

УДК 616-006.66

DOI 10.31684/25418475_2022_3_49

ВЛИЯНИЕ ЛОКАЛЬНОЙ И СИСТЕМНОЙ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА ЭНДОТЕЛИАЛЬНУЮ ДИСФУНКЦИЮ И ВЫЖИВАЕМОСТЬ У ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ ПАЛЛИАТИВНОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

¹Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул, Россия²Алматинская региональная многопрофильная клиника, Алматы, Казахстан³Городская больница №5, г. Барнаул, Россия⁴Городская поликлиника №14, г. БарнаулЦеймах А.Е.¹, Олжаев С.Т.², Лазарев А.Ф.¹, Куртуков В.А.³, Теплухин В.Н.³, Кореновский Ю.В.⁴, Шойхет Я.Н.¹

Обоснование: анализируется комплексное лечение больных со злокачественными новообразованиями поджелудочной железы, в двух нозологически сопоставимых группах больных.

Цель исследования: оценить влияние комплексного паллиативного лечения с применением ФДТ на эндотелиальную дисфункцию и выживаемость у больных злокачественными новообразованиями поджелудочной железы

Методы: в основной группе, состоявшей из 32 пациентов с гистологически верифицированным злокачественным новообразованием поджелудочной железы, которым проводилось паллиативное лечение с применением ФДТ. В группе сравнения, состоявшей из 48 пациентов с гистологически верифицированным злокачественным новообразованием поджелудочной железы, которым проводилось радикальное лечение без применения ФДТ.

Результаты: на фоне применения локальной и системной фотодинамической терапии в основной группе не наблюдалось статистически значимого увеличения продолжительности жизни больных в группе сравнения по сравнению с основной, 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 поджелудочной железы, позволяет уменьшить наибольший размер и скорость инвазии новообразования, увеличить выживаемость пациентов.

Ключевые слова: злокачественные новообразования поджелудочной железы, фотодинамическая терапия, инвазия злокачественного новообразования, эндотелиальная дисфункция.

INFLUENCE OF LOCAL AND SYSTEMIC PHOTODYNAMIC THERAPY ON ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND SURVIVAL IN PATIENTS WITH PANCREATIC MALIGNANT TUMORS AFTER PALLIATIVE SURGICAL TREATMENT

¹Altai State Medical University, Barnaul, Russia²Almaty Regional Multidisciplinary Clinic, Almaty, Kazakhstan³City hospital №5, Barnaul, Russia⁴City Polyclinic №14, BarnaulTseimakh A.E.¹, Olzhayev S.T.², Lazarev A.F.¹, Kurtukov V.A.³, Teplukhin V.N.³, Korenovskij Yu.V.⁴, Shoykhet Ya.N.¹

Background: The complex treatment of patients with malignant neoplasms of the pancreas is analyzed in two nosologically comparable groups of patients.

Aims: to evaluate the effect of complex palliative treatment using PDT on endothelial dysfunction and survival in patients with pancreatic malignancies.

Methods: in the main group, which consisted of 32 patients with histologically verified malignant neoplasm of the pancreas, who underwent palliative treatment with PDT. In the comparison group, which consisted of 48 patients with histologically verified malignant neoplasm of the pancreas, who underwent radical treatment without the use of PDT.

Results: in the background of local and systemic photodynamic therapy in the main group, there was no

statistically significant increase in the life expectancy of patients in the comparison group compared to the main group, a decrease in the risk of complications due to a slowdown in the growth of the neoplasm associated with a decrease in the concentration of the cytokine TNF- α .

Conclusion: complex treatment with the use of photodynamic therapy of malignant neoplasms of the pancreas, can reduce the largest size and rate of invasion of the neoplasm, and increase the survival of patients.

Keywords: pancreatic malignant neoplasms of the pancreas; photodynamic therapy, invasion of malignant neoplasms, endothelial dysfunction.

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].

Современным стандартом лечения пациентов со злокачественными новообразованиями панкреатобилиарной зоны является комплексное лечение, в котором главную роль играет хирургический метод. 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]. 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]. 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 желудочно-кишечного тракта [2].

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 [8, 9].

На современном этапе одной из центральных проблем канцерогенеза является эндотелиальная дисфункция, сопровождающая рост всех злокачественных новообразований. Существенную роль в ней играют патологические эффекты эндотелиальных нарушений в отношении сосудисто-тромбоцитарных механизмов системы гемостаза, а также изменение сосудодвигательной функции, выражающееся либо в уменьшении степени системной и локальной вазодилатации, либо в развитии парадоксальной вазоконстрикции [11, 12].

Цель исследования: оценить влияние комплексного паллиативного лечения с применением ФДТ на эндотелиальную дисфункцию и выживаемость у больных злокачественными новообразованиями поджелудочной железы.

Материалы и методы

В сравнительном проспективном исследовании участвовало 80 пациентов с гистологически верифицированными злокачественными новообразованиями поджелудочной железы, проходивших комплексное лечение на базах Алматинской региональной многопрофильной клиники (г. Алматы, Республика Казахстан) и краевого гепатологического центра КГБУЗ «Городская больница №5, г. Барнаул» (Российская Федерация) с 2017 по 2020 гг. Больные поделены на две группы:

1. В основную группу вошло 32 пациента с гистологически верифицированным злокачественным новообразованием поджелудочной железы, которым проводилось паллиативное лечение с применением ФДТ.

2. В группу сравнения вошло 48 пациентов с гистологически верифицированным злокачественным новообразованием поджелудочной железы, которым проводилось радикальное лечение без применения ФДТ.

Паллиативное хирургическое лечение включало в себя оперативное лечение жизнеугрожающих осложнений, прежде всего механической желтухи: 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 [5]. Радикальное хирургическое лечение в группе

сравнения включало выполнение гастропанкреатоудоденальной резекции с нейродиссекцией и лимфодиссекцией (операция Уиппла) согласно действующим стандартам [3].

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/см² через эндоскопический или антеградный транспеченочный доступ эффекта апоптоза раковых клеток по границе новообразования [13].

У всех пациентов проводилось взятие маркера системного протеолиза и эндотелиальной дисфункции, а также сосудисто-тромбоцитарного и плазменно-коагуляционного гемостаза за сутки до и через сутки после выполнения хирургического лечения: фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α), фракций интерлейкинов 2, 6, 10, 12 (ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-12), протромбинового индекса (ПТИ), международного нормализованного отношения (МНО), активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ), фибриногена.

Для определения референсных значений показателей системного воспаления использовались данные литературы [14, 15, 16].

Для определения концентрации TNF- α 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).

Активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ) определялось по Caen et al. (1968) с использованием набора реагентов фирмы «Технология – Стандарт» (Россия), предусматривающего использование для активации контактной фазы солей эллаговой кислоты.

Протромбиновое время (ПВ) определялось по Quick (1935) с расчетом показателя международного нормализованного отношения (МНО) с тромбопластином, стандартизированным по международному индексу чувствительности (МИЧ 1,1 – 1,3) – набор реагентов фирмы «Технология – Стандарт» (Россия).

Определение концентрации фибриногена в плазме по Clauss (1957) проводилось набором реагентов фирмы «Технология – Стандарт» (Россия).

Для определения содержания цитокинов в сыворотке крови применяли количественный иммуноферментный метод с помощью автоматического фотометра АИФР-01 УНИПЛАН для 96 микропланшет (Россия) с использовани-

ем набора Merck Life Science (Millipore, Sigma-Aldrich, Supelso, Германия).

Статистический анализ проводился с помощью пакета статистических программ SigmaPlot 14.0 (регистрационный номер 775400014). Для связанных выборок в статистическом анализе использовались непараметрический 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 как в виде медианы (Me) и первого (Q1) и третьего (Q3) квартилей для групп с распределением, отличным от нормального, и в виде среднего значения (M) и его стандартного отклонения (SD) для групп с нормальным распределением. Для анализа относительных величин использовался z-критерий Фишера. Для оценки общей продолжительности жизни применялся метод кривых Каплан-Мейер, для сравнительного анализа выживаемости использовался лог-ранговый критерий. Для оценки влияния 2-х 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 (R²). Статистическая значимость оценивалась с помощью критерия Фишера (F). Критический уровень значимости результатов исследования принимался $p < 0,05$.

Результаты

Сравнительная характеристика групп по полу и стадии основного заболевания представлена в таблице 1. Была выявлена большая запущенность основной группы по сравнению с группой сравнения, поскольку в группу сравнения не были включены пациенты с IV стадией заболевания, которым не показано радикальное хирургическое лечение. Сравнительная характеристика групп по возрасту представлена в таблице 2. Статистически значимых различий не выявлено.

У пациентов основной группы не наблюдалось послеоперационных осложнений после ФДТ. У трех больных второй группы (9,38%) была выявлена эмпиема желчного пузыря после проведенного стентирования желчных протоков.

У пациентов группы сравнения было выявлено 14 (27,5%) послеоперационных осложнений, а также 15 (29,4%) случаев местного рецидива и метастазов после оперативного лечения.

Не было выявлено статистически значимых различий между числом послеоперационных

осложнений между основной группой и группой сравнения ($p=0,091$).

Таблица 1

Сравнительная характеристика больных по полу и стадии основного заболевания

Table 1

Comparative characteristics of patients by sex and stage of the underlying disease

Показатель	Основная группа		Группа сравнения		p
	абс.	%	абс.	%	
Мужской пол	16	50,00	24	50,00	0,82
Женский пол	16	50,00	24	50,00	0,82
Ia стадия	0	0	0	0	0,10
Ib стадия	1	3,13	0	0	0,84
IIa стадия	5	15,63	7	14,58	0,85
IIb стадия	1	3,13	2	4,17	0,72
III стадия	5	15,63	39	81,25	< 0,001
IV стадия	20	62,50	0	0	< 0,001

Примечание: p – статистическая значимость различий между основной группой и группой сравнения.

Таблица 2

Сравнительная характеристика больных по возрасту

Table 2

Comparative characteristics of patients by age

Показатель	Основная группа		Группа сравнения		p
	Me (Q1; Q3)	M± SD	Me (Q1; Q3)	M± SD	
Возраст	66 (57,50;72,50)	64,33±10,32	61,50 (54,50;68)	60,00±10,71	0,088

Примечание: p – статистическая значимость различий между основной группой и группой сравнения.

При проведении оценки продолжительности жизни в параллельно сравниваемых группах (таблица 3) не обнаружено статистически

достоверных различий между двумя группами ($p = 0,067$) (рис. 1).

Таблица 3

Сравнительный анализ выживаемости больных

Table 3

Comparative analysis of survival of patients

Группа	Медиана выживания, дни	95% доверительный интервал	p
	Me (Q ₁ ; Q ₃)		
Основная	183 (148;348)	164,01-201,99	0,067
Сравнения	270 (312;233)	243,97-296,03	

С целью оценки факторов, влияющих на выживаемость пациентов был проведен многофакторный линейный регрессионный анализ, результаты которого представлены в таблице 4. Было выявлено статистически достоверное влияние TNF- α , фибриногена, МНО, АПТВ и стадии злокачественного новообразования

на выживаемость. При этом фактор интерлейкина-10, хотя и не имеет статистически значимого влияния на выживаемость, значительно улучшал качество регрессионной модели и силу регрессионной связи статистически значимых факторов.

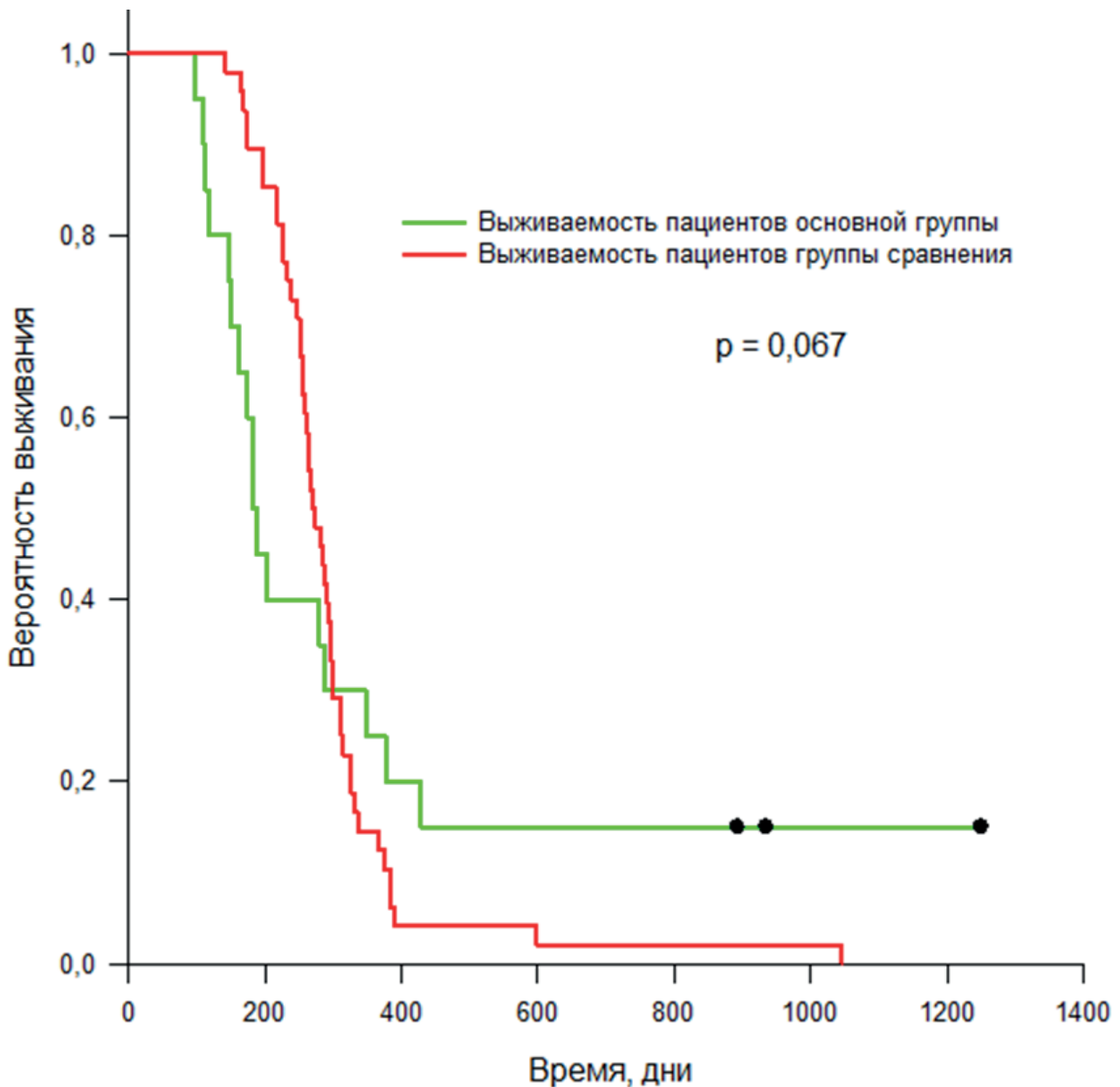


Рисунок 1. Сравнительная характеристика выживаемости у пациентов, которым было проведено паллиативное хирургическое лечение злокачественного новообразования поджелудочной железы с применением локальной и системной фотодинамической терапии и группы сравнения.

Figure 1. Comparative characteristics of survival in patients who underwent palliative surgical treatment of a malignant pancreatic tumor using local and systemic photodynamic therapy and the comparison group.

Был проведен сравнительный анализ абсолютных показателей динамики маркеров протеолиза и гемостаза, имеющих статистически достоверное влияние на выживаемость в двух группах пациентов (таблица 5). Было выявлено

статистически значимое уменьшение уровня TNF- α в основной группе (рисунок 2). При этом в группе сравнения TNF- α не только не уменьшался, но и статистически достоверно увеличивался (рисунок 3).

Таблица 4

Параметры и характеристика модели множественного линейного регрессионного анализа для оценки влияния стадии злокачественного новообразования головки поджелудочной железы, значения TNF- α , АПТВ, фибриногена, МНО, ИЛ-10 после лечения на медиану выживаемости у пациентов со злокачественным новообразованием головки поджелудочной железы

Table 4

Parameters and characteristics of the multiple linear regression analysis model to assess the impact of the stage of pancreatic head cancer, TNF- α , APTT, fibrinogen, INR, IL-10 values after treatment on the median survival in patients with pancreatic head cancer

Показатель	$\beta \pm \sigma$	p
Константа	1025,958 $\pm$ 212,186	<0,001
Стадия злокачественного новообразования головки поджелудочной железы	-145,331 $\pm$ 47,332	0,003
Значение TNF- α	-9,972 $\pm$ 4,123	0,018
Значение фибриногена	32,529 $\pm$ 10,620	0,003
Значение МНО	33,803 $\pm$ 14,445	0,022
Значение АПТВ	-6,978 $\pm$ 3,171	0,030
Значение ИЛ-10	-7,718 $\pm$ 4,114	0,064
Медиана выживаемости = 1025,958 + (32,529 * Значение фибриногена) – (9,972 * Значение TNF- α) – (6,978 * Значение АПТВ) + (33,803 * Значение МНО) – (145,331 * Стадия злокачественного новообразования головки поджелудочной железы) – (7,718 * ИЛ-10)		
R = 0,552; R ² = 0,305; F = 6,428; p < 0,001		

Таблица 5

Сравнительная характеристика показателей протеолиза и гемостаза до и после хирургического лечения злокачественного новообразования в двух группах больных

Table 5

Comparative characteristics of proteolysis and hemostasis parameters before and after surgical treatment of a malignant neoplasm in two groups of patients

Показатель	Основная группа		Группа сравнения		P ₁	P ₂
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения		
	Me (Q1; Q3)	Me (Q1; Q3)	Me (Q1; Q3)	Me (Q1; Q3)		
TNF- α	17,52 (14,13;5,26)	17,52 (11,89;5,35)	11,00 (6,90;16,90)	15,30 (12,10;15,50)	0,043	0,039
Фибриноген	3,10 (2,73;4,00)	2,95 (2,70;3,88)	4,40 (3,90;5,80)	4,10 (3,70;4,60)	0,387	0,58
АПТВ	27,75 (26,10;31,80)	28,00 (24,10;32,00)	30,00 (21,60;39,30)	27,50 (20,80;31,60)	0,722	0,4

Примечание: p₁ – статистическая значимость различий до и после лечения в основной группе, p₂ – статистическая значимость различий до и после лечения в группе сравнения.

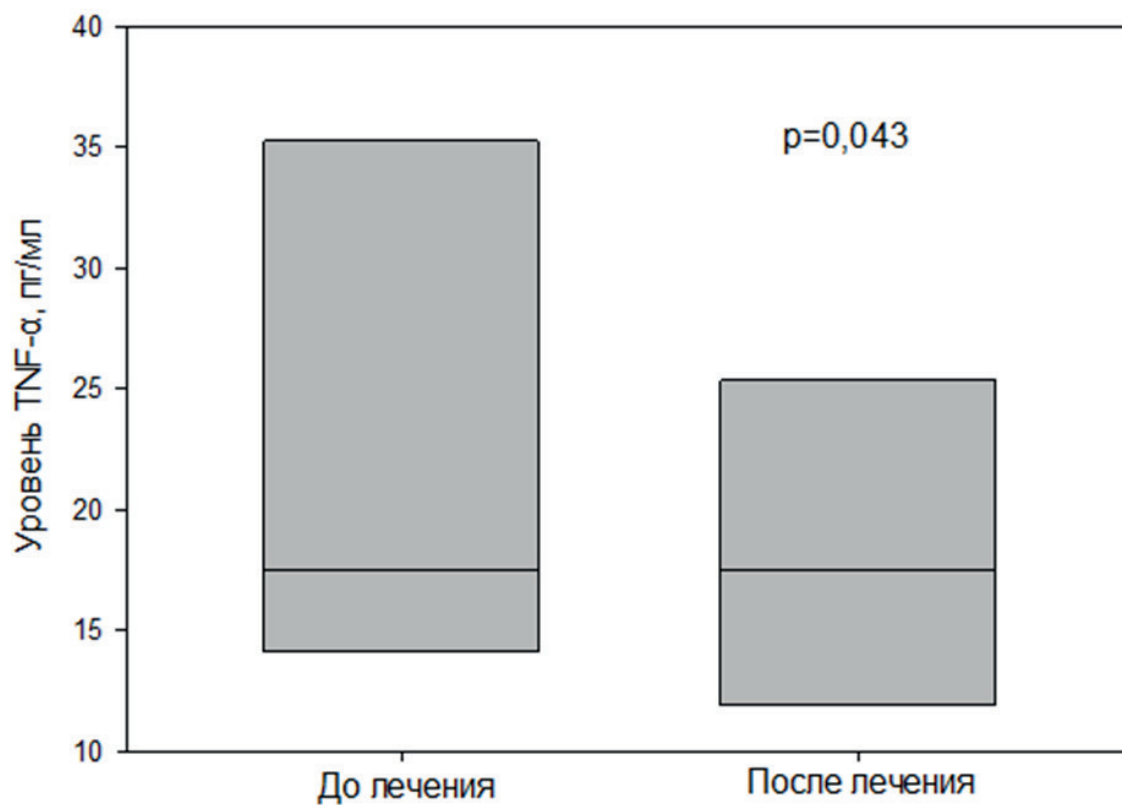


Рисунок 2. Сравнительная характеристика уровня TNF-α у пациентов основной группы до и через сутки после проведения комплексного лечения.

Figure 2. Comparative characteristics of the level of TNF-α in patients of the main group before and 1 day after complex treatment.

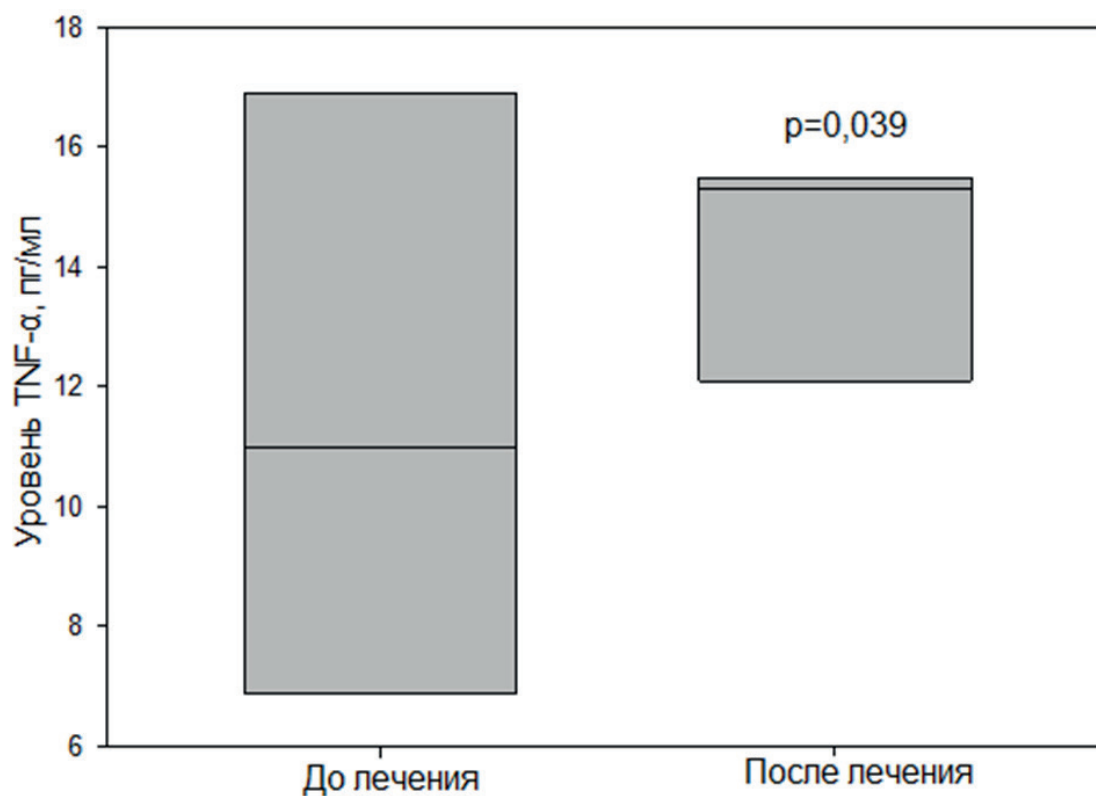


Рисунок 3. Сравнительная характеристика уровня TNF-α у пациентов группы сравнения до и через сутки после проведения комплексного лечения.

Figure 3. Comparative characteristics of the level of TNF-α in patients of the control group before and 1 day after complex treatment.

Обсуждение

По данным литературы известно, что TNF- α является активным медиатором эндотелиальной дисфункции, а также является маркером канцерогенеза [17, 18, 19, 20, 21, 22, 23]. TNF- α стимулирует образование циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), стимулируют пролиферацию клеток и сосудов вокруг опухоли [34, 35, 36, 37, 38, 39, 40]. Эти механизмы обуславливают закономерность, известную у многих злокачественных новообразований, заключающуюся в том, что увеличение концентрации TNF- α в сыворотке крови ассоциируется с ускорением инвазии опухоли и уменьшением медианы выживаемости больных за счет усиления локальной эндотелиальной дисфункции [20].

Таким образом, уменьшение концентрации TNF- α нами связывается с уменьшением размеров опухоли, торможением ее прогрессии и увеличением средней продолжительности жизни у больных основной группы, что объясняет отсутствие статистически значимо большей средней продолжительности жизни у пациентов после радикального хирургического лечения по сравнению с группой, которой проведено паллиативное лечение с применением ФДТ.

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. ФДТ является методом выбора у пациентов со злокачественными новообразованиями поджелудочной железы, которым не показано радикальное хирургическое лечение и которым не показаны другие методы паллиативного лечения вследствие их высокой токсичности.

ФДТ, в сочетании с хирургическими методами, является перспективным методом уменьшения эндотелиальной дисфункции, скорости инвазии опухоли, повышения выживаемости пациентов со злокачественными новообразованиями поджелудочной железы. Кроме того, в отличие от альтернативных методов паллиативного лечения, таких как химиотерапия и лучевая терапия, ФДТ высоко безопасна для пациентов.

Заключение

Таким образом, комплексное паллиативное лечение с применением ФДТ злокачественных новообразований поджелудочной железы позволяет увеличить продолжительность жизни пациентов за счет уменьшения локальной эндотелиальной дисфункции и скорости инвазии опухоли, при этом не оказывая побочных эффектов на пациента. Исходя из вышеизложенного, локальную и системную ФДТ можно реко-

мендовать, как метод выбора при комплексном паллиативном лечении пациентов со злокачественными новообразованиями поджелудочной железы, которым не показаны другие методы вследствие их высокой токсичности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. илл. – 239 с.
2. Hang J, Wu L, Zhu L, Sun Z, Wang G, Pan J, Zheng S, Xu K, Du J, Jiang H. Prediction of overall survival for metastatic pancreatic cancer: Development and validation of a prognostic nomogram with data from open clinical trial and real-world study. *Cancer Medical*. 2018 Jun 1;7(7):2974–84. doi: 10.1002/cam4.1573.
3. Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России». Рак поджелудочной железы. Клинические рекомендации. 2021. 67 с. Ссылка активна на 17.03.2022. https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/04/kr_rak-podzheludochnoj-zhelezy_aor.pdf
4. 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 Sep;26 Suppl 5:v56-68. doi: 10.1093/annonc/mdv295.
5. Российское общество хирургов. Механическая желтуха. Клинические рекомендации. 2018. 106 с. Ссылка активна на 17.03.2022. <http://xn----9sdbdjejx7bdduahou3a5d.xn--p1ai/stranica-pravlenija/klinicheskie-rekomendaci/urgentnaja-abdominalnaja-hirurgija/klinicheskie-rekomendaci-mehanicheskaja-zheltuha.html>
6. Karimnia V, Slack FJ, Celli JP. Photodynamic Therapy for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Cancers (Basel)*. 2021 Aug 28; 13(17):4354. doi: 10.3390/cancers13174354.
7. 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 Dec; 39(6):718-24. doi: 10.1016/j.clinre.2014.10.015.
8. 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 Apr;50(4):549-57. doi: 10.1136/gut.50.4.549.
9. 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 Apr 2;110(7):1698-704. doi: 10.1038/bjc.2014.95

10. Wang L, Yu WF. Obstructive jaundice and perioperative management. *Acta Anaesthesiologica Taiwanica*. 2014 Mar;52(1):22-9. doi: 10.1016/j.aat.2014.03.002.

11. Della Corte V, Tuttolomondo A, Pecoraro R, Di Raimondo D, Vassallo V, Pinto A. Inflammation, Endothelial Dysfunction and Arterial Stiffness as Therapeutic Targets in Cardiovascular Medicine. *Curr Pharm Des*. 2016;22(30):4658-4668.

12. Hamilos M, Petousis S, Parthenakis F. Interaction between platelets and endothelium: from pathophysiology to new therapeutic options. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2018 Oct;8(5):568-580.

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.

14. Borska L, Andrys C, Krejsek J, Hamakova K, Kremlacek J, Ettler K, Fiala Z. Serum levels of the pro-inflammatory cytokine interleukin-12 and the anti-inflammatory cytokine interleukin-10 in patients with psoriasis treated by the Goeckerman regimen. *Int J Dermatol*. 2008; 47(8):800-5. doi: 10.1111/j.1365-4632.2008.03677.x. PMID: 18717859.

15. Wyczalkowska-Tomasik A, Czarkowska-Paczek B, Zielenkiewicz M, Paczek L. Inflammatory Markers Change with Age, but do not Fall Beyond Reported Normal Ranges. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2016; 64(3):249-254. doi:10.1007/s00005-015-0357-7

16. Rothkrantz-Kos S, Drent M, Schmitz MP, Menheere PP, van Dieijen-Visser MP. "Reference values of soluble interleukin-2 receptor on the IMMULITE" Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM), 2004; 42 (8):976-977. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2004.159>

17. Kulbe H, Thompson R, Wilson JL, Robinson S, Hagemann T, Fatah R, Gould D, Ayhan A, Balkwill F. The inflammatory cytokine tumor necrosis factor- α generates an autocrine tumor-promoting network in epithelial ovarian cancer cells. *Cancer Research*. 2007 Jan 15; 67(2):585-92. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-2941.

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

19. Chen G, Goeddel DV. TNF-R1 signaling: a beautiful pathway. *Science*. 2002 May 31;

296(5573):1634-5. doi: 10.1126/science.1071924. PMID: 12040173.

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

21. 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 & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2005 Oct;14(10):2413-8. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0316.

22. Jain S, Sharma BM, Sharma B. Calcium Channel Blockade and Peroxisome Proliferator Activated Receptor γ Agonism Diminish Cognitive Loss and Preserve Endothelial Function During Diabetes Mellitus. *Curr Neurovasc Res*. 2016;13(1):33-44.

23. Rathouska J, Jezkova K, Nemeckova I, Nachtigal P. Soluble endoglin, hypercholesterolemia and endothelial dysfunction. *Atherosclerosis*. 2015 Dec;243(2):383-388.

References

1. 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. ill. – 239 p. (In Russ.)

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 Jun 1;7(7):2974–84. doi: 10.1002/cam4.1573.

3. Russian Oncology Association. Pancreas cancer. Clinical guidelines. 2021. 67 p. Accessed March 17, 2022 (In Russ.) https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/04/kr_rak-podzheludochnoj-zhelezy_aor.pdf

4. 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 Sep; 26 Suppl 5:v56-68. doi: 10.1093/annonc/mdv295.

5. Russian Association of Surgeons. Obstructive jaundice. Clinical guidelines. 2018. 106 p. Accessed March 17, 2022 (In Russ.) <http://xn----9sdbbejx7bdduahou3a5d.xn--p1ai/stranica-pravlenija/klinicheskie-rekomendaci/>

urgentnaja-abdominalnaja-hirurgija/klinicheskie-rekomendaci-mehanicheskaja-zheltuha.html

6. Karimnia V, Slack FJ, Celli JP. Photodynamic Therapy for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Cancers (Basel)*. 2021 Aug 28; 13(17):4354. doi: 10.3390/cancers13174354.

7. 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 Dec; 39(6):718-24. doi: 10.1016/j.clinre.2014.10.015.

8. 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 Apr;50(4):549-57. doi: 10.1136/gut.50.4.549.

9. 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 Apr 2;110(7):1698-704. doi: 10.1038/bjc.2014.95

10. Wang L, Yu WF. Obstructive jaundice and perioperative management. *Acta Anaesthesiologica Taiwanica*. 2014 Mar;52(1):22-9. doi: 10.1016/j.aat.2014.03.002.

11. Della Corte V, Tuttolomondo A, Pecoraro R, Di Raimondo D, Vassallo V, Pinto A. Inflammation, Endothelial Dysfunction and Arterial Stiffness as Therapeutic Targets in Cardiovascular Medicine. *Curr Pharm Des*. 2016;22(30):4658-4668.

12. Hamilos M, Petousis S, Parthenakis F. Interaction between platelets and endothelium: from pathophysiology to new therapeutic options. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2018 Oct;8(5):568-580.

13. 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. (In Russ.)

14. Borska L, Andrys C, Krejsek J, Hamakova K, Kremlacek J, Ettler K, Fiala Z. Serum levels of the pro-inflammatory cytokine interleukin-12 and the anti-inflammatory cytokine interleukin-10 in patients with psoriasis treated by the Goeckerman regimen. *Int J Dermatol*. 2008; 47(8):800-5. doi: 10.1111/j.1365-4632.2008.03677.x. PMID: 18717859.

15. Wyczalkowska-Tomasik A, Czarkowska-Paczek B, Zielenkiewicz M, Paczek L. Inflammatory Markers Change with Age, but do not Fall Beyond Reported Normal Ranges. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2016; 64(3):249-254. doi:10.1007/s00005-015-0357-7

16. Rothkrantz-Kos S, Drent M, Schmitz MP, Menheere PP, van Dieijen-Visser MP. «Reference values of soluble interleukin-2 receptor on the IMMULITE» Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM), 2004; 42 (8):976-977. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2004.159>

17. 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 Jan 15;67(2):585-92. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-2941.

18. 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 Aug;18(15):2843-51. doi: 10.1200/JCO.2000.18.15.2843.

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

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

21. 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 & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2005 Oct;14(10):2413-8. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0316.

22. Jain S, Sharma BM, Sharma B. Calcium Channel Blockade and Peroxisome Proliferator Activated Receptor γ Agonism Diminish Cognitive Loss and Preserve Endothelial Function During Diabetes Mellitus. *Curr Neurovasc Res*. 2016;13(1):33-44.

23. Rathouska J, Jezkova K, Nemeckova I, Nachtigal P. Soluble endoglin, hypercholesterolemia and endothelial dysfunction. *Atherosclerosis*. 2015 Dec;243(2):383-388.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Цеймах Александр Евгеньевич, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской хирургии имени профессора И.И. Неймарка с курсом ДПО, Алтайский государственный медицинский университет.

656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40

E-mail: alevtsei@rambler.ru. Телефон +8-909-504-45-47.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1199-3699>
Scopus Author ID: 57216871819 Web of Science
Researcher ID: ACB-4622-2022

Информация об авторах

Олжаев Саяхат Таурбекович, кандидат медицинских наук, директор КПП на ПХВ Алматинская региональная многопрофильная клиника. 050000, г. Алматы Медеуский район ул. Розы Баглановой, 69а

E-mail: s.olzhayev20@gmail.com. Телефон +7-701-774-9999.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3312-323X>

Лазарев Александр Федорович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии, лучевой терапии и лучевой диагностики с курсом ДПО, Алтайский государственный медицинский университет.

656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40

E-mail: lazarev@akzs.ru.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1080-5294>

Scopus Author ID: 36166916600

Куртуков Виталий Анатольевич, кандидат медицинских наук, заведующий отделением эндоскопии, Городская больница №5, г. Барнаул.

656045, г. Барнаул, Змеиногорский тракт, 75

E-mail: vakurtukov@yandex.ru.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5582-1178>

Теплухин Валерий Николаевич, заведующий отделением хирургии, Городская больница №5, г. Барнаул.

656045, г. Барнаул, Змеиногорский тракт, 75

E-mail: valera.tepl69@inbox.ru.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0788-1421>

Кореновский Юрий Владимирович, кандидат медицинских наук, врач клинической лабораторной диагностики КГБУЗ «Городская поликлиника №14, г. Барнаул.

656067, г. Барнаул, ул. Сиреневая 7, корпус 1.

E-mail: timidin@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4434-5217>

Scopus Author ID: 57226133716 Web of Science

Researcher ID: ABB-1595-2021

Шойхет Яков Нахманович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской Академии Наук, заведующий кафедрой факультетской хирургии имени профессора И.И. Неймарка с курсом ДПО, Алтайский государственный медицинский университет.

656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40

E-mail: starok100@mail.ru.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5253-4325>

Scopus Author ID: 55913368500 Web of Science

Researcher ID: L-7465-2015

Поступила в редакцию 08.07.2022

Принята к публикации 13.08.2022

Для цитирования: Цеймах А.Е., Олжаев С.Т., Лазарев А.Ф., Куртуков В.А., Теплухин В.Н., Кореновский Ю.В., Шойхет Я.Н. Влияние локальной и системной фотодинамической терапии на эндотелиальную дисфункцию и выживаемость у пациентов со злокачественными новообразованиями поджелудочной железы после паллиативного хирургического лечения. *Бюллетень медицинской науки*. 2022;3(27): 49-59.

Citation: Tseimakh A.E., Olzhayev S.T., Lazarev A.F., Kurtukov V.A., Teplukhin V.N., Korenovskij Yu.V., Shoykhet Ya.N. Influence of local and systemic photodynamic therapy on endothelial dysfunction and survival in patients with pancreatic malignant tumors after palliative surgical treatment. *Bulletin of Medical Science*. 2022;3(27): 49-59. (In Russ.)