

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И РАЗРАБОТКА ОБОРУДОВАНИЯ

Экспериментальное обоснование метода фотосенсибилизированной фотомодификации крови в терапии рецидивирующей герпес-вирусной инфекции у пациенток с репродуктивными потерями в анамнезе

Макаров О.В.¹, Хашукоева А.З.¹, Свитич О.А.², Маркова Э.А.¹, Хлынова С.А.¹

¹ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, Россия

²ФГБУ «НИИВС им. И.И. Мечникова» РАМН, Москва, Россия

Введение. Существующий широкий спектр противовирусных препаратов не снижает частоту заболеваемости вирусными инфекциями, особенно в акушерстве и гинекологии. Доказана этиологическая роль герпесвирусной инфекции, в частности, вируса простого герпеса 2 типа (ВПГ-2) и цитомегаловируса в патологии и привычном невынашивании беременности. Фотосенсибилизированная фотомодификация крови (ФМК) – высокотехнологичный вариант метода фотодинамической терапии (ФДТ), основанный на использовании фотодинамического повреждения клеток в ходе фотохимических реакций. Ранее установлена возможность фотодинамической инактивации оболочечных вирусов. Данный факт послужил к проведению *in vitro* исследований по противовирусной ФДТ.

Цель. Изучение и оценка противовирусной эффективности фотосенсибилизированной ФМК при герпесвирусной инфекции, как одной из доминирующих причин привычного невынашивания беременности.

Материалы и методы. Проводили заражение культуры клеток Vero вирусом простого герпеса 1 (ВПГ-1) и 2 (ВПГ-2) типов. Дозы заражения для ВПГ-1 составили 6,0; 5,0; 4,0 ТЦД₅₀/0,1 мл, и для ВПГ-2 – 4,5, 3,5, 2,5 ТЦД₅₀/0,1 мл. После инфицирования в полученную систему вводили раствор фотосенсибилизатора фотодитазин в различных концентрациях (от 0 и 10 до 200 мкг/мл). Затем проводили лазерное облучение. В эксперименте применяли аппарат

физиотерапевтический «АФС» (ООО «Полироник») с длиной волны 662 нм и максимальной мощностью излучения на выходе 180 мВт. Использовали различные дозы лазерного облучения от 0 и 0,285 до 10,62 Дж/см². Также изменяли время инкубации до и после облучения. Таким образом, для изучения механизмов фотодинамического воздействия на инфицированную ВПГ культуру клеток и оценки противовирусной эффективности фотосенсибилизированной ФМК была разработана определенная схема проведения экспериментов.

Результаты. Были подобраны оптимальные условия (концентрация фотосенсибилизатора фотодитазин – 10 мкг/мл, оптимальная доза лазерного облучения – 1,8 Дж/см², время облучения 30 сек., соблюдение инкубации до и после облучения – не менее 30 мин.) для реализации противогерпетического эффекта ФДТ *in vitro*. Комплексное воздействие лазерного облучения и фотосенсибилизатора на культуру клеток, инфицированных ВПГ-1 и ВПГ-2, приводило к достоверному снижению титра вируса более чем на два порядка (в 100–1000 раз).

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о наличии противовирусной эффективности фотодинамического воздействия на модели *in vitro*. Экспериментальные данные являются обоснованием к клиническим исследованиям применения фотосенсибилизированной ФМК у пациенток с привычным невынашиванием беременности.

Производные бактериохлорофилла а – перспективные ИК-фотосенсибилизаторы для фотодинамической терапии и флюоресцентной диагностики

Грин М.А.¹, Якубовская Р.И.², Каплан М.А.³, Феофанов А.В.⁴, Миронов А.Ф.¹

¹ФГБУ «МИТХТ им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

²ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» МЗ РФ, Москва, Россия

³ФГБУ «МРНЦ» МЗ РФ, Обнинск, Россия

⁴«ИБХ им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» РАН, Москва, Россия

Введение. Особый интерес среди фотосенсибилизаторов (ФС) различных классов представляют производные бактериохлорофилла а с интенсивным поглощением в ближней ИК-области спектра, поскольку их терапевтическое окно поглощения (760–830 нм) открывает новые возможности для диагностики и лечения злокачественных новообразований. Однако сами бактериохлорофины имеют ограниченное применение в качестве ФС из-за высокой гидрофобности, низкой химической и фотостабильности, умеренной селективности накопления в раковых клетках.

Цель. Создание устойчивых производных бактериохлорофинов с улучшенными спектральными характеристиками, оптимальной амфифильностью и обладающих значительной тропностью к опухолям.

Материалы и методы. В работе были получены модификационные ряды бактериохлорофинов, включая бактериопурпуринимиды с алкоксильными заместителями при атоме азота экзоцикла, бактериоаминоамиды с различной длиной алкильной цепи и гликозилированные бактериохлорофины с лактозильным и галактозильным остатками. Оценена фотоиндуцированная эффективность вышеназванных соединений на опухолевых клетках человека различного эпителиального происхождения и на мышах и крысах с опухолями различного генеза.

Результаты. Показана высокая фотоиндуцированная активность полученных соединений в отношении опухолевых клеток HEr2 и A549 при наномолярных концентрациях ФС. В экспериментах *in vivo* обнаружена высокая дозозависимая противоопухолевая активность, приводящая при дозах ФС 2,5–5 мг/кг и дозе света 300 Дж/см² к 100% торможению роста опухоли и 100% излеченности животных. Все ФС бактериохлорофинового ряда быстро накапливаются в опухоли и выводятся из организма за 24–48 ч.

Выводы. ФС бактериохлорофинового ряда перспективны для лечения глубокозалегающих, объемных и пигментированных опухолей, когда глубина проникновения света в ткань является ключевым фактором для результативной фотодинамической терапии.

Эффективность октакис(холинил)фталоцианина цинка в фотодинамической инактивации бактериальных биопленок

Страховская М.Г.^{1,2}, Кузьмин С.Г.³,
Плакунов В.К.⁴

¹ГОУ ВПО «МГУ им. М.В. Ломоносова», биологический факультет, Москва, Россия

²Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России, Москва, Россия

³ФГУП «ГНЦ «НИОПИК», Москва, Россия

⁴Институт микробиологии им. С.Н. Виноградского РАН, Москва, Россия

Введение. Биопленки представляют собой структурированные сообщества взаимодействующих микробных клеток, заключенных в полимерный матрикс, который обеспечивает защиту клеток в составе биопленки к стрессовым воздействиям, факторам иммунной защиты, антимикробным препаратам, биоцидам. Так, будучи организованными в биопленочные сообщества, бактерии проявляют в 500–1000 раз большую устойчивость к действию антибиотиков.

Цель. Изучение влияния фотодинамического воздействия с применением фталоцианиновых фотосенсибилизаторов на рост, видовой состав и ультраструктуру биопленок.

Материалы и методы. Объектами исследования являлись бактериальные биопленки, сформированные на фильтрах (поликарбонатных или стекловолоконных) *Kocuria* sp., *Dietzia* sp., *Pseudomonas chlororaphis*, *P. aeruginosa*. В качестве фотосенсибилизатора использовали октакис(холинил)фталоцианина цинка. Облучение образцов проводили белым светом источника ЭКОМП (интенсивность света на уровне образцов составляла 50 мВт/см²).

Результаты. Показано, что облучение белым светом в дозах 45–60 Дж/см² в присутствии фотосенсибилизатора в форме раствора или геля в концентрациях до 25 мкг/мл тормозит дальнейший рост преобразованных биопленок, а в концентрациях до 50 мкг/мл вызывает их деградацию. В смешанной биопленке устойчивость культур к облучению не суммируется, а устойчивость смешанной биопленки соответствует устойчивости наименее чувствительного вида. Соответственно после фотодинамического воздействия происходит сдвиг видового состава биопленки в сторону наименее чувствительного микроорганизма. При исследовании влияния фотодинамического воздействия на ультраструктуру биопленок обнаружено, что облучение в присутствии фотосенсибилизатора подавляет способность клеток к формированию полимерного матрикса.

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют об эффективности применения поликатионных фталоцианинов в фотодинамической инактивации бактериальных биопленок.

Фотофизические свойства препарата димегин и его доклинические исследования

Горелов С.И.¹, Добрун М.В.¹, Муравьева Т.Д.², Стародубцев А.М.², Крисько А.В.², Киселев В.М.², Багров И.В.², Дадеко А.В.², Колбасов С.Е.³, Пономарев Г.В.⁴

¹ФГБУЗ «КБ № 122 им. Л.Г. Соколова ФМБА России», Санкт-Петербург, Россия

²ОАО «ГОИ им. С. И. Вавилова», Санкт-Петербург, Россия

³ФГБУН «Институт токсикологии» ФМБА, Санкт-Петербург, Россия

⁴ФГБУ «ИБХ им. В.Н. Ореховича» РАМН, Москва, Россия

Цель. Исследование фотофизических свойств фотосенсибилизатора (ФС) порфириновой природы – димегина, который представляет собой лиофильно высушенный порошок динатриевой соли 2,4-ди(1-метоксиэтил) дейтеропорфирина-IX.

Материалы и методы. Спектры оптического поглощения растворов димегина в фосфатном буфере (рН 7) измеряли на спектрофотометре Shimadzu UV – 3600. Люминесценция раствора димегина исследовалась с помощью спектрометра SDL-4 (Solar laser system) при освещении светодиодными матрицами различных длин волн. Эффективность генерации синглетного кислорода определялась методом «химической ловушки», в качестве которой использовали триптофан. Процесс генерации синглетного кислорода при освещении ФС регистрировался по снижению интенсивности характеристических пиков в спектре поглощения рабочих растворов триптофана (λ 218 нм и 278 нм). Освещение раствора димегина, находящегося в кювете толщиной 1 см, проводили в специально изготовленном кюветном отсеке, снабженном равномерно расположенными 4 светодиодами «Edison» с длиной волны 405 нм (пик Core). Блок управления освещением, который обеспечивает заданные параметры питания матрицы светодиодов (16,4 В, 700 мА), был снабжен таймером. Исследованы также острая токсичность и раздражающие свойства при внутривенном и внутривенном введении препарата димегин, а также фармакокинетические свойства и биораспределение.

Результаты. Спектр поглощения раствора димегина подтвердил его порфириновую природу. Показано, что интенсивность спектров люминесценции растворов димегина зависит от длины волны освещения. Демонстрирована высокая эффективность генерации синглетного кислорода при освещении рабочего раствора с димегином светодиодами с максимумом длины волны 405 нм при плотности мощности 230 мВт/см². Показано, что димегин малотоксичен, не вызывает местного

раздражающего эффекта. Показатель LD50 у крыс при внутривенном введении составил 240±16 мг/кг. Димегин при внутривенном введении в дозе 5 мг/кг у крыс определяется в кровотоке и других органах и тканях через 15 мин., максимум концентрации достигается через 1 ч и составляет в системном кровотоке порядка 41 мкг/мл (40,86±1,20 мкг/мл), в других органах и тканях – 0,4 мкг/мл. Общее среднее время присутствия препарата в организме составляет порядка 7,6 ч.

Выводы. Димегин является перспективным фотосенсибилизатором для фотодинамической терапии и флуоресцентной диагностики. Характеризуется высокой интенсивностью люминесценции и эффективностью генерации синглетного кислорода при низкой токсичности, что позволяет рекомендовать его в качестве диагностического и лечебного средства для проведения клинического исследования с целью регистрации в МЗ РФ.

Работа выполнена по Гос. заказу ФМБА России.

Синтез амидохлоринов (амидобактериохлоринов) – один из самых оптимальных путей получения новых перспективных фотосенсибилизаторов для ФДТ и ФД

Пономарев Г.В.

ФГБУ «ИБХ им. В.Н. Ореховича» РАМН, Москва, Россия

Введение. Как известно, большинство современных фотосенсибилизаторов (ФС) относятся к классу тетрапиррольных макроциклических пигментов – порфиринов, дигидропорфиринов (хлоринов) и тетрагидропорфиринов (бактериохлоринов). Характерной особенностью всех природных хлоринов и бактериохлоринов является обязательное наличие в их химической структуре периферических заместителей, содержащих карбоксильные группы, модификация которых может привести к получению новых ФС с заданными свойствами.

Цель. Разработка метода синтеза амидохлоринов.

Материалы и методы. Разработанный нами промышленный метод получения ключевого для всей химии природных хлоринов метилфеофорбида а из доступного природного сырья спирулины платенсис (см. пат. RU 2490273 от 20.08.2013), позволил использовать это соединение для получения новых ФС, обладающих повышенной тропностью к опухолям, по сравнению с известными ФС, к которым относятся фотолон, радахлорин или фотодитазин. Способ получения новых ФС, названных нами амидохлоринами, заключается во взаимодействии метилфеофорбида а с различными

аминами или диаминами с образованием амидов хлорина е6 (см. напр. пат. RU 2416614 от 20.04.21011), содержащих терминальные аминогруппы.

Результаты. В результате получают ФС, обладающие повышенной тропностью к опухолям и другим быстро пролиферирующим тканям. Данный метод позволяет получать как нейтральные амидохлорины, так и положительно заряженные ФС, путем кватернизации терминальных аминогрупп, а также отрицательно заряженные ФС, при взаимодействии с аминокислотами или соединениями типа таурина или гомотаурина. Классическими примерами последних являются известные ФС как талапорфин – тетранатриевая соль аспартилхлорина е6 (см. US Pat. Appl. 20110105745) – или анионные производные бактериофенорбида (см. US Pat. Appl. 20130345417 от 26.12.2013).

Выводы. Таким образом, полученные из метилфенорбида а амидохлорины могут быть как хорошо растворимыми в воде, так и амфифильными, и их можно использовать в самых различных вариантах применения ФДТ как при внутривенном введении, так и при аппликационном с использованием различных гелей и мазей. Благодаря повышенной амфифильности амидохлоринов возможно получение эффективных липосомальных и наносомальных форм ФС с новыми свойствами.

Исследование прототипа наноструктурированной лекарственной формы отечественного инфракрасного фотосенсибилизатора – окта-4,5-децилтио-окта-3,6-хлорофталоцианина цинка

Хламов В.В.¹, Оборотова Н.А.¹,
Меерович Г.А.², Ланцова А.В.¹, Кокорева В.И.³,
Лаврухин Н.И.¹, Лукьянец Е.А.³, Негримовский В.М.³, Николаева Л.Л.¹, Орлова О.Л.¹,
Полозкова А.П.¹, Санарова Е.В.¹,
Смирнова З.С.¹, Борисова Л.М.¹,
Киселева М.П.¹

¹ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва, Россия

²ФГБУН «ИОФ им. А.М. Прохорова» РАН, Москва, Россия

³ФГУП «ГНЦ «НИОПИК», Москва, Россия

Введение. Задача дальнейшего развития и совершенствования фотодинамической терапии (ФДТ) как метода лечения злокачественных новообразований делает актуальным создание новых фотосенсибили-

заторов (ФС) с высокой противоопухолевой эффективностью.

Цель. Оценка возможности создания на основе новой гидрофобной субстанции окта-4,5-децилтио-окта-3,6-хлорофталоцианина цинка фотодинамически эффективной наноструктурированной лекарственной формы (ЛФ) с высокой избирательностью противоопухолевого действия.

Материалы и методы. Одним из перспективных ФС является синтезированный во ФГУП ГНЦ «НИОПИК» окта-4,5-децилтио-окта-3,6-хлорофталоцианина цинка. Гидрофобность субстанции данного ФС обуславливает необходимость использования наноразмерных систем доставки. В связи с этим в качестве прототипа инъекционной ЛФ использовали мицеллярную дисперсию на основе отечественного плюроники – эмуксол-268. Предварительные исследования эффективности ФДТ с мицеллярным ФС проводились на перевиваемой опухоли мышей – карциноме Эрлиха.

Результаты. В ходе проведенных экспериментов установлено, что после внутривенного введения ФС в мицеллярной форме его содержание в нормальной ткани было заметно меньше, чем в опухоли, и снижалось за 5 суток до уровня несенсибилизированной ткани; индекс селективности накопления в опухоли по сравнению с нормальной тканью через 4–5 ч после введения ЛФ превышал значения 4–5, а через 1 сут. достигал значений 6–8; значимое торможение роста опухоли (ТРО) сохранялось в течение 3 недель, при этом максимальное значение ТРО достигало 83%.

Выводы. Полученные данные позволяют утверждать, что создание наноструктурированной ЛФ окта-4,5-децилтио-окта-3,6-хлорофталоцианина цинка позволит получить высокоэффективный ФС для ФДТ опухолей, обладающий значительной селективностью по отношению к опухолевой ткани и быстрым выведением из здоровых тканей.

Сочетанное применение препарата фотосенс с растворами поливинилпирролидона как способ снижения кожной фототоксичности фотосенса

Иванова-Радкевич В.И., Мачинская Е.А.,
Ворожцов Г.Н., Калиниченко А.Н.

ФГУП «ГНЦ «НИОПИК», Москва, Россия

Введение. Главным побочным эффектом при применении фотосенсибилизатора фотосенс является длительная кожная фоточувствительность, вызван-

ная накоплением и удержанием препарата в коже в течение продолжительного времени, в результате чего пациент вынужден соблюдать ограниченный световой режим продолжительностью 4–6 недель. В предыдущие годы в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН были проведены работы по изучению возможности более быстрого выведения фотосенса из кожи за счет одновременного введения с растворами поливинилпирролидона (ПВП). Было показано, что при сочетанном применении с ПВП накопление фотосенса в нормальной ткани и динамика его выведения практически не изменяются, однако отмечается более длительный и высокий уровень накопления фотосенса в опухоли в интервале 24 ч после введения. Вероятно, растворы высокомолекулярных соединений вызывают дезагрегацию препарата в опухоли и, таким образом, увеличивают его фотодинамическую активность. Полученные результаты указывают на возможность снижения кожной фототоксичности фотосенса путем уменьшения его терапевтической дозы при одновременном введении с ПВП.

Цель. Определить, во сколько раз одновременное введение ПВП позволяет снизить терапевтическую дозу фотосенса без потери его фотодинамической активности.

Материалы и методы. Исследования проводили на мышах-самках линий СВА. В качестве экспериментальной опухоли использовалась модель солидной формы перевиваемой саркомы S-37. Сравнивали фотодинамическую активность фотосенса в дозах 2,0 мг/кг (без добавления ПВП) и 0,5 мг/кг (без добавления ПВП и с добавлением ПВП в дозах 600–1800 мг/кг). Сеанс облучения проводили через 5 ч после внутривенного введения тестируемых образцов. Облучение проводили при длине волны 675 нм, световая доза составляла 120 мДж/см². Эффективность фотодинамической терапии оценивали по значениям коэффициента торможения роста опухоли (ТРО) в опытных группах по сравнению с группой нелеченых животных. Оценка эффективности лечения проводили в течение 20 дней после лечения.

Результаты. Внутривенное введение фотосенса в физиологическом растворе в дозе 0,5 мг/кг не приводило к биологически значимому торможению роста опухоли (ТРО $\leq 40\%$). При применении растворов фотосенса в дозе 0,5 мг/кг с одновременным введением ПВП фотодинамическая активность была значительно выше и в зависимости от дозы вводимого ПВП значения ТРО достигали 60–80%, что сопоставимо с фотодинамической эффективностью фотосенса без добавления ПВП при его введении в дозе 2,0 мг/кг.

Выводы. Применение фотосенса в сочетании с ПВП позволяет снизить вводимую дозу фотосенсибилизатора в 2–4 раза по сравнению с рекомендованной при сохранении эффективности лечения, что в свою очередь может привести к уменьшению выраженности и длительности явлений фототоксичности, вызванных накоплением препарата в коже.

Исследование фотодинамического воздействия на ростковые зоны длинных трубчатых костей растущих животных

Шашко А.А., Курченко С.Н.

ГБУЗ ВЦДОиТ «Огонек», Санкт-Петербург, Россия

Введение. Способность фотодинамического воздействия (ФДВ) подавлять пролиферацию тканей используется в лечении рака, а также ювенильного артрита и дегенеративных заболеваний у детей и подростков. Как было показано ранее при исследовании гистологических препаратов, ФДВ на ростковые зоны костей (являющиеся тканями с высокой пролиферативной активностью) ведет к их истончению и снижению общего количества хондроцитов в них.

Цель. Настоящее исследование посвящено изучению влияния ФДВ на ростковые зоны костей на макроскопическом уровне путем измерения динамики роста длинных трубчатых костей растущих животных. Целью данного исследования является получение доказательств, что ФДВ с транскутанным введением ФС в проекции ростковых зон ингибирует рост длинных трубчатых костей у растущих животных.

Материалы и методы. 70 крыс обоего пола в возрасте 4; 4,5; 5; 5,5; 6; 7 и 8 мес. (10 животных в каждой возрастной группе) были подвергнуты однократной процедуре ФДВ на область коленных суставов с транскутанным введением ФС на основе хлорина е₆. Вес, длина тела и длина бедер и голеней (по рентгенограммам в стандартных укладках) всех животных измерялись до начала эксперимента и с интервалом в 2 недели до достижения ими возраста 8,5 мес. Результаты сравнивались с аналогичными измерениями животных того же возраста, не подвергавшихся ФДВ.

Результаты. Сравнение результатов показало, что у животных экспериментальной группы отмечалось замедление роста бедер и голеней в течение 1,5 мес. после ФДВ, с последующим восстановлением нормальных темпов роста.

Выводы. Таким образом, ФДВ с транскутанным введением ФС в проекции ростковых зон подавляет рост длинных трубчатых костей у растущих животных. Полученные результаты позволяют ожидать подобного эффекта после ФДВ на ростковые зоны тел позвонков, что открывает перспективы управления ростом позвоночника при идиопатическом сколиозе.

ICG флуоресценция

в околоинфракрасном диапазоне (NIR):

Новый источник света D-LIGHT P от KARL STORZ



Исследование в белом свете – ICG перфузия



STORZ

KARL STORZ ENDOSKOPE

THE DIAMOND STANDARD

ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВО KARL STORZ GmbH & Co. KG

Россия, 115114, Москва, Дербеневская наб. д. 7, стр. 4. Тел.: +7 495 983 02 40. Факс: +7 495 983 02 41. E-mail: info@karlstorz.ru, www.karlstorz.com

ООО KARL STORZ – Endoscopy WOSTOK. E-mail: kste-wostok@karlstorz.ru, www.karlstorz.ru

KARL STORZ GmbH & Co. KG, Mittelstrasse 8, D-78532 Tuttlingen/Germany, Phone: +49 (0)7461 708-0, Fax: +49 (0)7461 708-105, E-Mail: info@karlstorz.de

www.karlstorz.com

Сравнительная оценка накопления препаратов фотодитазин и талапорфин

Каплан М.А.¹, Малыгина А.И.¹,
Михайловская А.А.¹, Пономарев Г.В.²

¹ФГБУ «МРНЦ» МЗ РФ, Обнинск, Россия

²ФГБУ «ИБХ им. В.Н. Ореховича» РАМН, Москва, Россия

Цель. Сравнить накопление фотодитазина и талапорфина в опухолевой и здоровой тканях на модели экспериментальной опухоли саркома М-1.

Материалы и методы. Исследования проведены на самках беспородных крыс с перевитой подкожно в область бедра опухолью – саркомой М-1. В качестве фотосенсибилизаторов (ФС) использовали препараты фотодитазин и талапорфин в дозе 2,5 мг/кг (внутрибрюшинное введение). Перед сеансом фотодинамической терапии (ФДТ) проводили измерения накопления ФС в опухолевой и здоровой тканях на диагностическом спектрометрическом комплексе ЛЭСА-6 (ЗАО «БИОСПЕК», Россия). Датчики подводили к коже над опухолью в четырех точках под прямым углом к объекту. Накопление в здоровых тканях определяли на противоположном бедре. Перед измерением шерстный покров депилировали. Время экспозиции составляло 1–2 с. Индекс контрастности опухоль/здоровая ткань вычисляли по отношению величин накопления ФС в опухоли и здоровой ткани.

Результаты. У двух групп экспериментальных животных было проведено измерение. Результаты исследования показали, что максимальное накопление ФС фотодитазин в опухолевой ткани по сравнению со здоровыми тканями происходит через 120 мин. и держится до 240 мин. Индекс контрастности при введении талапорфина достигает максимума уже через 60 мин., затем постепенно уменьшается.

Выводы. Накопление препарата талапорфин в опухолевой ткани происходит значительно быстрее (около 60 мин.), чем накопление препарата фотодитазин (около 120 мин.).

Фотодинамическая терапия экспериментальной саркомы М-1 с использованием в качестве фотосенсибилизатора борированного хлорина

Каплан М.А., Осипчук Ю.С.

ФГБУ «МРНЦ» МЗ РФ, Обнинск, Россия

Цель. Оценка влияния на эффективность фотодинамической терапии (ФДТ) дозы фотосенсибилизатора.

Материалы и методы. Исследования были проведены на 116 беспородных крысах массой 150–200 г. Животные были разделены на группы, которые различались дозой борированного хлорина. Контролем служили интактные животные-опухоленосители. Опухоль перевивали под кожу в область бедра в виде кусочков. В опыт крыс брали на 7–8-ой день при диаметре опухоли 0,7–1,0 см. В качестве фотосенсибилизатора использовали борированный хлорин, который вводили внутривнутрибрюшинно в дозах 1,25; 2,5; 5,0 и 10,0 мг/кг. Через 3,5 ч после введения препарата опухоль облучали лазером. Источником лазерного излучения служил полупроводниковый лазерный аппарат «Аткус-2» с длиной волны 661 ± 1 нм. Диаметр светового пятна составлял 1,0–1,5 см, световая доза 300 Дж/см², плотность мощности 0,42 Вт/м². Облучение проводили под общим наркозом (2,5%-ый раствор тиопентала натрия).

Результаты. После проведения ФДТ с борированным хлорином в дозах 2,5; 5,0 и 10,0 мг/кг к 21-ым суткам наблюдения у всех животных была отмечена полная регрессия опухоли. При дозе 1,25 мг/кг на 21-е сутки у 50% животных наблюдался рецидив опухоли. Степень повреждения ткани в области облучения зависела от дозы фотосенсибилизатора. При дозе 10,0 мг/кг язвы были более глубокими и заживали значительно дольше, чем при дозах препарата 2,5; 5,0 мг/кг. В контроле имел место прогрессирующий рост опухоли по всем срокам исследования.

Выводы. ФДТ экспериментальной саркомы М-1 с дозами борированного хлорина 2,5; 5,0 и 10,0 мг/кг при условиях лазерного облучения 300 Дж/см² и 0,42 Вт/м² вызывает полную регрессию опухоли.

Флюоресцентная двухканальная имиджинговая система для ФД опухолей центральной нервной системы различной локализации

Лощенов М.В.¹, Бородкин А.В.¹,
Зеленков П.В.², Гольбин Д.А.²

¹ФГБУН «ИОФ им. А.М. Прохорова» РАН, Москва, Россия

²ФГБУ «НИИН им. Н.Н. Бурденко» РАМН, Москва, Россия

Цель. Создание метода диагностики опухолей центральной нервной системы различной локализации, в том числе, для определения границ новообразований

и контроля процесса фотодинамической терапии, а также создание аппаратуры для реализации данного метода.

Материалы и методы. Для разработки видеофлюоресцентного комплекса использовались две высокочувствительные камеры, а также источники белого света (с оптическими фильтрами) и лазерного излучения с длиной волны 635 нм. Цветная камера предназначалась для поверхностной навигации исследуемых участков тканей, а монохромная – для получения с них флюоресцентных изображений в режиме реального времени. Оптические фильтры с высоким показателем $OD=6$, были применены для предотвращения попадания лазерного излучения на светочувствительные матрицы камер.

Результаты. Разработанное устройство позволило наблюдать флюоресцирующие участки тканей, в которых накопились молекулы фотосенсибилизатора, на фоне цветного изображения биологической ткани в натуральных цветах, при этом незначительно теряя в качестве цветного изображения. Одной из важных отличительных особенностей разработки является возможность проведения флюоресцентной диагностики (ФД) в красном диапазоне длин волн, что позволяет регистрировать флюоресценцию не только с поверхности, но и на небольшой глубине, а также через незначительные скопления крови. Разработанная система позволяет количественно оценивать концентрацию фотосенсибилизатора в исследуемых участках тканей и выводить все полученные данные на один экран монитора.

Выводы. При апробации метода и аппаратуры в НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко разработка показала хорошие результаты и качество работы, что, в свою очередь, существенно улучшает возможность проведения ФД опухолей центральной нервной системы различной локализации.

Условия фотодинамической инактивации метиленовым синим *Mycobacterium tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью *in vitro*

Бредихин Д.А.¹, Никонов С.Д.^{1,2,3},
Чередниченко А.Г.¹, Петренко Т.И.¹

¹ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» МЗ РФ, Новосибирск, Россия

²АНО МНК «Сибирский центр лазерной медицины», Новосибирск, Россия

³Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия

Введение. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) вызывает рост случаев с низкой эффективностью лечения и угрожает ростом эпиднапряженности. В этой связи актуальны все научные разработки для поиска антимикобактериальных технологий, включая антимикробную фотодинамическую инактивацию (ФДИ). Привлекательны такие свойства ФДИ как селективность, бактерицидность, локальность воздействия, отсутствие резистентности инфекции.

Цель. Изучить зависимость бактерицидной активности раствора метиленового синего 0,0021% *in vitro* для ФДИ *Mycobacterium tuberculosis* с МЛУ от концентрации кислорода в среде.

Материалы и методы. Для проведения исследований использовали музейный штамм *M. tuberculosis* H37Rv с устойчивостью к рифампицину и изониазиду. Культивирование суспензий МБТ проводили на плотных питательных средах после экспозиции с метиленовым синим при дефиците и достатке растворенного кислорода с последующим лазерным облучением длиной волны 662 нм.

Результаты. Фотосенсибилизатор метиленовый синий при отсутствии внешних источников световой энергии не обладает бактерицидным эффектом на *M. tuberculosis*. При дефиците растворенного кислорода лазерное воздействие длительностью 5 и 30 мин. на фотосенсибилизированную метиленовым синим бактериальную суспензию вызывает незначительную задержку роста и не обладает бактерицидностью в отношении *M. tuberculosis*. Бактерицидная фотодинамическая реакция в отношении суспензий *M. tuberculosis* H37Rv реализовалась в 100% случаев при сенсibilизации проб раствором метиленового синего 0,0021% с лазерным облучением продолжительностью 30 мин. в среде, обогащенной кислородом.

Выводы. Эффективность бактерицидной (противотуберкулезной) фотодинамической эффективности зависит от достатка кислорода, растворенного в бактериальной суспензии.

Разработка препаратов нового поколения для импульсной лазерной гипертермии и фотодинамической терапии злокачественных опухолей

Панкратов А.А.¹, Андреева Т.Н.¹, Якубовская Р.И.¹, Коган Б.Я.², Фейзулова Р.К.-Г.²,
Бутенин А.В.², Ворожцов Г.Н.²

¹ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» МЗ РФ, Москва, Россия

²ФГУП «ГНЦ «НИОПИК», Москва, Россия

Введение. Наночастицы (НЧ) фталоцианина, молекулярная форма которых характеризуется наличием фотоактивных свойств, являются перспективными структурами для разработки на их основе препаратов для импульсной лазерной гипертермии (ИЛГ) и фотодинамической терапии (ФДТ). Облучение таких НЧ мощными лазерными импульсами приводит к их сильному разогреву и микровзрывам и, как следствие, – к повреждению структурных элементов опухоли (процедура ИЛГ). В то же время, после импульсного облучения НЧ происходит локальное образование фотоактивной формы фталоцианинов, что дает возможность для эффективного применения метода ФДТ.

Цель. Изучение НЧ фталоцианина в качестве сенсibilizаторов для ИЛГ и «профотосенсibilizаторов» для ФДТ на экспериментальных моделях *in vivo*.

Материалы и методы. Исследовали НЧ фталоцианина алюминия (PcAl), цинка (PcZn) и безметаллового фталоцианина (БФ). Эксперименты проводили на мышах с опухолями различного гистогенеза. НЧ вводили однократно внутривенно. При проведении ИЛГ опухолевый узел облучали мощными лазерными импульсами (λ 694 нм), а при ФДТ – последовательно: сначала импульсным излучением (λ 694 нм – «активация» НЧ), а затем непрерывным излучением (λ 670 нм – собственно ФДТ). Эффективность лечения оценивали по динамике роста опухоли и наличию метастазов в регионарных лимфатических узлах, продолжительности жизни животных и количеству животных, у которых отмечена излеченность.

Результаты. Установлено, что эффективность ИЛГ и ФДТ зависела от структуры НЧ, их дозы, а также от параметров импульсного и непрерывного облучения. Наилучшие результаты были получены с наночастицами PcZn: ИЛГ у мышей с опухолевыми моделями C-26, LLC, S-37, PШM5 и ОЭ приводила к длительному (от 14 до 21 суток после лечения) ингибированию роста опухоли на 70–100% и увеличению продолжительности жизни мышей на 25–50%. У животных с LLC, S-37 и C-26 отмечена излеченность от опухоли в 10–60% случаев. При оценке влияния ИЛГ на метастазы S-37 в регионарные лимфатические узлы наблюдали ингибирование роста метастазов на 23–73%. При ФДТ наблюдали сопоставимое (по степени выраженности) противоопухолевое действие, однако терапевтическая эффективность этой лечебной процедуры была достижима при использовании НЧ ZnPc в существенно меньших дозах (в 2–3 раза). При этом наличие мономерной формы PcZn зарегистрировано только в зоне импульсного облучения, т.е. в опухолевом узле.

Выводы. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о высокой противоопухолевой эффективности ИЛГ и ФДТ с наночастицами PcAl, PcZn и БФ *in vivo* и перспективности разработки на основе этих наноструктур лекарственных препаратов нового поколения для ИЛГ и ФДТ.

Эффективность нового фотосенсibilizатора широкого спектра действия – холосенса, предназначенного для противоопухолевой и антимикробной фотодинамической терапии

Морозова Н.Б.¹, Плютинская А.Д.¹, Якубовская Р.И.¹, Негримовский В.М.², Южакова О.А.², Лукьянец Е.А.², Страховская М.Г.³

¹ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» МЗ РФ, Москва, Россия

²ФГУП «ГНЦ «НИОПИК», Москва, Россия

³ГОУ ВПО «МГУ им. М.В. Ломоносова», биологический факультет, Москва, Россия

Введение. Поиск новых высокоэффективных фотосенсibilizаторов (ФС) является в настоящее время одной из актуальных задач развития метода фотодинамической терапии (ФДТ).

Цель. Разработка препарата широкого спектра действия для противоопухолевой и антимикробной ФДТ на основе положительно заряженного производного фталоцианина цинка.

Материалы и методы. Фотосенсibilizатор холосенс (λ_{max} 680 нм) – октакис [N-(2-гидроксиэтил)-N,N-диметиламмонийметил] фталоцианин цинка октахлорид – в виде двух лекарственных форм: холосенс-лио для противоопухолевой ФДТ и холосенс-гель для антимикробной ФДТ. *In vitro* исследования выполнены на культурах опухолевых клеток человека эпителиального происхождения (HEp2, A549, HT29, T24), музейных культурах микроорганизмов: грамотрицательных (*Escherichia coli* 1257, *Escherichia coli* 675, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella enteritidis*, *Salmonella infantis*), и грамположительных (*Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*), полиовирусе и колифаге MS2. Исследования *in vivo* проведены на интактных мышах и мышах с опухолями различного генеза (карциномах LLC и C26, саркоме S37, меланоме B16). Распределение ФС в опухоли/ране и окружающих тканях оценивали методом локальной флуоресцентной спектроскопии на диагностическом спектрометрическом комплексе ЛЭСА-6 (ЗАО «БИОСПЕК», Россия). Облучение проводили на седьмой день роста опухоли светодиодным источником красного света на длине волны 685 нм (ФГУП «ГНЦ «НИОПИК», Россия).

Результаты. Исследования с препаратом холосенс-лио. В системе *in vitro* показано, что холосенс-лио обладает высокой фотоиндуцированной противоопухолевой активностью в отно-

шении опухолевых клеток человека различного генеза. Чувствительность возростала в ряду: NT29<T24<A549<HEp2 (величина ИК50 составляет $2,00 \pm 0,13$; $1,07 \pm 0,12$; $0,48 \pm 0,09$; $0,20 \pm 0,10$ мкМ, соответственно). В системе *in vivo* показано, что нормированная флуоресценция (ФН) холосенса-лио в опухолевых тканях достигает максимального значения через 15–30 мин. после внутривенного введения и сохраняется на достигнутом уровне до 60 мин. Максимальные значения флуоресцентной контрастности относительно кожи (2,0–4,4 усл.ед.) регистрируются в интервале от 5 с. до 30 мин., относительно мышцы (2,8–4,3 усл.ед.) в интервале от 30 мин. до 24 ч. При использовании эффективных режимов ФДТ (доза ФС – 0,5 мг/кг, интервал 15 мин., параметры облучения 100 мВт/см^2 , 90 Дж/см^2) установлена высокая противоопухолевая активность: значения торможения роста опухоли (ТРО) составляли 51–99%, увеличения продолжительности жизни (УПЖ) – 7–115%, коэффициента излеченности (КИ) – 0–67% в зависимости от опухоли. Исследования фармакокинетики, проведенные методом локальной флуоресцентной спектроскопии у мышей, показали, что холосенс-лио мгновенно поступает во внутренние органы и ткани организма, а затем его ФН снижается с различной скоростью. Флуоресценция холосенса-лио на уровне фона регистрируется в коже в течение 1,5 мес., печени и селезенки – более 3 мес. Основные пути элиминирования – через почки с мочой и печень с желчью. Оценка кожной фототоксичности показала, что на 7-е сутки после введения холосенса-лио у мышей зафиксирована минимальная реакция кожи, что коррелирует с уровнем его ФН. В ходе исследований выявлено также, что ФДТ с препаратом холосенс-лио не приводит к стимуляции процесса метастазирования карциномы LLC (ИТМ составляет $12,8 \pm 3,8\%$, что биологически незначимо).

Исследования с препаратом холосенс-гель. В системе *in vitro* показано, что холосенс (активное вещество препарата холосенс-гель) обладает выраженной фотоиндуцированной активностью в отношении музейных культур микроорганизмов как грамотрицательных, так и грамположительных в концентрации 0,002 мг/мл (100%). Степень инактивации полиовируса и колифага MS2 при концентрации сенсibilизатора 0,004 мг/мл после облучении в течение 30 мин. также составляла 100%. В исследованиях на интактных животных показано, что гелевая композиция достаточно быстро высвобождает холосенс, который поступает в раневую ткань. Наиболее оптимальными по содержанию активного вещества являются гели с содержанием холосенса 0,01–0,1%. Они имеют высокую флуоресценцию в ране (от $30,6 \pm 4,7$ до $92,6 \pm 3,6$ усл.ед.) и в то же время не регистриру-

ются в крови. Оптимальным сроком нанесения препарата холосенс-гель на поверхность раны является 1–2 ч.

Выводы. Таким образом, холосенс является высокоэффективным ФС широкого спектра действия, на основе которого разработаны и всесторонне исследованы две лекарственные формы, предназначенные для ФДТ злокачественных опухолей (холосенс-лио) и антимикробной ФДТ гнойных, в том числе долго незаживающих ран (холосенс-гель).

Разработка технологии получения препарата наносенс, предназначенного для лечения онкозаболеваний методом ИЛАН

Фейзулова Р. К.-Г., Хромов А.В., Рейнфарт В.В., Конопнова Е.И., Андреева Т.Н.

ФГУП «ГНЦ «НИОПИК», Москва, Россия

Цель. Разработка лекарственного средства на основе фталоцианина цинка для лечения злокачественных новообразований кожи методом импульсной лазерной абляции наночастиц (ИЛАН). По предварительным данным лекарственные препараты, получаемые на основе наночастиц, в отличие от молекулярных растворов фотосенсибилизаторов не фоточувствительны и поэтому не обладают кожной фототоксичностью.

Материалы и методы. В основу технологии получения лекарственного средства на основе фталоцианина цинка положен метод прямого двухстадийного диспергирования.

Результаты. На первой стадии производится диспергирование технического грубодисперсного фталоцианина цинка методом пластического размола в смесителе тяжелого типа. Полученная после диспергирования и выделения высокодисперсная фармацевтическая субстанции наносенс представляет собой водную пасту. На второй стадии производится диспергирование фармацевтической субстанции в физиологическом растворе в присутствии стабилизирующих вспомогательных веществ и стерилизация готового препарата. В результате получают лекарственный препарат наносенс с содержанием действующего вещества около 2 мг/мл и средним размером частиц около 200 нм. Изготовлена опытная партия лекарственного препарата наносенс для проведения доклинических испытаний.

Выводы. Разработаны основы технологии получения лекарственного средства для лечения

поверхностных форм онкозаболеваний методом импульсной лазерной абляции наночастиц (ИЛАН).

Работа выполняется при финансовой поддержке Минобрнауки РФ в соответствии государственным контрактом № 14.N08.11.0011 от 01.11.2013.

Новые липофильные конъюгаты хлоринов – потенциальные агенты для фотодинамической терапии

Дугин Н.О., Завьялова М.Г., Мехтиев А.Р.

ФГБУ «ИБХ им. В.Н. Ореховича» РАМН, Москва, Россия

Введение. Уникальные фотохимические и фотофизические свойства макрогетероциклов ряда порфиринов и хлоринов обеспечили их широкое применение в качестве фотосенсибилизаторов для фотодинамической терапии (ФДТ). Одной из важнейших проблем ФДТ является выбор структуры фотосенсибилизатора и способа его доставки к биологической мишени для обеспечения максимальной эффективности процедуры ФДТ.

Цель. Синтез и структурное изучение новых конъюгатов хлорина, содержащих липофильные заместители [(холест-5-ен)-3 β -илоксиэтоксикарбамоил]- и гексадецилкарбамоил в положениях 13(1), 15(2) и 17(3) макроцикла; исследование взаимодействия липофильных конъюгатов с фосфатидилхолином, получение и характеристика смешанных мицелл фосфатидилхолин-липофильный конъюгат; использование смешанных мицелл фосфатидилхолин-липофильный конъюгат для направленного транспорта фотосенсибилизатора в экспериментах на культуре клеток и *in vivo*.

Материалы и методы. В работе использованы методы оптической и флуоресцентной спектроскопии, ядерного магнитного резонанса, масс-спектрометрии высокого разрешения, электронного парамагнитного резонанса, молекулярного моделирования, липидного анализа, биохимии и клеточной биологии.

Результаты. Полученные результаты свидетельствуют, что солюбилизация липофильных конъюгатов хлорина в составе смешанных мицелл с фосфатидилхолином является эффективным способом доставки фотосенсибилизатора к биологической мишени, который может быть с успехом применен в разработке новых процедур ФДТ.

Фотодинамическая терапия бактериальных биопленок с использованием холосенса

Тиганова И.Г.¹, Меерович Г.А.², Негримовский В.М.³, Степанова Т.В.¹, Колоскова Ю.С.¹, Лукьянец Е.А.³, Ворожцов Г.Н.³, Романова Ю.М.¹

¹ФГБУ «НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» МЗ РФ, Москва, Россия

²ФГБУН «ИОФ им. А.М. Прохорова» РАН, Москва, Россия

³ФГУП «ГНЦ «НИОПИК», Москва, Россия

Цель. Проблема формирования бактериальных биопленок и резистентность бактерий в них к факторам иммунной защиты и антибактериальным препаратам широко изучается во всем мире. Особенно важную роль биопленки играют в инфекционной патологии, формируя очаги хронической инфекции при легочных заболеваниях и инфекциях мочевыводящей системы. Распространение множественной лекарственной устойчивости среди бактерий требует решения проблемы борьбы с такими инфекциями путем поиска новых терапевтических средств, мишенями которых были бы бактериальные биопленки.

Материалы и методы. В работе изучали фотодинамическое воздействие на биопленки бактерий *Pseudomonas aeruginosa*, клинического изолята от больного мочекаменной болезнью. Псевдомонады обладают множественной резистентностью к антибиотикам, кроме того, известно, что грамотрицательные бактерии более устойчивы к фотодинамической терапии (ФДТ). Для ФДТ был выбран катионный фотосенсибилизатор холосенс октакис[N-(2-гидроксиэтил)-N,N-диметиламмонийметил]фталоцианин цинка октагидрид – в физиологическом растворе. Биопленки, сформированные на колышках, погруженных в лунки 96-луночного планшета с бульонной культурой (Calgary Device), инкубировали в 1 мМ растворе холосенса, переносили в планшет с физиологическим раствором и облучали излучением лампового источника ЛФД-03-Биоспек с узкополосным фильтром, пропускающим полосу 675–715 нм. Плотность мощности излучения на биопленке составляла примерно 70 мВт/см². После облучения биопленки разрушали методом соникации и десятикратные разведения из каждой лунки высевали на чашки с питательным агаром для подсчета жизнеспособных бактерий.

Результаты. Было изучено бактерицидное действие холосенса на бактерии в биопленках при времени инкубации с препаратом от 15 мин. до 1 ч и времени облучения от 15 мин. до 1 ч. Показано, что при времени инкубации 1 ч и облучении 30 мин. число жизне-

способных бактерий в биопленке снижается более чем в 105 раз.

Выводы. Метод ФДТ с холосенсом эффективен против бактерий *Pseudomonas aeruginosa* в биопленках.

Фотодинамическая терапия и флуоресцентная диагностика: от эксперимента к клинике

Якубовская Р.И.¹, Морозова Н.Б.¹,
Казачкина Н.И.¹, Плютинская А.Д.¹,
Кармакова Т.А.¹, Панкратов А.А.¹,
Чиссов В.И.¹, Лукьянец Е.А.², Макарова Е.А.²,
Негримовский В.М.², Ворожцов Г.Н.²,
Мионов А.Ф.³, Грин М.А.³, Феофанов А.В.⁴

¹ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» МЗ РФ,
Москва, Россия

²ФГУП ГНЦ «НИОПИК», Москва, Россия

³ФГБУ «МИТХТ им. М.В. Ломоносова»,
Москва, Россия

⁴«ИБХ им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» РАН, Москва, Россия

В последние 20 лет в России проводятся интенсивные медико-биологические исследования, направленные на развитие методов и средств для уточняющей диагностики и лечения злокачественных новообразований на основе фотосенсибилизаторов (ФС) – фотодинамическая терапия (ФДТ) и флуоресцентная диагностика (ФД).

К настоящему моменту разработаны методические подходы к изучению в системах *in vitro* и *in vivo* красителей различных классов (порфиринов, бензопорфиринов и др.), поглощающих в широком спектральном диапазоне (от 530 до 860 нм) с гидрофобными, гидрофильными и амфифильными свойствами. При этом сделаны акценты на мультипараметрические исследования в оценке оптимальной эффективности фотосенсибилизаторов с учетом способов их введения, варьирования их доз и времени между введением и облучением, режимов облучения. Для контроля за красителем в динамике предложены методы локальной флуоресцентной спектроскопии и флуоресцентной спектроскопии. На основании полученных данных созданы «Методические указания по доклиническому изучению лекарственных средств, предназначенных для ФД и ФДТ злокачественных новообразований», отсутствующие до сих пор в фармакопях мира.

С использованием указанных методик проведено изучение фармакодинамики и фармакокинетики новых соединений на основе предшественников про-

топорфирина IX, производных фталоцианинов, хлоринов и бактериохлоринов, выявлены перспективные субстанции и на их основе разработаны новые препараты, проведены их доклинические испытания.

Большое внимание уделено оптимизации методов ФД и ФДТ на основании исследований кинетики распределения фотосенсибилизаторов в органах и тканях животных, включая опухоль, а также динамики внутриопухолевого и внутриклеточного распределения фотосенсибилизаторов методом конфокальной оптической микроспектроскопии и реконструкции спектральных изображений (КОМИРСИ), позволяющим оценить концентрацию, точную локализацию и места наибольшего накопления ФС, то есть мишени воздействия при ФДТ и специфичность выявления опухолевых клеток при ФД. Показано, что определение мишеней в динамике при ФДТ позволяет охарактеризовать механизм повреждения опухоли, прогнозировать эффективность метода, а также развитие той или иной реакции на проведенное лечение со стороны опухолевой и окружающих нормальных тканей и построить оптимальную стратегию лечения.

Проведен цикл исследований по изучению повышения противоопухолевой эффективности лечения путем сочетания ФДТ и химиотерапии, а также ФДТ и лазерной гипертермии. Показан высокий противоопухолевый эффект при использовании низкодозной и импульсной ФДТ. Доклинические результаты явились основой для создания клинических протоколов по изучению эффективности:

1. ФДТ и химиотерапии с 5-фторурацилом;
2. ФДТ и химиотерапии с адриамицином;
3. ФДТ и химиотерапии с циклофосфаном;
4. ФДТ и лазерной гипертермии;
5. Интраоперационной ФДТ.

Сравнительная оценка фотосенсибилизаторов и нанопотосенсибилизаторов для флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии

Лощенов В.Б.^{1,2}

¹ФГБУН «ИОФ им. А.М. Прохорова» РАН,
Москва, Россия

²ЗАО «БИОСПЕК», Москва, Россия

Приводятся результаты собственных исследований по оценке эффективности использования разного типа наночастиц в качестве диагностических маркеров и/или фотосенсибилизаторов для фотодинамической терапии. Проводится сравнительный анализ

достоинств и недостатков исследуемых наночастиц и фотосенсибилизаторов разрешенных к клиническому применению.

Основные направления исследований:

1. Разработка метода оценки эффективности генерации синглетного кислорода металлическими наночастицами, функционализированными флюоресцирующими фотосенсибилизаторами фталоцианинового ряда в биологических средах, органеллах и клетках с применением конфокальной сканирующей лазерной микроскопии.
2. Разработка методов исследования передачи энергии между наночастицами и органическими красителями и фотосенсибилизаторами. Исследование трансформации наночастиц производных хлорина на границе метаболизирующих клеток с оценкой квантового выхода люминесценции и генерации синглетного кислорода.
3. Разработка метода исследования ап-конверсионных свойств диэлектрических неорганических наночастиц, содержащих редкоземельные ионы иттербия, эрбия, тулия, гольмия, неодима в биологических средах. Оценка эффективности переноса энергии от редкоземельных ионов в наночастицах к фталоцианинам, находящимся в оболочке этих наночастиц.
4. Исследование влияния локализованных плазмонов и поляритонов наночастиц различной природы на квантовый выход генерации синглетного кислорода в биологических средах. Используются два механизма действия: 1. прямая передача энергии от наночастицы молекуле – фотосенсибилизатору и далее молекуле кислорода; 2. индуцирование дипольного момента молекулы-фотосенсибилизатора, усиливающего интенсивность поглощения, люминесценции и скорость передачи возбуждения молекулярному кислороду.

Результаты прикладных исследований в эксперименте:

1. Оценка преимуществ применения наночастиц для профилактики воспалительных заболеваний на примере трансплантации кожи и артрозов.
2. Оценка перспективности применения наночастиц при диагностике и лечении онкологических заболеваний.

Перспективы комбинированного применения фотодинамической и сонодинамической терапии в лечении онкологических заболеваний

Николаев А.Л.¹, Гопин А.В.¹,
Андропова Н.В.², Трещалина Е.М.²

¹ГОУ ВПО «МГУ им. М.В. Ломоносова»,
Москва, Россия

²ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН,
Москва, Россия

Основным направлением на пути повышения эффективности терапии онкологических заболеваний является комбинированное применение различных методов. На основании анализа последних литературных данных, можно с достаточным основанием утверждать о перспективности комбинированного применения фотодинамической (ФДТ) и сонодинамической терапии (СДТ) в лечении злокачественных опухолей. Сущность метода СДТ, предложенного японскими исследователями (название введено по аналогии с ФДТ), заключается в комбинированном воздействии на опухоль ультразвука и химических соединений не лекарственной природы, усиливающих терапевтический эффект – соносенсибилизаторов. В последнее время в качестве соносенсибилизаторов используются наночастицы различной природы. Преимуществом СДТ является возможность воздействия на опухоль сфокусированным ультразвуком на глубину до 10 см. Многие соносенсибилизаторы одновременно являются и фотосенсибилизаторами (гематопорфирин, фотофрин, протопорфирин и др.), что в принципе упрощает процедуру совместного применения двух методов.

В России метод СДТ в основном разрабатывается авторами на базах ФГУП «ГНЦ «НИОПИК», ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН и химического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова. Проведены доклинические исследования различных схем комбинированной СДТ злокачественных опухолей с использованием соносенсибилизаторов – производных фталоцианинового ряда (в том числе некоторых фотосенсибилизаторов) и химиопрепаратов.

Применение СДТ позволяет усилить повреждающее действие ультразвука на опухоль, не стимулирует метастазирование, увеличивает биодоступность лечебных препаратов, в том числе и в клетках с множественной лекарственной устойчивостью. Вторыми предложен твердофазный механизм соносенсибилизации. За последние годы разработаны протоколы клинических испытаний, создана и зарегистрирована установка для клинических исследований. Разработанная методическая и техническая база методов ФДТ и СДТ, а также возможность использования одних и тех же соединений в качестве фото- и соносенсибилизаторов являются основанием для расширенного исследования эффективности их комбинированного применения в терапии опухолей.

Фотодинамическая терапия гнойных ран с фотосенсибилизатором фотосенс у онкологических больных

Полсачев В.И., Словоходов Е.К., Исмаилов Г.М.

ГКБ №40 Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Цель. Отработка режимов проведения флуоресцентной диагностики (ФД) и фотодинамической терапии (ФДТ) с препаратом фотосенс (в виде раствора для местного применения) у онкологических больных с длительно не заживающими гнойными ранами.

Материалы и методы. В исследование включены 42 пациента с послеоперационными нагноениями брюшной и грудной стенки. Для проведения ФД и ФДТ применяли отечественный фотосенсибилизатор фотосенс (ФГУП «ГНЦ «НИОПИК», Россия). Препарат перед местным нанесением разбавлялся 0,9%-ым стерильным раствором натрия хлорида до концентрации 250 мкг/мл. Раствор фотосенса наносился местно на рану за 0,5-6 ч до лазерного воздействия с помощью пропитанных марлевых салфеток в концентрации 0,5 мл/см².

Результаты. Проанализированы результаты лечения 28 больных с гнойными ранами мягких тканей различной локализации. Все пациенты, включенные в исследование, были разделены на 2 равные группы. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, локализации и площади ран, а также проводимому комплексному лечению. У больных основной группы дополнительно проводилась фотодинамическая терапия гнойных ран с фотосенсибилизатором фотосенс. Показано сокращение сроков очищения ран и начала эпителизации у больных основной группы на фоне более быстрого уменьшения бактериальной обсемененности раны. При морфологическом исследовании доказано более быстрое купирование воспаления, уменьшение микроциркуляторных расстройств, усиление фагоцитарной активности нейтрофилов, ускоренное созревание грануляционной ткани на фоне проведения фотодинамической терапии. У больных основной группы в результате заживления раны формировался эластичный рубец в более короткие сроки.

Выводы. Противомикробное действие ФДТ не убывает со временем при длительном лечении хронических локальных инфекционных процессов. Бактерицидный эффект ФДТ носит локальный характер, он не имеет системного губительного действия на сапрофитную микрофлору организма. 4-часовая экспозиция фотосенса при аппликационном способе нанесения является оптимальной. При местном применении фотосенса не отмечено аллергических и токсических реакций.

Фотодинамическая терапия в комбинированном лечении больных меланомой кожи

Могилевский И.Л., Полсачев В.И., Словоходов Е.К.

ГКБ №40 Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Введение. Несмотря на то, что меланома в структуре всех опухолевых заболеваний кожи составляет лишь 5%, на ее долю приходится до 80% летальных исходов среди онкодерматологических пациентов. У 2/3 больных выявляются метастазы меланомы в регионарных лимфатических узлах и транзиторные метастазы в коже, являющиеся источником диссеминации опухолевого процесса. Для улучшения отдаленных результатов хирургического лечения больных меланомой кожи в настоящее время предложены различные методы, включающие в себя биологически активные вещества, обладающие иммуногенными свойствами и целый ряд химиотерапевтических препаратов. Однако полученные результаты показали низкую эффективность применяемой терапии. Вероятно, для улучшения продолжительности жизни больных меланомой кожи необходимо не только удаление первичной опухоли и регионарных лимфатических узлов, но и воздействие на латентные опухолевые клетки в лимфатической системе кожи и подкожной клетчатке. На наш взгляд, таким методом могла бы явиться фотодинамическая терапия (ФДТ) зональных территорий лимфатической системы кожи, располагающихся между первичным опухолевым очагом и регионарным лимфатическим барьером.

Материалы и методы. ФДТ проводили больным, у которых имелась опухоль с высоким риском метастазирования, что определялось прогностическими факторами. К группе риска возникновения метастазов относили больных с 3, 4 и 5 уровнем инвазии по Кларку. Лечение проведено 47 больным меланомой кожи, локализуемой на нижних и верхних конечностях в возрасте от 18 до 73 лет. В 24 случаях выполнена превентивная подмышечная лимфодиссекция, а в 23 – бедренно-пахово-подвздошная лимфодиссекция по Дюкену-Мельникову. При этом в 17 (36,2%) случаях при гистологическом исследовании в удаленных лимфатических узлах выявлены метастазы меланомы. У 22 больных диагностирован 3 уровень инвазии опухоли по Кларку, у 19 – 4 уровень и у 6 – 5 уровень. Для проведения ФДТ использовали препарат фотосенс, который вводили внутривенно пациентам в дозе 0,3 мг/кг после его разведения 0,9% раствором натрия хлорида в

отношении 1:4. Источником оптического излучения при проведении ФДТ являлся сертифицированный терапевтический источник света с длиной волны 670 нм, соответствующий максимальному спектру поглощения фотосенса. Лазерное излучение подвели к кожной поверхности конечности с помощью гибкого моноволоконного световода с микролинзой. Плотность энергии лазерного излучения составляла 50 Дж/см², плотность мощности лазерного излучения – 50 мВт/см². Перед каждым сеансом ФДТ проводился спектрометрический контроль количественного накопления фотосенсибилизатора в коже. Возбуждение флуоресценции на длине волны, равной 633 нм, при средней мощности лазерного излучения в 2 мВт и плотности энергии локального лазерного облучения на поверхности тканей в 1 Дж/см² было существенно ниже уровня, при котором могли бы возникать необратимые фотодинамические повреждения тканей. Сеансы ФДТ начинали через 24 ч после введения фотосенса. Облучение проводилось пересекающимися круговыми полями в проксимальном направлении от уровня первичного опухолевого очага до основания конечности. За один сеанс облучали от 2 до 4 полей. Количество сеансов у одного больного составляло от 10 до 22, что определялось площадью облучаемой поверхности кожи.

Результаты. Сравнительная оценка возникновения внутрикожных метастазов выявила четкую закономерность, выражающуюся в снижении числа местных рецидивов меланомы кожи у больных с комбинированным методом лечения в сравнение с хирургическим. Так, из 299 больных, которым произведено только оперативное лечение, в 106 случаях диагностированы внутрикожные метастазы, что составило 35,5%. При комбинированном лечении с применением ФДТ у 47 пациентов лишь в 4 случаях выявлены местные рецидивы, что составило 8,5%. У 2 больных рецидив меланомы возник в коже конечности дистальнее удаленной опухоли, где облучение не проводили. В связи с этим, мы пришли к выводу, что фотодинамическое воздействие должно проводиться и на область кожи дистальнее уровня первичной опухоли.

Выводы. Таким образом, новый подход к лечению больных меланомой кожи с применением фотодинамической терапии в комбинации с хирургическими методами, как было показано, дает обнадеживающие результаты и основание к дальнейшим исследованиям в этом направлении.

Комбинированное лечение холангиокарциномы печени у пациентов с механической желтухой

Ширяев А.А.¹, Мусаев Г.Х.¹, Харнас С.С.¹, Лощенов В.Б.², Волков В.В.², Волкова А.И.², Макаров В.И.²

¹ГОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Росздрава, Москва, Россия
²ФГБУН «ИОФ им. А.М. Прохорова» РАН, Москва, Россия

Цель. Улучшение результатов лечения нерезектабельной холангиокарциномы печени.

Материалы и методы. С 2012 по 2013 гг. в клинике факультетской хирургии (КФХ) им. Н.Н. Бурденко Первого МГМУ им. И.М. Сеченова на лечении находилось трое пациентов с нерезектабельной холангиокарциномой печени, которым было проведено комбинированное лечение по следующей программе: первым этапом было выполнено чрескожное чреспеченочное желчеотведение под контролем УЗИ и рентгеноскопии; после купирования явлений желтухи вторым этапом было выполнено чресфистульной стентирование опухолевой стриктуры желчных протоков покрытым нитиноловым стентом, с последующей одномоментной фотодинамической терапией под контролем рентгеноскопии. Пациентам внутривенно вводили препарат фотосенс в дозировке 0,5 мг/кг массы тела за 24 ч до оперативного вмешательства. Сеанс фотодинамической терапии проводили при помощи гибкого оптоволоконного световода с цилиндрическим облучателем на дистальном конце. Подаваемая мощность лазерной системы излучения ЛФТ-675-01-БИОСПЕК с длиной волны 675 нм составила 1,5 Вт при плотности излучения 200 мВт/см². Длительность процедуры в среднем равнялась 10 мин. По окончании терапии устанавливали страховочный дренаж на 1–2 сут. Перед выпиской всем пациентам выполняли контрольную фистулографию, при которой контрастный препарат свободно поступал через установленный стент в неизмененные дистальные желчные протоки и просвет 12-типерстной кишки. Осложнений во время операции не выявлено. Эффективность лечения оценивали по продолжительности жизни пациента.

Результаты. Продолжительность жизни первого пациента составила 21 мес. после лечения, второго пациента – 9 мес., третий пациент к настоящему времени 4 мес. находится на динамическом наблюдении.

Выводы. Применение комбинированных минимально инвазивных технологий при лечении больных с нерезектабельной холангиокарциномой печени, включающих чрескожные желчеотводящие методики под контролем УЗИ и рентгеноскопии с последующим стент-

тированием опухолевой стриктуры и фотодинамической терапией последней, даже в однократном использовании, является перспективным методом, в некоторых случаях значительно увеличивающих медиану продолжительности жизни.

Эффективность лечения дистрофических заболеваний вульвы методом фотодинамической терапии

Хашукова А.З., Купеева Е.С., Нариманова М.Р., Бурденко М.В., Кузнецова О.В.

ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, Россия

Введение. Фотодинамическая терапия (ФДТ) – метод воздействия на патологические ткани путем активации фотосенсибилизатора светом с заданной длиной волны с целью деструкции патологических клеток преимущественно по механизму апоптоза.

Цель. Изучение эффективности метода ФДТ у пациенток дистрофическими заболеваниями вульвы.

Материалы и методы. Эффективность ФДТ была изучена при лечении 97 пациенток с доброкачественными заболеваниями вульвы, из них 75 (77,3%) – со склеротическим лишаем вульвы, 18 (18,6%) – с плоскоклеточной гиперплазией вульвы, 4 (4,1%) – со смешанной дистрофией. Всем пациенткам проводилась ПЦР диагностика с ДНК-типированием ВПЧ в соскобе с поверхности вульвы, которая показала носительство ВПЧ высокоонкогенных типов в 37,1% наблюдений, низкоонкогенных – в 21,6% случаев, а отсутствие ВПЧ – в 41,3%. ФДТ была проведена с использованием фотосенсибилизатора фотодитазин. 1-ой группе пациенток (64 человека) фотодитазин вводили внутривенно в дозе 1 мг/кг, 2-ой группе (33 человека) фотодитазин наносился местно в виде геля-пенетратора. Световое воздействие проводили в непрерывном или фракционном режиме, длительность облучения – 30–40 мин., плотность энергии 100–250 Дж/см² для вульвы.

Результаты. Лечебный эффект после ФДТ при патологии вульвы оценивался визуально, субъективно (наличие или отсутствие зуда в области вульвы), по данным цитологического и морфологического исследований. Положительный клинический эффект установлен у всех пациенток через 2 мес. после сеанса ФДТ. Дальнейшее динамическое наблюдение проводилось 1 раз в год на протяжении 2 лет. Количество рецидивов через 1 год после сеанса ФДТ в 1 группе составило 9,1%, во второй группе – 22,6%, что потребовало повторной ФДТ с положительным эффектом. Побочные реакции заключались в боле-

вом синдроме после проведения процедуры ФДТ, что купировалось приемом НПВС.

Выводы. Полная клиническая ремиссия в группе патологии вульвы отмечена у 90,9% пациенток. Проведение повторного сеанса ФДТ потребовалось в 9,1% наблюдений, после чего было диагностировано клиническое излечение. ФДТ дистрофических заболеваний вульвы с фотодитазин – новый эффективный и безопасный способ лечения, который может служить эффективным способом профилактики развития рака вульвы. Методическая простота проведения процедуры делает возможным реализацию ФДТ для лечения дистрофических заболеваний вульвы в амбулаторных условиях.

Использование современных высокотехнологичных методов подготовки к протоколам ВРТ

Серебренникова К.Г., Гевондян Н.М., Кацалап С.Н., Твердикова М.А., Аглямова Д.Р.

¹ГОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Росздрава, Москва, Россия

²«ИБХ им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» РАН, Москва, Россия

³ФГБУЗ «ЦКБ» РАН, Москва, Россия

Введение. В настоящее время гинекологам все чаще приходится решать вопрос терапии различных форм патологии шейки матки, выявляемых в ходе обследования пациенток в репродуктивном периоде перед проведением программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Цель. Оценить возможность лечения фоновых и предракковых заболеваний шейки матки у пациенток в репродуктивном периоде перед проведением программ ВРТ.

Материалы и методы. В исследование включены 96 пациенток репродуктивного возраста (средний возраст пациенток – 32±2 года) с бесплодием. Из них 39 (40,7%) пациенткам поставлен диагноз CIN I-II, 1 (1%) пациентке – CIN III и у 56 (58,3%) пациенток выявлены фоновые заболевания шейки матки, в том числе: цервицит – у 32 пациенток, лейкоплакия – у 8 пациенток, эктопия – у 16. Всем пациенткам было проведено комплексное клиническо-лабораторное обследование, включающее микробиологические, кольпоскопические, цитологические и гистологические методы.

Включенным в исследование пациенткам была проведена фотодинамическая терапия (ФДТ). Для проведения сеанса ФДТ использовали фотосенсиби-

лизатор фотодитазин с последующим облучением на аппарате «ЛАМИ» с длиной волны 660 нм и выходной мощностью лазерного излучения 0,5–0,7 Вт.

Результаты. Осложнений после проведения ФДТ выявлено не было. Краевая эпителизация наблюдалась в среднем на 5–8 сут. при отсутствии лейкоцитарной инфильтрации, а полная эпителизация отмечена через 4–6 недель. Учитывая значительное сокращение периода эпителизации шейки матки после ФДТ, программы ВРТ проводились через 2–3 мес. Преодоление бесплодного брака с использованием методов ВРТ проводилось у 52 пациенток, из них: ЭКО/ИКСИ – 29, ИИСМ – 16 и ИИСД – 7 пациентке. В ходе исследования при проведении программ ВРТ не было отмечено ни одного осложненного случая трансцервикального переноса эмбрионов у данной группы пациенток.

Выводы. Таким образом, ФДТ является альтернативным методом лечения фоновых и предраковых заболеваний шейки матки с сохранением анатомической и функциональной целостности органа, что немаловажно у женщин в реализации репродуктивной функции.

Эндоларингеальная хирургия и фотодинамическая терапия – двухэтапное лечение больных вирус-ассоциированным рецидивирующим папилломатозом гортани

Гладышев А.А., Соколов В.В., Телегина Л.В., Николаев А.Л.

ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» МЗ РФ, Москва, Россия

Цель. Совершенствование и оценка эффективности органосохраняющего и функционально-щадящего двухэтапного метода лечения больных рецидивирующим папилломатозом (РП) дыхательных путей с использованием гибкой эндоскопической техники, флюоресцентной диагностики (ФД), электро-, лазерной хирургии и фотодинамической терапии (ФДТ).

Материалы и методы. В МНИОИ им. П.А. Герцена МЗ РФ в период с 1995 по 2013 гг. проведено лечение 45 больных с РП гортани, трахеи и бронхов. Возраст больных составлял от 14 до 64 лет (средний возраст – 37 лет). Мужчин – 27 (60%); женщин – 18 (40%). Средняя продолжительность лечения до обращения в институт составила 16 лет (от 3 до 58 лет). Сочетание плоскоклеточной папилломы с дисплазией I-III степени было установлено у 25 (56%) пациентов, с очагами рака *in situ* – у 5 (11%) из 45 больных. Вирус папилломы человека (ВПЧ) в папилломе был обнаружен у 97% пациен-

тов. Лечение РП проводилось в два этапа: на первом этапе выполнялась эндоскопическая электро-, лазерная операция (2-4 сеанса), на втором этапе – ФДТ с препаратами: аласенс, фотосенс или радахлорин.

Результаты. Полная регрессия (ПР) папилломы была получена у 35 (78%) из 45 больных, выраженная частичная регрессия с полным восстановлением дыхательной функции – у 10 (22%) пациентов. При поражении только среднего отдела гортани ПР получена у 16 (89%) из 18 больных. При локализации папиллом в области двух или трех отделов гортани ПР достигнута в 13 (86%) из 15 наблюдений. При распространенной форме РП с поражением гортани, трахеи и бронхов эндоскопическое лечение было успешным (полная регрессия) только у 6 (50%) из 12 пациентов. Максимальная длительность клинической ремиссии составила 7 лет, средняя – 27 мес. У 75% больных, находящихся в клинической ремиссии, была диагностирована эрадикация вирусной инфекции. Рецидив папилломатоза после завершения лечения был выявлен у 10 больных с ПР в сроки наблюдения от 5 до 19 мес. После ФДТ отмечено статистически достоверное увеличение в 3 раза продолжительности межрецидивного периода.

Выводы. Комбинированное двухэтапное эндоларингеальное лечение больных РП дыхательных путей по разработанной программе позволяет определить истинную распространенность папилломатоза, добиться радикального удаления папиллом, достичь длительной клинической ремиссии заболевания и увеличения продолжительности межрецидивного периода, а также добиться эрадикации ВПЧ.

Многокурсовая фотодинамическая терапия через саморасправляющийся стент при стенозирующем раке верхних отделов желудочно-кишечного тракта

Соколов В.В., Павлов П.В., Карпова Е.С., Пирогов С.С., Погорелов Н.Н.
ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» МЗ РФ, Москва, Россия

Цель. Улучшение качества и продолжительности жизни у неоперабельных больных стенозирующим раком верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Материалы и методы. В МНИОИ им. П.А. Герцена МЗ РФ за период 1987–2013 гг. паллиативное эндоскопическое лечение проведено 520 больным с опухолевым стенозом верхних отделов желудочно-кишечного тракта. У 64 больных раком пищевода и/или желудка, после установки стента проводилась эндоскопическая многокурсовая ФДТ (мкФДТ) через прозрачную полимерную стенку стента. Сеансы ФДТ осуществляли с помощью российских лазерных терапевтических уста-

новок с длиной волны, соответствующей для каждого использованного при ФДТ фотосенсибилизатора. Критерием включения служило отсутствие признаков отдаленного метастазирования. Перед каждым последующим курсом ФДТ проводилось контрольное обследование с целью выявления прогрессирования опухолевого процесса и исключения наличия отдаленных метастазов. В случае появления отдаленных метастазов ФДТ через стент прекращали. В группу сравнения вошли 83 пациента со стенозирующим раком пищевода и/или желудка, которым после стентирования мкФДТ не проводилась. Критерии включения были те же, что и в основной группе.

Результаты. Сроки наблюдения в группе с мкФДТ колебались от 4,2 до 25 мес. Средняя продолжительность жизни составила 9,3 мес., медиана выживаемости – 8,9 мес. У 83,3% пациентов причиной смерти было прогрессирование основного онкологического заболевания; у 16,7% летальность была связана с прогрессированием тяжелой сопутствующей патологии. Сроки наблюдения в сравнительной группе пациентов колебались от 0,7 до 8,9 мес. Средняя продолжительность жизни составила 5,6 мес., медиана выживаемости – 5,8 мес. У 96,4% пациентов причиной смерти было прогрессирование основного онкологического заболевания, у 3,6% – декомпенсация сопутствующей патологии.

Выводы. В сравнении с другими методами паллиативной помощи инкурабельным больным со стенозирующим раком пищевода и желудка эндоскопическая реканализация и стентирование с последующей ФДТ является оптимальным вариантом комплексного лечения. Получено достоверное повышение показателей выживаемости и уровня качества жизни в группе с мкФДТ, в сравнении с группой без дополнительного многокурсового лазерного лечения через стент.

Фотодинамическая терапия в лечении гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей в условиях поликлиники

Творогов Д.А.¹, Дваладзе Л.Г.²

¹ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

²ФГБУЗ «КБ № 122 им. Л.Г. Соколова» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

Введение. Лечение гнойно-воспалительных заболеваний и гнойных ран мягких тканей считается одним из важнейших направлений в современной хирургии. По данным разных авторов 15–30% всех хирургических больных – это больные с хирургической инфекцией.

Цель. Улучшение результатов лечения гнойных ран и гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей за счет применения фотодинамической терапии (ФДТ).

Материалы и методы. Исследование основано на сравнительном анализе результатов терапии больных с гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей различной этиологии и локализации, находившихся на лечении в Центральной поликлинике Клинической больницы №122 им. Л.Г. Соколова ФМБА России в период с июня по декабрь 2013 г. С целью сравнительного анализа непосредственных результатов лечения больные были разделены на 2 группы. Контрольную группу составили 12 больных, которым проводили традиционное оперативное вмешательство и антибактериальную терапию. Основную группу составили 12 больных, которым после хирургической обработки гнойного очага традиционное лечение дополняли ФДТ с препаратом фотодитазин.

Результаты. Установлено, что проведение ФДТ способствовало ускоренной нормализации общего состояния больных. У больных контрольной группы температура тела нормализовалась в среднем на $3,25 \pm 0,30$ сут., использование ФДТ приводило к более быстрой нормализации температуры тела – в среднем на $2,55 \pm 0,34$ день ($p < 0,05$). Анализ динамики клинических проявлений показал, что лечение гнойных ран с использованием ФДТ приводит к быстрому уменьшению перифокальных воспалительных проявлений. Гиперемия окружающих рану тканей разрешалась в течение 1–2 сут., отмечено выраженное уменьшение местного отека в среднем на 2–3 сут., а инфильтрация в области краев ран сохранялась до 3–4 дня.

Выводы. По данным клинических и планиметрических исследований установлено, что применение ФДТ гнойных ран мягких тканей с фотодитазин в виде геля, сокращает сроки очищения ран от гнойно-некротических масс, ускоряет появление грануляционной ткани и начало краевой эпителизации и уменьшает сроки полного заживления ран по сравнению с традиционной терапией. Простота и доступность применения ФДТ позволяет включать его в комплекс лечения больных с инфицированными и гнойными ранами.

ФДТ при раннем центральном раке легкого: клинический опыт МНИОИ им. П.А. Герцена МЗ РФ

Соколов В.В., Телегина Л.В., Пикин О.В., Трахтенберг А.Х., Каприн А.Д.

ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» МЗ РФ, Москва, Россия

Цель. Разработка и совершенствование методов эндобронхиального лечения при раннем центральном раке легкого (РЦРЛ).

Материалы и методы. За период с 1984 по 2014 гг. в МНИОИ им. П.А. Герцена МЗ РФ разработаны и применены в клинике эндобронхиальные методы хирургии и фотодинамической терапии (ФДТ) у 125 больных РЦРЛ (172 опухоли). Ранний рак бронха был единственной злокачественной опухолью у 36 (29%) больных, два и более РЦРЛ были у 89 (71%) больных. Метакхронный РЦРЛ был выявлен в 75%, синхронный рак – в 25% случаев. РЦРЛ был рентгенонегативным у 96% больных. У всех пациентов диагностирован плоскоклеточный тип рака. У 42 больных РЦРЛ был в стадии в стадии 0 (TisNOMO) и у 89 – в стадии I (T₁N₀M₀). Всем больным было отказано в проведении традиционного хирургического лечения из-за тяжелой сопутствующей патологии. В 1984–1991 гг. для эндоскопического удаления 91 очага РЦРЛ у 73 пациентов была применена электролазерная деструкция. В 1992–2014 гг. для эндобронхиального лечения 52 больных с солитарным и первично-множественным РЦРЛ (81 опухоль) применен метод ФДТ (с препаратами фотогем, фотосенс, радахлорин). В ряде случаев ФДТ сочеталась с аргоноплазменной коагуляцией. Плотность мощности лазерного излучения во время сеанса ФДТ в среднем составила 250 мВт/см², плотность энергии 120–200 Дж/см².

Результаты. Благодаря применению эндобронхиальной ФДТ удалось добиться полной регрессии РЦРЛ в 89% случаев, а при опухолях размером по плоскости до 1 см – в 100% наблюдений. При динамическом наблюдении больных после успешного эндобронхиального лечения в сроки от 1 года до 15 лет поверхностный рецидив рака бронха диагностирован в 17% наблюдений. У всех больных для удаления рецидивной опухоли слизистой оболочки бронхов было с успехом проведено повторное эндоскопическое лечение или сочетанная ЛТ. В этой группе у 21% больных при дальнейшем наблюдении был выявлен второй, третий или четвертый метакхронный РЦРЛ.

Выводы. Разработанные методы эндобронхиальной ФДТ позволяют проводить радикальное лечения у больных РЦРЛ и увеличить число излеченных больных с отягощенным соматическим статусом.

Маршрутизация онкологических больных, подлежащих фотодинамической терапии, в Челябинском областном клиническом онкологическом диспансере

Гюлов Х.Я., Важенин А.В.

ГБУЗ «ЧОКОД», Челябинск, Россия

Цель. Упорядочить поток больных на фотодинамическую терапию (ФДТ) по показаниям при четырехканальном финансировании в специализированном лечебном учреждении.

Материалы и методы. В основу работы положен анализ пациентов, которым в условиях стационара или амбулаторно проведена ФДТ. Пациенты подбирались по стандартам лечения, фотосенсибилизатор (фотолон или радахлорин) выбирали по показаниям, по весу пациента и по статье расхода. Для лазерного облучения применялись лазерные аппараты «Латус» и «Лахта-Милон» с выходной мощностью до 3,0 Вт, длина волны 662 нм.

Результаты. Вполне очевидно, что лечение онкобольных, подлежащих ФДТ, имеет выраженную специфику. В 2009 г. был разработан и утвержден приказ Министерства здравоохранения Челябинской области «О маршрутизации пациентов». Он положил начало работе над созданием системы маршрутизации онкологических больных. С 2003 г. в Челябинском областном клиническом онкологическом диспансере функционирует Центр фотодинамической терапии. Ежегодно около 700 больных получают лечение методом ФДТ. Есть три потока больных:

1. стационарные больные, которым совместно с заведующим профильного отделения выносят показания ФДТ (пациенты с раком трахеобронхиального дерева, пищевода, желудка, молочной железы, мочевого пузыря, диссеминированной меланомы, лейкоплакии слизистой ротовой полости);
2. пациенты с поверхностными локализациями (базальноклеточный и плоскоклеточный рак кожи), которым совместно с врачами поликлинического отделения проводят лечение амбулаторно;
3. пациенты из иных субъектов РФ и государств СНГ, которые предварительно высылают материалы исследования по электронной почте и договариваются о госпитализации или амбулаторном проведении сеанса ФДТ.

Финансирование ФДТ идет по 4 каналам: бюджет, обязательное медицинское страхование, высокотехнологическая помощь и платные услуги.

Хороший клинический эффект достигается при ФДТ рака слизистой полости рта, пищевода, желудка, мочевого пузыря, яичников, диссеминированных форм рака молочной железы и меланомы, эрозии ш/матки и дисплазии 2–3 ст. шейки матки, лейкоплакии слизистой ротовой полости и половых путей, рака вульвы, базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи.

Выводы. ФДТ – перспективный метод лечения как в режиме монотерапии при начальных стадиях рака, так и при сочетании с ПХТ, ДГТ, а также в качестве альтернативного лечения при неэффективности традиционных методов. Присутствует неудобство при динамическом наблюдении за амбулаторными больными из соседних областей. Представляется актуальным открытие в соседних областях аналогичных служб ФДТ.

Результаты лечения раннего рака желудка методом фотодинамической терапии

Романов В.Ф.¹, Странадко Е.Ф.²,
Решетников А.В.³, Смирнов Е.А.¹

¹ФГБУЗ «Клиническая больница № 119 ФМБА России», Москва, Россия

²ФГБУ «ГНЦ лазерной медицины ФМБА России», Москва, Россия

³ООО «АРЕВ ФАРМ», Москва, Россия

Цель. Изучить эффективность фотодинамической терапии (ФДТ) с бремохлорином у пациентов с ранним раком желудка.

Материалы и методы. С 2001 по 2012 гг. ФДТ проведена 55 больным с ранним раком желудка. Мужчин было 45 (81%), женщин – 10 (19%). Средний возраст составил 70 лет. Показаниями для ФДТ послужили высокий риск операции у 50 (92%) больных и отказ от оперативного лечения у 5 (8%) больных. Размеры опухоли колебались от 5 мм до 6 см в диаметре. 42 (76%) больным с поверхностными типами раннего рака (IIb,IIc) ФДТ проведена в качестве монотерапии. При экзофитных формах (тип I, тип IIa) у 13 больных (24%) ФДТ сочетали с эндомукозальной резекцией и подслизистой диссекцией. Всего проведено 250 курсов ФДТ (от 1 до 25 у одного больного). Лечение проводили в стационаре. В качестве фотосенсибилизатора использовали бремохлорин, производимый в Нидерландах из субстанции радахлорин. Препарат содержит три хлорина, каждый из которых имеет свою мишень в опухоли: хлорин e_6 – преимущественно сосуды опухоли, хлорин p_6 – клеточные оболочки и пурпурин 5 – митохондрии, лизосомы и ядра раковых клеток. Препарат прошел доклинические исследования в России и во Франции и клинические испытания I и II фазы в России. Вводили 0,35%-ый раствор внутривенно на физиологическом растворе за 7 ч до светового воздействия из расчета 1,0 мг/кг. Препарат отличается хорошими спектральными характеристиками, быстрым (в течение 7 ч) избирательным накоплением в опухоли, интенсивным клиренсом (на 98% за 2 сут.), длительной задержкой в опухоли в высокой концентрации, низкой общей токсичностью и практически отсутствием кожной фототоксичности. В качестве источника света применяли диодный лазерный модуль ML662-SP с длиной волны 662 нм производства ЗАО «МИЛОН». Свет подводили по кварцевому волокну с цилиндрическим диффузором длиной 1,5–2 см на конце, проведенному через инструментальный канал эндоскопа. Использовали выходную мощность излучения лазера 1,2 Вт. Световая доза составляла 200–300 Дж/см². Общее количество энергии 3–3,5

кДж на 1 сеанс облучения. Контрольные осмотры проводили через 24 ч и на 5-е сутки. Оценивали интенсивность геморрагического некроза опухоли и размер дефекта. Начиная с 1–2 сут. и в течение 4 недель проводили противоязвенную терапию. Эффективность ФДТ оценивали через 1 мес. Проводили визуальный осмотр с эндосонографией для определения полноты терапии и брали биопсию. Результаты ФДТ оценивали по общепринятым критериям ВОЗ, учитывающим клиническую (эндоскопическую) динамику со стороны опухоли и результаты гистологического исследования биопсийного материала.

Результаты. Терапевтический эффект ФДТ имел место в 100% случаев. Полная резорбция (ПР) отмечена у 23 больных (42%), частичная резорбция (ЧР) – у 32 (58%). Исхода «без эффекта» и прогрессирования процесса не наблюдали. Больным с ЧР проводили повторные курсы ФДТ: 3 и более курсов в год до отрицательных результатов биопсии и отсутствия опухоли при контрольной эндосонографии. В результате повторных курсов ФДТ в течение года часть ЧР переходила в ПР и процент излечений увеличился до 82%. Обследование больных проводили в течение первого года через каждые 3 мес. с взятием биопсии, а в последующем через каждые 6 мес. Сроки наблюдения составляли от 1 года до 12 лет. Рецидивы были диагностированы у 12 больных (22%) в сроки от 1 до 9 лет. У 9 больных с успехом применили повторные курсы ФДТ, 3 пациента с рецидивами были подвергнуты хирургическому лечению.

Выводы. Залогом успеха при ФДТ раннего рака желудка является детальный контроль с обязательной эндосонографией для определения полноты терапии. При наличии частичной резорбции курсы ФДТ необходимо повторять до полной резорбции опухоли.

Транспупиллярная фотодинамическая терапия в лечении внутриглазных новообразований

Панова И.Е.^{1,2}, Гюнтнер Е.И.^{1,2}

¹ГБУЗ «ЧОКОД», Челябинск, Россия

²ГБОУ ВПО «ЮУГМУ», Челябинск, Россия

Цель. Представить результаты лечения внутриглазных новообразований с помощью транспупиллярной фотодинамической терапии (ФДТ).

Материалы и методы. В Челябинском областном клиническом онкологическом диспансере методика ФДТ с фотосенсибилизаторами хлоринового ряда получила одобрение локального этического комитета. Пролечено 18 пациентов (9 женщин, 9

мужчин) в возрасте 47 ± 11 лет. Из них 6 пациентов с диагнозом меланома хориоидеи $T_{2a}N_0M_0$ II стадия, 2 пациента – меланома радужки $T_{1a}N_0M_0$ I стадия, 4 пациента – гемангиома хориоидеи, 2 пациента – ангиоматоз сетчатки, 2 пациента – комбинированная гамартома сетчатки, 2 пациента – возрастная макулярная дегенерация, предполагаемая полипидная хориоидопатия. Срок наблюдения варьировал от 3 мес. до 2 лет. Фотосенсибилизатор (фотодитазин или фотолон) вводили внутривенно. ФДТ проводили на аппарате «Алод-01» («Алком Медика», Санкт-Петербург), длина волны 660 нм, режим непрерывный, мощность 150–200 мВт, пятно 3–5 мм.

Результаты. У всех пациентов установлено уменьшение размеров опухоли по результатам ультразвукового исследования. При меланоме радужки размеры опухоли до лечения составили: $1,3 \times 3,6$ мм; через 3 мес. после лечения: $0,9 \times 3,0$ мм. При меланоме хориоидеи средние размеры опухоли до лечения: высота – $3,60 \pm 0,86$ мм, ширина основания – $9,23 \pm 0,79$ мм; после лечения: высота – $2,97 \pm 0,64$ мм, ширина основания – $8,27 \pm 0,63$ мм. Через 6 мес. у пациентов с гемангиомой хориоидеи установлено уменьшение размеров опухоли: высоты опухоли с $3,65 \pm 0,37$ мм до $1,97 \pm 0,17$ мм, ширины основания с $10,40 \pm 2,4$ мм до $7,50 \pm 1,20$ мм, так же имело место изменение скоростных показателей кровотока до полной аваскулярности. У пациентов с комбинированной гамартомой и ангиоматозом сетчатки через 6 мес. отмечено прилегание отслойки сетчатки, уменьшение зон транссудата и васкулярных пролифератов с формированием фиброза на его поверхности, зоны ретинальной атрофии. У пациентов с возрастной макулодистрофией имело место прилегание отслойки пигментного эпителия в зоне предполагаемых полиповидных разрастаний хориоидеи.

Выводы. Результаты транспупиллярной ФДТ в лечении внутриглазных новообразований определяют возможность применения данного метода при беспигментных и слабопигментированных опухолях с выраженной васкуляризацией.

Эндоскопическая многокурсовая и пролонгированная фотодинамическая терапия при раке желудка у инкурабельных больных

Погорелов Н.Н., Соколов В.В., Карпова Е.С., Пирогов С.С., Павлов П.В.

ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» МЗ РФ, Москва, Россия

Цель. Оценить эффективность эндоскопической многокурсовой и пролонгированной фотодинамической терапии (ФДТ) рака желудка у инкурабельных больных.

Материалы и методы. С 1987 по 2013 гг. в МНИОИ им. П.А. Герцена МЗ РФ накоплен клинический опыт применения многокурсовой и пролонгированной ФДТ при лечении 105 инкурабельных по соматическому статусу больных с местно-распространенным раком желудка стадии I–III (средний возраст 71 года). В качестве фотосенсибилизаторов были использованы препараты фотогем, фотосенс, радахлорин и фотолон. В 35% случаев ФДТ использовалась в режиме монотерапии, в 44% – в сочетании с электро-лазерной хирургией, в 21% – ФДТ рака желудка сочеталась с химиотерапией. При многокурсовой ФДТ (с повторным введением фотосенсибилизатора) количество курсов колебалось от 2 до 18 с интервалом 1, 3 и 6 мес. в зависимости от клинического эффекта и кинетики выведения фотосенсибилизатора. Для пролонгированной ФДТ (несколько сеансов ФДТ после однократного введения фотосенсибилизатора) использовался препарат фотосенс, обладающий замедленной кинетикой выведения. Количество сеансов пролонгированной ФДТ на один курс лечения колебалось от 2 до 7 и в среднем составило 3 сеанса.

Результаты. Полная регрессия опухоли получена у 16 (15,5%) из 105 больных, преимущественно при раке желудка I–II стадии. Максимальный срок клинической ремиссии составил 12 лет. Рецидив рака в сроки от 6 мес. до 2 лет возник у 7 (44%) из 16 больных с полной регрессией. Проведение повторных курсов ФДТ позволило у 4 больных этой группы вновь добиться клинической ремиссии заболевания. Средняя продолжительность жизни 39,7 недель. Тяжелых или приведших к смерти больных осложнений не было. При многократном введении фотосенсибилизаторов и повторных курсах ФДТ не зарегистрировано ни одного случая развития толерантности опухоли к ФДТ. При динамическом лабораторном контроле за состоянием иммунного статуса и системы перекисного окисления липидов в процессе многокурсовой ФДТ выявлены признаки иммуномодулирующего эффекта и кратковременной стимуляции (в течение первой недели после сеанса ФДТ) противоопухолевого иммунитета.

Фотодинамическая терапия в лечении поверхностного рака мочевого пузыря

Перетрухин А.А., Гюлов Х.Я. Карнаух П.А., Золотых М.А., Абрамов И.И., Кудряшов Г.Ю.

ГБУЗ «ЧОКОД», Челябинск, Россия

Введение. Лечение рака мочевого пузыря (РМП) – острая проблема онкоурологии, вызывающая споры, в том числе, о приоритетности органосохраняющих и органоносящих операций. Поверхностный РМП принято рассматривать как болезнь всей слизистой оболочки органа, а не как ее локальное поражение. Лечение должно быть органосохраняющим (комбинированным или комплексным) и направленным на радикальное удаление опухоли, профилактику рецидивов и предотвращение прогрессирования заболевания. Трансуретральная резекция (ТУР) мочевого пузыря является стандартной процедурой лечения поверхностного рака мочевого пузыря. Основными методами профилактики рецидивов при поверхностном РМП являются внутрипузырная химиотерапия и внутрипузырная иммунотерапия. В настоящее время фотодинамическая терапия (ФДТ) поверхностного РМП в клиниках мира используется как вторая линия терапии при неэффективности лечения различными внутрипузырными агентами, чаще всего БЦЖ-терапии.

Цель. Определить эффективность ФДТ при лечении поверхностного рака мочевого пузыря.

Материалы и методы. В отделении онкоурологии Челябинского областного клинического онкологического диспансера с декабря 2011 г. по настоящее время применяется методика ФДТ для сочетанного лечения больных с поверхностным РМП промежуточного и высокого риска рецидивирования. За этот период пролечено 140 больных (2011 г. – 12 больных, 2012 г. – 56 больных, 2013 г. – 72 больных).

Результаты. Оценка результатов лечения производится по общепринятым стандартам через 3, 6, 12, 18 и 24 мес. после лечения. С целью оценки побочных дизурических явлений используется шкала IPSS. В обязательную программу обследования входит общеклиническое исследование, ОАК, биохимические показатели крови, УЗИ мочевого пузыря, брюшной полости, рентген грудной клетки, цистоскопия.

Выводы. ФДТ имеет ряд преимуществ перед другими методами адьювантной терапии рака мочевого пузыря, которые заключаются в меньшем системном токсическом эффекте, возможности однократного применения, несложной технике выполнения.

Варианты эндоскопической хирургии и фотодинамической терапии при раннем раке пищевода и желудка: клинический опыт МНИОИ им. П.А. Герцена МЗ РФ

Соколов В.В., Карпова Е.С., Пирогов С.С., Павлов П.В., Погорелов Н.Н.

ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» МЗ РФ, Москва, Россия

Цель. Оценка отдаленных результатов применения различных вариантов эндоскопической хирургии и фотодинамической терапии (ФДТ) в лечении больных ранним раком пищевода (РПП) и ранним раком желудка (РРЖ).

Материалы и методы. В МНИОИ им. П.А. Герцена МЗ РФ за период с 1987 по 2013 гг. накоплен опыт эндоскопического лечения 85 больных РПП и 143 (164 опухоли) пациентов РРЖ, признанных неоперабельными вследствие тяжести сопутствующей патологии. У 44 (52%) больных РПП опухоль локализовалась в пределах слизистой оболочки (M1-3), в 41 (48%) случае была отмечена инвазия в подслизистый слой на различную глубину (SM1–SM3). В 52 (61,2%) из 85 наблюдений РПП имела место плоскоклеточная дифференцировка опухоли, аденогенный рак на фоне пищевода Барретта выявлен у 33 (38,8%) пациентов. Наибольшее количество опухолей имели размеры от 1 до 2 см (64 случая), несколько реже отмечался РПП размерами до 1 см (14 случаев) и более 2 см (7 случаев). В 87% наблюдений имел место плоский (0–II) макроскопический тип РПП, значительно реже (13%) диагностировались опухоли полиповидного (0–I) типа. Из 164 случаев РРЖ инвазия опухоли в пределах слизистой оболочки (M) была отмечена в 107 (65,2%) наблюдениях, распространение опухолевой инфильтрации на подслизистый слой (SM1–SM3) выявлено у 57 (34,8%) больных. В подавляющем большинстве (87%) случаев РРЖ опухоли были представлены аденокарциномой с высокой и умеренной степенью дифференцировки. Среди 164 больных РРЖ опухоль имела размеры до 1 см – в 27,4%, от 1 до 2 см – в 46,4%, от 2 до 3 см – в 13,4% и более 3 см – в 12,8% наблюдений соответственно. Также как и в случаях РПП, при РРЖ чаще (72%) диагностировался плоский (0–II) макроскопический тип опухоли, реже (28%) выявлялся полиповидный (0–I) тип. Больные с язвенным (III) типом РРЖ в группу эндоскопического лечения не включались.

Для лечения РПП у 12 пациентов применены различные методы эндоскопической резекции слизистой оболочки; у 35 больных – ФДТ с препаратами фотогем, фотосенс или радахлорин; 38 пациентам было выполнено комбинированное эндоскопическое лечение, включавшее эндоскопическую резекцию слизистой оболочки, в том числе – с диссекцией в подслизистом слое с последующей ФДТ. При РРЖ различные варианты эндоскопической резекции слизистой оболочки были применены у 38 больных, ФДТ в монорежиме – в 39 случаях и комбинированные методы внутрисветной эндоскопической хирургии в сочетании с ФДТ использованы у 87 пациентов.

Результаты. Полная клиническая ремиссия (ПКР) после выполненного эндоскопического лечения достигнута у подавляющего большинства (72,9%) больных РРП. Медиана выживаемости пациентов данной группы составила 4,6 года. При этом отмечена прямая зависимость эффективности лечебного воздействия от размера опухоли. Так при РРП размерами до 2 см полная регрессия опухоли выявлена в 75,8% наблюдений, в то время как при опухолях большего размера эндоскопическое лечение было признано радикальным в только 64% случаев. Рецидив опухоли в сроки наблюдения от 0,5 до 8 лет был отмечен только у 4 пациентов, и последующая повторная ФДТ позволила достичь ПКР у 3 из них. В группе больных с РРЖ ПКР после внутрисветового эндоскопического лечения была достигнута в 80% наблюдений. Медиана выживаемости больных данной группы составила 7,3 года. Как и в случаях РРП, у больных РРЖ отмечена прямая зависимость частоты полной регрессии после эндоскопического лечения от размера опухоли: при новообразованиях размерами до 2 см ПКР была достигнута в 81,7% случаев, в то же время при опухолях размерами более 2 см ПКР отмечена только в 62% наблюдений. У 11 больных РРЖ был выявлен рецидив опухоли после эндоскопического лечения. Проведение повторного курса ФДТ при рецидиве РРЖ позволило достичь ПКР у 3 из них. Остальным 8 пациентам была проведена многокурсовая ФДТ с паллиативной целью, медиана выживаемости больных данной группы составила 5,6 лет.

Выводы. Применение органосохраняющих эндоскопических методов лечения РРП и РРЖ позволяет добиться полного излечения больных, которым отказано в хирургическом лечении. Сочетание методов эндоскопической хирургии с ФДТ обеспечивает значительное повышение радикальности эндоскопического лечения таких больных.

Мультимодальный неинвазивный мониторинг ФДТ

Шахова Н.М.^{1,4}, Гамаюнов С.В.^{2,3,4},
Гребенкина Е.В.², Скребцова Р.Р.²,
Каров В.А.², Корчагина К.С.³, Майхир А.Е.³,
Стрельцова О.С.³, Турчин И.В.¹, Терехов В.М.²

¹ФГБУН «ИПФ» РАН, Н. Новгород, Россия

²Нижегородский областной онкологический диспансер, Н. Новгород, Россия

³Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород, Россия

⁴Нижегородский государственный универ-

ситет им. Н.И. Лобачевского, Н. Новгород, Россия

Цель. Показать целесообразность мультимодального неинвазивного подхода к мониторингу фотодинамической терапии (ФДТ) в клинической практике.

Материалы и методы. Работа выполнена на базе Нижегородского областного онкологического диспансера. В исследовании приняли участие 250 пациентов, которым проводилась ФДТ по поводу опухолей кожи, шейки матки и вульвы. В качестве методов мониторинга использованы флуоресцентная визуализация, спектроскопия, оптическая когерентная томография (ОКТ), лазерная доплеровская флюорометрия (ЛДФ). Параметры флуоресценции оценивались с помощью флуоресцентной визуализирующей системы (ООО «Аткус», Санкт-Петербург), спектроскопия выполнялась с использованием лазерной электронно-спектральной установки ЛЭСА (ЗАО «Биоспек», Россия), для ОКТ применена установка ОКТ-1300У (ИПФ РАН, ООО «БиоМедТех», Россия), для ЛДФ – лазерный анализатор капиллярного кровотока ЛАКК-2 (ООО «Лазма», Россия). Проведен сравнительный анализ данных, полученных с использованием перечисленных методов.

Результаты. При анализе полученных данных показано, что флуоресцентная диагностика и спектроскопия позволяют оценить накопление фотосенсибилизатора и степень его выгорания, что может быть использовано для прогноза непосредственных и отдаленных результатов лечения: в группе пациентов с хорошим накоплением фотосенсибилизатора зарегистрировано 4,1% рецидивов против 9,5% в группе со слабым и отсутствием накопления препарата ($p=0,044$). Отмечена тенденция к увеличению количества рецидивов при отсутствии выгорания фотосенсибилизатора – 10,4%, против 4,4% при полном и частичном выгорании препарата ($p=0,051$). При сочетании хорошего накопления и полного выгорания количество полных ответов опухоли составило 94% при 3% рецидивов (сроки наблюдения до 25 мес.). ОКТ по изменению структуры тканей позволяет в реальном времени оценить инициацию фотодинамической реакции, ее реализацию и завершение, что может быть использовано для раннего мониторинга эффективности выбранных режимов. Данные ЛДФ отражают изменения сосудистого компонента фотодинамического воздействия. Сравнительный анализ показал не конкурентность, а комплементарность исследованных методов.

Выводы. В качестве предварительных выводов можно говорить о целесообразности мультимодального подхода. Необходимо совершенствование технологий мониторинга и проведение дальнейших исследований по их применению для разработки алгоритма клинического использования и оптимизации параметров воздействия.

Фотодинамическая терапия новообразований кожи и слизистых оболочек с аппликационным применением фотосенсибилизаторов

Волгин В.Н.¹, Странадко Е.Ф.²,
Пономарев Г.В.³, Булгакова И.В.⁴

¹ФГКУ «ГВКД им. Н.Н. Бурденко», Москва, Россия

²ФГБУ «ГНЦ лазерной медицины ФМБА России», Москва, Россия

³ФГБУ «ИБХ им. В.Н. Ореховича» РАМН, Москва, Россия

⁴Клиника «Столица», Москва, Россия

Введение. Проблема лечения опухолевых и предраковых заболеваний кожи и слизистых остается актуальной в наше время, что обусловлено высоким уровнем заболеваемости, рецидивирующим характером течения опухолей и предраковых состояний, частой локализацией на открытых участках кожного покрова, особенно на лице, а также на половых органах, недостаточной эффективностью существующих методов терапии.

Цель. Разработка оптимальных режимов фотодинамической терапии (ФДТ) новообразований кожи и слизистых оболочек с применением аппликационных форм фотосенсибилизаторов (ФС) фотодитазина и элофита и сравнение их эффективности.

Материалы и методы. В Главном военном клиническом госпитале им. Н.Н. Бурденко с 2002 по 2014 гг. проведено лечение методом ФДТ с применением аппликационных ФС 216 больным, возраст которых колебался от 23 до 87 лет, составляя в среднем 69 лет. Мужчин было 187 (86,6%), женщин – 29 (13,4%). Из них с базальноклеточным раком кожи (БКРК) – 133, при этом с применением аппликационной формы фотодитазина – 112, элофита – 21. С эритроплазией Кейра было 22 пациента, из них 12 – с применением аппликационной формы фотодитазина, 10 – элофита. С лейкоплакией половых органов был 21 пациент, из них 13 – с применением аппликационной формы фотодитазина, 8 – элофита. С лейкоплакией губ и языка было 5 больных, из них 4 – с применением аппликационной формы фотодитазина, 1 – элофита. С эрозией шейки матки было 7 женщин, из них 5 – с применением аппликационной формы фотодитазина, 2 – элофита. С трофическими язвами было 28 пациентов, из них 17 – с применением аппликационной формы фотодитазина, 11 – элофита. Использовались лазерные установки «Аткус», «Латус», «Кристалл» (Россия). Выходная мощность лазеров составляла 1-3 Вт. Во время лечения плотность мощности излучения была от 0,1 до 0,4 Вт/см². Количество фотосенсиби-

лизаторов фотодитазина и элофита наносили из расчета 0,2 мл на 1 см² площади очага поражения кожи и слизистых с экспозицией 30–40 мин. Длительность облучения зависела от размеров очагов и составляла от 60 сек. до 15–20 мин. В случае возникновения локальной болезненности делался перерыв несколько минут, т.е. облучение проводили фракционно. Оценка эффективности ФДТ проводилась по следующим критериям: полная резорбция (ПР) опухоли – отсутствие признаков опухолевого роста; частичная резорбция (ЧР) – уменьшение размеров опухоли не менее чем на 50%.

Результаты. После ФДТ полная резорбция БКРК наступила у 115 (86,5%) больных, частичная – у 18 (13,5%). Оба результата принято оценивать как положительный терапевтический эффект. После применения фотодитазина полная резорбция опухолей наступила в 85,7% случаев, а после элофита – в 90,4%. Абсолютной резистентности опухолей к ФДТ не обнаружено. У 12 больных с ЧР проведены повторные сеансы ФДТ, у 6 – электрокоагуляция, после чего в процессе наблюдения отмечена ПР опухолей. При диспансерном наблюдении 115 больных БКРК с ПР опухолей в сроки от 3 мес. до 8 лет рецидивы опухолей выявлены у 15 больных (13%). При лечении пациентов с другими заболеваниями полное разрешение патологического процесса произошло в 74,7% случаев. После повторных сеансов ФДТ процесс полностью разрешился. При лечении использовали различные дозы световой энергии от 150 до 500 Дж/см². На поверхностные очаги оказалась достаточной доза 200–300 Дж/см², а на очаги, возвышающиеся над поверхностью кожи, – 300–500 Дж/см².

Выводы. Проведенный анализ позволяет сделать вывод, что ФДТ с аппликационным нанесением ФС существенно расширяет арсенал средств для лечения поверхностных опухолевых и предраковых состояний кожи и слизистых. Значимых различий в результатах лечения при применении аппликационных форм фотодитазина и элофита не получено ($p > 0,05$). Для более подробного изучения эффективности их применения необходимо большее число клинических наблюдений. Косметические результаты после лечения расценены как отличные и хорошие.

Эффективность флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии с фотосенсибилизатором фотодитазин у больных раком кожи

Капинус В.Н., Каплан М.А.

ФГБУ «МРНЦ» МЗ РФ, Обнинск, Россия

Цель. Оценка диагностической и лечебной эффективности фотодинамической терапии (ФДТ) с фотосенсибилизатором фотодитазин у больных базальноклеточным раком кожи (БКРК) в зависимости от клинико-морфологической структуры новообразований, дозы препарата, уровня накопления фотосенсибилизатора в опухолевой ткани.

Материалы и методы. Лечение было проведено 70 больным БКРК в возрасте от 30 до 88 лет. У 39 (55,7%) пациентов был впервые диагностирован рак кожи, у 31 (44,3%) пациентов имели место рецидивы заболевания. Для проведения ФДТ использовался фотодитазин в дозе 0,6–1,9 мг/кг. Флюоресцентную спектроскопию проводили на комплексе ЛЭСА-6 (ЗАО «БИОСПЕК», Россия). Сеанс локального облучения опухоли проводили через 2 ч после введения фотосенсибилизатора на лазерном аппарате «Латус 2» (662 нм) с плотностью мощности 200–400 мВт/см², световая энергия – 300–600 Дж/см².

Результаты. После введения фотодитазина в дозе менее 1,0 мг/кг индекс контрастности «опухоль (центр) / здоровая ткань» варьировал в пределах 1,3:1 – 9,5:1 и в среднем составил 2,8±0,3, а в дозе более 1,0 мг/кг – в среднем составил 2,9±0,4, варьируя от 1,4:1 до 5,0:1, но достоверных различий в этих группах не было получено ($z=0,97$, $p=0,33$). Сравнение индексов контрастности у больных с первичными и так называемыми рецидивными опухолями, также не выявило достоверного различия в уровне накопления препарата ($z=0,65$, $p=0,52$). Получено достоверное различие в уровне контрастности у пациентов в подгруппе с полным излечением и у пациентов, у которых возникли рецидивы заболевания ($z=2,23$, что при одностороннем U-критерии соответствует $p<0,025$), что позволяет сделать вывод о том, что при более низком уровне контрастности возникновение рецидивов вероятнее. В группе больных, у которых появились рецидивы заболевания на сроках наблюдения от 2 мес. до 3 лет, коррелятивная связь между стадией заболевания и эффектом лечения была недостоверной, но при построении двухфакторной модели, где факторами являлись стадия заболевания и доза фотосенсибилизатора, было установлено, что чем больше стадия распространения заболевания и меньше доза ФС, тем чаще и в более ранние сроки наступает рецидив заболевания.

Выводы. Использование фотосенсибилизатора фотодитазин в дозах 0,6–1,9 мг/кг позволяет получить диагностически значимую информацию для оценки распространенности опухолевого процесса, динамики фотосенсибилизатора в процессе фотохимических реакций. Применение фотодитазина в малых дозах (менее 1,0 мг/кг) чаще сопровождается развитием частичных регрессий и рецидивов заболевания, особенно у пациентов с распространенными формами заболевания.

Комбинированное эндоскопическое лечение опухолевых поражений центральных бронхов и трахеи с использованием эндотрахеобронхиальных хирургических вмешательств, сочетанной химиолучевой и фотодинамической терапии

Арсеньев А.И., Гагуа К.Э., Гельфонд М.Л., Барчук А.А., Барчук А.С., Канаев С.В., Шулепов А.В., Тарков С.А., Нефедов А.О., Костицын К.А., Белоглазова О.В.

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

Введение. Тяжесть состояния онкологических больных и низкое качество жизни нередко обусловлены опухолевым поражением дыхательных путей, когда встает вопрос о необходимости их реканализации для получения возможности дальнейшего проведения противоопухолевого лечения.

Цель. Оптимизация лечения опухолевых поражений центральных бронхов и/или трахеи.

Материалы и методы. Было произведено 295 эндотрахеобронхиальных операций у 215 больных в условиях ригидной (69,6%) и фибробронхоскопии (30,4%) с использованием лазерных (5,9%), электрохирургических (2,6%) и аргоноплазменных (91,5%) установок при местнораспространенных и метастатических опухолях центральных бронхов и/или трахеи.

Результаты. Полное восстановление проходимости дыхательных путей после операции, до первоначального диаметра просвета достигнуто у 27,5% больных, частичное до 2/3 первоначального диаметра – 36,0%, до 1/2 – у 28,1% и до 1/3 – у 8,5% больных с устранением явлений дыхательной недостаточности, либо переводом их в компенсированную форму. Нелетальные осложнения отмечены у 8,5% при III–IV степенях стеноза. Внутривидеальная лучевая терапия (ЛТ) проводилась с источником иридия-192 (5–10 Кюри) до суммарной очаговой дозы 14–28 Гр, в режиме 1 раз в неделю по 7 Гр. Дистанционная ЛТ выполнялась в режиме обычного фракционирования до СОД 50–60 Гр. У пациентов без лечения медиана выживаемости (МВ) не превышала 3 мес., после только ЭТБО – 6 мес., а после ХЛТ достигала 14 мес. ($p<0,001$). У 37,3% больных дополнительно проведена фотодинамическая терапия, что повысило МВ до 17 мес. У 13,7% затем выполнено радикальное хирургическое вмешательство (МВ – 23 мес.). У 3,3% пациентов при неустранимой угрозе критического рестеноза производилось стентирование просвета воздухоносных путей.

Выводы. Предлагаемое комплексное лечение отличается эффективностью, безопасностью, экономической приемлемостью, что позволяет добиться увеличения продолжительности жизни пациентов и улучшить её качество.

Определение сигнальных лимфатических узлов при помощи системы инфракрасной визуализации при немелкоклеточном раке легкого

Акопов А.Л., Папаян Г.В., Чистяков И.В., Карлсон А. Петрищев Н.Н.

ГБОУ ВПО «Первый СПбГМУ им. И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

Цель. Изучить эффективность интраоперационной визуализации сигнальных лимфатических узлов.

Материалы и методы. Для оценки точности интраоперационной визуализации сигнальных лимфатических узлов применен раствор индоцианина зеленого (ИЦЗ) и система инфракрасной флуоресцентной визуализации изображения у больных клинической NO степенью лимфогенного метастазирования немелкоклеточного рака легких (НМКРЛ). В исследование были включены 10 больных НМКРЛ, которым были произведены оперативные вмешательства с сентября 2013 г. по май 2014 г. ИЦЗ в количестве 2 мл и концентрации 0,1 мг/мл вводился субплеврально над опухолью в 3–4 точках. В реальном времени оценивалась ИЦЗ-флуоресценция путем облучения поверхности легкого, корня легкого и средостения инфракрасным излучением длиной волны 808 нм. Флуоресцирующие лимфоузлы удалялись и микроскопически исследовались на наличие метастазов. Производилась полная прикорневая и медиастинальная ипсилатеральная лимфодиссекция.

Результаты. 16 сигнальных лимфатических узлов выделены у 10 пациентов: 11 узлов в корне легкого, 5 узлов – в средостении. В 5 узлах (у 3 больных) установлено наличие метастазов рака легкого при гистологическом исследовании. Ни в одном наблюдении при отсутствии поражения сигнальных (флуоресцирующих) прикорневых лимфатических узлов метастазы в других узлах не обнаружены. Побочные эффекты введения ИЦЗ не отмечены.

Выводы. ИЦЗ-флуоресценция является эффективной для выявления сигнальных лимфатических узлов. Биопсия и гистологическое исследование таких узлов может быть полезным для предупреждения напрасной лимфодиссекции у больных клинической NO степенью

поражения регионарных лимфатических узлов при НМКРЛ.

Неoadьювантная и интраоперационная фотодинамическая терапия при местнораспространенном немелкоклеточном раке легкого

Акопов А.Л., Русанов А.А., Чистяков И.В., Казаков Н.В., Герасин А.В., Карлсон А., Папаян Г.В.

ГБОУ ВПО «Первый СПбГМУ им. И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

Ведение. В работе представлены результаты проспективного рандомизированного исследования эффективности неoadьювантной фотодинамической терапии (ФДТ) и химиотерапии с последующей резекцией легкого и интраоперационной ФДТ краев резекции при местнораспространенном немелкоклеточном раке легких (НМКРЛ).

Материалы и методы. В исследование включались больные IIВ-IIIВ стадиями центрального НМКРЛ, которые были рандомизированы в две группы. В группе «ФДТ+» больным проводилась неoadьювантная эндобронхиальная ФДТ и химиотерапия (3 курса) с последующей операцией, удалением опухоли с интраоперационной ФДТ краев резекции. В группе «ФДТ-» пациентам проводилась только неoadьювантная химиотерапия (3 курса) с последующей операцией. Для проведения ФДТ использовали препарат радахлорин. Облучение проводили светом длиной волны 662 нм (лазер «Лахта-Милон»). После макроскопически полного удаления опухоли и регионарной лимфодиссекции облучались края резекции (культя бронха, культя сосудов, зоны регионарного лимфогенного метастазирования).

Результаты. В общей сложности 60 больных были включены в исследование: 30 больных в группу «ФДТ+» и 30 больных в группу «ФДТ-». Группы больных были сопоставимы по полу, возрасту, стадии рака легкого и гистологическому варианту НМКРЛ. Серьезных осложнений ФДТ не зафиксировано. После неoadьювантного лечения ремиссии диагностированы у 26 больных (87%) в группе «ФДТ+» и у 22 больных (75%) в группе «ФДТ-» ($p=0,115$). Этим пациентам было выполнено хирургическое вмешательство. У 3 больных в группе «ФДТ-» операции носили эксплоративный характер. У 32 больных (у 88% оперированных больных в группе «ФДТ+» и у 47% больных в группе «ФДТ-» ($p=0,003$)) оперативные вмеша-

тельства носили радикальный характер. При средней продолжительности наблюдения в отдаленные сроки 44 мес. медиана выживаемости больных группы «ФДТ-» составила 34 мес. и не достигнута в группе больных «ФДТ+».

Выводы. Предоперационная эндобронхиальная и интраоперационная ФДТ краев резекции может рассматриваться в качестве альтернативного компонента комбинированного лечения центрального местнораспространенного НМКРЛ.

Отдаленные результаты фотодинамической терапии недиссеминированной меланомы кожи

Попов П.Б.

Специализированная клиника лазерной и фотодинамической терапии, Краснодар, Россия

Цель. Повышение эффективности лечения недиссеминированной меланомы кожи различной локализации путем применения фотодинамической терапии (ФДТ) в качестве монотерапии.

Материалы и методы. ФДТ по оригинальной методике была применена у 327 больных с морфологически верифицированной меланомой кожи T1–T4 без клинически определяемых метастазов. Отдаленные результаты прослежены у 307 пациентов. Максимальные сроки наблюдения составили 10 лет, средние 5–6 лет.

Результаты. Полной резорбции первичной опухоли удалось добиться у всех пациентов. Заживление дефекта происходило под струпом с образованием мягкого рубца, даже на месте очень протяженных опухолей. Ни в одном случае не отмечено локального рецидива в области рубца, даже у пациентов с мокнущими узлами 30–40 мм диаметром и плоских опухолях 15–18 см в наибольшем измерении. Показатели общей выживаемости при этом были достоверно выше аналогичных показателей после комбинированного и комплексного лечения. Пятилетняя выживаемость при толщине опухоли до 4 мм – 91%, свыше 4 мм – 57%. Десятилетняя выживаемость при толщине опухоли до 2 мм в группе наблюдения составила 91,6%, от 2 до 4 мм – 66,3%, более 4 мм – 49,5%.

Выводы. ФДТ при первичной недиссеминированной меланоме кожи является высокоэффективным методом лечения, предупреждающим развитие локальных рецидивов заболевания, даже у пациентов с неблагоприятными морфоло-

гическими характеристиками первичной опухоли, что улучшает отдаленные результаты лечения. Более высокая эффективность ФДТ в сравнении с хирургическим лечением, по-видимому, связана с иммунным ответом на антигены в опухолевом лизате, местным и системным влиянием на микроокружение, необходимое для осуществления мезенхимально-эпителиального перехода циркулирующих клеток опухоли. В отличие от широкого иссечения ФДТ не требует сложных методик пластического закрытия дефектов, позволяет отказаться от ампутаций при акральной локализации меланом. Применение ФДТ при первичной меланоме кожи позволяет проводить лечение в амбулаторном режиме, что положительно сказывается на качестве жизни пациентов и значительно снижает затраты на лечение и реабилитацию.

Видеофлуоресцентная навигация при артроскопической фотодинамической терапии артрозов крупных суставов человека

Иванников С.В.¹, Жарова Т.А.¹,
Лощенов М.В.², Бородкин А.В.²,
Макаров В.И.², Линьков К.Г.², Тоненков А.М.¹

¹ГОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Росздрава, Москва, Россия

²ФГБУН «ИОФ им. А.М. Прохорова» РАН, Москва, Россия

Введение. Фотодинамическая терапия (ФДТ) в артроскопии является новым направлением в лечении артрозов и других воспалительных процессов в крупных суставах человека. Уникальность действия ФДТ обусловлена индукцией повреждений биологических структур под действием природных регуляторов клеточной пролиферации, метаболизма и апоптоза. При воспалительных процессах в крупных суставах человека ФДТ позволяет добиться повышения местного и общего кровотока, способствует снятию отека, воспалительного и болевого синдрома, разработке движений в суставах. Для повышения эффективности ФДТ существует необходимость проводить мониторинг накопления фотосенсибилизатора (ФС) и контроль дозы лазерного облучения. Для этого используют флуоресцентные методы диагностики. Нами была разработана флуоресцентная эндоскопическая система, которая позволяет определять границы воспалительных процессов тканей, в которых накопились молекулы ФС. Уникальность

разработки по сравнению с аналогичными системами в мире заключается в том, что нет потребности в переключении между навигационным и диагностическим режимами. Также удалось увеличить глубину зондирования во время флуоресцентной диагностики, благодаря, использованию красного диапазона длин волн. Используя длину волн 635 нм, появилась возможность проводить диагностику сквозь тонкие слои крови, которые могут образовываться после небольшого хирургического вмешательства.

Материалы и методы. В работе использовался препарат фотодитазин (N-диметилглюкаминная соль хлорина e_6). Препарат вводился внутривенно из расчета 0,05 мг/кг веса пациента. Всем больным проводили флуоресцентную спектроскопию и видеофлуоресцентную диагностику до, во время и после хирургического вмешательства. Во всех случаях определяли индекс флуоресценции препарата и визуализировали границы воспалительных процессов. В основу исследования положены результаты обследования и лечения 8 пациентов с деформирующим артрозом, синовитом и повреждениями менисков коленного сустава и 3 пациентов с деформирующим артрозом, субакромиальным бурситом и импиджмент-синдромом плечевого сустава. Перед анализом спектральных данных все полученные спектры были предварительно отнормированы на лазерный пик. Спектроскопия верхнего заворота коленного сустава показала, что больше всего препарата накопилось в медиальном и нижнем отделе по сравнению с хрящом, который в дальнейшем брали за норму из-за практически полного отсутствия накопления препарата.

Результаты. Показано, что анализ видеофлуоресцентных и спектрально-флуоресцентных характеристик тканей коленных и плечевых суставов позволяет разработать диагностические критерии контроля над дозами лазерного излучения, по достижению эффекта фотобличинга. Анализ клинических результатов показал, что оптимальной дозой лазерного излучения при которой достигается фотобличинг при ФДТ с фотодитазинном является доза 50–100 Дж/см².

Выводы. Показано, что видеофлуоресцентная навигация повышает эффективность артроскопической фотодинамической терапии артрозов крупных суставов.

Фотодинамическая терапия рака кожи с применением фотосенсибилизатора радахлорин

Маликов А.А., Шакуль В.В., Тихонов С.Н., Тиунова О.П., Пастушенко Д.А., Юдин А.Л.

ГБУЗ КО «ОКОД», Кемерово, Россия

Введение. Одним из новейших подходов к лечению рака кожи является фотодинамическая терапия (ФДТ).

Цель. Оценка эффективности ФДТ с фотосенсибилизатором радахлорин у больных с первичным и рецидивирующим раком кожи.

Материалы и методы. В 2008–2012 гг. ФДТ по поводу рака кожи проведена 110 пациентам, из них женщин – 68 (61,8%), мужчин – 42 (38,2%). Возраст больных составлял от 45 до 88 лет. В 53 случаях (48,2%) наблюдалась первично-множественная локализация очагов (от 3 до 20). «Неудобная локализация опухоли» (ушная раковина, слуховой проход, крылья носа, веки) отмечена у 30 больных (27,2%). По поводу рецидива заболевания ФДТ получили 27 (24,5%) человек. Базальноклеточный рак диагностирован у 101 (91,8%) больного, плоскоклеточный – у 9 (8,2%). У пациентов с впервые установленным диагнозом распространенность процесса была следующей: T1 у 38 (45,8%), T2 у 28 (33,8%), T3 у 17 (20,4%) человек. Радахлорин в виде 0,35%-го раствора вводили внутривенно капельно из расчета 0,6–1,2 мг/кг массы тела больного. Через 3 ч после введения пациентов обследовали на установке визуализации накопления фотосенсибилизатора «СВФС-1». Облучение светом длиной волны 662 нм после определения границ поля проводили на полупроводниковом лазере «Кристалл». Мощность излучения на выходе световода составляла 400–500 мВт. К опухоли подводили световую энергию в дозе 300 Дж/см², реже 200 Дж/см² с одного или нескольких полей.

Результаты. Через несколько часов после облучения отмечалась выраженная местная сосудистая реакция (болезненность, отек тканей, стаз, микротромбоз). На 2–4-е сутки болевой синдром, отек тканей уменьшались. На 4–5-й день происходило формирование плотного сухого струпа, который через 4–8 недель (в зависимости от площади очага) самостоятельно отторгался. Положительный эффект после отторжения струпа наблюдался в 100% случаев, при этом полная резорбция опухоли отмечена у 92 (83,6%), частичная – у 18 (16,4%) человек. Частичный эффект констатирован у пациентов с распространенным процессом. Отдаленные результаты в сроки от 1 до 4 лет прослежены у 86 человек. Рецидив заболевания отмечен в 10,4% случаев (9 из 86 пациентов).

Выводы. Таким образом, наши наблюдения позволяют говорить о ФДТ с фотосенсибилизатором радахлорин как о безопасном и эффективном методе лечения рака кожи.

Интраоперационная ФДТ повышает эффективность хирургического лечения рака молочной железы стадии $T_1N_{0-3}M_0$ и $T_2N_{0-2}M_0$

Буренкова Н.Н.², Никонов С.Д.^{1,4}, Сидоров С.В.²,
Огиренко А.П.¹, Таловский Я.Р.²,
Терещенко А.В.², Залевская О.И.³

¹АНО МНК «Сибирский центр лазерной медицины», Новосибирск, Россия

²ГКБ №1, Новосибирск, Россия

³ООО «Рада-Фарма», Москва, Россия

⁴Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия

Введение. Комплексное лечение рака молочной железы (РМЖ) с этапом радикальной резекции (РР) не снимает риск местных рецидивов, отдаленного метастазирования и последующей гибели 6–9% женщин даже при изначальном отсутствии метастазов в регионарных лимфоузлах.

Цель. Повышение эффективности РР и мастэктомий при инфильтративно-протоковой форме РМЖ в стадиях $T_1N_{0-3}M_0$ и $T_2N_{0-2}M_0$ посредством интраоперационной фотодинамической терапии (ФДТ).

Материалы и методы. Проанализированы результаты лечения 65 пациентов, радикально оперированных по поводу инфильтративно-протоковой и дольковой формы РМЖ в стадиях $T_1N_{0-3}M_0$ и $T_2N_{0-2}M_0$. Из них 25 пациентам выполнена интраоперационная ФДТ с радахлорином (λ 662 нм) операционного поля и путей лимфооттока в полипозиционном режиме.

Результаты. В течение полутора-двух лет после адьювантной интраоперационной ФДТ у всех 25 пациентов зарегистрировано полное клиническое благополучие. В 11 случаях преодолен 5-летний безрецидивный безметастатический период, а клиническое благополучие отмечено через 7, 9, 11,5 и 13 лет ($n=6$). Среди преодолевших 10-тилетний срок благополучия ($n=4$) в двух наблюдениях возникли отдаленные метастазы; через 12 лет умерла единственная больная ($T_1N_0M_0$). В группе сравнения ($n=40$) оперированы в стадии T_1 8 пациенток, а в стадии T_2 – 32 пациентки в объеме радикальных резекций ($n=24$) и мастэктомий по Маддэну ($n=8$). В этой группе в ближайшие полтора года после операции при T_1 -стадии отдаленные метастазы зарегистрированы в 2 из 8 случаев (25%), а при T_2 – в 8 из 32 случаев (25%).

Выводы. Хирургическое лечение РМЖ в стадиях $T_1N_{0-3}M_0$ и $T_2N_{0-2}M_0$ сопровождается 25%-ым риском отдаленного метастазирования. Интраоперационная ФДТ с радахлорином обеспечивает

профилактику рецидивов и отдаленного метастазирования при РМЖ.

Приоритет фотодинамической терапии фоновых и предраковых заболеваний шейки матки с локальной фотосенсибилизацией радагелем в сравнении с методом диатермоэлектроэксцизии

Козырева Е.А.¹, Никонов С.Д.^{2,4},
Пасман Н.М.^{1,4}, Швайко В.Г.¹, Жукова Н.Ю.¹,
Залевская О.И.³

¹ООО Клиника Пасман, Новосибирск, Россия

²АНО МНК «Сибирский центр лазерной медицины», Новосибирск, Россия

³ООО «Рада-Фарма», Москва, Россия

⁴Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия

Цель. Сравнительная оценка клинической эффективности фотодинамической терапии (ФДТ) фоновых и предраковых заболеваний шейки матки (ШМ) при аппликационной фотосенсибилизации препаратом радагель и метода диатермоэлектроэксцизии (ДЭЭ).

Материалы и методы. Обследованы 43 женщины в возрасте 20–39 лет с заболеваниями ШМ посредством кольпоскопии с пробой Шиллера, цитологического и патоморфологического исследования цервикальных мазков и соскобов из цервикального канала, биоптатов ШМ, ПЦР-диагностики вирусов папилломы человека (ВПЧ) 16 и 18 типов. В 1-ой группе ($n=25$) проведена ФДТ ШМ, во 2-ой группе ($n=18$) выполнена ДЭЭ на фоне хронического цервицита 56% vs 55,5% и койлоцитоза 16% vs 27,8% по поводу псевдоэрозии 15% vs 16,7%, полипа цервикального канала 8% vs 5,6%, CIN I 52% vs 55,5%, CIN II 16% vs 39%, лейкоплакии 8% vs 11,1%. Исходная инфицированность ВПЧ составляла 60% vs 41%. Радагель апплицировали на ШМ и инстиллировали в цервикальный канал с экспозицией 60 мин., затем проводили ФДТ ШМ (λ 662 нм) в световой дозе 2–2,5 Дж/мм² через кварцполимерный световод контактным полипозиционным способом. Анестезия при ФДТ не требовалась.

Результаты. Через 4 недели регистрировали нормализацию при кольпоскопии в 17 vs 12 случаях, цитологически в 85% vs 70% при неполной эпителизации ШМ в 32% vs 33,3%. Полная эпителизация состоялась в 96% vs 77,7% на 6-й неделе.

ФДТ ШМ избавила от инфицированности высокоонкогенными типами ВПЧ в 73,3% случаев.

Выводы. ФДТ с локальной фотосенсибилизацией ШМ препаратом радагель – высокоэффективный амбулаторный безболезненный органосохраняющий метод лечения предраковой вирусассоциированной патологии, предотвращающий рубцовую деформацию ШМ и стеноз цервикального канала, что особенно ценно для сохранения репродуктивной функции у нерожавших женщин. Данный метод ФДТ можно рассматривать в качестве меры первичной профилактики рака шейки матки у вирусопозитивных женщин.

Первый опыт применения фотодинамической терапии в эндоскопическом отделении ФГБУЗ «СОМЦ» ФМБА

Роголева Е.П., Гаек И.С., Зарубенков О.А., Шорохов Р.В., Никонов С.Д.

ФГБУЗ «СОМЦ» ФМБА, Новосибирск, Россия

Введение. Эндоскопическая фотодинамическая терапия (ФДТ) внедрена в работу отделения в 2012 г. для лечения некоторых предраковых и злокачественных заболеваний полых органов (пищевода, желудка, трахеи и бронхов, толстого кишечника, мочевого пузыря).

Материалы и методы. Системную фотосенсибилизацию осуществляли радахлорином в дозе 0,7–1,0 мг/кг за 3 ч до ФДТ. Локальную доставку световой энергии обеспечивали полупроводниковым лазером «Лахта-Милон» через кварцполимерные световоды с цилиндрическими и сферическими диффузорами или микролинзой на торце. Дистальный фрагмент световода устанавливали над опухолью через манипуляционные каналы фиброэндоскопов фирмы Olutrus с видеоприставкой и выполняли полипозиционную ФДТ. Генерировали мощность света 0,3 Вт с дозой светопоглощения опухолью 200–300 Дж/см² на длине волны 662 нм. В эндоскопическом отделении Центра за 15 мес. получили ФДТ 23 пациента в возрасте от 28 до 76 лет по поводу следующих заболеваний: пищевод Барретта (n=7), рак пищевода (n=4), рак желудка (n=7), рак легкого (n=4), семейный полипоз (n=1). В четырех случаях ФДТ выполнена многократно: от 2 до 4 раз. Выбор в пользу ФДТ был обусловлен противопоказаниями к резекционной хирургии ввиду неоперабельности опухоли, сопутствующих заболеваний в пожилом и старческом возрасте и выбором пациента.

Результаты. У пациентов с ранним раком пищевода (аденокарцинома) наступила полная регрессия опухоли, а у больного 76 лет с прогрессирующим раком пищевода отмечено ослабление инфильтрации стенки, редукция опухолевых масс в 5 раз при полном восстановлении проходимости. В случае разрастания опухоли выше пищевода стента 2 сеанса ФДТ восстановили проходимость пищевода. При аденокарциноме тела желудка (n=3) после 1–2 сеансов ФДТ снизилась инфильтрация стенок желудка и на 30% редуцировалась опухоль, достигнут гемостаз. При центральном раке легкого и рецидивах в культе резецированного бронха эффекты ФДТ разрешили ателектаз доли (n=1), ослабили обструкцию трахеи (n=1), подавили изнурительный кашель и прекратили кровохарканья (n=1). Случаи с пищеводом Барретта находятся в ожидании оценки отдаленных результатов.

Выводы. Таким образом, эндоскопическая ФДТ является безопасным и эффективным методом паллиативного лечения, не имеющим осложнений.

Отдаленные результаты применения фотодинамической терапии, основанной на локорегиональном введении фотосенса, для лечения опухолей головного мозга

Пендюрин И.В., Ступак В.В., Никонов С.Д., Огиренко А.П.

ФГБУ «Новосибирский НИИТО им Я.Л. Цивьяна» МЗ РФ, Новосибирск, Россия

Цель. Оценить отдаленные результаты послеоперационной лазерной фотодинамической терапии (ЛФДТ) у больных с удаленными внутримозговыми злокачественными опухолями.

Материалы и методы. В клинике Новосибирского НИИТО в комплексном лечении больных с внутримозговыми опухолями головного мозга (астроцитомы 1–3 степени анаплазии) в рамках клинической апробации метода в 1999–2000 гг. применялась ЛФДТ. В исследуемую группу вошли 10 пациентов в возрасте от 6 до 36 лет, средний возраст равнялся 20±1 годам. Женщин и мужчин было 5 и 5 человек. После удаления опухоли, на 8–12-е сутки, к моменту санации ликворных путей, проводилась ЛФДТ. Доставка фотосенсибилизатора фотосенса к ложу удаленной опухоли осуществлялась локорегионально посредством введения в ликвор

при люмбальной пункции, либо путем чрезкожной пункции послеоперационной мозговой кисты в зоне удаленной опухоли. Длина волны лазерного излучения составляла 675 нм, мощность 0,2–0,5 Вт. Доставка лазерного излучения в опухолевую кисту проводилась световодом через прокол кожи в зоне трепанационного отверстия под КТ-навигацией. Длительность сеанса составляла 20–30 мин. в зависимости от объема мозговой кисты. На фоне проведения ЛФДТ и в последующем оценивалась общемозговая симптоматика, степень выраженности гипертензионного синдрома, регистрировались также проявления фотодинамического эффекта в виде острофазного иммунного ответа.

Результаты. При анализе выживаемости и уровня качества жизни пациентов в динамике показано достоверное увеличение индекса качества жизни (ИКЖ) с 86,6 в послеоперационном периоде до 95,5–100 через 8 и 50 мес. после комплексного лечения. В отдаленном периоде на сроках наблюдения 10 и 13 лет в половине случаев (n=5) удалось оценить ИКЖ, который составил 90–100 баллов. Данные МР-томографии и клинические данные свидетельствуют об отсутствии продолженного роста опухоли в 50% случаев. В исследованной группе умерли 2 пациента, но летальность оказалась не связанной с предшествующим леченным онкозаболеванием. Так, в одном случае у ребенка через 12 мес. после ФДТ при отсутствии опухолевого роста развился некупированный генерализованный эпилептический приступ. Во втором случае через 2 года после ФДТ смерть возникла от конкурентного онкозаболевания при благополучии со стороны области удаленной опухоли головного мозга. Контакт с оставшимися тремя оперированными больными утрачен.

Сочетанная фотодинамическая терапия и лазерная гипертермия в лечении узловых форм подкожно расположенных опухолей

Филоненко Е.В.¹, Лощенов В.Б.²

¹ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» МЗ РФ, Москва, Россия

²ФГБУН «ИОФ им. А.М. Прохорова» РАН, Москва, Россия

Введение. В настоящее время для внутритканевых методов облучения в режиме гипертермии и/или фотодинамической терапии (ФДТ) в качестве

систем доставки лазерного излучения разработан новый класс контактных облучателей на основе кварцевых волокон, помещенных в сапфировые иглы для внутритканевого введения или в специальные приборы – кулеры для контактного облучения. Сапфировые иглы обладают высокой теплопроводностью, стойкостью к термоудару, твердостью, прочностью, а также химической инертностью к крови и тканям человека в сочетании с высоким пропусканием в широком диапазоне длин волн излучения. Кулер является устройством, позволяющим при контактном облучении проводить сеанс лечения с одновременным охлаждением кожных покровов, что способствует уменьшению болевых ощущений в зоне лечения, а также распределению тепла при гипертермии в глубокорасположенные отделы опухоли.

Цель. Повышение эффективности лечения больных с узловыми формами подкожно расположенных опухолей путем применения новых устройств доставки лазерного излучения при проведении сочетанной фотодинамической терапии и лазерной гипертермии.

Материалы и методы. МНИОИ им. П.А. Герцена располагает опытом использования новых устройств доставки лазерного излучения у 39 больных для лечения 62 опухолевых узлов (31 очага рака кожи и 31 очага внутрикожных метастазов рака молочной железы). Возраст больных колебался от 40 до 90 лет, средний возраст составил 65±3 года. Для сочетанной ФДТ и лазерной гипертермии использовали фотосенсибилизатор фотосенс (ФГУП «ГНЦ «НИОПИК», Россия). В качестве источника оптического излучения применяли лазерные аппараты «ЛФТ-БИОСПЕК» (ЗАО «БИОСПЕК», Россия) с длиной волны 675 нм для проведения ФДТ и 808 нм для проведения лазерной гипертермии. Лечебному воздействию подвергались опухолевые узлы различной локализации, размерами от 0,5 до 6,0 см в диаметре. У 28 больных был диагностирован базальноклеточный рак кожи, у 2 – плоскоклеточный рак кожи, у 1 – метатипический рак кожи, у 8 – внутрикожные метастазы рака молочной железы. У 27 больных выполнены сеансы ФДТ и лазерной гипертермии с использованием кулера, у других 12 – с использованием сапфировых игл.

Результаты. В результате лечения получена полная регрессия 45 опухолевых очагов, частичная регрессия – 9, ограниченная регрессия – 8. При этом при лечении рака кожи получена полная регрессия всех 31 опухолевых очага.

Выводы. Накопленный опыт демонстрирует высокую надежность новых устройств доставки лазерного излучения, простоту их применения, возможность успешно выполнять лечение в наиболее сложной для проведения ФДТ группе пациентов – с узловыми, глубоко расположенными злокачественными опухолями.

Опыт применения флуоресцентной диагностики в мониторинге за проведением самостоятельной гормонотерапии у пациенток с предраком и раком эндометрия

Филоненко Е.В., Чулкова О.В., Новикова Е.Г., Серова Л.Г.

ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» МЗ РФ, Москва, Россия

Введение. В России, как и в большинстве стран мира, отмечается отчетливая тенденция к увеличению роста заболеваемости раком тела матки. На сегодняшний день рак эндометрия (РЭ) занимает первое место среди злокачественных опухолей женских половых органов и составляет 24,2%. Представление о РЭ как о болезни женщин пожилого возраста постепенно меняется. Доля заболевших в пременопаузальном и репродуктивном возрасте составляет 40%, в связи с чем наиболее перспективным направлением является диагностика ранних форм рака и проведение органосохраняющих видов лечения.

Материалы и методы. В МНИОИ им П.А. Герцена выполнена диагностическая флуоресцентная гистероскопия у 53 пациенток с диагнозом атипическая гиперплазия эндометрия (у 17 больных) и начальный рак тела матки (у 36 больных) в качестве мониторинга проведения самостоятельной гормонотерапии. Средний возраст пациенток составил 38 ± 2 года. С целью сохранения репродуктивной функции, учитывая молодой возраст и данные морфологического заключения (предрак и начальный РЭ), пациенткам была проведена самостоятельная гормональная терапия, включающая два этапа лечения: онкологический и восстановительный. Всем пациенткам перед исследованием в полость матки вводили 10 мл 3%-го раствора аласенса (5-аминолевуленовая кислота, ФГУП «ГНЦ «НИОПИК», Россия), приготовленного непосредственно перед введением. Время экспозиции составляло 1,5–2 ч – оптимальный временной интервал для достижения максимальной флуоресцентной контрастности, в течение которого пациентка находилась в горизонтальном положении. Диагностическую цервикогистероскопию с флуоресцентным исследованием и последующей биопсией эндометрия с отдельным диагностическим выскабливанием выполняли в малой операционной под внутривенным обезболиванием по общепринятой методике. Для морфологической верификации диагноза у пациенток выполняли прицельную биопсию из следующих зон: 1) из участков подозрительных на опухолевое пора-

жение в белом свете; 2) из неизменных участков эндометрия при осмотре в белом свете; 3) из флуоресцирующих участков эндометрия при проведении флуоресцентной диагностики (ФД); 4) из нефлуоресцирующих участков эндометрия в режиме флуоресценции.

Результаты. Аллергических реакций и местно-раздражающего действия на введение препарата не отмечено. У 53 больных, проходящих лечение по поводу атипической гиперплазии (дисплазия III ст.) и рака эндометрия, была оценена эффективность проведения ФД на различных этапах самостоятельной гормонотерапии. Проведение ФД после онкологического, восстановительного, а также через один год после лечения показало высокую эффективность данного метода. Чувствительность, специфичность и диагностическая точность после онкологического этапа лечения составили 100%, после восстановительного этапа – 100%, 90% и 90%, соответственно, и через один год после окончания лечения – 100%, 83% и 86%, соответственно. Следует отметить, что только на основании проведения флуоресцентной гистероскопии у 5 (9,4%) пациенток раком эндометрия после окончания восстановительного этапа лечения отмечалась неизлеченность процесса: у 2 женщин выявлены очаги рака эндометрия, что потребовало изменения дальнейшей тактики лечения и у 3 пациенток – дисплазия I-II ст. и им было продолжено проведение самостоятельной гормонотерапии. Через один год после проведения лечения у 2 (3,8%) женщин с клиническим диагнозом дисплазия III ст. выявлены очаги дисплазии I-II степени и им было рекомендовано гормональное лечение прогестагенами во вторую фазу менструального цикла. У 2 (3,8%) пациенток, получавших лечение по поводу рака эндометрия, диагностирован рецидив заболевания, что потребовало изменения лечебной тактики.

Выводы. Таким образом, с учетом полученных результатов флуоресцентной гистероскопии у пациенток на различных этапах самостоятельной гормонотерапии выполнение флуоресцентной диагностики на этапе тест-дозы препарата провера целесообразно вследствие низкой специфичности метода из-за большого числа ложноположительных результатов, связанных с наличием децидуоподобной реакции эндометрия в данный период. Проведение ФД на остальных этапах лечения (онкологического, восстановительного, а также через один год после окончания лечения) показало высокую эффективность метода и позволило выявить у ряда больных неизлеченность онкологического процесса, что повлекло за собой изменение лечебной тактики в отношении указанных больных. Следовательно, проведение флуоресцентной диагностики с прицельной биопсией эндометрия является методом выбора в мониторинге за проведением самостоятельной гормонотерапии.

Флюоресцентная гистероскопия в ранней диагностике патологии эндометрия

Филоненко Е.В., Чулкова О.В.,
Новикова Е.Г., Серова Л.Г.

ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» МЗ РФ,
Москва, Россия

Введение. Актуальность вопросов ранней диагностики рака эндометрия (РЭ) определяется возрастанием частоты этого заболевания. В России заболеваемость РЭ составляет 24,18 на 100000 женского населения и занимает второе место среди онкологической патологии, уступая лишь раку молочной железы. В настоящее время одним из прогрессивных методов ранней диагностики патологии эндометрия является флюоресцентная диагностика (ФД), основанная на избирательности накопления фотосенсибилизатора в опухоли и возможности его обнаружения по флюоресценции при освещении светом определенной длины волны.

Материалы и методы. В МНИОИ им П.А. Герцена проведена диагностическая флюоресцентная гистероскопия 101 пациентке в качестве первичной диагностики патологии эндометрия. Средний возраст больных составил 40 ± 2 года. Перед исследованием всем пациенткам в полость матки вводили 10 мл 3%-го раствора препарата аласенс (5-аминолевуленовая кислота, ФГУП «ГНЦ «НИОПИК», Россия), приготовленного непосредственно перед введением. Время экспозиции составляло 2 ч, в течение которого пациентка находилась в горизонтальном положении. Диагностическую цервикогистероскопию с флюоресцентным исследованием и последующей биопсией эндометрия с отдельным диагностическим выскабливанием выполняли в малой операционной под внутривенным обезболиванием по общепринятой методике. Для морфологической верификации диагноза у пациенток выполняли прицельную биопсию из следующих зон: 1) из участков подозрительных на опухолевое поражение в белом свете; 2) из неизменных участков эндометрия при осмотре в белом свете; 3) из флюоресцирующих участков эндометрия при проведении ФД; 4) из нефлюоресцирующих участков эндометрия в режиме флюоресценции. Определение чувствительности, специфичности, диагностической точности флюоресцентной гистероскопии проводили при сопоставлении данных флюоресцентного исследования с данными планового морфологического исследования

Результаты. Аллергических реакций на введение препарата не отмечено. На основании данных ФД

и морфологического исследования была выявлена предопухолевая патологии (атипическая гиперплазия эндометрия) у 21 больной, начальный рак тела матки у – 61 больной и у 19 пациенток был диагностирован доброкачественный процесс – железистые полипы эндометрия. По результатам отдельного диагностического выскабливания у 101 больной диагноз рака эндометрия был поставлен у 13 (21,3%) из 61 пациентки, атипическая гиперплазия эндометрия (дисплазия III ст.) – у 4 (19%) из 21 больной. У 65 (64,4%) из 101 пациентки морфологическое заключение звучало как «эндометрий фазы пролиферации или секреции с очагами комплексной железистой гиперплазии эндометрия». При этом у 48 (78,7%) из 61 пациентки в группе рака эндометрия и 17 (80,9%) из 21 в группе с атипической гиперплазией эндометрия (дисплазия III ст.) по данным отдельного диагностического выскабливания правильный диагноз не был поставлен, а был поставлен только по результатам гистологического исследования биоптатов, выполненных прицельно под контролем ФД. Чувствительность метода ФД с препаратом аласенс составила 99%, специфичность 98%, диагностическая точность 98%.

Выводы. Таким образом, применение метода ФД с использованием препарата аласенс позволяет выявлять минимальные очаги предопухолевой и опухолевой патологии эндометрия на визуально неизменной слизистой полости матки, а также выполнять прицельную биопсию измененных участков из зон флюоресценции для улучшения ранней диагностики данной патологии.

Фотодинамическая терапия рака вульвы

Филоненко Е.В., Чулкова О.В.,
Новикова Е.Г., Хороненко В.Э.,
Урлова А.Н. Серова Л.Г

ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» МЗ РФ,
Москва, Россия

Введение. Злокачественные опухоли вульвы составляют от 2,5% до 5% злокачественных онкогинекологических заболеваний, занимая 4-е место после рака шейки матки, эндометрия и яичников. Средний возраст больных раком вульвы составляет 67 лет. Пик заболеваемости приходится на возраст 75 лет. Основными методами лечения больных раком вульвы являются хирургический, комбинированный и лучевой. Химиотерапию проводят, в основном, с паллиативной целью. При проведе-

нии лучевой терапии имеется высокий риск развития лучевых реакций, хирургическое лечение также сопряжено с риском послеоперационных осложнений. Все это диктует необходимость разработки методов органосохраняющего лечения, позволяющих минимизировать влияние на качество жизни пациенток, не ухудшая онкологических результатов.

Материалы и методы. В МНИОИ им П.А. Герцена разработана методика фотодинамической терапии (ФДТ) у больных раком вульвы и при тяжелой и умеренной дисплазии плоского эпителия вульвы (т.н. интраэпителиальные неоплазии вульвы – VIN). С 2007 по 2013 гг. лечение проведено у 35 пациенток с поражением вульвы. Средний возраст пациенток составил 53 года. Распределение больных по морфологическому диагнозу было следующим: дисплазия – у 15, лейкоплакия – у 2, крауроз – у 1, болезнь Боуэна – у 1, плоскоклеточный рак – у 13, базальноклеточный рак – у 2 и аденокарцинома – у 1 пациентки. Для проведения ФДТ применяли следующие фотосенсибилизаторы: аласенс, фотодиазин, радахлорин, фотолон. Кроме аласенса, все фотосенсибилизаторы вводили внутривенно с экспозицией 2,5-3 ч. Аласенс в форме геля равномерно распределяли по всей области вульвы с экспозицией 5 ч. По завершении экспозиции всем пациенткам выполняли флюоресцентную диагностику (ФД) с уточнением границ поражения. С учетом результатов ФД проводили ФДТ.

Результаты. У всех пациенток лечение прошло без осложнений. У 29 (83%) больных отмечен полный регресс опухоли. У 6 (17%) пациенток было проведено повторное лечение в связи с рецидивом заболевания в сроки: до 6 мес. – 3 пациентки, от 6 мес. до 1 года – 2 пациентки, до 2 лет – 1 пациентка. 1 (2,9%) больная раком вульвы III ст. умерла через 9 мес. после лечения в связи с прогрессированием заболевания в виде множественных метастазов в печень.

Выводы. Таким образом, предварительные результаты исследования показали, что проведение ФДТ при злокачественных опухолях и VIN позволяет выполнить органосохраняющее лечение без ухудшения качества жизни пациенток. Для достоверной оценки онкологических результатов лечения набор больных продолжается.

Фотодинамическая терапия в комбинированном лечении пациентов с меланомой сосудистой оболочки глаза больших размеров

Науменко Л.В., Церковский Д. А.

РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, Минск,
Беларусь

Введение. Меланома сосудистой оболочки глаза относится к опухолям, обладающим высоким злокачественным потенциалом. Учитывая рост заболеваемости и ее выявление на II–III стадии заболевания, актуальной является разработка новых комбинированных методов органосохраняющего лечения.

Цель. Разработать новый комбинированный метод лечения пациентов с меланомой сосудистой оболочки глаза больших размеров.

Материалы и методы. В исследование были включены 45 пациентов с диагнозом меланома хориоидеи T2-3N0M0, возраст составил 57 ± 14 лет. По показаниям пациентам проводилась ограничительная лазерная коагуляция сетчатки для сохранения макулярной зоны. Регистрировались линейные размеры и объем, показатели кровотока в опухоли. В день установки офтальмоаппликатора с радионуклидами $^{106}\text{Ru} + ^{106}\text{Rh}$ всем пациентам проводилась транспупиллярная термотерапия с использованием диодного лазера фирмы «Найдек» (США) с длиной волны 805 нм и мощностью излучения от 600–800 мВт и фотодинамическая терапия с использованием полупроводникового лазера «УПЛ-ФДТ» (Бел ОМО, Минск) с длиной волны 661 нм. В качестве фотосенсибилизатора использовался фотолон, производства РУП «Белмедпрепараты» (Минск).

Результаты. При сроках наблюдения 1 мес. у всех пациентов зарегистрировано уменьшение объема опухоли с $0,30 \pm 0,20$ до $0,17 \pm 0,13$ см³, высоты – с $6,7 \pm 1,9$ мм до $5,0 \pm 1,9$ мм, основания – с $12,1 \pm 2,5$ мм до $9,9 \pm 2,5$, толщины – с $6,9 \pm 2,0$ мм до $5,4 \pm 2,1$ мм. Отмечено отсутствие кровотока через 2 недели у 27,5% пациентов, через 1 мес. – у 48,6%, через 3 мес. – у 68,4%, через 6 мес. – у 75,0%. При сроках наблюдения от 3 мес. до 3 лет у 24,4% пациентов зарегистрирована полная регрессия опухоли, стабилизация опухолевого процесса – у 28,9% пациентов, 8,9% – произведена энуклеация, 4,4% – прогрессирование, у 1 (2,2%) проведено повторное комбинированное лечение. 31,2% пациентов с положительной динамикой находятся под наблюдением.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о положительном результате разработанного метода комбинированного лечения с использованием брахитерапии, транспупиллярной терапии и фотодинамической терапии.

Фотодинамическая терапия в реабилитации онкологических больных с послеоперационными инфекционными осложнениями

Филоненко Е.В., Ерастова Е.И.

ФГБУ «МНИОИ им. П.А.Герцена» МЗ РФ

Актуальность. Одной из актуальных проблем современной онкологии является разработка эффективных методов лечения инфекционных осложнений у онкологических больных, в связи с тем, что в данной группе пациентов имеется тенденция к замедлению процессов ранозаживления (Дмитриева Н.В. и соавт. 2001; Волкова З.В. 2005, Voogaerts M. A., 1995). В работе (E.Lohde 1993) были представлены результаты многофакторного анализа риска развития послеоперационных инфекционных осложнений у 2033 больных, которым были проведены 2318 операций. В результате был убедительно показан более высокий риск послеоперационных инфекционных осложнений у онкологических больных (74,1% в сравнении с 25,9% больных, не имевших онкологического заболевания).

Цель. Разработка и клиническая апробация методики фотодинамической терапии длительно незаживающих гнойных ран.

Материалы и методы. В МНИОИ им. П.А. Герцена применяется методика комплексного лечения гнойных ран с использованием фотодинамической терапии (ФДТ) с препаратом фотосенс. Фотосенс наносят местно в виде 0,036% раствора, смачивая им 8-слойную марлевую салфетку и накладывая непосредственно на раневую поверхность. Место аппликации закрывают вощеной бумагой и светонепроницаемой повязкой. Через 24 часа салфетки с препаратом снимают и проводят сеанс ФДТ. Плотность энергии одного сеанса – 40–50 Дж/см². Количество сеансов – 3.

Результаты. Эффективность лечения оценивали по бактериологическим и клиническим показателям. Посев на качественный и количественный состав бактериальной флоры брали до и после лечения. Клинически отмечали количество раневого отделяемого, сроки краевой эпителизации, появления грануляций, полного заживления раны.

В МНИОИ им. П.А. Герцена методом ФДТ было пролечено 28 пациентов с длительно не заживающими гнойными ранами, возникшими на различных сроках послеоперационного периода. Получены следующие результаты: полный эффект (полное исчезновение бактериальной обсемененности) – у 3 пациентов (10,7%), частичный эффект (исчезновение одного или нескольких штаммов со снижением общей концентрации оставшихся микроорганизмов) – у 8 пациентов (28,5%), без эффекта (появление одного или нескольких штаммов микроорганизмов со снижением концентрации имеющихся, исчезновение одного или нескольких штаммов с повышением общей концентрации, появление одного или нескольких штаммов с повышением общей концентрации микроорганизмов) – у 17 пациентов (60,7%). Клинически было отмечено более быстрое очищение ран от фиброзного налета и уменьшение на 1–2 сутки лечения раневого отделяемого у всех боль-

ных. При лечении ран размерами до 10 см² зарегистрировано ускорение ранозаживления в 1,5–2 раза по сравнению с группой больных, лечение которым проведено без использования ФДТ. При лечении ран размерами более 10 см² отмечено более раннее появление краевой эпителизации.

Выводы. Первые результаты применения ФДТ в комплексном лечении длительно незаживающих гнойных ран свидетельствуют о перспективности данного направления исследований. Для повышения эффективности антимикробной ФДТ необходимо совершенствование методики проведения лечения, а также применение новых, более эффективных фотосенсибилизаторов.

Возможности ФДТ в лечении распространённого первичного и упорно рецидивирующего рака кожи

Странадко Е.Ф.¹, Малова Т.И.²

¹ФГБУ «ГНЦ лазерной медицины ФМБА России», Москва, Россия

²ООО «Вета-Гранд», Москва, Россия

Введение. Рак кожи является самым частым злокачественным новообразованием. Он составляет более трети всех злокачественных опухолей. По данным ВОЗ, в мире ежегодно выявляется около 3 млн. больных раком кожи. Самым распространенным злокачественным новообразованием рак кожи является в США, Австралии, Новой Зеландии, Африке. Но частота рака кожи увеличивается и в Европе, в ее северных и восточных регионах. Это явление связывают с модой на загар из косметических соображений: с посещением южных курортов и, что особенно опасно, соляриев с их жестким ультрафиолетом – основным канцерогенным фактором рака кожи. В России, начиная с 2007 г., рак кожи по частоте среди всех злокачественных опухолей занимает первое место, даже без учета еще более агрессивной меланомы кожи. Около 90% всех злокачественных новообразований кожи составляет базальноклеточный рак (БКРК). Наиболее эффективным методом лечения БКРК признана фотодинамическая терапия (ФДТ). Наряду с высокой степенью излечения БКРК, составляющей 95–97%, ФДТ обеспечивает хорошие и отличные косметические результаты. Плоскоклеточный рак кожи (ПКРК) и некоторые формы БКРК в 10–12% случаев характеризуются упорно рецидивирующим течением (УРТ), при котором ни один из традиционных методов лечения не позволяет добиться излечения.

Цель. Оценить возможности ФДТ в лечении распространенного первичного и упорно рецидивирующего рака кожи и разработать методические подходы к проведению ФДТ.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находилась большая группа больных ПКРК и БКРК с УРТ, которые перенесли по 3–5 и более процедур различных видов лечения (близофокусная рентгенотерапия, криодеструкция, электрокоагуляция, лазерная вапоризация и пр.). У 6 больных было более 10 лечебных вмешательств. Основная масса больных поступила с распространенными рецидивами, соответствующими стадии T₃–T₄ международной классификации. Так как возможности традиционных методов лечения у этой категории больных были исчерпаны, мы применяли повторные курсы ФДТ с повышенными дозами фотосенсибилизаторов и плотности энергии светового воздействия и различными вариантами подведения света (фракционное поверхностное облучение, внутритканевое и внутрисполостное подведение света). В процессе динамического наблюдения у больных с рецидивами размерами до 5–10 мм выполняли лазерную вапоризацию. При обширных и множественных рецидивах проводили повторные курсы ФДТ.

Результаты. ФДТ у всех больных сопровождалась терапевтическим эффектом, однако полной резорбции БКРК при УРТ после 1 курса ФДТ удалось добиться лишь в половине случаев, а при ПКРК – еще реже. Лечение иногда длилось годами. Необходимо отметить, что благодаря прежде всего сосудистому механизму действия ФДТ, длительность безрецидивных интервалов при УРТ составляла от 6 мес. до 3–6 лет.

Выводы. Больные БКРК с УРТ не являются бесперспективными в отношении возможности специального лечения. ФДТ при БКРК с УРТ оказалась эффективным методом лечения и в ряде случаев приводила к излечению с длительностью наблюдения более 5 лет. В зависимости от локализации и распространенности процесса при проведении ФДТ следует использовать все возможные методы подведения световой энергии.

Внутривенная системная фотодинамическая терапия у онкологических больных четвертой клинической группы на фоне проведения комплексного симптоматического лечения

Стрункин Д.Н., Кожевников Ю.А., Крючкова И.В., Жарикова И.П.

ФГБУ «НИИКИ» СО РАМН, Новосибирск, Россия

Введение. Фотодинамическая терапия (ФДТ) – сравнительно новый перспективный метод лечения заболеваний, основанный на сочетании фотомодифицирующего или фототоксического эффекта препарата (токсического действия на клетку при взаимодействии со светом) с его накоплением преимущественно в патологически измененной ткани. На оболочках всех измененных клеток происходит фотохемомодификация молекул, отвечающая за функцию переадресации и распознавания сигналов, вследствие чего клетки становятся уязвимыми для иммунной системы организма, которая лучше распознает и подавляет патологический процесс. Аналогичное действие оказывается и на патогенную микрофлору.

Цель. Изучение клинического ответа на проведение ФДТ у онкологических больных четвертой клинической группы.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 42 пациента (16 мужчин и 23 женщины) четвертой клинической группы в возрасте от 31 до 75 лет со злокачественными новообразованиями следующих локализаций: рак молочной железы – 7, рак легкого – 9, рак желудка – 6, рак толстой кишки – 4, рак почки – 3, рак яичника – 4, меланома кожи – 9. Всем пациентам назначен стандартный курс симптоматической терапии в хирургическом отделении ИКИ и проведены курсы внутривенной системной ФДТ с препаратом радахлорин (вводили внутривенно в дозе 0,06–0,07 мг/кг) с облучением через 1 час после введения фотосенсибилизатора. Использовалась методика облучения крови методом иммуномодификации крови (с установлением световода внутривенно) с суммарной дозой 900 Дж на одну процедуру. Количество курсов ФДТ составляло 2–6 с интервалом 2–4 недели. Оценка болевого синдрома проводилась по Шкале Вербальной Оценки (ШВО) и шкале Карновского. Клинические исследования проводились в объеме общего анализа крови, общего анализа мочи, биохимического исследования крови (снижение уровня щелочной фосфатазы), а также ЭКГ, УЗИ брюшной полости.

Результаты. После проведения 1–2 курсов ФДТ выраженных изменений не наблюдалось. После проведения третьего курса отмечено снижение болевого синдрома на 25–30% и изменение лейкоцитарной формулы в сторону снижения показателей воспаления в среднем на 23%. Субъективно отмечалось улучшение состояния и при оценке состояния по Карновскому на 10–20%.

Выводы. Включение в стандартный курс лечения внутривенной системной ФДТ позволяет уже после проведения первых двух процедур изменить субъективное восприятие болезни у больного. Дальнейшее проведение курсов ФДТ (более 3) объективно приво-

дит к клинически положительным сдвигам в течении основного заболевания.

Лечение опухолей полости носа и придаточных пазух

Штин В.И., Рябова А.И., Новиков В.А., Чойнзонов Е.Ц., Меньшиков К.Ю., Черемисина О.В.

«НИИ онкологии» СО РАМН, Томск, Россия

Введение. Одним из перспективных методов интраоперационной визуализации опухоли и местной терапии является флуоресцентная диагностика (ФД) и фотодинамическая терапия (ФДТ).

Материалы и методы. В НИИ онкологии СО РАМН разработан лечебный комплекс, включающий в себя лучевую терапию, оперативное вмешательство с проведением ФД и ФДТ. Всем пациентам с опухолями полости носа и придаточных пазух стадии $T_{2-4}N_{0-3}M_0$ проводится предоперационный курс дистанционной гамма-терапии на установке «Рокус-М». Через 3–5 дней выполняется хирургическое вмешательство в объеме комбинированной электрорезекции верхней челюсти с ФД радикальности операции и ФДТ. Для проведения ФД и ФДТ используется фотосенсибилизатор фотодитазин (ООО «Вета-Гранд», Россия, регистрационный номер ЛС-001246). Препарат вводится за 2 ч до операции внутривенно капельно. После удаления опухоли выполняется контроль радикальности операции с использованием ФД и мазков-отпечатков со стенок послеоперационной полости. Затем проводится ФДТ на ложе опухоли. Интраоперационная ФДТ выполняется с применением полупроводникового лазера красного диапазона излучения «АЛОД-01», длина волны излучения – 662 нм, выходная мощность излучения на торце кварцевого моноволокна от 0,1 до 2 Вт. Доза излучения – от 150 до 350 Дж/см². Проведено комбинированное лечение 8 пациентов с распространенными опухолевыми процессами полости носа и околоносовых пазух. В 7 случаях выполнено удаление опухоли и проведена ФДТ. В 1 случае ФДТ проведена непосредственно на рецидивную опухоль, локализовавшуюся в проекции основания средней черепной ямки.

Результаты. На сегодняшний день максимальный срок наблюдения составил 18 мес. Признаков рецидива опухоли нет у 6 пациентов. В 2 случаях зафиксирован продолженный рост опухоли в сроки от 1 до 3 мес.

Выводы. Таким образом, комплексный подход с использованием ФДТ к лечению пациентов с местно-

распространенными опухолями полости носа и придаточных пазух позволяет повысить непосредственные отдаленные результаты лечения, не оказывая влияния на качество жизни больных.

Фотодинамическая терапия рецидивного базальноклеточного рака кожи лица

Петровский В.Ю., Титова В.А.

ФГБУ «РНЦР» МЗ РФ, Москва, Россия

Введение. Рак кожи в России в последние годы характеризуется высокими темпами прироста. По данным литературы, базальноклеточный рак чаще локализован в зонах лица, анатомо-топографически и косметически неудобных для хирургического лечения, являющегося одним из основных методов лечения. Поэтому обоснованы поиски более эффективных методов лечения. Одним из современных методов лечения при базальноклеточном раке кожи считается фотодинамическая терапия (ФДТ).

Цель. Изучение эффективности ФДТ при рецидивном базальноклеточном раке кожи лица.

Материалы и методы. В исследование включено 20 больных раком кожи лица, которым были выполнены 1–2 курса ФДТ. Средний возраст больных составил 65 лет. Соотношение мужчин и женщин – 1:4. У всех 20 больных имелась сопутствующая соматическая патология субкомпенсированного и декомпенсированного характера: по шкале ECOG–WHO до лечения у 15 (75%) пациентов – 2 балла, у 5 (25%) пациентов – 3 балла. Преобладали больные с T_1 стадиями (16 больных). Для проведения ФДТ использовался фотосенсибилизатор радахлорин (ООО «Рада-Фарма», Россия), доза препарата составила 0,8–1,2 мг/кг. Лечение проводилось на аппарате «Лазон-ФТ» (Россия) в непрерывном режиме облучения с выходной мощностью 0,2–0,3 Вт и со световой дозой 200–300 Дж/см².

Результаты. При проведении ФДТ не было зарегистрировано никаких осложнений при соблюдении светового режима и назначений сопроводительной терапии. Двухлетняя безрецидивная выживаемость составила 100%. При дальнейшем динамическом наблюдении у 2 больных отмечен рецидив заболевания на сроках наблюдения 38 и 61 мес. Этим больным был проведен дополнительный сеанс ФДТ с фотосенсибилизатором радахлорин с полной регрессией рецидивной опухоли.

Выводы. ФДТ при лечении рецидивного базальноклеточного рака кожи лица позволяет проводить орга-

носохраняющее лечение в полном объеме с хорошими отдаленными результатами лечения.

Фотодинамическая терапия при лечении рецидивов базальноклеточного рака кожи

Белоногов А.В.^{1,2}, Лалетин В.Г.²,
Осипова Е.А.²

¹ГБОУ ДПО «ИГМАПО», Иркутск, Россия

²ГОУ ВПО «ИГМУ», Иркутск, Россия

Введение. В Иркутской области регистрируется высокая заболеваемость базальноклеточным раком кожи (БКРК) в промышленных центрах, там проживает большая половина населения области. Отмечен рост заболеваемости по годам: от 721 зарегистрированного случая базальноклеточного рака кожи в 2006 г., до 892 в 2012 г. С учетом роста заболеваемости актуальным представляется поиск новых направлений в лечении БКРК, в том числе связанных с развитием фотодинамической терапии (ФДТ). Для улучшения результатов лечения рецидивов БКРК стали применять ФДТ с препаратом радахлорин, которая позволила значительно улучшить результаты лечения.

Материалы и методы. Всего лечение проведено 25 больным с местно-распространенным базальноклеточным раком кожи. Среди них было 13 (52%) женщин и 12 (48%) мужчин. Средний возраст больных составил 73 года. В одном случае было 7 очагов глубокого опухолевого роста БКРК на фоне лимфомы, у данного больного была IV стадия заболевания БКРК. Всем 25 больным местно-распространенным базальноклеточным раком кожи лечение проведено по поводу рецидива возникшего после хирургического и лучевого лечения. Рецидив возник у 22 (88%) больных после близкофокусной рентгенотерапии, у 3 (12%) больных после хирургического лечения и последующей лучевой терапии. Чаще рецидивы базальноклеточного рака выявлены на голове – у 20 (80%) пациентов. Из них на лице опухоль локализовалась в 11 (55%) случаях, на ушной раковине и височной области – в 9 (45%). На грудной стенке, спине и конечностях опухоль была у 5 (20%) больных. Преобладала язвенная форма опухоли. Макроскопически опухоль во всех случаях была ограничена, приподнятым в виде вала краем, в центре которого располагались корки, после удаления которых поверхность кровоточила. Края всегда были четко очерчены с включением

жемчужного вида узелков и феноменом стеаринового просвечивания. У 10 (40%) пациентов по краю была опухолевая ткань в виде плотного рубца.

Результаты. У 12 (48%) больных после первого курса ФДТ и цитологического скрининга обнаружен БКРК. При этом во всех случаях на поверхности зоны заживления кожи сохранялись участки ткани с валиком по периферии, обнаруживались ткани из отдельных блестящих узелков. Во всех случаях при продолженном росте через 1 мес. сохранялась язва с серозно-геморрагической коркой, удаление которой сопровождалось кровоточивостью. Иногда по периферии новообразования располагались отдельные плотные при пальпации перламутровые узелки. У 3 (12%) больных выполнялась биопсия, когда в зоне заживления сохранялся плотный рубец, во всех случаях обнаружен продолженный рост. В связи с этим критерием оценки отсутствия продолженного роста на месте опухоли считали формирование мягкого рубца, не спаянного с окружающими тканями. У 13 (52%) больных после первого курса ФДТ лечение пришлось продолжить. После второго курса ФДТ остаточная опухоль обнаружена у 5 больных. В одном случае опухоль подтверждена после цитологического исследования и у четырех больных после взятия биопсии. У всех больных опухолевый рост обнаружен в плотных участках ткани по внешнему краю опухоли. У 4 (16%) больных ФДТ проведена три раза, у 1 (4%) – четыре раза. После проведения 2 курсов ФДТ дальнейший скрининг диагностики продолженного роста должен строиться только по результатам диагностической биопсии с подозрительных участков. У 24 (96%) больных достигнуто выздоровление и только у одного больного с множественными поражениями кожи на фоне лимфомы после трех курсов стойкого эффекта от лечения не отмечено. При прогнозе большой вероятности неполного удаления опухоли на первом этапе не стоит отказываться от дальнейшего лечения и следует провести повторный курс ФДТ с радахлорином при рецидивах БКРК.

Выводы. Нами сформированы критерии оценки диагностики и определения продолженного роста опухоли с целью планирования дальнейшего лечения с целью проведения повторных курсов ФДТ. Такими критериями являются: длительно незаживающая язва в течении первого месяца (язва с серозно-геморрагической коркой, удаление которой сопровождалось кровотечением); наличие измененной ткани с наличием валика по периферии; наличие мелких блестящих узелков; наличие грубых рубцов или инфильтратов; спаянность с подлежащими тканями. Во всех случаях для подтверждения диагноза необходимо выполнять цитологическое исследование. При наличии грубых рубцов или инфильтратов и спаянности с подлежащими тканями целесообразно выполнять биопсию (цитологический скрининг не всегда бывает

информативным). Мы считаем, что на этапах диспансерного наблюдения пролеченных рецидивов БКРК в течение первого года должна применяться цифровая фотодокументация для оценки непосредственных результатов лечения и морфологический скрининг.

Ключевые вопросы ФДТ (преимущества, возможности, трудности и этапы внедрения)

Странадко Е.Ф.

ФГБУ «ГНЦ лазерной медицины ФМБА России», Москва, Россия

Фотодинамическая терапия (ФДТ) имеет очевидные преимущества перед традиционными методами лечения рака. Это высокая эффективность, позволяющая добиться 5- и 10-летних благоприятных отдалённых результатов при меньшей частоте рецидивов; избирательное разрушение опухоли, обусловленное селективностью накопления фотосенсибилизатора и локальным подведением света, при максимальном сохранении жизнеспособности окружающих опухоль нормальных тканей, что обеспечивает хороший косметический и функциональный результаты; широкий спектр показаний: различные локализации, радикальные и паллиативные курсы с целью реканализации стенозированного опухолью органа, лечение рецидивов и внутрикожных метастазов, предоперационная ФДТ, комбинированное лечение; ограниченное число противопоказаний; относительная безвредность: отсутствие риска хирургического вмешательства, отсутствие тяжёлых системных осложнений; простота выполнения; однократность процедуры и возможность при необходимости многократного повторения; сочетание диагностического и лечебного аспектов; лёгкая переносимость для больных и возможность амбулаторного применения; экономическая эффективность; возможность успешного применения ФДТ у тех больных злокачественными новообразованиями, которым традиционные методы лечения противопоказаны или они себя уже исчерпали. Несмотря на все эти достоинства и преимущества ФДТ перед традиционными методами лечения рака широкое внедрение ФДТ в практику здравоохранения задерживается из-за ряда факторов. Прежде всего, это консерватизм мышления, старые привычки, боязнь нового и современные финансовые проблемы (определённая стоимость фотосенсибилизаторов, не покрываемая ОМС, и источников света для ФДТ).

Основными этапами внедрения ФДТ являются:

- 1) сбор информации и расширение познаний о современном состоянии, механизмах действия, достоинствах и преимуществах ФДТ перед традиционными методами лечения рака, эффективности, побочных действиях и возможных осложнениях, косметических достоинствах и отдалённых результатах;
- 2) обучение: созданы и постоянно действуют учебные курсы по лазерной медицине и ФДТ в ГНЦ лазерной медицины, курсы по ФДТ в МНИОИ им. П.А. Герцена; в МГУ им. М.В. Ломоносова проведены Высшие международные университетские курсы по фундаментальным аспектам лазерной медицины и биомедицинской оптики, прочитаны лекции по ФДТ, изданы «Конспекты лекций»; читается цикл лекций на факультете фундаментальной медицины МГУ;
- 3) выбор фотосенсибилизатора;
- 4) выбор источника света;
- 5) приобретение технических средств (источник света, световоды, дозиметр);
- 6) приобретение фотосенсибилизатора;
- 7) активные действия (отбор больных, проведение первых сеансов ФДТ, информация медицинской общественности, консультирование);
- 8) настойчивость, упорство в достижении цели, преодоление различных препятствий и неудач.

Американские ученые (McCaughan et al.) приравнивают ФДТ – этот новый оригинальный метод лечения – по его значению для человечества к открытию антибиотиков. Правильность такой оценки подтверждается стремительным внедрением ФДТ во все отрасли медицины, особенно хирургического профиля, и ее достижениями в онкологии.

Основаниями для широкого внедрения ФДТ в практику здравоохранения являются следующие положения;

- ФДТ признана одним из альтернативных методов лечения рака наряду с хирургическим методом, лучевой и химиотерапией.
- ФДТ эффективна как при начальных стадиях рака, так и при далеко зашедшем опухолевом процессе с обтурацией жизненно важных органов (паллиативная эндоскопическая ФДТ).
- ФДТ является важным компонентом комбинированного и комплексного лечения злокачественных опухолей.
- Созданы лазерные установки для ФДТ и ФД, в том числе на базе полупроводниковых лазеров.
- Разработаны и получили лицензии для практического применения несколько отечественных фотосенсибилизаторов.

Фотодинамическая терапия – это перспективная медицинская технология и широкое внедрение ФДТ в практику здравоохранения является нашей перво-степенной задачей.

Фотодиагностика и фотодинамическая терапия глиальных опухолей головного мозга супратенториальной локализации: ближайшие и отдаленные результаты

Ростовцев Д.М., Рында А.Ю., Олюшин В.Е.,
Фадеева Т.Н., Бурнин К.С., Папаян Г.В.

ФГБУ «РНХИ им. А.Л. Поленова» МЗ РФ,
Санкт-Петербург, Россия

Введение. Одним из главных факторов, определяющих продолжительность жизни пациента с глиальными опухолями головного мозга, является максимально возможное удаление опухоли. Проведение интраоперационной фотодиагностики (метаболическая навигация) с последующей фотодинамической терапией (ФДТ), позволяет увеличить степень тотальности удаления опухоли.

Цель. Изучение и анализ результатов проведения интраоперационной фотодиагностики (ФД) с последующей ФДТ.

Материалы и методы. Выполнен анализ результатов лечения 81 больного с низкодифференцированными глиальными опухолями супратенториальной локализации оперированных в РНХИ с 2003 по 2013 гг. Возраст пациентов от 18 до 72 лет. Из них мужчин было 43 (53%), женщин – 38 (47%). Средний возраст составил 48 лет. В качестве фотосенсибилизатора использовался препарат группы хлоринов е6 второго поколения – фотодитазин. Источник излучения – опытный образец полупроводникового лазера «Лактус-2,5» мощностью до 2,5 Вт и длиной излучения 662 нм.

Результаты. В 80% случаев удаление опухолевой ткани было близко к тотальному. Катамнез прослежен у 57 (70%) пациентов. Из них умерло 40 (70%), живы на момент сбора катамнеза – 17 (30%). Длительность катамнеза составила от 2 мес. до 4 лет. Катамнез прослежен у 33 больных глиобластомой, средняя продолжительность жизни составила – 25 мес. (среди впервые выявленных глиобластом – 18 мес., с продолженным ростом глиобластом – 30 мес.). Катамнез прослежен у 10 больных с анапластическими астроцитомами – средняя продолжительность жизни составила 28 мес. Катамнез прослежен у 2 больных с анапластическими олигоастроцитомами – средняя продолжительность жизни 57 мес. Катамнез прослежен у 1 больного с анапластической олигодендроглиомой – продолжительность жизни составила 65 мес. (на момент сбора катамнеза пациент жив).

Выводы. ФДТ является перспективной и относительно безопасной методикой, позволяющей интраоперационно воздействовать на остаточный объем опухолевых клеток, расположенных в перифокальной зоне. При-

менение ФДТ в комплексном лечении злокачественных опухолей головного мозга позволяет увеличить среднюю продолжительность жизни больных. Применение ФД совместно с ФДТ является новым перспективным методом, который помогает увеличить радикальность удаления опухоли.

Интраоперационная фотодинамическая терапия при распространенных формах рака яичников

Саевец В.В., Гюлов Х.Я., Чернова Л.Ф.

ГБУЗ «ЧОКОД», Челябинск, Россия

Введение. Общеизвестно, что рак яичников (РЯ) является проблематичной локализацией среди злокачественных опухолей репродуктивной системы у женщин. Ежегодно в мире регистрируется более 225 тыс. больных РЯ. В России ежегодно заболевают более 13 тыс. женщин, а погибают в течение года около 7,8 тыс. Пятилетняя выживаемость больных РЯ III стадии колеблется от 15 до 20%, а при IV стадии до 5% и менее.

Цель. Улучшение результатов лечения больных распространенными формами рака яичников путем включения в схему комплексного лечения интраоперационной фотодинамической терапии (ФДТ).

Материалы и методы. С марта 2010 г. по октябрь 2013 г. в Челябинском областном клиническом онкологическом диспансере пролечено 25 пациенток с III-IV стадией рака яичников с применением методики интраоперационной ФДТ. В основной группе комплексное лечение проводилось по плану: 2–4 цикла неоадьювантной полихимиотерапии по схеме цисплатин + циклофосфан (СР) – 7 пациенток, и по схеме таксакад + карбоплатин (ТС) – 18 пациенток, с последующим хирургическим этапом с интраоперационной ФДТ и 4–6 циклами адьювантной полихимиотерапии по той же схеме. В контрольной группе комплексное лечение проводилось по тому же плану (9 пациенток по схеме СР, 11 по схеме ТС) без интраоперационной ФДТ.

Результаты. Медиана времени до прогрессии для основной группы составила 11,5 мес., для контрольной группы – 12,5 мес. В основной группе диагностировано 11 рецидивов, что составило 44%. В контрольной группе рецидивы выявлены у 10 пациенток, что составило 33,3%.

Выводы. Представленные данные, свидетельствуют об актуальности темы и необходимости проведения дальнейших более детальных и глубоких исследований.

Эффективность фотодинамической терапии в лечение стенозирующих злокачественных новообразований легкого и пищевода

Гатьятов Р.Р., Гюлов Х.Я., Яйцев С.В., Лукин А.А.

ГБУЗ «ЧОКОД», Челябинск, Россия

Введение. В течение последних десятилетий рак легкого устойчиво занимает первое место в структуре заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований, а рак пищевода имеет самый высокий в РФ показатель смертности. Ателектаз легкого и пневмония, вызванные обтурацией просвета бронха, ухудшают качество жизни пациентов и оттягивают сроки начала специального лечения у большинства больных. Дисфагия при раке пищевода существенно ухудшает функциональное состояние больного и качество жизни. В связи с этим представляется актуальной задача поиска альтернативных методов оказания паллиативной и симптоматической помощи неоперабельным больным и разработка методик специфического лечения, которые будут обладать минимальными побочными эффектами. Одним из таких методов на наш взгляд является фотодинамическая терапия (ФДТ).

Цель. Изучить эффективность ФДТ при лечении стенозирующих опухолей легкого и пищевода.

Материалы и методы. В торакальном отделении ЧОКОД с 2010 по 2013 гг. проведена ФДТ 55 пациентам со стенозирующими центральными злокачественными опухолями легкого и 126 пациентам со стенозирующим раком пищевода.

Результаты. Практически у всех пролеченных пациентов наблюдался положительный клинический эффект после процедуры ФДТ за счет снижения уровня опухолевого стеноза бронхов и пищевода разной степени выраженности, улучшение качества жизни пациентов. У некоторых пациентов ФДТ позволила применить или продолжить паллиативную химио- и/или лучевую терапию; в предоперационной подготовке у операбельных пациентов дало возможность планировать радикальную операцию, снизить количество послеоперационных осложнений.

Фотодинамическая терапия в лечении дисплазии шейки матки

Борисова О.И., Гюлов Х.Я., Султанбутова С.А.

ГБУЗ «ЧОКОД», Челябинск, Россия

Введение. Рак шейки матки является ведущим среди причин женской смертности и занимает третье место в структуре онкологической заболеваемости среди репродуктивной системы женщин. По данным ВОЗ переход дисплазии в рак *in situ* длится около 3–8 лет. Еще 10–15 лет проходит до развития рака. Ранняя диагностика и лечение фоновых и предраковых заболеваний шейки матки является одной из важных проблем гинекологии.

Цель. Изучить эффективность фотодинамической терапии (ФДТ) в лечении женщин с дисплазией шейки матки.

Материалы и методы. С 2008 по 2013 гг. в Центре фотодинамической терапии Челябинского областного клинического онкологического диспансера проведена ФДТ 175 пациентам в возрасте от 18 до 45 лет с дисплазией шейки матки II–III степени. В лечении использовались фотосенсибилизаторы фотолон и радахлорин. Для лазерного облучения применялись лазерные аппараты «Латус» и «Лакта-Милон» с выходной мощностью до 3,0 Вт и длиной волны излучения 662 нм. Фотосенсибилизаторы вводили внутривенно за 2–2,5 ч до проведения облучения из расчета 1,2–1,8 мг/кг веса пациентки. Время лазерной экспозиции составляло 10–30 мин. при плотности мощности 100–300 мВт/см². У 67 больных выявлены ВПЧ 16, 18, 31, 33 серотипов.

Результаты. При динамическом наблюдении через 1 год только у 2 больных выявлено ВПЧ 16, 18 – этим пациенткам проведена противовирусная терапия.

Выводы. ФДТ дисплазии шейки матки является достаточно радикальным в то же время щадящим, сохранением анатомо-функциональной полноценности шейки матки. Таким образом, ФДТ является средством выбора при лечении фоновых и предраковых заболеваний шейки матки, особенно у женщин репродуктивного периода.

Применение фотодинамической терапии для омоложения и профилактики рака кожи

Пурцхванидзе В.А. Орлова П.Г.

Медицинский центр высоких технологий «ЛазерВита», Москва, Россия

Введение. Повреждение кожи УФ-светом, а также и ее хронологическое старение вызывает не только появление морщин, пигментных пятен, лентиго, телеангиоктазий и изменений текстуры кожи, но и предраковые состояния (в частности актинический кератоз) и рак кожи.

Цель. Изучение эффективности фотодинамической терапии (ФДТ) для омоложения кожи и профилактики предраковых состояний и рака кожи.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находилось 35 пациентов с хронологическим и фотостарением кожи и актиническим кератозом. Всем пациентам проводилась ФДТ с нанесением фотосенсибилизатора хлоринового ряда на кожу лица и проблемные зоны. Лекарственно-световой интервал составлял 1 ч. В качестве источника лазерного излучения использовалась лазерная установка «Эломед» с длиной волны 400 нм и 662 нм. Плотность энергии составляла от 7,5 до 10 Дж/см². Для диагностики кожи перед ФДТ и оценки эффективности ФДТ использовался аппарат «Soft plus».

Результаты. Фотодинамическое омоложение кожи является наиболее эффективным методом омоложения, позволяющим устранять косметические дефекты кожи (гиперпигментация, мелазма, телеангиоктазии, морщины и др.) и добиваться не только улучшения рельефа и текстуры кожи, но и стойкого долговременного эффекта омоложения. ФДТ является комфортным методом, не вызывающим побочных эффектов, не требующим периода реабилитации. Работы по пониманию молекулярного механизма фотодинамического омоложения будут представлены позже, однако здесь вполне можно предположить наличие неспецифического иммунного ответа организма. Улучшение поверхностных структур и уменьшение пигментации кожи происходят за счёт эффекта мягкой десквамации. Гистологические исследования также продемонстрировали не только образование фиброзной ткани, но и неоколагено- и неозластогенез в дерме спустя несколько месяцев после ФДТ при базальноклеточном раке кожи. Поэтому фотодинамическое омоложение кожи может рассматриваться и как профилактика рака кожи.

Фотодинамическая терапия ВПЧ-ассоциированного интраэпителиального рака шейки матки

Трушина О.И., Новикова Е.Г.,
Филоненко Е.В.

ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» МЗ РФ,
Москва, Россия

Цель. Улучшение результатов органосохраняющего лечения ВПЧ-ассоциированного начального рака шейки матки (РШМ) путем разработки и внедрения научно-обоснованных методологических под-

ходов к фотодинамической терапии (ФДТ) с отечественными фотосенсибилизаторами.

Материалы и методы. В основу работы положены результаты обследования и лечения 50 больных начальным раком шейки матки (сr in situ). Диагностические мероприятия включали в себя гистологическую оценку степени тяжести цервикальных изменений и идентификацию ДНК ВПЧ с типированием высокоонкогенных генотипов – этиологического фактора развития РШМ. Результаты ФДТ с фотосенсибилизаторами отечественного производства фотогем (2,5–3,0 мг/кг) и фотосенс (0,3 мг/кг) проанализированы у 50 больных сr in situ, 46 (92%) из которых были инфицированы высокоонкогенными генотипами ВПЧ (16,18,31,33,35,58). Сроки наблюдения составили 10 лет.

Результаты. Полная регрессия очагов сr in situ достигнута в 84,4% клинических наблюдениях. В одинаковом проценте случаев (5,2%) зарегистрирована неполная регрессия сr in situ до дисплазии тяжелой степени, стабилизация процесса и прогрессирование до микроинвазивного РШМ (инвазия 0,1 см). Противовирусный эффект достигнут в 94,2% клинических наблюдениях. Максимальный срок полной эрадикации папилломавирусной инфекции составил 10 лет.

Выводы. Таким образом, можно заключить, что ФДТ является эффективным альтернативным методом органосохраняющего лечения начального РШМ с одновременным противовирусным воздействием.

Фотодинамическая терапия раннего рака пищевода и желудка

Соколов Д.В.¹, Махсон А.Н.¹, Соколов В.В.²

¹МГОБ № 62, Москва,

²ФГБУ «МНИОИ им. П.А.Герцена», Москва

Актуальность. В России ежегодно выявляется около 8 000 больных раком пищевода и 40 000 больных раком желудка. К сожалению, у 70–75% первично выявленных больных заболевание диагностируется на III–IV стадии, что предопределяет неудовлетворительные результаты лечения. Частота обнаружения ранних форм рака пищевода и желудка не превышает 5–20%. В большинстве случаев начальные формы рака диагностируются у лиц преклонного возраста старше 60 лет, имеющих выраженную сопутствующую патологию, исключающую возможность выполнения хирургической операции, что диктует необходимость раз-

работки новых методов функционально-щадящего лечения. Для этой категории пациентов в течении последних десятилетий ведутся разработки новых эндоскопических методов лечения, одним из которых является внутрисветная фотодинамическая терапия (ФДТ).

Цель. Повышение эффективности лечения больных ранним раком пищевода и желудка.

Материалы и методы. За 16-летний период в МГОБ №62 накоплен опыт лечения методом ФДТ более 1000 онкологических больных с локализацией опухолей на коже, слизистой оболочке верхних дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы. С 2005 по 2013 год ФДТ была проведена у 27 функционально неоперабельных больных (31 опухоль) раком пищевода, желудка и толстой кишки. У 16 пациентов метод ФДТ был использован для удаления ранних форм рака (Tis-1N0M0) пищевода, желудка и толстой кишки, у 11 пациентов для паллиативного лечения при рецидиве и местно-распространенным раком желудка и пищевода.

На этапе комплексного обследования для выявления ранних форм рака пищевода и желудка, уточнения размеров первичной опухоли и уровня инвазии проводили хромоэндоскопию, осмотр слизистой оболочки в режиме NBI, эндоскопическое ультразвуковое исследование.

Для ФДТ использовались отечественные фотосенсибилизаторы Фотогем и Радахлорин. Лазерное облучение проводилось с помощью гибких световодов, которые подводили к опухоли через рабочий канал видеоэндоскопов. При проведении сеансов ФДТ применялись отечественные диодные лазерные установки (длина волны 630, 662 нм). Больным было отказано в эндоскопической операции под общим обезболиванием в объеме мукозэктомии с диссекцией в подслизистом слое в связи с тяжелой сопутствующей патологией.

Результаты. По данным МГОБ № 62 в группе функционально неоперабельных больных с ранним раком (Tis-1N0M0) пищевода и желудка полная регрессия первичной опухоли отмечена в 79%. Сроки наблюдения от 6 месяцев до 5 лет.

У одного пациента развилось рубцовое сужение просвета пищевода в зоне проведения ФДТ, которое удалось устранить с использованием баллонной дилатации. Во время проведения повторных курсов ФДТ не было отмечено токсических реакций или уменьшения чувствительности опухоли к лечению.

Выводы. Таким образом, использование фотодинамической терапии у пациентов с тяжелой сопутствующей патологией с ранним раком пищевода и желудка может быть эффективным, альтернативным хирургическому методу лечения.