnoy V. – Prof., Full Doctor
Dolzhenko M. – Prof., Full Doctor
Gaydukova S. – Prof., Full Doctor
Golovchenko Yu. – Prof., Full Doctor
Gorovenko N. – Prof., Full Doctor, fellow
of NAMS of Ukraine
Harchenko N. – Prof., Full Doctor, fellow
of NAMS of Ukraine
Kalyuzhnaya L. – Prof., Full Doctor
Krishtopa B. – Prof., Full Doctor
Makarov A. – Prof., M.D.
Mintser O. – Prof., Full Doctor, Ph.D.
(engineering)
Polischuk N. – Prof., Full Doctor, fellow
of NAMS of Ukraine
Radzikhovskyy A. – Prof., Full Doctor
Samosyuk I. – Prof., Full Doctor
Savichuk N. – Prof., Full Doctor
Sergiyenko N. – Prof., Full Doctor, fellow
of NAMS of Ukraine, fellow of NAS of Ukraine
Shlapak I. – Prof., Full Doctor

**Национальная академия медицинских наук
Украины**

Главный редактор

Сердюк А.М. – президент НАМН Украины,
академик НАМН Украины, доктор медицинских
наук, профессор

Заместитель главного редактора

Максименко В.Б. – доктор медицинских наук,
профессор

Редакционная коллегия:

Антипкин Ю.Г. – академик НАМН Украины,
доктор медицинских наук, профессор
Безруков В.В. – академик НАМН Украины,
доктор медицинских наук, профессор
Гринь В.К. – академик НАМН Украины,
доктор медицинских наук, профессор
Гула Н.М. – член-корр. НАМН Украины,
доктор биологических наук, профессор
Дикан И.М. – член-корр. НАМН Украины,
доктор медицинских наук, профессор
Запорожан В.М. – академик НАМН Украины,
доктор медицинских наук, профессор
Коваленко В.М. – академик НАМН Украины,
доктор медицинских наук, профессор
Комисаренко С.В. – академик НАМН Украины,
доктор биологических наук, профессор
Кордюм В.А. – академик НАМН Украины,
доктор биологических наук, профессор
Коркушко О.В. – академик НАМН Украины,
доктор медицинских наук, профессор
Кундиев Ю.И. – академик НАМН Украины,
доктор медицинских наук, профессор
Лоскутов А.Е. – член-корр. НАМН Украины,
доктор медицинских наук, профессор
Настенко Е.А. – член-корр. НАМН Украины,
доктор биологических наук, профессор
Педаченко Е.Г. – академик НАМН Украины,
доктор медицинских наук, профессор
Резников А.Г. – академик НАМН Украины,
доктор медицинских наук, профессор
Семикоз Н.Г. – член-корр. НАМН Украины,
доктор медицинских наук, профессор
Сергиенко Н.М. – член-корр. НАМН Украины,
доктор медицинских наук, профессор
Татарчук Т.Ф. – член-корр. НАМН Украины,
доктор медицинских наук, профессор
Цымбалюк В.И. – член-корр. НАМН Украины,
доктор медицинских наук, профессор

**The National Academy of Medical Sciences
of Ukraine**

Editor in Chief

Serdyuk A. – Prof., Full Doctor, President of NAMS
of Ukraine, Akkad. of NAMS of Ukraine

Deputy Editor in Chief

Maksimenko V. – Prof., Full Doctor

Editorial board:

Antipkin Yu. – Prof., Full Doctor, Akkad. of NAMS
of Ukraine
Bezrukov V. – Prof., Full Doctor, Akkad. of NAMS
of Ukraine
Dikan I. – Prof., Full Doctor, fellow of NAMS
of Ukraine
Grin V. – Prof., Full Doctor, Akkad. of NAMS
of Ukraine
Gula N. – Prof., Dr.Sci. (biology), fellow of NAMS
of Ukraine
Komisarenko S. – Prof., Dr.Sci. (biology), Akkad.
of NAMS of Ukraine
Kordyum V. – Prof., Dr.Sci. (biology), Akkad. of NAMS
of Ukraine
Korkushko O. – Prof., Full Doctor, Akkad. of NAMS
of Ukraine
Kovalenko V. – Prof., Full Doctor, Akkad. of NAMS
of Ukraine
Kundiyeu Yu. – Prof., Full Doctor, Akkad. of NAMS
of Ukraine
Loskutov A. – Prof., Full Doctor, fellow of NAMS
of Ukraine
Nastenko E. – Prof., Dr.Sci. (biology), fellow of NAMS
of Ukraine
Pedachenko E. – Prof., Full Doctor, Akkad. of NAMS
of Ukraine
Reznikov A. – Prof., Full Doctor, Akkad. of NAMS
of Ukraine
Semikoz N. – Prof., Full Doctor, fellow of NAMS
of Ukraine
Sergiyenko N. – Prof., Full Doctor, fellow of NAMS
of Ukraine
Tatarchuk T. – Prof., Full Doctor, fellow of NAMS
of Ukraine
Tsybalyuk V. – Prof., Full Doctor, fellow of NAMS
of Ukraine
Zaporozhan V. – Prof., Full Doctor, Akkad. of NAMS

**Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомольца**

Редакционная коллегия:

Амосова Е.Н. – член-корр. НАМН Украины,
доктор медицинских наук, профессор
Бардов В.Г. – член-корр. НАМН Украины,
доктор медицинских наук, профессор
Борисенко А.В. – доктор медицинских наук,
профессор
Венцковский Б.М. – член-корр. НАМН Украины,
доктор медицинских наук, профессор
Дронов А.И. – доктор медицинских наук,
профессор
Маланчук В.А. – член-корр. НАМН Украины,
доктор медицинских наук, профессор
Хоменко Л.А. – доктор медицинских наук,
профессор
Чайковский Ю.Б. – член-корр. НАМН Украины,
доктор медицинских наук, профессор
Широбоков В.П. – академик НАН и НАМН
Украины, доктор медицинских наук, профессор
Яворовский А.П. – академик НАМН Украины,
доктор медицинских наук, профессор

Bogomolets National Medical University

Editorial board:

Amosova K. – fellow of NAMS of Ukraine, Prof., Full
Doctor
Bardov V. – fellow of NAMS of Ukraine, Prof., Full
Doctor
Borysenko A. – Prof., Full Doctor
Chaikovsky Yu. – fellow of NAMS of Ukraine, Prof.,
Full Doctor
Dronov O. – Prof., Full Doctor
Homenko L. – Prof., Full Doctor
Malanchuk V. – fellow of NAMS of Ukraine, Prof., Full
Doctor
Shyrobokov V. – Akkad. of NAS of Ukraine, Akkad.
of NAMS of Ukraine, Prof., Full Doctor
Ventskiivsky B. – fellow of NAMS of Ukraine, Prof., Full
Doctor
Yavorovsky O. – akkad. of NAMS of Ukraine, Prof.,
Full Doctor

АО «Медицинский университет Астана»

Главный редактор

Шайдаров М.З. – член-корр. НАН РК, доктор медицинских наук, профессор

Редакционная коллегия:

Аканов А.Б. – кандидат медицинских наук, PhD,

Галицкий Ф.А. – доктор медицинских наук, профессор,

Жаксылыкова Г.А. – доктор медицинских наук, профессор,

Исабаев Э.С.,

Оспанов О.Б. – доктор медицинских наук, профессор

Astana Medical University

Editor in Chief

Shaydarov M. – fellow of NAS of RK, Full Doctor, Prof.

Editorial board:

Akanov A. – M.D.,

Galitsky F. – Full Doctor, Prof.,

Isabayev E.,

Ospanov O. – Full Doctor, Prof.,

Zhaksylykova G. – Full Doctor, Prof.

Федулов А.С.¹, Боровский А.А.¹, Шляхтин С.В.², Трухачева Т.В.², Веевник Д.П.³

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² РУП «Белмедпрепараты», Минск, Беларусь

³ Городская клиническая больница скорой медицинской помощи, Минск, Беларусь

Fedulov A.¹, Borovski A.¹, Shliakhtsin S.², Trukhachova T.², Veevnik D.³

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² RUE "Belmedpreparaty", Minsk, Belarus

³ City Clinical Emergency Hospital, Minsk, Belarus

Клиническая эффективность комбинированного лечения первично-мозговых опухолей головного мозга с использованием интраоперационной фотодинамической терапии с фотосенсибилизатором, производным хлорина Е6, отечественного производства

Clinical efficacy of combined intraoperative photodynamic
therapy photosensitizer chlorin E6 derivative domestic production
in patients with primary brain tumors

Резюме

Представлены результаты применения фотосенсибилизатора, производного хлорина Е6, при интраоперационной фотодинамической терапии первично-мозговых опухолей. Показатели общей выживаемости, а также бессобытийной и безрецидивной выживаемости у пациентов в основной группе после проведенного комбинированного лечения с применением интраоперационной ФДТ достоверно выше, чем у пациентов группы сравнения. Различия между группами достоверны как при проведении сравнительного анализа всех данных по всем пациентам в каждой из групп, так и при субгрупповом анализе (со злокачественными (Gr. 3) и высокозлокачественными (Gr. 4) опухолями головного мозга).

Ключевые слова: глиома, глиобластома, фотосенсибилизатор, фотодинамическая терапия, общая выживаемость.

Abstract

The results of the application of the photosensitizer chlorin E6 derivative with intraoperative photodynamic therapy of primary brain tumors are presented. Overall survival, as well as event-free and progression-free survival in patients in the study group conducted after the combined treatment with the use of intraoperative PDT is significantly higher than

in a comparison group. Moreover, the differences between the groups are valid both in a comparative analysis of all the data on all patients in each group, and in the analysis of individual subpopulations of subjects with malignant (Gr. 3–4) brain tumors.

Keywords: photodynamic therapy, glioma, glioblastoma, photosensitizer, photodynamic therapy, overall survival.

ВВЕДЕНИЕ

Опухоли центральной нервной системы, исходно возникающие из клеток глии, представляют собой один из самых распространенных типов первично-мозговых опухолей (ПМО) головного мозга – так называемых глиом (нейроэктодермальных, нейроэпителиальных опухолей) [1].

Согласно данным нейроэпидемиологических исследований в популяции происходит неуклонное нарастание удельного веса пациентов с глиомами в общей структуре онкологической заболеваемости [1, 7]. Наряду с этим приходится констатировать, что несмотря на отдельные успехи нейронаук, фундаментальной и прикладной онкологии, расширение технических возможностей диагностики и интервенционистских технологий, применения ряда высокотехнологичных методов лучевой терапии и инновационных химиотерапевтических препаратов, результаты лечения пациентов с ПМО головного мозга все еще оставляют желать лучшего [1, 9].

Современные стандарты лечения пациентов с ПМО предполагают использование хирургической интервенции, химио- и лучевой терапии, которые в зависимости от степени злокачественности процесса используются в различных комбинационных вариантах, учитывающих как клеточную биологию опухолевого процесса, так и его распространенность, локализацию, особенности кровоснабжения и ряд других факторов, формирующих персонализированный подход к каждому пациенту [6].

Указанные технологии при всех их положительных сторонах, имеют и существенные недостатки. В частности, практически во всех случаях, сопровождающихся инфильтративным ростом опухоли, выполнение ее тотального/субтотального удаления не представляется технически возможным из-за прорастания в функционально значимые отделы мозга. В качестве недостатков лучевой терапии могут рассматриваться радиорезистентность и объем клеточной массы опухоли. Системная химиотерапия ОГМ сопряжена с высоким риском развития токсических явлений [1, 7, 8].

В этой связи по-прежнему актуальной является разработка эффективных методов лечения ОГМ, обладающих эффективностью, сопряженной с минимальным количеством нежелательных явлений.

Одним из таковых методов, подтвердивших свою эффективность, хорошую переносимость и безопасность в онкологической практике, является фотодинамическая терапия (ФДТ) [8–12].

В связи с фотофизическими и фотохимическими принципами, заложенными в основу применения ФДТ, действие ее включает следующие эффекты: прямое цитотоксическое действие на опухоль, которое приводит к индукции апоптоза и вызывает некроз неопластических клеток; повреждение микрососудистого русла опухоли в силу развития сосудистого стаза и тромбообразования, сопровождающихся гипоксией и последующей гибелью опухолевой ткани [11–13].

Если рассматривать ФДТ с позиций применения в онкологии, то она сочетает в себе поражающее действие химиотерапии с прицельностью лучевой терапии, но не обладает при этом побочными эффектами ни первой, ни второй. С тех пор как концепция ФДТ была теоретически обоснована R. Bonnet и M.C. Berenbaum

в 1989 г. [10], во многих странах мира началось интенсивное изучение метода, как альтернативного подхода к лечению злокачественных новообразований.

В Республике Беларусь был разработан ФС для ФДТ (РУП «Белмедпрепараты»). Данный ФС разрешен к клиническому применению в Республике Беларусь и других странах Евразийского экономического союза. В настоящее время накоплен определенный клинический опыт, подтверждающий эффективность и безопасность применения ФС Фотолон для ФДТ злокачественных опухолей кожи и слизистых оболочек [12, 17], диссеминированных форм меланомы [12, 16], центрального рака легкого [18], цервикальных интраэпителиальных неоплазий [12, 15], центральной инволюционной хориоретинальной неоваскуляризации [14]. Актуальным является проведение клинических исследований по ряду новых показаний.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Повышение эффективности комбинированного лечения пациентов со злокачественными первично-мозговыми опухолями путем разработки и внедрения в практику здравоохранения технологии лазерной ФДТ с использованием отечественного ФС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования: пострегистрационное открытое проспективное рандомизированное контролируемое клиническое исследование эффективности, переносимости и безопасности лекарственного средства, применяемого в качестве средства для интраоперационной фотодинамической терапии злокачественных опухолей головного мозга.

Исследование было одобрено УП «Республиканский центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» и проведено в соответствии с правилами «Надлежащей клинической практики» [5], утвержденных Постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 50 от 07.05.2009 г. на базе нейрохирургического отделения УЗ «9-я ГКБ», а затем нейрохирургического отделения УЗ «ГК БСМП».

По результатам исследования Министерством здравоохранения РБ утверждена инструкция по применению [4] и внесены изменения в регистрационное удостоверение на препарат фотолон [3], получен патент на изобретение «Способ комбинированного лечения злокачественной опухоли головного мозга» [2].

Все участвующие в исследовании пациенты получали лечение в соответствии с «Алгоритмами диагностики и лечения злокачественных новообразований», утвержденных приказом Министерства здравоохранения РБ № 259 от 11.03.2012 г. (Глава 35 «Новообразования центральной нервной системы», далее по тексту – «стандартную терапию») [6].

В протокол лечения пациентов основной группы дополнительно введен этап интраоперационной ФДТ.

В исследование было включено 102 пациента обоего пола в возрасте от 20 до 76 лет со злокачественными опухолями головного мозга (Gr. I–IV по классификации ВОЗ 1993 г.), получивших стандартную терапию с дополнительной интраоперационной ФДТ с данным препаратом. В состав основной группы входило 50 (49,0%) мужчин и 52 (51,0%) женщины. Средний возраст пациентов составил 52,5 (42,0–59,0) года. Диагноз опухоли головного мозга на момент включения в исследование был подтвержден у всех пациентов

результатами клинических и нейровизуализационных (КТ, МРТ) исследований. В последующем все диагнозы были верифицированы морфологически на основании результатов гистологического исследования удаленной опухолевой ткани. У 53 (52,0%) пациентов была поражена 1 доля головного мозга, у 36 (35,3%) – 2 доли, у 13 (12,7%) – 3 доли. Функциональный статус пациентов и их состояние квалифицировались соответственно шкале Карновского. До операции функциональное состояние 42,9% пациентов оценено свыше 70 баллов, 24,6% – равным 70 баллам и у оставшихся 32,5% состояние было ниже 70 баллов (из них 5 пациентов находились в тяжелом состоянии, оцененном 50 баллами). Опухоли высокой степени злокачественности (High Grade по классификации ВОЗ 1993 г.) были диагностированы у 67,6% пациентов основной группы и у 74,0% пациентов группы сравнения. Низкозлокачественные опухоли (Low Grade по классификации ВОЗ 1993 г.) встречались у 21,6% пациентов основной и у 26,0% пациентов группы сравнения. Метастатические опухоли включены в основную группу, число их составило 12 (11,8%), в дальнейшем данные пациенты участвовали в исследовании переносимости и безопасности ФДТ, однако при оценке показателей выживаемости были исключены, ввиду значительного влияния основного заболевания на прогноз у этой категории пациентов.

В качестве сравнения рассматривались данные по 100 пациентам, получившим стандартную терапию.

Сравниваемые группы были репрезентативны по указанным выше клинико-демографическим показателям, по признаку локализации и распространенности опухолевого процесса, по степени радикальности удаления опухоли, по частоте как высокозлокачественных, так и низкозлокачественных опухолей.

В качестве ФС использовали препарат производства РУП «Белмедпрепараты», который представляет собой молекулярный комплекс натриевой соли хлорина еб и низкомолекулярного (12600 ± 2500) поливинилпирролидона. ФС обладает интенсивным максимумом поглощения в области 662 ± 2 нм. Длина волны возбуждения флуоресценции в биологических тканях составляет 660 ± 2 нм, эмиссии флуоресценции – 670 ± 2 нм.

ФС вводили внутривенно с использованием программируемого шприцевого дозатора в дозе 1,6–2,5 мг/кг в зависимости от полноты хирургического удаления опухоли. Лазерное облучение ложа удаленной опухоли проводили интраоперационно через 15–20 минут после начала введения ФС источником лазерного оптического излучения («Устройство полупроводниковое лазерное УПЛ-ФДТ ИМ-7.5954/1509», производитель Унитарное предприятие «НТЦ «ЛЭМТ» БелОМО», регистрационный номер Мг-7.1902/7.017-1509) с длиной волны 665 нм и общей поглощенной дозой 50–150 Дж/см². Всем пациентам после операции проводилась профилактика фототоксических осложнений, включающая защиту органов зрения очками со специальными светофильтрами. Пациент находился в затемненном помещении в течение суток.

При переводе испытуемого на амбулаторное лечение с целью оценки ближайших и отдаленных результатов применения ФДТ с ФС проводилось катамнестическое наблюдение за каждым пациентом через 3, 6, 12 и 18 месяцев после проведения хирургического лечения.

В качестве конечных точек при исследовании клинической эффективности рассматривались одно-, двух-, пятилетняя общая выживаемость пациентов, а также безрецидивная и бессобытийная выживаемость. Бессобытийная выживаемость рассчитывалась от даты начала лечения до любого «отрицательного» события или до даты последней явки пациента, если «отрицательного события» не произошло

(с учетом цензурированности наблюдений). Под «отрицательным» событием понималось прогрессирование, рецидив, смерть от любой причины, а также возникновение второй опухоли или любого другого позднего осложнения лечения, угрожающего жизни пациента. Оценка безрецидивной выживаемости проводилась только у пациентов, которым было выполнено тотальное удаление опухоли. Рассчитывалась от даты оперативного вмешательства до даты рецидива или последней явки пациента, если рецидив не выявлялся.

Для сравнительной оценки эффективности выбранных режимов лечения пациентов основной и контрольной групп, была проведена оценка показателей выживаемости методом Каплана – Мейера. Сравнение кривых выживаемости пациентов сравниваемых групп выполнено с применением лог-рангового критерия и критерия Кокса. Для количественной оценки различий в показателях выживаемости использован показатель из доказательной медицины – отношение шансов (ОШ), который равен отношению шансов того, что событие произойдет (пациент переживет определенный период времени), к шансам, что это событие не произойдет. Показатель рассчитывается по формуле:

$$\text{ОШ} = (a / c) / (b / d) \quad (1),$$

где а – количество благоприятных исходов в основной группе;

с – в группе сравнения;

b – количество неблагоприятных исходов в основной группе;

d – в группе сравнения.

95%-й доверительный интервал рассчитан с использованием интернет-калькулятора (<http://medstatistic.ru/calculators/calccodds.html>). Для обработки данных использовался пакет прикладных программ Statistica 10.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ проведенного лонгитюдного исследования показал следующее. В основной группе к концу периода наблюдения умерло 58 (56,9%) пациентов, причем в течение 12 месяцев после лечения с применением сеанса ФДТ умерло 24 (23,5%) пациента, а при наблюдении в сроки до 156 недель (3 года) – 49 (48,0%). В контрольной группе, в течение 12 месяцев умерло 56 (56,0%) пациентов, а при наблюдении в сроки до 159 недель (3 года) – 95 (95,0%) пациентов. Максимальный срок наблюдения составил 393 недели (7,5 года). В целом по группе летальность составила 127 (62,5%) пациентов.

Общая выживаемость пациентов сравниваемых групп. Для сравнения полученных функций выживания была использована модель множественных оценок Каплана – Мейера (рис. 1).

Как видно из представленных на рис. 1 данных, общая выживаемость пациентов основной группы достоверно выше, чем выживаемость пациентов группы сравнения ($W= -16,23$, $p=0,002$). Кумулятивная доля выживших пациентов основной группы при одногодичном наблюдении составляет $72,3 \pm 0,052\%$ ДИ 95% (66,0–81,8). При двухгодичном наблюдении – $54,0 \pm 0,064\%$ (46,8–61,2). При пятилетнем наблюдении – $15,3 \pm 0,056\%$ (12,4–18,2). Медиана ожидаемой продолжительности жизни – 119,8 (48,3–224,6) недели.

В группе сравнения кумулятивная доля выживших пациентов при одногодичном наблюдении составляет $61,3 \pm 0,055\%$ (53,9–69,2). При двухгодичном наблюдении –

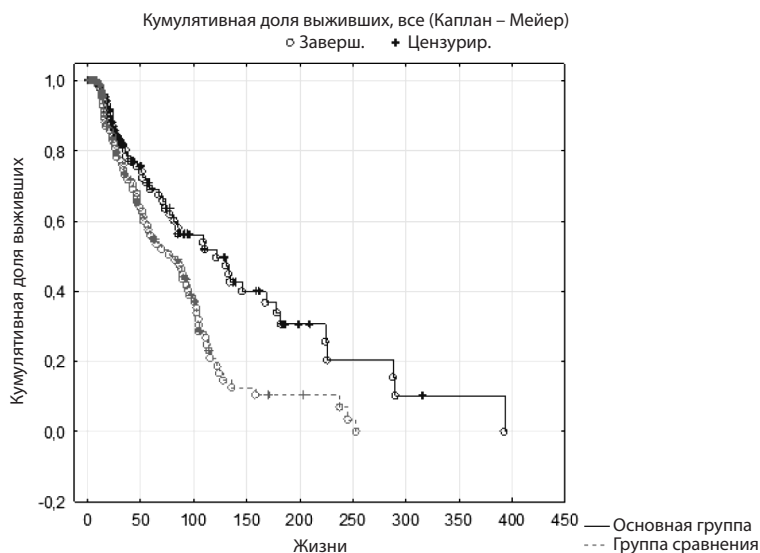


Рис. 1. Общая выживаемость пациентов основной группы (n=90) и группы сравнения (n=100)

32,0±0,056% (27,1–36,9). При пятилетнем наблюдении – 0,0%. Медиана ожидаемой продолжительности жизни – 78,6 (33,4–112,2) недели.

ОШ для однолетней выживаемости равно 1,65 (1,35–2,02). ОШ для двухлетней выживаемости равно 2,49 (1,77–3,52).

Таким образом, вероятность выжить в течение года у пациента основной группы в 1,65 раза выше, чем у пациента группы сравнения и в 2,49 раза выше при двухлетнем наблюдении.

Общая выживаемость пациентов сравниваемых групп с высокозлокачественными (Gr. 4) ОГМ. Кривые общей выживаемости пациентов сравниваемых групп с высокозлокачественными опухолями (Gr. 4.) представлены на

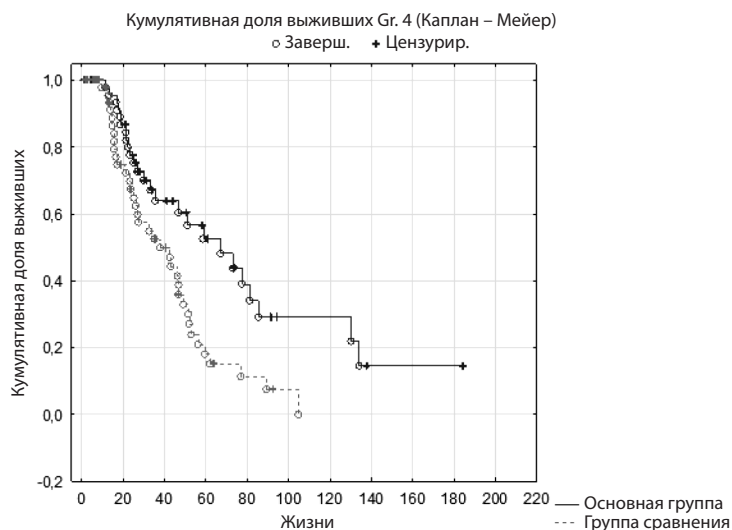


Рис. 2. Общая выживаемость пациентов с высокозлокачественными (Gr. 4) ОГМ основной группы (n=49) и группы сравнения (n=53)

рис. 2. Общая выживаемость пациентов основной группы (Gr. 4.) достоверно выше, чем выживаемость пациентов из группы сравнения ($WW=-10,93$, $p=0,004$).

Кумулятивная доля выживших пациентов основной группы при одногодичном наблюдении составляет $56,6\pm 0,083\%$, (46,2–67,0). При двухгодичном наблюдении – $29,2\pm 0,092\%$ (22,3–36,1). Медиана ожидаемой продолжительности жизни – 63,7 (25,3–111,4) недели.

В группе сравнения кумулятивная доля выживших пациентов при одногодичном наблюдении составляет $27,0\pm 0,073\%$ (20,8–33,2). Кумулятивная доля выживших при двухгодичном наблюдении – $7,5\pm 0,048\%$ (5,6–9,4). Медиана ожидаемой продолжительности жизни – 37,9 (17,2–52,6) недели.

ОШ для однолетней выживаемости равно 3,52 (2,12–5,84).

ОШ для двухлетней выживаемости равно 5,05 (1,79–14,26).

Пациенты с высокозлокачественными опухолями Gr. 4 (по классификации ВОЗ 1993 г.) составляли основную долю в сравниваемых группах. В рамках настоящего исследования особый интерес представлял анализ выживаемости указанной категории пациентов. На основании данных о продолжительности жизни пациентов с высокозлокачественными ОГМ установлено, что выживаемость пациентов в основной группе достоверно выше, чем в группе сравнения. Вероятность выжить в течение года у пациента (Gr. 4) основной группы в 3,52 раза выше, чем у пациента группы сравнения; и в 5,05 раза выше при двухлетнем наблюдении.

Общая выживаемость пациентов сравниваемых групп со злокачественными (Gr. 3) ОГМ. Как видно из представленных на рис. 3 данных, выживаемость пациентов Gr. 3 основной группы достоверно выше, чем выживаемость пациентов группы сравнения ($WW=-5,53$, $p=0,029$). Кумулятивная доля выживших пациентов Gr. 3 основной группы при одногодичном наблюдении составляет $83,9\pm 0,085\%$, (69,2–98,6). При двухгодичном наблюдении – $58,7\pm 0,122\%$ (42,6–74,8). Медиана ожидаемой продолжительности жизни – 118,2 (63,1–179,5) недели.

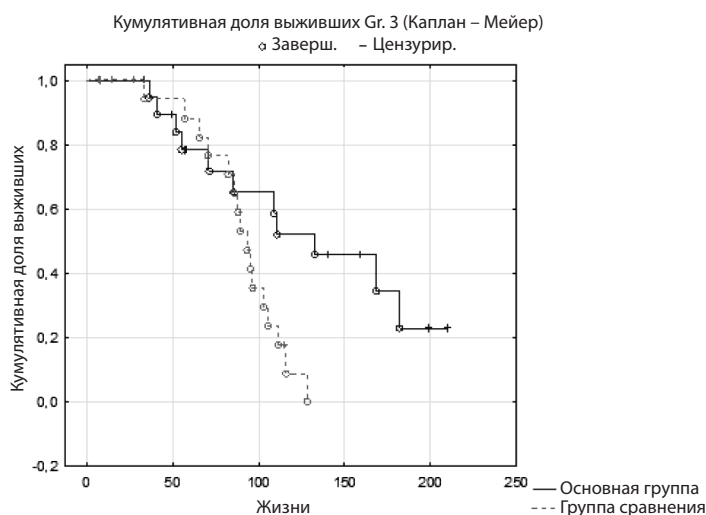


Рис. 3. Общая выживаемость пациентов со злокачественными (Gr. 3) опухолями головного мозга основной группы (n=20) и группы сравнения (n=21)

В группе сравнения кумулятивная доля выживших пациентов при одногодичном наблюдении составляет $88,2 \pm 0,078\%$ (75,3–101,1). При двухгодичном наблюдении – $23,5 \pm 0,1038,8\%$ (14,7–32,3). Медиана ожидаемой продолжительности жизни – 91,4 (73,4–104,7) недели.

ОШ для однолетней выживаемости равно 1,68 (0,31–9,00).

ОШ для двухлетней выживаемости равно 4,80 (2,06–11,17).

Проведение интраоперационной ФДТ с ФС, производным хлорина Е6, достоверно повышает двухгодичную выживаемость и удлиняет медиану выживаемости пациентов со злокачественными опухолями Gr. 3. Вероятность выжить в течение двух лет у пациента основной группы (с Gr. 3) в 4,8 раза выше, чем у пациента группы сравнения.

Общая выживаемость пациентов сравниваемых групп с умеренно злокачественными (Gr. 1–2) ОГМ. Для сравнения полученных функций выживания была использована модель множественных оценок Каплана – Мейера (рис. 4).

Как видно из представленных на рис. 4 данных, общая выживаемость пациентов (Gr. 1–2) основной группы достоверно выше, чем выживаемость пациентов группы сравнения ($WW = -4,60$, $p = 0,036$). Кумулятивная доля выживших пациентов основной группы при двухгодичном наблюдении составляет $86,7 \pm 0,093\%$, (73,2–100,2). При пятилетнем наблюдении – $33,7 \pm 0,160\%$ (22,0–45,4). Медиана ожидаемой продолжительности жизни – 225,1 (152,5–289,4) недели (табл. 1).

В группе сравнения кумулятивная доля выживших пациентов при двухгодичном наблюдении составляет $70,8 \pm 0,078\%$ (56,1–85,5). При пятилетнем наблюдении – $11,8 \pm 0,105\%$ (7,5–16,1). Медиана ожидаемой продолжительности жизни – 123,9 (108,0–227,9) недели (табл. 1).

ОШ для двухлетней выживаемости равно 2,68 (1,99–3,62).

ОШ для пятилетней выживаемости равно 3,77 (1,13–12,57).

Вероятность выжить в течение двух лет у пациента основной группы (с Gr. 1–2) в 2,68 раза выше, чем у пациента группы сравнения, и в 3,77 раза выше в течение 5 лет.

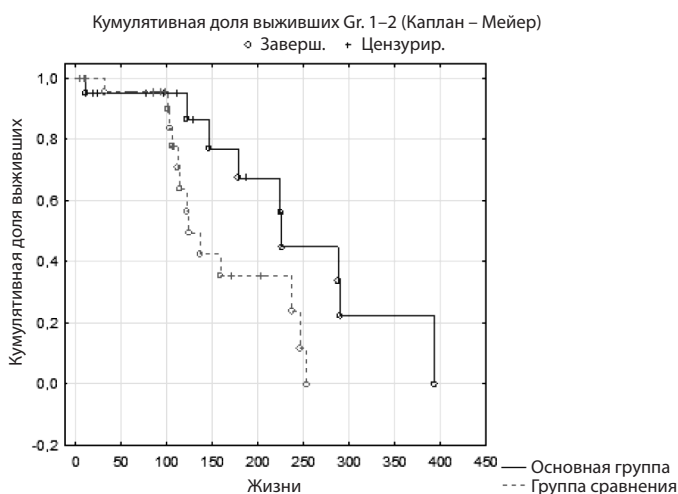


Рис. 4. Общая выживаемость с умеренно злокачественными (Gr. 1–2) опухолями головного мозга основной группы (n=21) и группы сравнения (n=26)

Клиническая эффективность комбинированного лечения первично-мозговых опухолей головного мозга с использованием интраоперационной фотодинамической терапии с фотосенсибилизатором, производным хлорина Е6, отечественного производства

Таблица 1
Основные результаты оценки показателей общей выживаемости сравниваемых групп

Оцениваемый показатель / степень злокачественности	Все		Gr. 4		Gr. 3		Gr. 1-2	
	Основная	Контрольная	Основная	Контрольная	Основная	Контрольная	Основная	Контрольная
Общая выживаемость, Ме (25–75%)	119,8* (48,3–224,6)	78,6* (33,4–112,2)	63,7* (25,3–111,4)	37,9* (17,2–52,6)	118,2* (63,1–179,5)	91,4* (73,4–104,7)	225,1* (152,5–289,4)	123,9* (108,0–227,9)
Кумулятивная доля выживших, 1-летняя, %, P±m (±95% ДИ)	72,3* ±7,91	61,3* ±7,41	56,6* ±10,43	27,0* ±6,21	83,9 ±14,70	88,2 ±12,90	95,4 ±8,80	95,2 ±8,04
Кумулятивная доля выживших, 2-летняя, %, P±m (±95% ДИ)	54,0* ±7,21	32,0* ±4,91	29,2* ±6,90	7,5* ±1,92	58,7* ±16,10	23,5* ±8,83	86,7* ±13,53	70,8* ±14,71
Кумулятивная доля выживших, 5-летняя, %, P±m (±95% ДИ)	15,3* ±2,91	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	33,7* ±11,73	11,8* ±4,32

Примечания:

* различия показателей выживаемости достоверны при $p < 0,05$.

Показатели бессобытийной и безрецидивной выживаемости у пациентов основной группы также достоверно выше, чем у пациентов группы сравнения. Причем различия между группами достоверны как при проведении сравнительного анализа всех данных по всем пациентам в каждой из групп, так и при анализе отдельных

Таблица 2
Основные результаты оценки показателей бессобытийной и безрецидивной выживаемости сравниваемых групп

Оцениваемый показатель / степень злокачественности	Все		Gr. 4		Gr. 3		Gr. 1-2	
	Основная	Контрольная	Основная	Контрольная	Основная	Контрольная	Основная	Контрольная
Бессобытийная выживаемость, Ме (25–75%)	71,3* (26,2–167,5)	50,3* (20,0–100,5)	40,1* (20,0–72,4)	25,7* (14,0–48,5)	115,2* (63,5–166,8)	83,2* (32,0–96,6)	212,4 (68,5–289,7)	110,2 (96,0–179,6)
1-летняя, P±m (±95% ДИ)	60,1* ±7,82	49,0* ±6,92	40,7* ±8,73	17,1* ±4,23	78,8* ±15,94	69,4* ±6,91	82,5 ±14,81	83,7 ±6,90
2-летняя, P±m (±95% ДИ)	37,9* ±6,22	21,1* ±3,71	18,1* ±4,61	0,0	52,5* ±15,83	16,0* ±3,72	58,2 ±15,91	62,9 ±3,70
Безрецидивная выживаемость, Ме (25–75%)	81,5* (32,7–231,5)	52,4* (25,4–98,5)	43,5* (23,0–62,3)	25,6* (18,9–47,6)	91,2 (53,3–135,4)	87,4 (48,0–94,0)	**	**
1-летняя, P±m (±95% ДИ)	63,2* ±11,71	48,6* ±9,41	42,7* ±12,23	15,1* ±5,01	85,7 ±24,02	70,0 ±23,82	**	**
2-летняя, P±m (±95% ДИ)	39,5* ±9,42	19,5* ±4,72	0,0	0,0	42,9 ±24,01	0,0	**	**

Примечания:

* различия показателей выживаемости достоверны при $p < 0,05$;

** показатели выживаемости не оценивались по причине малой выборки.

подгрупп испытуемых (со злокачественными (Gr. 3) и высокозлокачественными (Gr. 4) опухолями головного мозга). По причине недостаточной выборки невозможно сделать выводы о достоверном влиянии интраоперационной фотодинамической терапии с ФС, производным хлорина Е6, на 1- и 2-годичную бессобытийную и безрецидивную выживаемость пациентов ПМО (Gr. 1–2) (табл. 2).

Таким образом, проведенное исследование подтверждает возможность и обоснованность применения интраоперационной ФДТ с ФС, производным хлорина Е6, в качестве компонента комбинированной терапии злокачественных первично-мозговых опухолей (Gr. 3–4).

ВЫВОДЫ

1. Использование интраоперационной ФДТ с фотосенсибилизатором, производным хлорина Е6, в составе комбинированной терапии для лечения первично-мозговых опухолей обеспечивает повышение общей выживаемости пациентов.
2. Показатели бессобытийной и безрецидивной выживаемости у пациентов, подвергнутых нейрохирургической интервенции с использованием ФДТ с ФС, производным хлорина Е6, также достоверно выше, чем у пациентов группы сравнения. Различия оказались достоверными и при межгрупповом анализе пациентов со злокачественными (Gr. 3) и высокозлокачественными (Gr. 4) опухолями головного мозга.
3. Для оценки влияния комбинированного лечения с использованием интраоперационной ФДТ с фотосенсибилизатором, производным хлорина Е6, на бессобытийную выживаемость пациентов с умеренно злокачественными опухолями (Gr. 1–2) необходимы дальнейшие исследования.

Благодарность

Авторы выражают благодарность главному врачу УЗ ГК БСМП г. Минска к.м.н. Борисову А.В. и главному врачу УЗ «9-я ГКБ» Кушниренко В.С. за создание благоприятных условий для проведения настоящего исследования. Особая признательность – заведующей кафедрой общественного здоровья и здравоохранения УО «БГМУ» к.м.н., доценту Павлович Т.П. за консультативную помощь при статистической обработке полученных данных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Korotkevich E.A. (2017) *Glial'nie opuholi golovnogo mozga* [Glial tumors of the brain]. Moskva : ООО «Izdatel'stvo «Meditsina», 120 p.
2. Sakovich I.I., Fedulov A.S., Sel'skii M.S., Shamkalovich A.V., Veevnik D.P., Truhacheva T.V. (2007) *Sposob kombinirovannogo lecheniya zlokachestvennoi opuholi golovnogo mozga* [The method of combined treatment of a malignant brain tumor]. Patent na izobretenie № 12216, vidan Natsional'nim tsentrom intellektual'noi sobstvennosti RB 13.02.2007 g.
3. (2016) *Foton: poroshok liofilizirovannii dlya prigotovleniya rastvora dlya vnutrivennogo vvedeniya 25 mg vo flakonah v upakovke № 1, 50 mg i 100 mg v butilkah i vo flakonah v upakovke № 1: Instruksiya po primeneniyu*, № registratsii 16/11/886, data registratsii 08.11.2016, Izgotovitel' UP «Belmedpreparati» [Photon: lyophilized powder for solution for intravenous administration 25 mg in vials in drug unit № 1, 50 and 100 mg in bottles and vials in drug unit № 1: instruction for use, registration № 16/11886, 08.11.2016 date of registration, produced by UE «Belmedpreparati»].
4. Fedulov A.S., Borisov A.V., Guzov S.A., Veevnik D.P., Borovskii A.A. (2011) *Hirurgicheskoe lechenie opuholei golovnogo mozga s intraoperatsionnoi fotodinamicheskoi terapii. Instruksiya po primeneniyu*, 22 S., utverzhdena Ministerstvom zdravoohraneniya Respubliki Belarus' 03.09.2011, registratsionnii № 205–1210

- [Surgical treatment of brain tumors with intraoperative photodynamic therapy. Instruction for use, 22 S., approved by Ministry of Health of the Republic of Belarus 03.09.11, registration № 205-1210].
5. *O nekotorykh voprosakh provedeniya klinicheskikh ispitaniy lekarstvennykh sredstv: Postanovlenie Ministerstva zdorooohraneniya Respubliki Belarus' ot 07 maya 2009 g.* N 50 / 84 S [On some issues of conducting clinical trials of medicinal products: Decree of the Ministry of Health of the Republic of Belarus from 7th of May, 2009 № 50].
 6. Sukonko O.G., Krasnii S.A. (eds.) (2012) *Algoritmi diagnostiki i lecheniya zlokachestvennykh novobrazovaniy* [Algorithms for diagnosis and treatment of malignant neoplasms]. Ministerstvo zdorooohraneniya Respubliki Belarus'; GU «RNPTS onkologii i meditsinskoj radiologii im. N.N.Aleksandrova», Minsk, «Professional'nie izdaniya», 508 S., Glava 35.: «Novoobrazovaniya tsentral'noi nervnoi sistemi», pp. 401–425.
 7. Kononov A.N. (2017) *Standarti, rekomendatsii i optsii v lechenii glial'nykh opuholei golovnoho mozga u vzroslih. Assotsiatsiya neirohirurgov Rossii* [Standards, recommendations and options in the treatment of glial brain tumors in adults. Association of Neurosurgeons of Russia]. Moskva : 31 p.
 8. Olyushin V.E. (2007) *Novii sposob fotodinamicheskoi terapii v kompleksnom lechenii glial'nykh opuholei golovnoho mozga* [A new method of photodynamic therapy in the complex treatment of glial brain tumors]. *Rossiiskii bioterapevticheskii zhurnal*, vol. 6, no 1, p. 23.
 9. Rostovtsev D.M., Olyushin V.E., Papayan G.V. (2012) *Fotodiagnostika i fotodinamicheskaya terapiya v hirurgii tserebral'nykh gliom. Opit primeneniya* [Photodiagnosics and photodynamic therapy in the surgery of cerebral gliomas. Experience of application]. *Rossiiskii neirohirurgicheskii zhurnal imeni professora A.L. Polenova*, vol. IV, no 4, pp. 33–37.
 10. Bonnet R., Berenbaum M.C. (1989) Porphyrins as photosensitizers. Photosensitizing compounds: their chemistry, biology and clinical use. Ciba foundation symposium. *Chichester, Willey*, pp. 40–53.
 11. Eljamel M.S. (2008) Brain photodiagnosis (PD), fluorescence guided resection (FGR) and photodynamic therapy (PDT): past, present and future. *J. Photodiagn. Photodyn. Ther.*, vol. 5, pp. 29–35.
 12. Istomin Y.P., Kaplan M.A., Shliakhtsin S.V., Lapzevich T.P., Cercovsky D.A., Marchanka L.N., Fedulov A.S., Trukhachova T.V. (2006) Immediate and long-term efficacy and safety of photodynamic therapy with Photolon® (Fotolon®) – a seven-year clinical experience. *Photodynamic Therapy: Back to the Future*, edited by Kessel D.H., *Proc. of SPIE*, vol. 1, p. 7380.
 13. Korston H. (2009) Photodynamic application in neurosurgery: present and future. Proceedings of the 12th *World Congress of the International Photodynamic Association (IPA)* (Seattle, USA, 11–15 June, 2009).
 14. Marchanka L.N., Petrov P.T., Trukhacheva T.V., Fedulov A.S., Krivososov V.N. (2–5) Photodynamic therapy of choroidal neovascularization in age related macular degeneration with Photolon. Proceedings of the 10th *World congress of the International photodynamic association* (Munich, 2005), p. 127.
 15. Laptsevich T., Chalau V., Trukhachova T., Petrov P., Istomin Y. (2008) Photodynamic therapy of women with high-grade cervical intraepithelial neoplasia using Photolon®. Abstracts of EPPM-1 In: *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, vol. 5, pp. 62–96.
 16. Kaplan M., Borgul O., Zakurdyeva I., Spichenkova I. (2008) Photodynamic therapy in combined treatment modalities of disseminated melanoma. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, vol. 5 (0), pp. S9–S9.
 17. Petrov P.T., Trukhachova T.V., Isakau G.A., Gavryilov M.V., Turyn V.I., Kravchenko E.V. (2004) Photolon – an agent for photodynamic diagnosis and therapy: nonclinical and clinical experience. *Acta Bio-Optica et Informatica Medica*, vol. 10, pp. 6–7.
 18. Ragulin, Yuri A.; Kaplan, Michail A.; Medvedev, Viktor N. (2007) Photodynamic therapy with chlorine photosensitizers on the central lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, vol. 2 (8), pp. S622–S623.

Поступила/Received: 05.04.2018

Контакты/Contacts: alexabor@mail.ru