



# Возможности флуоресцентной спектроскопии в диагностике опухолей лор-органов

Н.А. Дайхес<sup>1,2</sup>, В.В. Виноградов<sup>1,2</sup>, И.А. Ким<sup>1,2</sup>, С.С. Решульский<sup>1</sup>, В.Ф. Прикулс<sup>1</sup>, О.В. Карнеева<sup>1,2</sup>, А.М. Хабазова<sup>1,2</sup>, Д.В. Прикуле<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства России»; Россия, 123182 Москва, Волоколамское шоссе, 30, корп. 2;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; Россия, 127473 Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1;

**Контакты:** Анна Михайловна Хабазова [anna\\_habazova@mail.ru](mailto:anna_habazova@mail.ru)

**Введение.** Верификация диагноза у пациентов со злокачественными опухолями, развившимися на фоне хронического воспаления, технически сложна, высок процент ложноотрицательных результатов гистологического исследования. Ни один из методов не дает достаточно точных результатов, необходимых для исключения или подтверждения диагноза.

**Цель исследования** – апробировать новый запатентованный способ до- и интраоперационной дифференциальной диагностики онкологической патологии лор-органов с применением аппаратно-программного комплекса «ИнСпектр-М».

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 30 пациентов с подозрением на злокачественные новообразования гортани. Из исследования были исключены пациенты с ранее верифицированным диагнозом злокачественного новообразования гортани. Через дополнительный канал фиброскопа пациентам вводили диагностический зонд, испускающий лазерное излучение с длиной волны 350 нм и плотностью мощности излучения 25 мВт/см<sup>2</sup>, в течение времени, достаточного для возбуждения собственной флуоресценции тканей (от 10<sup>-6</sup> до 10<sup>-9</sup> мс). Регистрировали интенсивность флуоресценции при длине волны от 600 до 650 нм, которая нами была условно обозначена как «индекс пролиферативной активности эпителия». При спектротометрическом анализе в интактных точках определяли нормальные значения индекса для конкретного пациента, а на участках с наибольшим увеличением индекса проводили прицельную биопсию.

**Результаты.** Значения, получаемые при исследовании различных типов опухолей (эпителиальных и неэпителиальных), отличаются, в то время как локализация опухоли существенного влияния не оказывает. У пациентов со злокачественным новообразованием с неороговевающим типом эпителия выявлено повышение интенсивности флуоресценции протопорфирина IX и снижение значения флуоресценции FAD при движении от области интактных тканей к центру предполагаемой опухоли, у пациентов со злокачественным новообразованием с ороговевающим типом эпителия – повышение интенсивности флуоресценции протопорфирина IX с пиком на 635 нм и динамичное повышение интенсивности флуоресценции FAD при движении от интактной ткани к центру новообразования.

**Заключение.** Метод флуоресцентной спектроскопии может быть применен для до- и интраоперационной дифференциальной диагностики ороговевающего и неороговевающего рака в области лор-органов. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения референтных значений интенсивности флуоресценции в интактных и пораженных тканях.

**Ключевые слова:** злокачественные опухоли, лор-органы, дифференциальная диагностика, флуоресцентная спектроскопия

**Для цитирования:** Дайхес Н.А., Виноградов В.В., Ким И.А., Решульский С.С. и др. Возможности флуоресцентной спектроскопии в диагностике опухолей лор-органов. Опухоли головы и шеи 2021;11(1):86–95.

## Capabilities of fluorescent spectroscopy in diagnosis of tumors of the ent-organs

N.A. Daikhes<sup>1,2</sup>, V.V. Vinogradov<sup>1,2</sup>, I.A. Kim<sup>1,2</sup>, S.S. Reshulsky<sup>1</sup>, V.F. Prikuls<sup>1</sup>, O.V. Karneeva<sup>1,2</sup>, A.M. Khabazova<sup>1,2</sup>, D.V. Prykule<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Scientific Medical Research Center of Otorhinolaryngology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia»; Bld. 2, 30 Volokolamsk highway, Moscow 123182, Russia;

<sup>2</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

<sup>3</sup>A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 20 Delegatskaya St., Moscow 127473, Russia

**Contacts:** Anna Mihajlovna Khabazova anna\_habazova@mail.ru

**Introduction.** Diagnosis verification in patients with malignant tumors developed in the context of chronic inflammation is technically complex with a high percentage of false negative results of histological examination. None of the methods provides sufficiently accurate results necessary for ruling out or confirming a diagnosis.

**The study objective** is to test a new patented method of pre- and intraoperative differential diagnosis of oncological pathology of the ent-organs using the "InSpektr-M" hardware and software system.

**Materials and methods.** The study included 30 patients with suspected malignant tumors of the larynx. The study excluded patients with previously verified diagnosis of malignant tumor of the larynx. A diagnostic probe emitting laser light with wavelength 350 nm and radiation power density 25 mW/cm<sup>2</sup> was introduced through an additional channel of a fiberscope for a period of time sufficient for excitation of intrinsic tissue fluorescence (from 10<sup>-6</sup> to 10<sup>-9</sup> ms). Fluorescence intensity in the range of wavelengths between 600 and 650 nm was measured. This intensity was conditionally labelled "epithelial proliferative activity index". Spectrometric analysis of the intact points allowed to evaluate normal values for an individual patient; in the areas with the maximal increase in the index, targeted biopsy was performed.

**Results.** Values obtained during examination of various types of tumors (epithelial and non-epithelial) are different while tumor location has a negligible effect. In patients with malignant tumors containing non-squamous epithelium, increased protoporphyrin IX and decreased FAD fluorescence were observed in the direction from intact tissues to the center of the suspected tumor; in patients with malignant tumors containing squamous epithelium: increased protoporphyrin IX fluorescence with maximum at 635 nm and dynamic increase in FAD fluorescence in the direction from intact tissues to the tumor center.

**Conclusion.** Fluorescent spectroscopy can be used for pre- and intraoperative differential diagnosis of squamous and non-squamous cancers of the ENT-organs. Further studies for establishment of reference values of fluorescence intensity in intact and affected tissues are necessary.

**Key words:** malignant tumors, ent-organs, differential diagnosis, fluorescent spectroscopy

**For citation:** Daikhes N.A., Vinogradov V.V., Kim I.A., Reshulsky S.S. et al. Capabilities of fluorescent spectroscopy in diagnosis of tumors of the ent-organs. Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2021;11(1):86–95. (In Russ.).

## Введение

Проблема ранней диагностики злокачественных новообразований (ЗНО) гортани имеет первостепенное значение. В 2018 г. в России было выявлено 6896 случаев злокачественных новообразований гортани, из которых I стадия заболевания была у 15,9 % больных, II стадия – у 24,2 %, III стадия – у 37,1 %, IV стадия – у 21,4 %, т. е. у 56,5 % пациентов диагноз был верифицирован на III–IV стадиях [1, 2].

Среди причин развития ЗНО гортани следует выделить бессимптомное течение на ранних стадиях заболевания и его развитие на фоне хронического воспаления, что может привести к тактическим ошибкам (длительное наблюдение и лечение хронических воспалительных процессов без верификации диагноза). Верификация диагноза у пациентов с ЗНО, развившимися на фоне хронического воспаления, технически сложна, высок процент ложноотрицательных результатов гистологического исследования. Это обусловлено тем, что получение биопсийного материала вполне может быть осуществлено вне опухолевой ткани (особенно при малых размерах опухоли) – из участков воспаления [3, 4].

В оториноларингологии и онкологии лор-органов с целью улучшения визуализации опухолевого процесса широко применяются различные способы диагностики. Наиболее распространенным из них является фибронозофаринголарингоскопия [5–8].

Методика фибронозофаринголарингоскопии общеизвестна и стандартна, однако имеет ряд недостатков: только обзорный осмотр пораженного участка гортани, сложности при определении истинных размеров опухолевого процесса, отсутствие четких различий между опухолевой тканью и хроническим воспалением, невозможность проведения анализа пораженного участка слизистой оболочки *in vivo*, а также субъективный характер оценки полученного результата – невозможность проведения технического анализа данных исследования.

Существует способ диагностики опухолей гортани путем проведения контактной эндоскопии с использованием световых фильтров. Контактная эндоскопия проводится в условиях общего обезболивания при прямой опорной микроларингоскопии с использованием 0- или 30-градусного ригидного эндоскопа

с возможностью 60- и 150-кратного увеличения. Рабочая поверхность эндоскопа приводится в контакт с поверхностью слизистой оболочки, при этом удается визуализировать сосудистый рисунок исследуемой области благодаря изменению стандартного светового спектра за счет фильтра, встроенного в источник света, который поглощает все длины волн, кроме двух — 412 и 540 нм — световые волны определенного спектра поглощаются исключительно гемоглобином. Таким образом, сеть капилляров на поверхности слизистой оболочки окрашена в коричневый цвет, а венозная сеть подслизистого слоя окрашена в голубой цвет. Это дает возможность детально оценить сосудистый рисунок и, при наличии характерных аномалий, заподозрить наличие опухолевого и воспалительного процесса [9–11].

Недостатками метода являются проведение в условиях наркоза и необходимость госпитализации в стационар, невозможность проведения исследования при технических сложностях установки системы прямой опорной микроларингоскопии, проблемы исследования труднодоступных для визуализации отделов гортани, отсутствие различий между опухолевой тканью и хроническим воспалением, субъективный характер оценки полученного результата.

Наряду с описанными методами в арсенале оториноларинголога имеются следующие технологии: непрягая ларингоскопия, непрямая видеоларингоскопия с применением ригидной оптики, NBI-эндоскопия, эндоскопия с применением световых фильтров системы SPIES. Однако ни один из них не обеспечивает объективного уровня диагностики, требуемого для исключения или подтверждения опухолевого процесса лор-органов, что обуславливает необходимость поиска новых методов диагностики опухолей гортани, в том числе с применением современных флуоресцентных технологий.

**Целью** настоящей работы является совершенствование ранней диагностики опухолей гортани с применением современных флуоресцентных технологий.

Для реализации данной цели мы предлагаем разработанный нами способ проведения биопсии у больных с подозрением на рак гортани (получен патент RU № 2729503). Данный способ предусматривает флуоресцентную спектроскопию участков слизистой оболочки гортани. Основное отличие данного способа заключается в том, что под местной анестезией выполняется фибронозофаринголарингоскопия с одномоментной установкой в канал фиброскопа диагностического зонда с возможностью локального контактного подведения возбуждающего излучения к участку ткани и последующего приема сигнала аутофлуоресценции ткани, после чего ткани гортани контактно облучаются лазерным излучением с длиной волны 350 нм и регистрируется интенсивность излучения в их спектрах флуоресценции в диапазоне длины волны от 600 до 650 нм. При этом

диагностический зонд сначала устанавливается на три произвольные точки в области интактной слизистой оболочки гортани, затем на точку в области видимой границы измененной слизистой оболочки гортани, а затем на точки по всей площади измененной слизистой оболочки. Расстояние между исследуемыми точками в области измененной слизистой оболочки составляет 1 мм, далее определяется точка с наибольшей интенсивностью флуоресценции и проводится прицельная биопсия слизистой оболочки гортани в этой точке.

### Материалы и методы

Проведение данного исследования в ФГБУ «НМИЦ ФМБА России» одобрено решением локального этического комитета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, протокол заседания № 192 от 27 января 2020 г. У всех пациентов было взято добровольное согласие на участие в исследовании.

В исследование включены 30 пациентов с подозрением на злокачественные новообразования гортани, выявленные при проведении стандартного эндоскопического исследования. Из исследования были исключены пациенты с ранее установленным диагнозом злокачественного новообразования гортани.

Исследование проводилось следующим образом: после предварительной обработки слизистой оболочки полости носа, глотки, гортани 10,0 % раствором лидокаина через носовой ход вводили фиброскоп и производили осмотр гортани. Через дополнительный канал фиброскопа вводили диагностический зонд, испускающий лазерное излучение с длиной волны 350 нм и плотностью мощности излучения 25 мВт/см<sup>2</sup>, в течение времени, достаточного для возбуждения собственной флуоресценции тканей, составляющего от 10<sup>-6</sup> до 10<sup>-9</sup> мс. С помощью указанного выше аппаратно-программного комплекса регистрировали аутофлуоресценцию исследуемой области в ответ на подаваемое излучение (рис. 1–3).

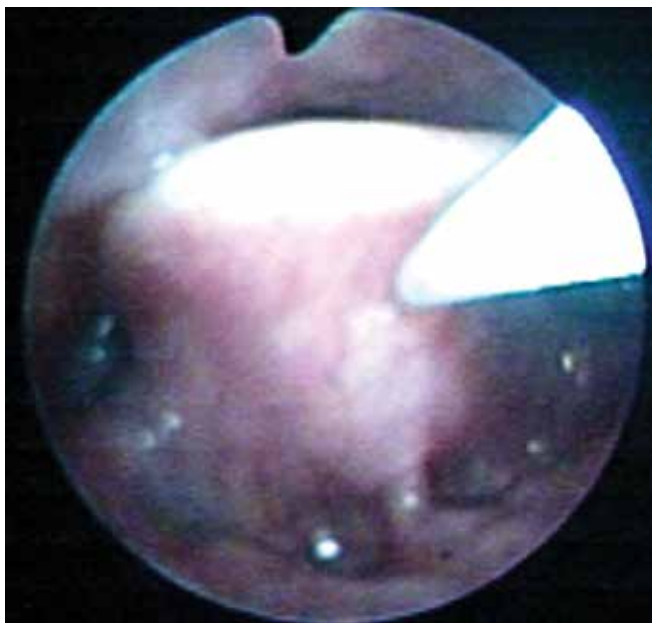
Аппаратно-программный комплекс для проведения флуоресцентной диагностики состоит из источника лазерного излучения, системы зеркал и линз; системы, собирающей сигналы, исходящие от исследуемого объекта; спектрометра; персонального компьютера, на который устанавливается программное обеспечение, управляющее параметрами исходящего лазерного сигнала и отображающее полученный сигнал флуоресценции в виде спектров и числовых значений. С данным комплексом соединен оптико-волоконный диагностический зонд, позволяющий подводить возбуждающее лазерное излучение непосредственно к участку ткани и затем осуществлять прием сигнала собственной флуоресценции ткани на этом участке.

Прибор предназначен для быстрого определения функционального состояния тканей органов человека.



**Рис. 1.** Проведение фиброэзофагогастродуоденоскопии и введение диагностического зонда через дополнительный канал фиброскопа

**Fig. 1.** Fibroezofagogastrroduodenoscopy and the introduction of the probe diagnostic hardware-software complex through the additional channel of the fibroscope



**Рис. 2.** Установка диагностического зонда на неизмененную (контроль) слизистую оболочку

**Fig. 2.** Install the probe diagnostic hardware-software complex on unmodified (control) mucosa



**Рис. 3.** Установка диагностического зонда на измененную слизистую оболочку

**Fig. 3.** Installing the probe diagnostic hardware-software complex to the changed mucosa

Спектрометр регистрирует спектры оптического отклика тканей органов человека при диагностике и мониторинге лечения воспалительных, дистрофических и функциональных расстройств, а также предраковых и онкологических заболеваний. Программное обеспечение данного прибора позволяет проводить необходимый анализ получаемых спектральных данных.

Применение данного способа диагностики возможно в лечебно-диагностических, лечебно-профилактических и научно-исследовательских медицинских целях; прибор может использоваться в любых учреждениях данного профиля и не требует от оператора специальных навыков.

Спектральный диапазон аппарата покрывает область молекулярных колебаний органических веществ, что позволяет в течение нескольких секунд производить измерение флуоресцентного спектра исследуемого объекта, определять спектральное положение и относительные интенсивности флуоресцентных спектральных линий [12].

Исследование проводилось по следующему протоколу: под контролем фиброскопа зонд устанавливался строго перпендикулярно на различные участки неизмененной слизистой оболочки гортани в следующей последовательности: сначала диагностический зонд устанавливался на три произвольные точки в области интактной слизистой оболочки гортани, затем на точку в области видимой границы измененной слизистой оболочки гортани, затем на точки в области измененной слизистой оболочки, причем расстояние между

исследуемыми точками в области измененной слизистой оболочки составляло 1 мм. В каждой точке регистрировалась интенсивность флуоресценции в диапазоне длины волны от 600 до 650 нм, которая нами была условно обозначена как «индекс пролиферативной активности эпителия».

При выполняемом спектрометрическом анализе получают следующие данные: при проведении спектроскопии в интактных точках определяют показатель нормы индекса пролиферативной активности эпителия для конкретного пациента, а проведение спектроскопии на участках измененной слизистой оболочки позволяет выделить участок с наибольшим увеличением индекса пролиферативной активности эпителия. На этом участке проводят прицельную биопсию с использованием биопсийных щипцов, введенных через дополнительный канал фиброскопа.

В частном случае, когда измененный участок локализуется на голосовой складке, алгоритм исследования выглядит следующим образом: диагностический зонд диаметром 1,0 мм устанавливается на интактный участок слизистой оболочки вестибулярной складки (рис. 4, точка 1) под углом 90°, после чего выполняется спектрометрия участка слизистой оболочки, находящегося непосредственно в контакте с зондом, далее по аналогичной методике выполняется спектрометрия интактной слизистой оболочки черпало-надгортанного хряща (рис. 4, точка 2), интактной слизистой оболочки в области передней комиссуры (рис. 4, точка 3), интактного участка слизистой оболочки, находящегося на расстоянии 2 мм от видимой границы новообразования (рис. 4, точка 4), в области видимой границы измененной слизистой оболочки (рис. 4, точка 5), и затем измененная слизистая оболочка (рис. 4, точки 6, 7, 8, 9... n, n + 1 находятся в пределах площади визуально измененной слизистой оболочки на расстоянии 1 мм друг от друга, количество этих точек зависит от площади исследуемой измененной слизистой оболочки), затем проводят прицельную биопсию слизистой оболочки гортани в точке наибольшего индекса пролиферативной активности эпителия.

### Клинические примеры

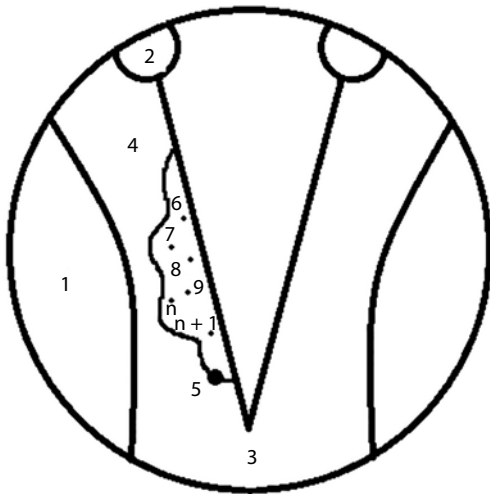
**Пациент В., 56 лет.** Клинический диагноз: «хронический гиперпластический ларингит». При проведении фибронозофарингоскопии получены следующие результаты: левая голосовая складка умеренно гиперемизирована, отечна от уровня голосового отростка черпаловидного хряща до передней комиссуры, свободный край голосовой складки неровный, область гиперемии слизистой оболочки локально покрыта белым налетом, подвижность гортани при фонации в полном объеме. Выполнена биопсия из средних отделов голосовой складки. При гистологическом исследовании выявлен хронический воспалительный процесс.

По данным контактной эндоскопии с использованием световых фильтров для визуализации сосудистого рисунка, проведенной в условиях эндотрахеального наркоза при прямой опорной микроларингоскопии установлено, что патологически измененная сосудистая сеть визуализирована на всем участке гиперемии левой голосовой складки; обзор в области передней комиссуры был технически затруднен из-за нависания надгортанника. Выполнена мультифокальная биопсия новообразования. При гистологическом исследовании выявлены хронический воспалительный процесс, дисплазия I–II степени тяжести.

Далее была выполнена фибронозофарингоскопия под местной анестезией с одномоментной установкой в канал фиброскопа диагностического зонда с возможностью локального контактного подведения возбуждающего излучения к участку ткани, в том числе к трудно-визуализируемым участкам слизистой оболочки гортани, и последующего приема сигнала собственной флуоресценции ткани. С помощью диагностического зонда была проведена флуоресцентная диагностика в области патологически измененных и неизмененных (контрольных) участков слизистой оболочки с последующей оценкой индекса пролиферативной активности эпителия по алгоритму: диагностический зонд диаметром 1,0 мм устанавливали на интактный участок слизистой оболочки вестибулярной складки (точка 1) под углом 90°, после чего выполняли спектрометрию участка слизистой оболочки, находящегося непосредственно в контакте с сечением зонда, далее проводили спектрометрию интактной слизистой оболочки черпало-надгортанного хряща (точка 2), интактной слизистой оболочки в области передней комиссуры (точка 3), интактного участка слизистой оболочки, находящегося на расстоянии 2 мм от видимой границы новообразования (точка 4), в области видимой границы измененной слизистой оболочки (точка 5) и затем измененной слизистой оболочки (точки 6, 7, 8, 9, 10, которые находятся в пределах площади визуально измененной слизистой оболочки на расстоянии 1 мм друг от друга, количество этих точек зависит от площади измененной слизистой оболочки, в данном случае диагностика проводилась в 5 точках в пределах площади визуально измененной слизистой оболочки). Точка выполнения прицельной биопсии устанавливалась в месте определения наибольшего индекса пролиферативной активности эпителия (интенсивности собственной флуоресценции) в области измененной слизистой оболочки. Полученный результат фиксирован программным обеспечением прибора. В конкретном случае точкой с наибольшим индексом пролиферативной активности оказалась точка 7, эта точка выбрана для проведения прицельной биопсии слизистой оболочки (рис. 4).

При проведении флуоресцентной диагностики получены данные, представленные на рис. 5.

По данным гистологического исследования у пациента В. выявлен плоскоклеточный рак.



**Рис. 4.** Алгоритм проведения флуоресцентной диагностики (точка 1 – интактная слизистая оболочка в области вестибулярной складки, точка 2 – интактная слизистая оболочка в области черпаловидного хряща, точка 3 – интактная слизистая оболочка в области передней комиссуры, точка 4 – интактная слизистая оболочка в области голосовой складки, точка 5 – видимая граница опухоли, точки 6 –  $n+1$  – измененная слизистая оболочка)

**Fig. 4.** Algorithm of diagnostics using the hardware and software complex (point 1 – intact mucosa in the area of the vestibular fold, point 2 – intact mucosa in the area of the scapular cartilage, point 3 – intact mucosa in the area of the anterior commissure, point 4 – intact mucosa in the area of the vocal fold, point 5 – the visible border of the tumor, points 6 –  $n+1$  – altered mucosa)

Однако среди лор-органов наиболее труднодоступной для проведения диагностики является гортань, так как анатомические особенности пациента, а также необходимость подведения диагностического зонда под углом  $90^\circ$  значительно усложняют выполнение исследования, в связи с чем для отработки методики исследование проводилось на слизистой оболочке лор-органов различных локализаций (полость носа, носоглотка, ротоглотка, гортаноглотка).

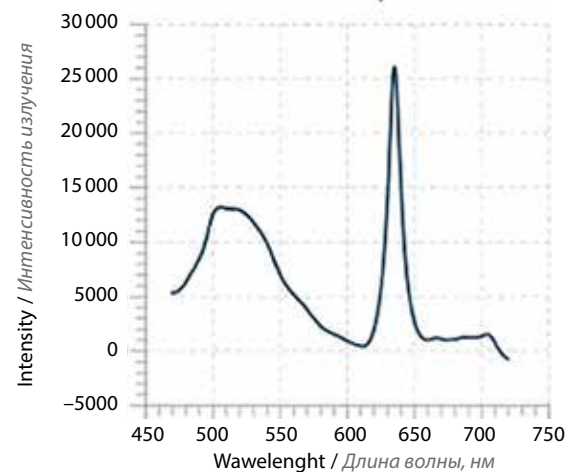
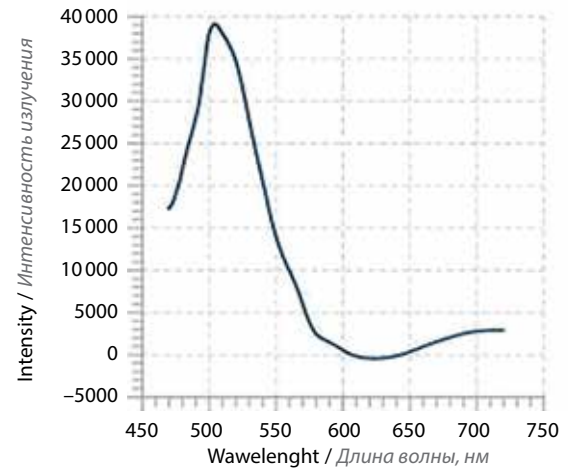
**Пациент Ю.,** 76 лет, поступил с жалобами на ощущение инородного тела в гортаноглотке при глотании слева; при эндоскопии выявлено новообразование экзофитной формы роста серо-белого цвета в области грушевидного синуса слева, диаметром до 1,0 см.

При проведении флуоресцентной диагностики получены данные, представленные на рис. 6.

По данным гистологического исследования у пациента Ю. выявлен плоскоклеточный рак.

**Пациент К.,** 32 лет, поступил с жалобами на наличие новообразования в полости носа, эпизодами кровотечения из правой половины полости носа. При осмотре визуализировано новообразование ярко-красного цвета экзофитной формы роста в преддверии полости носа справа, диаметром до 1,0 см, покрытое геморрагическими корками.

При проведении флуоресцентной диагностики получены данные, представленные на рис. 7.



**Рис. 5.** Параметры, снятые с интактной слизистой оболочки и в центре опухоли у пациента В. (здесь и далее: по оси  $x$  – длина волны в нм, по оси  $y$  – интенсивность излучения, индекс пролиферативной активности эпителия определяется в диапазоне длины волны от 625 до 650 нм)

**Fig. 5.** Parameters taken from the intact mucosa and in the center of the tumor in patient V. (here and further: on the  $x$ -axis is the wave length, along the  $y$ -axis is the radiation intensity in nm, an index of proliferative activity of the epithelium is determined in the wave length range from 625 to 650 nm)

По данным гистологического исследования у пациента К. выявлена рабдомиосаркома полости носа.

**Пациентка К.,** 47 лет, обратилась с жалобами на наличие новообразования в области правой небной миндалины; при мезофарингоскопии выявлено новообразование инфильтративной формы роста правой задней небной дужки, диаметром до 0,5 см, с переходом на небную миндалину.

При проведении флуоресцентной диагностики получены данные, представленные на рис. 8.

По данным гистологического исследования у пациентки К. выявлен неороговевающий плоскоклеточный рак небной миндалины.

**Пациентка Ф.,** 53 лет, обратилась с жалобами на наличие новообразования ротоглотки, дискомфорт в ротоглотке при глотании слева; при мезофарингоскопии

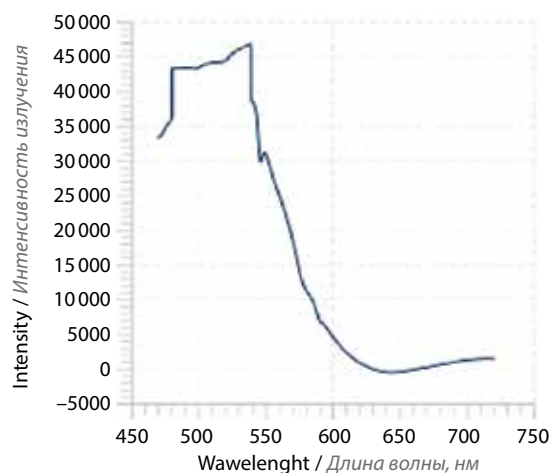
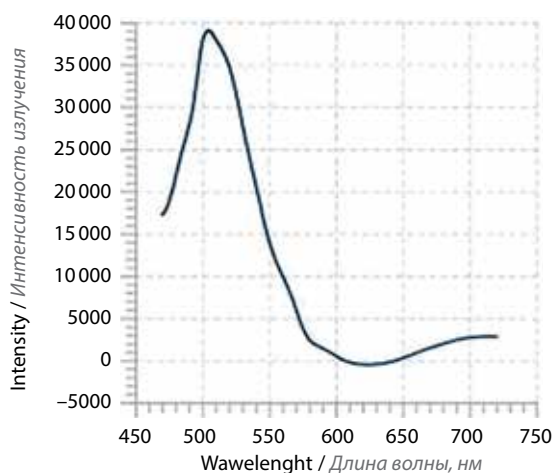


Рис. 6. Параметры, снятые с интактной слизистой оболочки и в центре опухоли у пациента Ю.

Fig. 6. Parameters taken from intact mucosa and in the center of the tumor, the patient Yu.

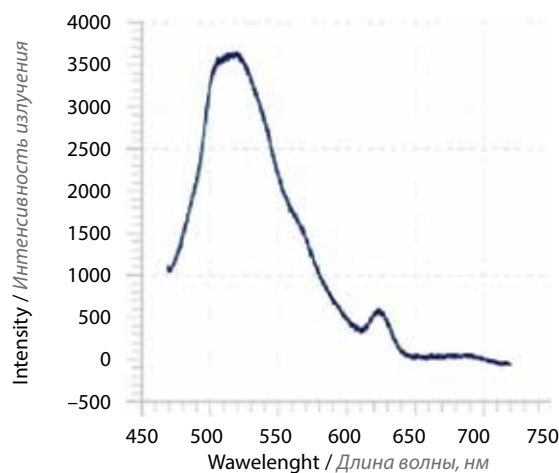
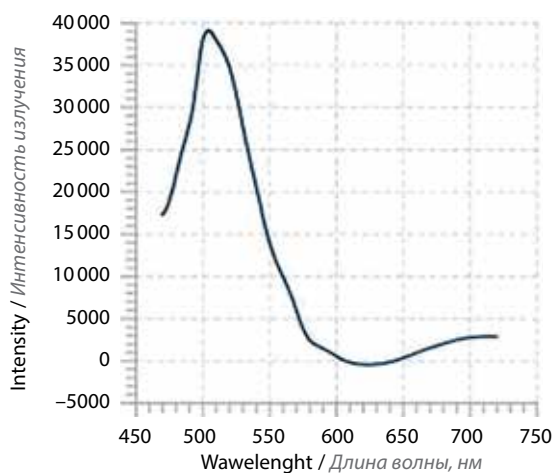


Рис. 7. Параметры, снятые с интактной слизистой оболочки и в центре опухоли у пациента К.

Fig. 7. Parameters taken from intact mucosa and in the center of the tumor in the patient K.

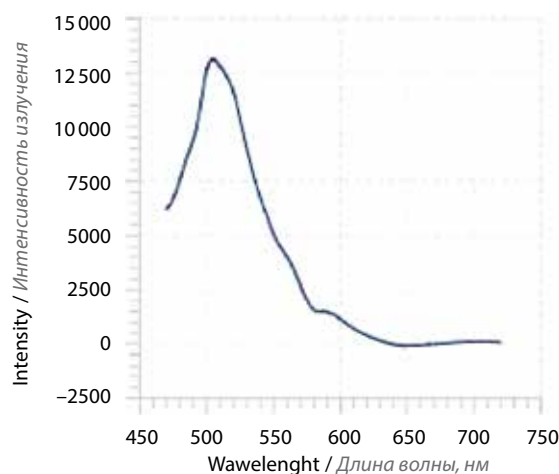
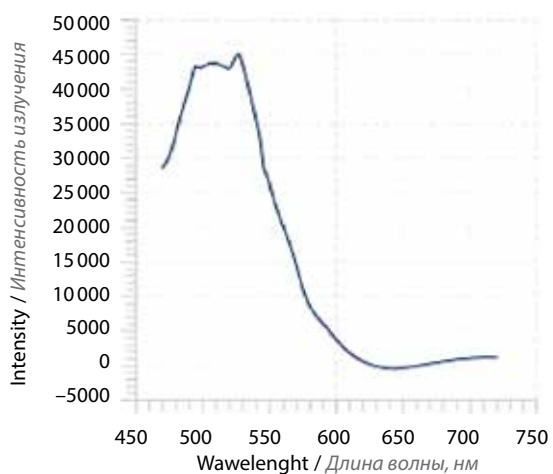


Рис. 8. Параметры, снятые с интактной слизистой оболочки и в центре опухоли у пациентки К.

Fig. 8. Parameters taken from intact mucosa and in the center of the tumor from patient K.

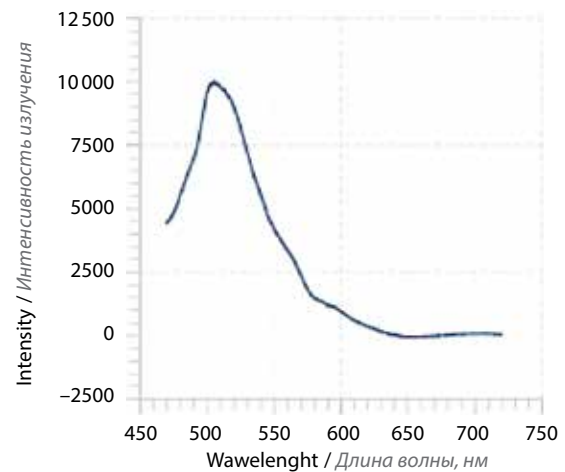
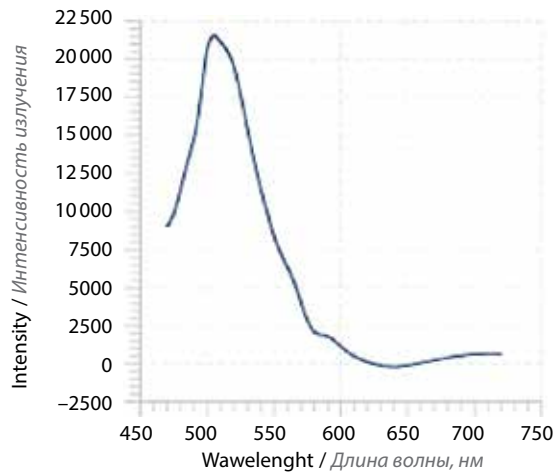


Рис. 9. Параметры, снятые с интактной слизистой оболочки и в центре опухоли у пациента Ф.

Fig. 9. Parameters taken from the intact mucosa and in the center of the tumor in patient F.

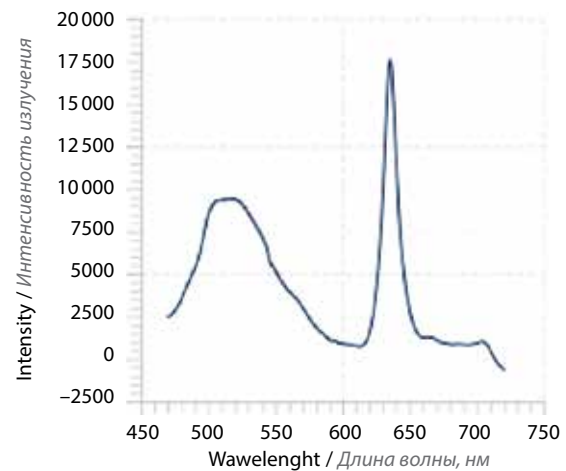
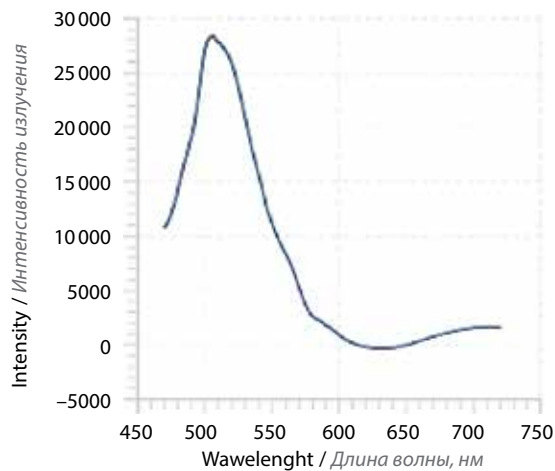


Рис. 10. Параметры, снятые с интактной слизистой оболочки и в центре опухоли у пациента Б.

Fig. 10. Parameters taken from the intact mucosa and in the center of the tumor inpatient B.

выявлено новообразование смешанной формы роста левой небной миндалины, диаметром до 1,0 см.

При проведении флуоресцентной диагностики получены данные, представленные на рис. 9.

По данным гистологического исследования у пациентки Ф. выявлен неороговевающий плоскоклеточный рак ротоглотки.

**Пациент Б.,** 60 лет, поступил с жалобами на наличие новообразования в ретромарьярной области слева; при осмотре в ретромарьярной области справа в проекции 36-го зуба визуализировано новообразование смешанной формы роста, диаметром до 0,5 см.

При проведении флуоресцентной диагностики получены данные, представленные на рис. 10.

По данным гистологического исследования у пациента Б. выявлен высокодифференцированный ороговевающий плоскоклеточный рак нижней челюсти.

## Результаты

Полученные результаты на основании подтвержденных диагнозов позволяют выявить следующие закономерности: при плоскоклеточной карцине гортани при спектроскопии наблюдали гигантскую линию фотолюминесценции протопорфирина IX с пиком на 635 нм и резкое повышение фотолюминесценции FAD при переходе от интактной точки к центру опухоли.

Была предложена следующая гипотеза: флуоресцентная диагностика позволяет выявить увеличение показателя интенсивности IX протопорфирина и снижение значения фотолюминесценции FAD при исследовании от области интактных тканей к центру предполагаемой опухоли, указывающих на наличие злокачественного новообразования с неороговевающим типом эпителия, а при выявлении высокоинтенсивной линии фотолюминесценции протопорфирина IX

с пиком на 635 нм и динамичным повышением показателя FAD от интактной ткани к центру новообразования — о злокачественном новообразовании с ороговевающим типом эпителия.

Таким образом, указанный вид исследования может быть применен для до- и интраоперационной дифференциальной диагностики онкологической патологии в области лор-органов.

В ходе проводимого исследования было выявлено, что данные, получаемые при исследовании различных типов опухоли (эпителиальных и неэпителиальных) отличаются друг от друга, в то время как локализация опухоли существенного значения не имеет, что делает данную методику универсальной для лор-органов.

### Обсуждение

Преимуществами предлагаемого нами способа являются проведение исследования в амбулаторных условиях; возможность не только обзорного, но и точечного анализа любых пораженных участков гортани, в том числе и участков, труднодоступных для обзора обычным фиброскопом, с оценкой возможной их малигнизации *in vivo*; объективизация полученных результатов исследования за счет компьютерной обработки полученных данных спектроскопии; обеспечение проведения прицельной биопсии в областях, наиболее подозрительных в отношении опухолевого поражения; возможность избежать излишней травматизации слизистой оболочки гортани, осложняющей течение хронического воспалительного процесса.

Используемая в предлагаемом способе длина волны 350 нм подобрана нами опытным путем как обеспечивающая высокое качество получаемых спектров собственной флуоресценции тканей. Облучение с данной длиной волны обеспечивает обнаружение изменений в химическом составе клетки при ее раковом перерождении, а предлагаемый нами в изобретении алгоритм исследования точек в области интактных и измененных тканей гортани позволяет получить спектральные характеристики как интактных, так и патологически измененных тканей. При этом частота расположения точек исследования не позволяет пропустить наиболее измененные области и дает возможность проводить биопсию не в случайных участках измененных тканей,

а в тех, где биохимические сдвиги наиболее выражены. Регистрация интенсивности собственной флуоресценции эпителия гортани происходит в диапазоне длин волн 600–650 нм, поскольку эпителиальный пласт отличается высокой митотической и пролиферативной активностью, повышенным накоплением протопорфиринов и порфиринов, флуоресценция которых наиболее интенсивна в указанном диапазоне частот.

### Выводы

1. Разработан метод, позволяющий усовершенствовать раннюю диагностику опухолей лор-органов при помощи использования современных флуоресцентных технологий (флуоресцентной диагностики).
2. Проведение флуоресцентной диагностики позволяет выявить динамику изменения показателей интенсивности протопорфирина IX и значений фотолуминесценции FAD при исследовании от области интактных тканей к центру предполагаемого участка.
3. Увеличение показателя интенсивности IX протопорфирина с сопутствующим снижением значения фотолуминесценции FAD при исследовании от области интактных тканей к центру предполагаемой опухоли, указывает на наличие злокачественного новообразования с неороговевающим типом эпителия.
4. Выявление высокоинтенсивной линии фотолуминесценции протопорфирина IX с пиком на 635 нм на фоне динамичного повышения показателя FAD от интактной ткани к центру новообразования свидетельствует о злокачественном новообразовании с ороговевающим типом эпителия.
5. Метод флуоресцентной спектроскопии может быть применен для до- и интраоперационной дифференциальной диагностики онкологической патологии в области лор-органов.
6. Для подтверждения данной гипотезы по диагностике злокачественных новообразований методом флуоресцентной диагностики необходимо дальнейшее проведение исследований с получением соответствующих референтных значений в интактных и пораженных тканях.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Антонив В.Ф., Дайхес Н.А., Давудов Х.Ш. Состояние и перспективы развития ЛОР-онкологии. Российская оториноларингология 2002;1(1):21–6. [Antoniv V.F., Daikhes N.A., Davudov H.S. The state and prospects of ENT oncology development. Rossiiskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology 2002;1(1):21–6. (In Russ.)].
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 г. (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; 2019. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute — branch of the Federal State Budgetary Institution “NMIRC” of the Ministry of Health of Russia, 2019. (In Russ.)].
3. Дайхес Н.А., Нажмуудинов И.И., Гусейнов И.Г., Романенко С.Г. Доброкачественные и предраковые заболевания гортани. Клинические рекомендации. Национальная медицинская ассоциация

- оториноларингологов. Москва, 2014. [Daikhes N.A., Nazhmudinov I.I., Huseynov I.G., Romanenko S.G. Benign and precancerous diseases of the larynx. Clinical recommendations. National Medical Association of Otorhinolaryngologists. Moscow, 2014. (In Russ.)].
4. Нажмудинов И.И., Саидов М.З., Серебрякова И.Ю. и др. Предраковые заболевания гортани, современные аспекты диагностики. Вестник Дагестанской государственной медицинской академии 2016;2(19):96–101. [Nazhmudinov I.I., Saidov M.Z., Serebryakova I.Yu. et al. Precancerous diseases of the larynx, modern aspects of diagnosis. Vestnik Dagestanskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii = Bulletin of the Dagestan State Medical Academy 2016;2(19):96–101. (In Russ.)].
5. Дайхес Н.А., Давудов Х.Ш., Акопян К.В., Сулейманов Ю.Б. Фиброволоконная оптика в диагностике опухолей гортани. Российская оториноларингология 2002;1(1):71–2. [Daikhes N.A., Davudov Kh.Sh., Akopyan K.V., Suleymanov Yu.B. Fiber optics in the diagnosis of laryngeal tumors. Rossiiskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology 2002;1(1):71–2. (In Russ.)].
6. Гарашенко Т.И., Радциг Е.Ю., Астахова Е.С. Роль эндоскопии в диагностике заболеваний гортани. Российская оториноларингология 2002;1(1):23–4. [Garashchenko T.I., Radzig E.Yu., Astakhova E.S. The role of endoscopy in the diagnosis of laryngeal diseases. Rossiiskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology 2002;1(1):23–4. (In Russ.)].
7. Черемисина О.В., Чойнзонов Е.Л. Возможности эндоскопической диагностики предопухолевых заболеваний и рака гортани в современной онкологии. Сибирский онкологический журнал 2007;3:5–9. [Cheremisina O.V., Choinzonov E.L. Possibilities of endoscopic diagnostics of precancerous diseases and laryngeal cancer in modern oncology. Sibirskii onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology 2007;3:5–9. (In Russ.)].
8. Arens C. Early diagnosis of laryngeal cancer. Laryngorhinootologie 2004;83(11):768–70. DOI:10.1055/s-2004-825996.
9. Нажмудинов И.И., Гарашенко Т.И., Серебрякова И.Ю. и др. Современные аспекты диагностики и хирургического лечения гиперпластических процессов гортани. Consilium Medicum 2017;19(11):29–33. [Nazhmudinov I.I., Garashchenko T.I., Serebryakova I.Yu. et al. Modern aspects of diagnosis and surgical treatment of hyperplastic processes of the larynx. Consilium Medicum 2017;19(11):29–33. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/2075-1753\_19.11.29-33.
10. Свистушкин В.М., Чучуева Н.Д. Применение контактной эндоскопии в диагностике заболеваний гортани. Российский медицинский журнал 2015;23(23):1406–8. [Svistushkin V.M., Chuchueva N.D. Application of contact endoscopy in the diagnosis of laryngeal diseases. Rossiiskii meditsinskii zhurnal = Russian Medical Journal 2015;23(23):1406–8. (In Russ.)].
11. Cikojevic D., Gluncic I., Pesutic-Pisac V. Comparison of contact endoscopy and frozen section histopathology in the intraoperative diagnosis of laryngeal pathology. J Laryngol Otol 2008;122(8):836–9. DOI: 10.1017/S0022215107000539.
- Александров М.Т., Кукушкин В.И., Маргарян Э.Г. Раман-флуоресцентная диагностика состояния тканей человека в норме и при патологии и ее аппаратно-программное решение. Российский стоматологический журнал 2017;21(5):228–2. [Alexandrov M.T., Kukushkin V.I., Margaryan E.G. Raman-fluorescence diagnostics of the human tissue state in normal and pathological conditions and its hardware and software solution. Rossiiskii stomatologicheskii zhurnal = Russian Dental Journal 2017; 21(5):228–2. (In Russ.)]. DOI: 10.18821/1728-2802-2017-21-5-228-232.

#### Вклад авторов

Все авторы в равной степени принимали участие в написании статьи.

#### Authors' contributions

All the authors took an early part in writing the article.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

Н.А. Дайхес / N.A. Daikhes: <https://orcid.org/0000-0003-2674-4553>

В.В. Виноградов / V.V. Vinogradov: <https://orcid.org/0000-0002-7808-5396>

И.А. Ким / I.A. Kim: <https://orcid.org/0000-0003-1078-6388>

С.С. Решульский / S.S. Reshulsky: <https://orcid.org/0000-0001-8600-1343>

В.Ф. Прикулс / V.F. Prikuls: <https://orcid.org/0000-0003-3489-7760>

О.В. Карнеева / O.V. Karneeva: <https://orcid.org/0000-0002-2501-6389>

А.М. Хабазова / A.M. Khabazova: <https://orcid.org/0000-0001-9372-3328>

Д.В. Прикуле / D.V. Prykule: <https://orcid.org/0000-0003-3936-8083>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов.** Проведение данного исследования в ФГБУ «НМИЦ ФМБА России» одобрено решением локального этического комитета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, протокол заседания №192 от 27 января 2020 г. У всех пациентов было взято добровольное согласие на проведение исследования.

**Compliance with patient rights.** Performing of this study in “Scientific Medical Research Center of Otorhinolaryngology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia” was approved by the decision of the Local Ethics Committee of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, minutes of the meeting No. 192 of January 27, 2020. All patients had a voluntary consent to conduct the study.

**Статья поступила:** 21.01.2021. **Принята к публикации:** 27.03.2021.

**Article submitted:** 21.01.2021. **Accepted for publication:** 27.03.2021.