

BIOMEDICAL PHOTONICS

Том 5, № 2, 2016

В НОМЕРЕ:

- Спектрально-люминесцентные свойства наночастиц бактериохлорина и фталоцианина алюминия в качестве поверхностного покрытия имплантов на основе гидроксиапатита
- Фотодинамическая терапия лейкоплакии слизистой оболочки полости рта с фотосенсибилизатором фотолон
- Применение фотодинамической терапии при лечении кератоакантомы
- Фотодинамическая терапия в клинической практике
- Фотодинамическая терапия рецидива базальноклеточного рака кожи теменной области после лучевой терапии

BMP



Миссия ГК «ВИТАМАКС» – в продвижении инновационных лекарственных препаратов и медицинского оборудования для внедрения и развития высокотехнологичной медицинской помощи и улучшения качества жизни пациентов.

ГК «ВИТАМАКС» осуществляет деятельность в следующих направлениях:

- Формирует маркетинговую стратегию и внедряет новые методы лечения (лекарственные препараты, медицинское оборудование).
- Проводит клинические исследования.
- Мониторит побочные эффекты на лекарственные препараты, выясняет мнения врачей и ключевых лидеров мнений.
- Управляет жизненным циклом продвигаемых продуктов на рынке. Формирует и удовлетворяет спрос.
- Организует Государственную регистрацию лекарственных препаратов, медицинского оборудования, методов лечения.
- Осуществляет патентную защиту лекарственных препаратов, медицинского оборудования, методов лечения.
- Выполняет логистическую функцию (лекарственные препараты, медицинское оборудование) и в оптовом, и в розничном каналах продаж

По направлению организации и комплексного оснащения кабинета и отделения Фотодинамической терапии и Флюоресцентной диагностики в лечебно-профилактических учреждениях:



Мы рады помочь Вам в организации ФДТ и ФД в вашем учреждении в соответствии с вашими потребностями и на основании ваших приоритетов в организации оказания медицинской помощи:

- в комплексном оснащении кабинетов ФДТ и ФД
- в организации изготовления производителями (ООО «МИЛОН лазер», ЗАО «БИОСПЕК») под ваши требования лазерного оборудования и в его поставке;
- в поставке фотосенсибилизаторов (Радахлорин, Фотосенс, Аласенс);
- в организации обучения врачей-онкологов с получением сертификата по ФДТ;
- в организации круглых столов с приглашением интересных вам лидеров мнений, имеющих богатый опыт в ФДТ и ФД

Контакты ЗАО «Компания Витамакс»:

**Россия, 630001, г. Новосибирск, ул. Калинина, 57
Для писем: 630001, г. Новосибирск, а/я 310
Тел./факс: 8 (383) 225-24-06, 225-53-14
E-mail: office@vitamax.biz**

BIOMEDICAL PHOTONICS

BIOMEDICAL PHOTONICS –

научно-практический, рецензируемый,
мультидисциплинарный журнал.
Выходит 4 раза в год.
Тираж – 1000 экз., ежеквартально.

Издательство «Агентство МОРЕ».

Адрес издательства: Москва,
Хохловский пер., д. 9

Редакция:

Зав. редакцией	Иванова-Радкевич В.И.
Научный редактор	проф. Мамонтов А.С.
Литературный редактор	Моисеева Р.Н.
Переводчик	Урлова А.Н.
Компьютерный дизайн	Кренева Е.И.
Компьютерная верстка	Шалимова Н.М.

Адрес редакции:

Россия, Москва, 2-й Боткинский пр., д. 3
Тел. 8 (495) 945-86-60
www: PDT-journal.com
E-mail: PDT-journal@mail.ru

Адрес для корреспонденции:

125284, Москва, а/я 13

Свидетельство о регистрации ПИ
№ ФС 77-51995, выдано 29.11.2012
Федеральной службой по надзору
в сфере связи, информационных технологий
и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)

Индекс по каталогу агентства

«Роспечать» – 70249

Редакция не несет ответственности за
содержание рекламных материалов.

В статьях представлена точка зрения авторов,
которая может не совпадать с мнением
редакции журнала.

К публикации принимаются только статьи,
подготовленные в соответствии с правилами
для авторов.

Полное или частичное воспроизведение
материалов, опубликованных в журнале,
допускается только с письменного
разрешения редакции.

УЧРЕДИТЕЛИ:

Национальная Фотодинамическая Ассоциация
Московский научно-исследовательский онкологический институт
им. П.А. Герцена

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР:

Филоненко Е.В., доктор медицинских наук, профессор, руководитель
Центра лазерной и фотодинамической диагностики и терапии опухолей
Московского научно-исследовательского онкологического института
им. П.А. Герцена (Москва, Россия)

ЗАМ. ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА:

Грин М.А., доктор химических наук, профессор, заведующий
кафедрой химии и технологии биологически активных соединений
им. Н.А. Преображенского Московского технологического университета
(Москва, Россия)

Лощенов В.Б., доктор физико-математических наук, профессор,
заведующий лабораторией лазерной биоспектроскопии в Центре
естественно-научных исследований Института общей физики
им. А.М. Прохорова РАН (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Каплан М.А., доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела
фотодинамической диагностики и терапии Медицинского радиологического
научного центра им. А.Ф. Цыба (Обнинск, Россия)

Каприн А.Д., чл.-корр. РАН, доктор медицинских наук, профессор,
генеральный директор Национального медицинского исследовательского
радиологического центра Минздрава России (Москва, Россия)

Лукьянец Е.А., доктор химических наук, профессор, заведующий
лабораторией Государственного научного центра «Научно-
исследовательский институт органических полупроводников и красителей»,
(Москва, Россия)

Миронов А.Ф., доктор химических наук, профессор кафедры химии
и технологии биологически активных соединений им. Н.А. Преображенского
Московского технологического университета (Москва, Россия)

Пономарев Г.В., доктор химических наук, профессор, главный научный
сотрудник Института биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича РАН
(Москва, Россия)

Романко Ю.С., доктор медицинских наук, профессор, руководитель
научно-организационного отдела Медицинского радиологического научного
центра им. А.Ф. Цыба (Обнинск, Россия)

Странадко Е.Ф., доктор медицинских наук, профессор, руководитель
отделения лазерной онкологии и сосудистой терапии Государственного
научного центра лазерной медицины Минздрава России (Москва, Россия)

Якубовская Р.И., доктор биологических наук, профессор, руководитель
отделения модификаторов и протекторов противоопухолевой терапии
Московского научно-исследовательского онкологического института
им. П.А. Герцена (Москва, Россия)

Истомин Ю.П., доктор медицинских наук, профессор, заведующий
лабораторией фотодинамической терапии и гипертермии с группой
химиотерапии Республиканского научно-практического центра онкологии
и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова (Минск, Республика
Беларусь)

Bolotine L., профессор научно-исследовательского центра автоматики
и управления Нанси (Нанси, Франция)

Douplik A., профессор Университета Райерсона (Торонто, Канада)

Steiner R., профессор, почетный директор Института лазерных технологий
в медицине и измерительной технике Университета Ульма (Ульм, Германия)

BIOMEDICAL PHOTONICS

FOUNDERS:

National Photodynamic Association
P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute

EDITOR-IN-CHIEF:

Filonenko E.V., Dr. Sci. (Med.), professor, head of the Centre of laser and photodynamic diagnosis and therapy of tumors in P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute (Moscow, Russia)

DEPUTY CHIEF EDITOR:

Grin M.A., Dr. Sci. (Chem.), professor, chief of department of Chemistry and technology of biological active substances named after Preobragenskiy N.A. in Moscow Technological University (Moscow, Russia)

Loschenov V.B., Dr. Sci. (Phys and Math), professor, chief of laboratory of laser biospectroscopy in the Natural Sciences Center of General Physics Institute of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD:

Kaplan M.A., Dr. Sci. (Med.), professor, chief of department of photodynamic diagnosis and therapy in A.F. Tsyb «Medical Radiological Research Center» (Obninsk, Russia)

Kaprin A.D., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), professor, general director of National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Lukyanets E.A., Dr. Sci. (Chem.), professor, chief of laboratory in State Research Center «Research Institute of Organic Intermediates and Dyes» (Moscow, Russia)

Mironov A.F., Dr. Sci. (Chem.), professor of department of Chemistry and technology of biological active substances named after Preobragenskiy N.A. in Moscow Technological University (Moscow, Russia)

Ponomarev G.V., Dr. Sci. (Med.), professor, chief of scientific organizational in A.F. Tsyb «Medical Radiological Research Center» (Obninsk, Russia)

Romanko Yu.S., Dr. Sci. (Med.), professor, chief of scientific-organizational section in National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Obninsk, Russia)

Stranadko E.F., Dr. Sci. (Med.), professor, chief of department of laser oncology and vascular therapy in State research centre of laser medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)

Yakubovskaya R.I., Dr. Sci. (Biol.), professor, chief of department of modifiers and protectors for cancer therapy in P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute (Moscow, Russia)

Istomin Yu.P., Dr. Sci. (Med.), professor, chief of laboratory of photodynamic therapy and hyperthermia with group of chemotherapy in N.N. Aleksandrov Republican Scientific and Practical Centre of Oncology and Radiology» (Minsk, Belarus)

Bolotine L., PhD, professor of research center of Research Center for Automatic Control of Nancy (Nancy, France)

Douplik A., PhD, professor in Ryerson University (Toronto, Canada)

Steiner R., PhD, professor, the honorary director of Institute of Laser Technologies in Medicine and Metrology at Ulm University (Ulm, Germany)

BIOMEDICAL PHOTONICS –

research and practice, peer-reviewed, multidisciplinary journal.

The journal is issued 4 times per year.

The circulation – 1000 copies., on a quarterly basis.

The publisher «Agentstvo MORE».

The Address of Publisher:

Moscow, Khokhlovskiy lane., 9

Editorial staff:

Chief of the editorial staff	Ivanova-Radkevich V.I.
Science editor professor	Mamontov A.S.
Literary editor	Moiseeva R.N.
Translator	Urlova A.N.
Computer design	Kreneva E.I.
Desktop publishing	Shalimova N.M.

The Address of Editorial Office:

Russia, Moscow, 2nd Botkinskiy proezd, 3

Tel. 8 (495) 945-86-60

www: PDT-journal.com

E-mail: PDT-journal@mail.ru

Corresponding to:

125284, Moscow, p/o box 13

Registration certificate ПИ № ФС 77-51995, issued on 29.11.2012 by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media of Russia

The subscription index

of «Rospechat» agency – 70249

The editorial staff is not responsible for the content of promotional material. Articles represent the authors' point of view, which may be not consistent with view of the journal's editorial board. Editorial Board admits for publication only the articles prepared in strict accordance with guidelines for authors. Whole or partial presentation of the material published in the Journal is acceptable only with written permission of the Editorial board.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Спектрально-люминесцентные свойства наночастиц бактериохлорина и фталоцианина алюминия в качестве поверхностного покрытия имплантов на основе гидроксиапатита

Ю.С. Маклыгина, А.С. Шарова, В. Kundu, V. K. Balla, R. Steiner, В.Б. Лощенов 4

Фотодинамическая терапия лейкоплакии слизистой оболочки полости рта с фотосенсибилизатором фотолон

Ю.П. Истомин, Т.П. Артемьева, Д.А. Церковский 13

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Применение фотодинамической терапии при лечении кератоакантомы

В.Н. Галкин, Ю.С. Романко, М.А. Каплан, А.В. Молочков, В.А. Молочков, Ж.С. Кунцевич, Т.Е. Сухова, С.Д. Дибирова 21

Фотодинамическая терапия в клинической практике

Е.В. Филоненко, Л.Г. Серова 26

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Фотодинамическая терапия рецидива базальноклеточного рака кожи теменной области после лучевой терапии

О.В. Матвеева 38

ORIGINAL ARTICLES

Spectral luminescent properties of bacteriochlorin and aluminum phthalocyanine nanoparticles as hydroxyapatite implant surface coating

Maklygina Yu.S., Sharova A.S., Kundu B., Balla V.K., Steiner R., Loschenov V.B. 4

Photodynamic therapy with photosensitizer photolon for oral leukoplakia

Istomin Yu.P., Artemyeva T.P., Tzerkovsky D.A. 13

REVIEWS OF LITERATURE

The use of photodynamic therapy in the treatment of keratoacanthomas

Galkin V.N., Romanko Yu.S., Kaplan M.A., Molochkov A.V., Molochkov V.A., Kuntceвич Zh.S., Sukhova T.E., Dibirova S.D. 21

Photodynamic therapy in clinical practice

Filonenko E.V., Serova L.G. 26

CASE REPORTS

Photodynamic therapy for recurrent basal cell skin carcinoma of the parietal region after radiotherapy

Matveeva O.V. 38

СПЕКТРАЛЬНО-ЛЮМИНЕСЦЕНТНЫЕ СВОЙСТВА НАНОЧАСТИЦ БАКТЕРИОХЛОРИНА И ФТАЛОЦИАНИНА АЛЮМИНИЯ В КАЧЕСТВЕ ПОВЕРХНОСТНОГО ПОКРЫТИЯ ИМПЛАНТОВ НА ОСНОВЕ ГИДРОКСИАПАТИТА

Ю.С. Маклыгина¹, А.С. Шарова², В. Kundu³, V. K. Balla³, R. Steiner^{2,4}, В.Б. Лощенов^{1,2}

¹Институт общей физики им. А.М. Прохорова РАН, Москва, Россия

²Национальный исследовательский ядерный университет МИФИ, Москва, Россия

³Bioceramics and Coating Division, CSIR-Central Glass and Ceramic Research Institute, Kolkata, India

⁴The Institute for Laser Technology in Medicine and Measurement Technique, Ulm, Germany

Резюме

Разработана перспективная технология покрытия поверхности имплантов нанокристаллами фотосенсибилизаторов для придания им фотобактерицидных свойств. В ходе работы было проведено исследование спектрально-люминесцентных свойств покрытий на основе наночастиц фотосенсибилизаторов, поглощающих в ближнем инфракрасном диапазоне спектра: бактериохлорина и фталоцианина алюминия. Было показано, что при взаимодействии с полярным растворителем, что моделирует процесс взаимодействия импланта с биоконпонентами в условиях *in vivo* (быстро пролиферирующими и иммунокомпетентными клетками), кристаллические наночастицы фотосенсибилизаторов, покрывающие имплант, меняют свои спектроскопические свойства: приобретают способность к фотолюминесценции и становятся фототоксичными. Показана устойчивость разработанного покрытия к вымыванию нанокристаллов во времени. Сделан вывод, что разработанное покрытие на основе кристаллических наночастиц фотосенсибилизаторов будет оказывать антибактериальное и противовоспалительное действие в условиях фотодинамического воздействия в околоимплантационной зоне. Результаты проведенных исследований позволяют считать данную технологию перспективной для создания имплантов с фотобактерицидными свойствами, что открывает перспективу локальной профилактики воспалительных и аутоиммунных реакций в области имплантации.

Ключевые слова: фотосенсибилизаторы, нанокристаллы, бактериохлорин, фталоцианин алюминия, фотолюминесценция, импланты на основе гидроксиапатита, фотобактерицидный эффект.

Для цитирования: Маклыгина Ю.С., Шарова А.С., Kundu В., Balla V.K., Steiner R., Лощенов В.Б. Спектрально-люминесцентные свойства наночастиц бактериохлорина и фталоцианина алюминия в качестве поверхностного покрытия имплантов на основе гидроксиапатита // Biomedical Photonics. – 2016. – Т. 5, № 2. – С. 4-12.

Контакты: Лощенов В.Б., e-mail: loschenov@mail.ru

SPECTRAL LUMINESCENT PROPERTIES OF BACTERIOCHLORIN AND ALUMINUM PHTHALOCYANINE NANOPARTICLES AS HYDROXYAPATITE IMPLANT SURFACE COATING

Maklygina Yu.S.¹, Sharova A.S.², Kundu B.³, Balla V.K.³, Steiner R.^{2,4}, Loschenov V.B.^{1,2}

¹General Physics Institute of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

²National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute), Moscow, Russia

³Bioceramics and Coating Division, CSIR-Central Glass and Ceramic Research Institute, Kolkata, India

⁴The Institute for Laser Technology in Medicine and Measurement Technique, Ulm, Germany

Abstract

The development and the spectral research of unique coating as crystalline nanoparticles of IR photosensitizers were performed for the creation of hydroxyapatite implants with photobactericidal properties. It has been proved that by the interaction of nanoparticles covering implant with the polar solvent, which simulates the interaction of the implant with the biocomponents *in vivo* (fast proliferating and with immunocompetent cells), photosensitizers nanoparticles change the spectroscopic properties, becoming fluorescent and phototoxic. Thus, the developed coating based on crystalline photosensitizer nanoparticles with studied specific properties should have antibacterial, anti-inflammatory effect by the photodynamic treatment in the near implant area. This research opens the prospect of the local prevention of inflammatory and autoimmune reactions in the area of implantation. The results of the study suggest a promising this technology in order to create implants with photobactericidal properties.

Keywords: nanophotosensitizers, bacteriochlorin, aluminum phthalocyanine, photoluminescence, hydroxyapatite implants, photobactericidal effect of photodynamic therapy.

For citations: Maklygina Yu.S., Sharova A.S., Kundu B., Balla V.K., Steiner R., Loschenov V.B. Spectral luminescent properties of bacteriochlorin and aluminum phthalocyanine nanoparticles as hydroxyapatite implant surface coating, *Biomedical Photonics*, 2016, T. 5, No. 2, pp. 4-12 (in Russian).

Contacts: Loschenov V.B., e-mail: loschenov@mail.ru

Введение

Изучение процессов интеграции органических соединений и искусственных материалов в биологическую ткань имеет большое значение для улучшения качества жизни больных, нуждающихся в регенерации или замещении тканевых дефектов [1-6]. Имплантационные методы нашли применение во многих областях медицины (ортопедия, нейрохирургия, кардиохирургия, стоматология, травматология и др.). Хирургическое вмешательство с последующей имплантацией является сложным процессом с точки зрения послеоперационного восстановления, предотвращения воспалительных реакций и процессов отторжения импланта. При имплантации в организм любого чужеродного материала иммунная система индуцирует развитие макрофагального воспалительно-репаративного ответа соединительной ткани, приводящего к отторжению импланта [7-17]. Подобное обстоятельство препятствует биоинтеграции импланта и влечет за собой развитие сопутствующих заболеваний.

Наиболее перспективным материалом, который получил широкое клиническое применение в области имплантации, в настоящее время является гидроксиапатит, характеризующийся высокой устойчивостью, биоактивностью и биосовместимостью [18-23]. Кроме того, сейчас ведутся разработки имплантов с антисептическими и противовоспалительными свойствами ввиду потенциальной эффективности их применения для сокращения длительности протекания естественных иммунных процессов в биотканях на ранних стадиях приживления, минимизации воспалительных реакций организма в отдаленный период имплантации, обеспечения максимально комфортных условий для биоинтеграции и надежного закрепления имплантов [24-29]. В настоящее время самыми перспективными методиками для достижения бактерицидного эффекта являются физические методы, в частности антимикробная фотодинамическая терапия, которая обладает выраженной фотобактерицидной активностью, противовоспалительным действием, предупреждает дистрофические и склеротические процессы, что может эффективно снижать риск отторжения имплантов и ускорять процесс биоинтеграции [30-35].

В роли фотобактерицидных веществ наиболее перспективными представляются фотосенсибилизаторы (ФС). Из них наибольший интерес представляют ФС, которые при контакте с поверхностью импланта не теряют своих бактерицидных свойств, при этом достаточно крепко держатся на пористой поверхности гидроксиапатита, чтобы исключить возможность его вымывания со временем. Таким образом, максимально эффективными представляются ФС в форме наночастиц – нанофотосенсибилизаторы, которые

не проявляют своей фотодинамической активности в отсутствии агентов воспаления (микробы, некоторые иммунокомпетентные клетки), однако в контакте со специфическими биокомпонентами становятся фототоксичными и фотодинамически активными [36-38]. Степень активности наночастиц оценивается по уровню интенсивности сигнала фотолюминесценции, которая возникает при контакте с агентами воспаления и может детектироваться как в режиме мониторинга, так и в режиме контрольного исследования. В свою очередь, бактерицидное и противовоспалительное действие фотоактивных имплантов связано с проявлением наночастицами фотосенсибилизатора специфических свойств под воздействием лазерного излучения в зоне имплантации. Импланты на основе гидроксиапатита имеют незначительные размеры, однако за счет своей пористой структуры обладают большой площадью поверхности с осажденным слоем наночастиц ФС, которая непосредственно входит в контакт с биологической тканью в условиях *in vivo*. Пористая структура хорошо рассеивает излучение, возбуждающее фотолюминесценцию, что способствует эффективной активации наночастиц на всей поверхности импланта и обеспечивает последующее фотодинамическое воздействие.

Материал и методы

Для исследований в качестве фотосенсибилизаторов использовали мезо-тетра(3-пиридил)бактериохлорин (далее: бактериохлорин, Bch) и несulfированный фталоцианин алюминия (далее: фталоцианин алюминия, PсAl), которые способны обеспечить наибольшую глубину фотодинамического воздействия, обладая пиком поглощения в ближнем инфракрасном диапазоне, соответствующем области максимальной оптической прозрачности биологических тканей, что делает их наиболее перспективными из существующих фотосенсибилизаторов [37-45].

Структурная формула мезо-тетра(3-пиридил)бактериохлорина (ФГУП «ГНЦ «НИОПИК», Россия) представлена на рис. 1.

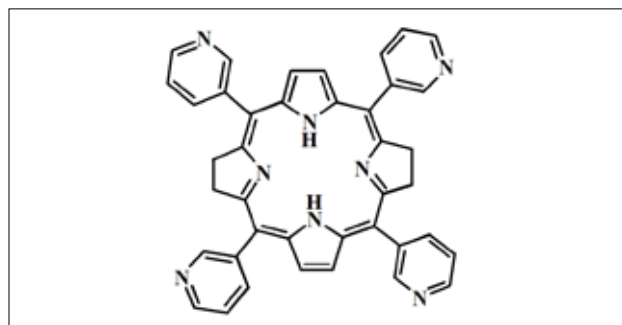


Рис. 1. Химическая формула мезо-тетра(3-пиридил)бактериохлорина

Fig. 1. The chemical formula of the *meso*-tetra(3-pyridyl)bacteriochlorin molecule

Структурная формула фталоцианина алюминия (ФГУП «ГНЦ «НИОПИК», Россия) представлена на рис. 2.

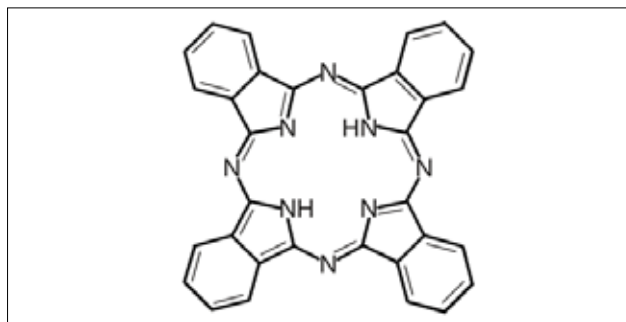


Рис. 2. Химическая формула фталоцианина алюминия
Fig. 2. The chemical formula of the aluminum phthalocyanine molecule

В ходе исследования были приготовлены водные коллоидные растворы молекулярных нанокристаллов бактериохлорина (nBch) и фталоцианина алюминия (nPcAl). В обоих случаях поликристаллический порошок добавляли в дистиллированную воду до получения концентрации 1 мг/мл. Полученную суспензию подвергали диспергированию в ультразвуковом гомогенизаторе Bandelin SONOPLUS HD2070 с насадкой KE76 (20 кГц, амплитуда 165 мкм). С помощью многоугольного спектрометра динамического рассеяния света Photocor Complex (Россия), позволяющего путем анализа корреляционной функции флуктуаций интенсивности рассеянного света получить распределение по размерам наночастиц, было установлено, что средний диаметр частиц в водном коллоиде составил 220÷240 нм. Важно отметить, что полученные коллоиды nBch и nPcAl не люминесцировали при возбуждении лазерами с длинами волн 532 и 632,8 нм, соответственно, то есть в свободном виде нанокристаллы ФС не проявляли фотоактивности.

Имплант на основе гидроксиапатита был синтезирован научно-исследовательской группой в Индии под руководством профессора V.K. Balla. Путем инкубации ($t = 30$ мин) пористого импланта в коллоидном растворе проводилось осаждение наночастиц на поверхность импланта. Пористая структура гидроксиапатита позволяет наночастицам проникать глубоко внутрь, о чем свидетельствует изменение окраски в толще импланта за счет характерного цвета коллоидных растворов фотосенсибилизаторов.

Спектроскопические свойства наночастиц в диапазоне 0,4÷1,1 мкм при взаимодействии с поверхностными молекулами гидроксиапатита в различных условиях были изучены с помощью волоконного спектрометра ЛЭСА-01-«Биоспек» (ЗАО «Биоспек», Россия) [46,47].

Результаты и обсуждение

Для изучения динамики накопления фотосенсибилизаторов в пористой структуре гидроксиапатита, составляющего имплант, был проведен ряд экспериментальных исследований. Процесс биоинтеграции импланта был смоделирован в условиях *in vitro* следующим образом:

1 этап: были изучены спектрально-люминесцентные свойства наночастиц при взаимодействии с поверхностными молекулами гидроксиапатита с учетом того, что свободные нанокристаллы в водном коллоиде не обладают способностью к люминесценции;

2 этап: были изучены спектрально-люминесцентные свойства наночастиц в условиях взаимодействия поверхности импланта (гидроксиапатит с поверхностным слоем наночастиц ФС) с полярным растворителем диметилсульфоксидом (ДМСО), что имитировало процесс взаимодействия с биоконпонентами (иммунокомпетентными клетками, бактерии и пр. в условиях *in vivo*);

3 этап: были изучены спектрально-люминесцентные свойства после вымывания полярного растворителя с поверхности пористой структуры импланта путем водного диспергирования в ультразвуковом гомогенизаторе.

Результаты поэтапного воздействия на поверхность импланта представлены в виде спектров люминесценции на рис. 3 и рис. 4 для образцов с поверхностным покрытием nBch и nPcAl, соответственно.

Анализ спектров люминесценции и динамики пика люминесценции при различных условиях для обоих типов кристаллических наночастиц (бактериохлорина и фталоцианина алюминия) показывает, что изначально не обладающие фотоактивностью нанокристаллы ФС при взаимодействии с поверхностными молекулами гидроксиапатита изменяют свои спектроскопические свойства и приобретают способность к люминесценции. Подобное явление вероятно можно объяснить взаимодействием поверхностных молекул наночастиц со сложной и неоднородной поверхностной структурой гидроксиапатита. В зависимости от локализации в пористой структуре гидроксиапатита и ближайшего окружения нанокристаллов ФС, их поверхностные молекулы могут "лежать", принимая пара-положение относительно поверхности наночастицы, или "вставать", принимая орто-положение, удерживаясь на поверхности и проявляя спектроскопические свойства раствора ФС, которые продемонстрированы в условиях взаимодействия поверхности импланта с ДМСО.

Таким образом, процесс активации кристаллических наночастиц ФС подтверждается резким возрастанием интенсивности сигнала фотолюминесценции (рис. 3-4) при взаимодействии с полярным растворителем, что позволило имитировать процесс взаимо-

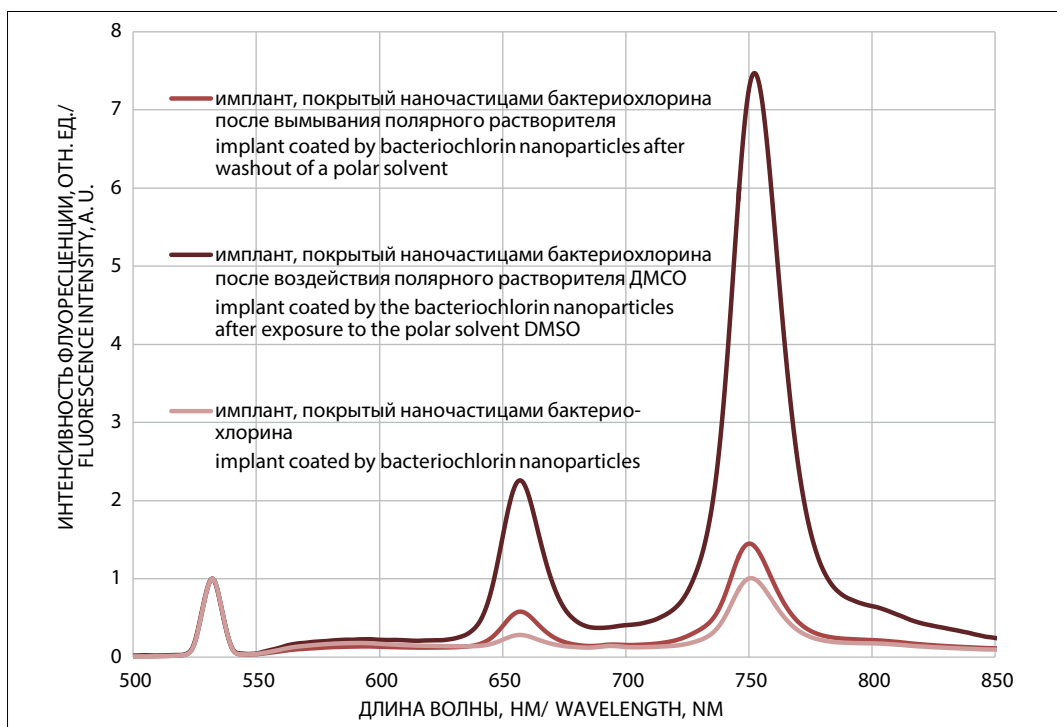


Рис. 3. Спектр люминесценции импланта на основе гидроксиапатита, покрытого наночастицами бактериохлорина при различных условиях ($\lambda_{\text{ex}} = 532 \text{ nm}$)

Fig. 3. The luminescence spectrum of the hydroxyapatite implant coated by bacteriochlorin nanoparticles under the different conditions ($\lambda_{\text{ex}} = 532 \text{ nm}$)

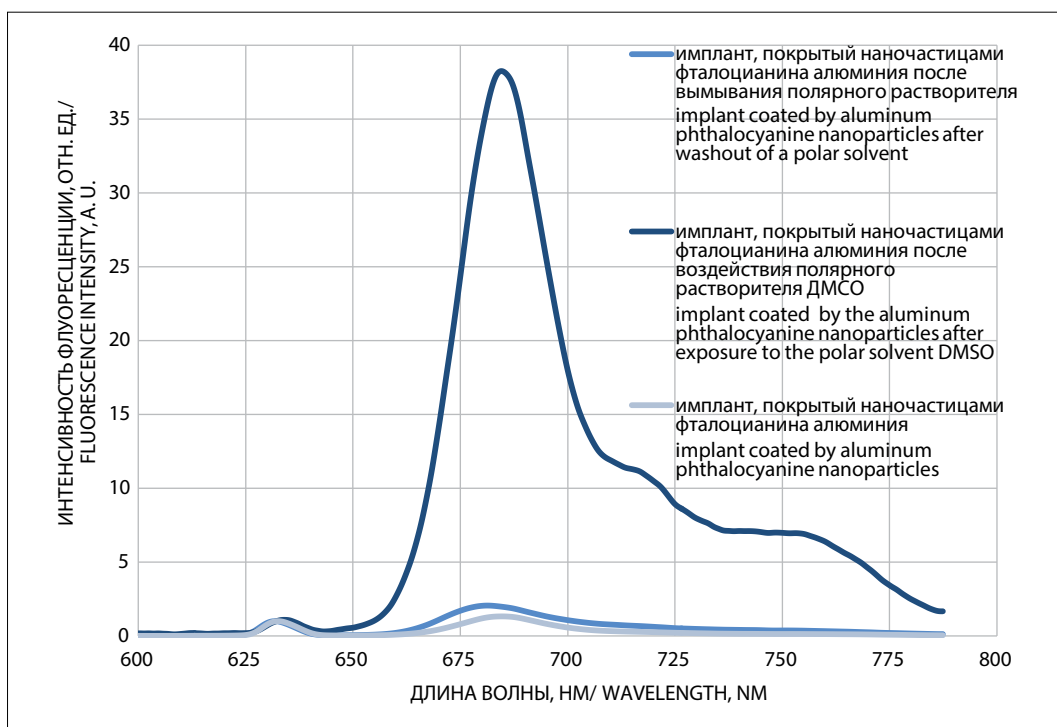


Рис. 4. Спектр люминесценции импланта на основе гидроксиапатита, покрытого наночастицами фталоцианина алюминия при различных условиях ($\lambda_{\text{ex}} = 632.8 \text{ nm}$)

Fig. 4. The luminescence spectrum of the hydroxyapatite implant coated by aluminum phthalocyanine nanoparticles under the different conditions ($\lambda_{\text{ex}} = 632.8 \text{ nm}$)

действия имплантата с поверхностным слоем наночастиц ФС с биоконпонентами *in vivo*.

В ходе исследования также было установлено, что поверхностные молекулы наночастиц ФС имеют достаточно сильное взаимодействие с поверхностной структурой гидроксиапатита, поскольку даже путем водного диспергирования не удалось добиться вымывания нанокристаллов из пористой структуры имплантата, что подтверждает наличие сигнала люминесценции для обоих типов наночастиц после 3-го этапа воздействия (рис. 3-4).

В ходе работы также было проведено исследование временной динамики спектров люминесценции поверхности имплантата на основе гидроксиапатита, покрытого наночастицами ФС. Анализ динамики во времени спектров люминесценции для обоих типов кристаллических наночастиц (nBch и nPcAl) показал, что изначально фотонеактивные нанокристаллы ФС при взаимодействии с поверхностными молекулами гидроксиапатита приобретают способность к люминесценции, однако интенсивность пика люминесценции изменяется во времени под воздействием возбуждающего лазерного излучения соответствующей длины волны (nBch: $\lambda_{ex} = 532$ нм, nPcAl: $\lambda_{ex} = 632.8$ нм).

Спектр люминесценции поверхности имплантата на основе гидроксиапатита, покрытого nBch, при возбуждении лазерным излучением ($\lambda_{ex} = 532$ нм) имеет

два пика люминесценции: $\lambda_{em} = 758$ нм и $\lambda_{em} = 654$ нм. При постоянном непрерывном воздействии возбуждающего лазерного излучения интенсивность пиков люминесценции изменяется во времени, причем интенсивность сигнала люминесценции пика, соответствующего $\lambda_{em} = 654$ нм, со временем возрастает, в то время как интенсивность сигнала люминесценции пика, соответствующего $\lambda_{em} = 758$ нм, со временем уменьшается (рис. 5).

По-видимому, в зависимости от длительности воздействия, что соответствует изменению уровня сообщаемой системе энергии, поверхностные молекулы изменяют свое положение относительно друг друга и поверхностной структуры гидроксиапатита, проявляя спектроскопические свойства раствора бактериохлорина ($\lambda_{em} = 758$ нм) или хлорина ($\lambda_{em} = 654$ нм).

Необходимо отметить обратимость данного процесса, что свидетельствует о невозможности структурного изменения самой молекулы фотосенсибилизатора, а именно образования самостоятельной молекулы хлорина. Из рис. 6 видно, что различие в структуре между молекулами бактериохлорина и хлорина состоит в наличии еще одной двойной связи в структурной формуле хлорина. Поэтому, вероятно, под действием возбуждающего лазерного излучения может происходить взаимодействие двух близлежащих молекул бактериохлорина путем образова-

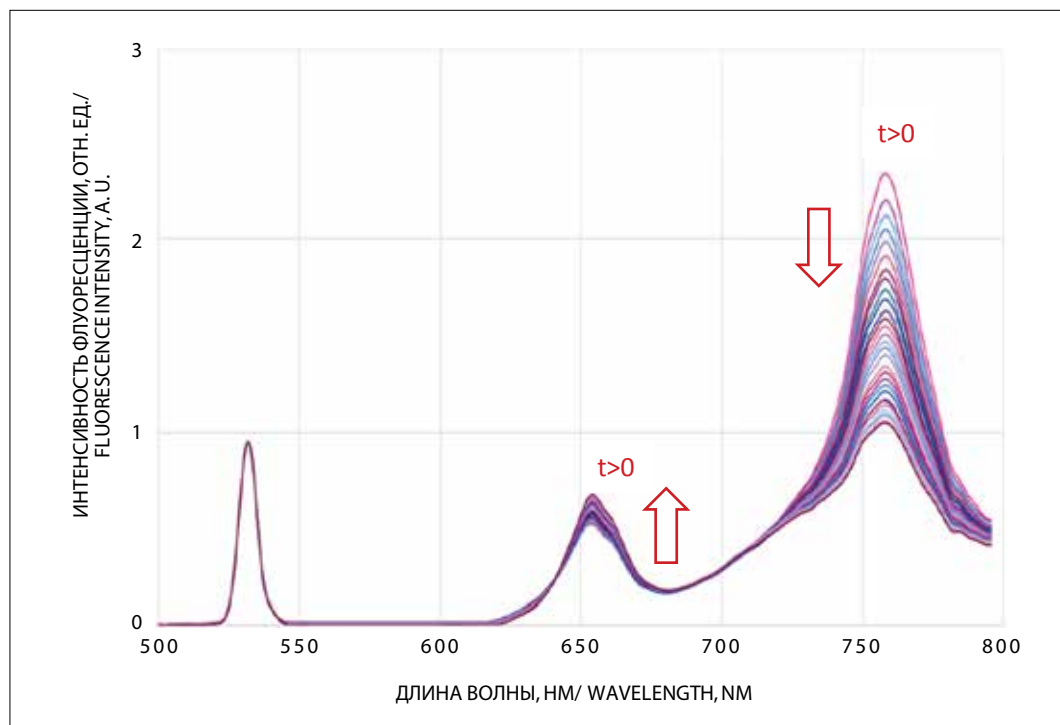


Рис. 5. Динамика изменения во времени спектра люминесценции имплантата на основе гидроксиапатита, покрытого наночастицами бактериохлорина ($\lambda_{ex} = 532$ нм)

Fig. 5. The dynamics of the luminescence spectrum time transforming of the implant based on hydroxyapatite coated by bacteriochlorin nanoparticles ($\lambda_{ex} = 532$ нм)

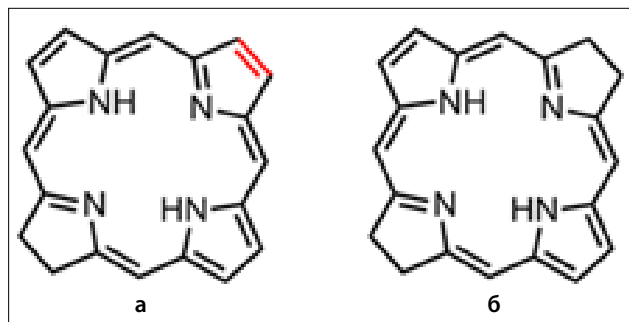


Рис. 6. Химическая формула: а – хлорина; б – бактериохлорина

Fig. 6. The chemical formula of: а – chlorin molecule; б – bacteriochlorin molecule

ния общей временной двойной связи между ними, которая разрушается в отсутствии возбуждающего излучения. В таком случае одна из молекул может проявлять спектроскопические свойства молекулы хлорина. На основании полученных результатов сделан вывод, что наночастицы бактериохлорина взаимодействуют как попарно между собой, так и со сложной пористой структурой гидроксиапатита. В зависимости от характера и силы взаимодействия, а также локализации и окружения наночастиц, они могут принимать различное положение относительно друг друга и поверхностной структуры гидроксиапатита,

изменяя при этом спектроскопические свойства, но не претерпевая необратимых изменений структуры молекулы.

На рис. 7 приведена динамика спектра люминесценции поверхности импланта на основе гидроксиапатита, покрытого nPcAl. Спектр люминесценции поверхности импланта на основе гидроксиапатита, покрытого nPcAl, при возбуждении лазерным излучением $\lambda_{ex} = 632.8$ нм имеет пик люминесценции $\lambda_{em} = 682$ нм. При постоянном непрерывном воздействии возбуждающего лазерного излучения в течение некоторого промежутка времени интенсивность пика люминесценции уменьшается во времени.

По-видимому, также как в случае с nVch, в процессе облучения поверхностные молекулы изменяют свое положение относительно друг друга и поверхностной структуры гидроксиапатита, что приводит к спектральным изменениям. Необходимо отметить обратимость данного процесса, что свидетельствует об отсутствии структурного изменения самой молекулы нанопотосенсибилизатора или выгорания красителя.

Закключение

В ходе работы была доказана возможность активации наночастиц бактериохлорина и фталоцианина алюминия, которая оценивалась по уровню сигнала

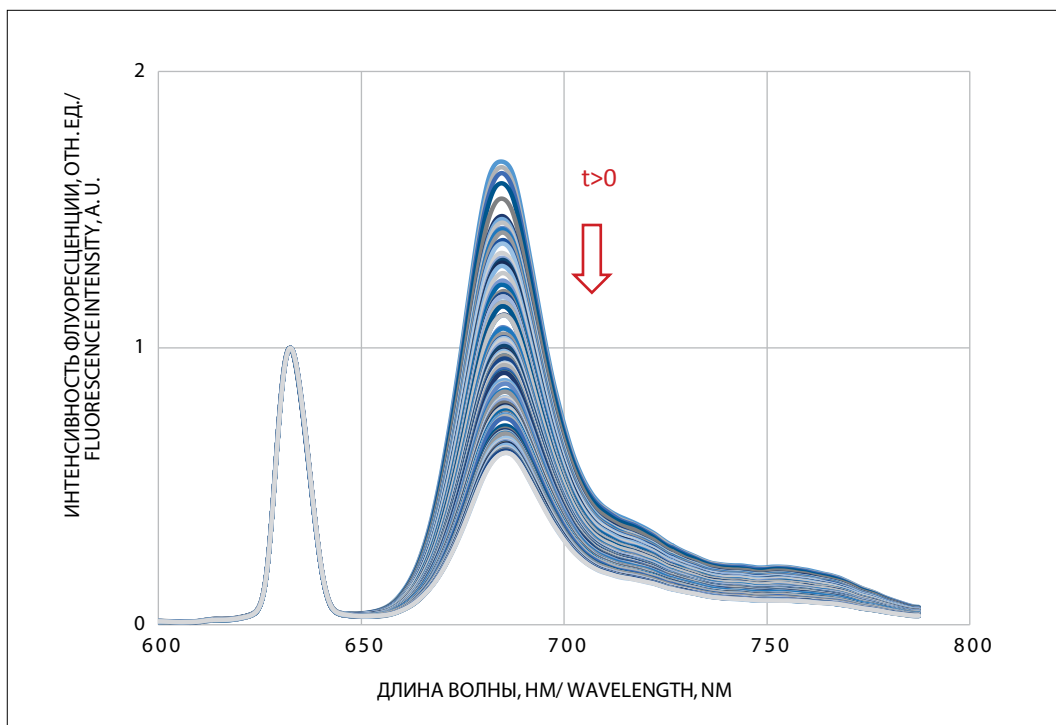


Рис. 7. Динамика во времени спектра люминесценции импланта на основе гидроксиапатита, покрытого наночастицами фталоцианина алюминия ($\lambda_{ex} = 632.8$ нм)

Fig. 7. The dynamics of the luminescence spectrum time transforming of the implant based on hydroxyapatite coated by aluminum phthalocyanine nanoparticles ($\lambda_{ex} = 632.8$ nm)

фотолюминесценции в режиме контрольного исследования. Также было установлено наличие сильного взаимодействия между поверхностными молекулами нанокристаллов фотосенсибилизаторов и поверхностной структурой гидроксиапатита, что в дальнейшем исключит возможность вымывания поверхностного слоя наночастиц.

Проведенный анализ динамики во времени спектров люминесценции для обоих типов кристаллических наночастиц показал, что изначально фотонно-активные нанокристаллы ФС при взаимодействии с поверхностными молекулами гидроксиапатита приобретают способность к люминесценции, однако интенсивность пика люминесценции изменяется во времени под воздействием возбуждающего лазер-

ного излучения. На основе проведенных исследований был сделан вывод о том, что наночастицы ФС взаимодействуют как между собой, так и со сложной пористой структурой импланта. В зависимости от характера и силы взаимодействия, а также локализации и собственного окружения наночастиц они могут принимать различное положение относительно друг друга и поверхностной структуры гидроксиапатита, изменяя спектроскопические свойства. Структура молекул при этом не претерпевает необратимых изменений.

Полученные результаты в ходе исследования позволяют считать данную технологию перспективной для создания имплантов с фотобактерицидными свойствами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Amini A.R., Laurencin C.T., Nukavarapu S.P. Bone tissue engineering: recent advances and challenges // *Crit. Rev. Biomed. Eng.* – 2012. – Vol. 40. – P. 363-408.
2. Noh Y.K., Du P., Kim I.G. et al. Polymer mesh scaffold combined with cell-derived ECM for osteogenesis of human mesenchymal stem cells // *Biomater Res.* – 2016. – Vol. 20(6).
3. Legemate K., Tarafder S., Jun Y., Lee C.H. Engineering Human TMJ Discs with Protein-Releasing 3D-Printed Scaffolds // *J Dent Res.* – 2016. – Vol. 6.
4. Padmanabhan S.K., Gervaso F., Carrozzo M. et al. Wollastonite/hydroxyapatite scaffolds with improved mechanical, bioactive and biodegradable properties for bone tissue engineering // *Ceram. Int.* – 2013. – Vol. 39(1) – P. 619-627.
5. Hosseinkhani M., Mehrabani D., Karimfar M.H. et al. Tissue engineered scaffolds in regenerative medicine // *World J. Plast. Surg.* – 2014. – Vol. 3(1). – P. 3-7.
6. Tevlin R., McArdle A., Atashroo D. et al. Biomaterials for craniofacial bone engineering // *J. Dent. Res.* – 2014. – Vol. 93. – P. 1187-1195.
7. Galili U., Avoiding detrimental human immune response against Mammalian extracellular matrix implants // *Tissue Eng. Part B Rev.* – 2015. – Vol. 21. – P. 231-241.
8. Kharraz Y., Guerra J., Mann C.J. et al. Macrophage plasticity and the role of inflammation in skeletal muscle repair // *Mediators Inflamm.* – 2013. – Vol. 2013.
9. Brown B.N., Sicari B.M., Badylak S.F. Rethinking regenerative medicine: a macrophage-centered approach // *Front Immunol.* – 2014. – Vol. 5.
10. Boehler R.M., Graham J.G., Shea L.D. Tissue engineering tools for modulation of the immune response // *Biotechniques.* – 2011. – Vol. 51, No. 4. – P. 239-254.
11. Gardner A.B., Lee S.K., Woods E.C., Acharya A.P. Biomaterials-based modulation of the immune system // *Biomed. Res. Int.* – 2013. – Vol. 2013.
12. Franz S., Rammelt S., Scharnweber D., Simon J.C. Immune responses to implants – a review of the implications for the design of immunomodulatory biomaterials // *Biomaterials.* – 2011. – Vol. 32. – P. 6692-6709.
13. Anderson J.M. Inflammatory response to implants // *ASAIO Trans.* – 1988. – Vol. 34. – P. 101-107.
14. Major M.R., Wong V.W., Nelson E.R. et al. The foreign body response: at the interface of surgery and bioengineering // *Plast. Reconstr. Surg.* – 2015. – Vol. 135. – P. 1489-1498.
15. Londono R., Badylak S.F. Biologic scaffolds for regenerative medicine: mechanisms of in vivo remodeling // *Ann. Biomed. Eng.* – 2014. – Vol. 43. – P. 577-592.

REFERENCES

1. Amini A.R., Laurencin C.T., Nukavarapu S.P. Bone tissue engineering: recent advances and challenges, *Crit. Rev. Biomed. Eng.*, 2012, Vol. 40, pp. 363-408.
2. Noh Y.K., Du P., Kim I.G. Ko J., Kim S.W., Park K. Polymer mesh scaffold combined with cell-derived ECM for osteogenesis of human mesenchymal stem cells, *Biomater Res.*, 2016, Vol. 20(6).
3. Legemate K., Tarafder S., Jun Y., Lee C.H. Engineering Human TMJ Discs with Protein-Releasing 3D-Printed Scaffolds, *J Dent Res.*, 2016, Vol. 6.
4. Padmanabhan S.K., Gervaso F., Carrozzo M., Scalera F., Sannino A., Licciulli A. Wollastonite/hydroxyapatite scaffolds with improved mechanical, bioactive and biodegradable properties for bone tissue engineering, *Ceram. Int.*, 2013, Vol. 39(1), pp. 619-627.
5. Hosseinkhani M., Mehrabani D., Karimfar M.H., Bakhtiyari, S., Manafi A., Shirazi R. Tissue engineered scaffolds in regenerative medicine, *World J. Plast. Surg.*, 2014, Vol. 3(1), pp. 3-7.
6. Tevlin R., McArdle A., Atashroo D., Walmsley G.G., Senarath-Yapa K., Zielins E.R., Paik K.J. Biomaterials for craniofacial bone engineering, *J. Dent. Res.*, 2014, Vol. 93, pp. 1187-1195.
7. Galili U., Avoiding detrimental human immune response against Mammalian extracellular matrix implants, *Tissue Eng. Part B Rev.*, 2015, Vol. 21, pp. 231-241.
8. Kharraz Y., Guerra J., Mann C.J., Serrano A.L., Munoz-Canoves P. Macrophage plasticity and the role of inflammation in skeletal muscle repair, *Mediators Inflamm.*, 2013, Vol. 2013. Available at: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/491497>
9. Brown B.N., Sicari B.M., Badylak S.F. Rethinking regenerative medicine: a macrophage-centered approach, *Front Immunol.*, 2014, Vol. 5. Available at: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2014.00510>
10. Boehler R.M., Graham J.G., Shea L.D. Tissue engineering tools for modulation of the immune response, *Biotechniques*, 2011, Vol. 51, No. 4, pp. 239-254.
11. Gardner A.B., Lee S.K., Woods E.C., Acharya A.P. Biomaterials-based modulation of the immune system, *Biomed. Res. Int.*, 2013, Vol. 2013. Available at: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/732182>
12. Franz S., Rammelt S., Scharnweber D., Simon J.C. Immune responses to implants – a review of the implications for the design of immunomodulatory biomaterials, *Biomaterials*, 2011, Vol. 32, pp. 6692-6709.
13. Anderson J.M. Inflammatory response to implants, *ASAIO Trans.*, 1988, Vol. 34, pp. 101-107.
14. Major M.R., Wong V.W., Nelson E.R., Longaker M.T., Gurtner G.C. The foreign body response: at the interface of surgery and bioengineering, *Plast. Reconstr. Surg.*, 2015, Vol. 135, pp. 1489-1498.
15. Londono R., Badylak S.F. Biologic scaffolds for regenerative medicine: mechanisms of in vivo remodeling, *Ann. Biomed. Eng.*, 2014, Vol. 43, pp. 577-592.

16. Crupi A., Costa A., Tarnok A. et al. Inflammation in tissue engineering: The Janus between engraftment and rejection // *Eur J Immunol.* – 2015. – Vol. 45(12). – P. 3222-36.
17. Kzhyshkowska J., Gudima A., Riabov V. et al. Macrophage responses to implants: prospects for personalized medicine // *J Leukoc Biol.* – 2015. – Vol. 98(6). – P. 953-962.
18. Van Oirschot B.A., Eman R.M., Habibovic P. et al. Osteophilic properties of bone implant surface modifications in a cassette model on a decorticated goat spinal transverse process // *Acta Biomater.* – 2016 (in press).
19. Nakata H., Kuroda S., Tachikawa N. et al. Histological and micro-computed tomographic observations after maxillary sinus augmentation with porous hydroxyapatite alloplasts: a clinical case series // *Springerplus.* 2016. – Vol. 5.
20. Pallela R., Venkatesan J., Janapala V.R., Kim S.K. Biophysicochemical evaluation of chitosan-hydroxyapatite-marine sponge collagen composite for bone tissue engineering // *J Biomed Mater Res Part A.* – 2012. – Vol. 100(2). – P. 486-495.
21. Asaoka T., Ohtake S., Furukawa K.S. et al. Development of bioactive porous α -TCP/HAP beads for bone tissue engineering // *Biomed Mater Res A.* – 2013. – Vol. 101(11). – P. 3295-300.
22. Nandi S.K., Kundu B., Mukherjee J. et al. Converted marine coral hydroxyapatite implants with growth factors: in vivo bone regeneration // *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* – 2015. – Vol. 49. – P. 816-23.
23. Balla V.K., Bodhak S., Bose S., Bandyopadhyay A. Porous tantalum structures for bone implants: fabrication, mechanical and in vitro biological properties // *Acta Biomater.* – 2010. – Vol. 6(8). – P. 3349-59.
24. Ferraz M.P., Mateus A.Y., Sousa J.C., Monteiro F.J. Nanohydroxyapatite microspheres as delivery system for antibiotics: release kinetics, antimicrobial activity, and interaction with osteoblasts // *J. Biomed. Mater. Res. A.* – 2007. – Vol. 81. – P. 994-1004.
25. Guo Y.J., Long T., Chen W. et al. Bactericidal property and biocompatibility of gentamicin-loaded mesoporous carbonated hydroxyapatite microspheres // *Mater. Sci. Eng. C.* – 2013. – Vol. 33. – P. 3583-3591.
26. Selvakumar M., Srivastava P., Pawar H.S. et al. On-Demand Guided Bone Regeneration with Microbial Protection of Ornamented SPU Scaffold with Bismuth-Doped Single Crystalline Hydroxyapatite: Augmentation and Cartilage Formation // *ACS Appl Mater Interfaces.* – 2016. – Vol. 8(6). – P. 4086-100.
27. Krishnan A.G., Jayaram L., Biswas R., Nair M. Evaluation of antibacterial activity and cytocompatibility of ciprofloxacin loaded gelatin-hydroxyapatite scaffolds as a local drug delivery system for osteomyelitis treatment // *Tissue Eng Part A.* – 2015. – Vol. 21(7-8). – P. 1422-31.
28. Mututuvuri T.M., Harkins A.L., Tran C.D. Facile synthesis, characterization, and antimicrobial activity of cellulose-chitosan-hydroxyapatite composite material: a potential material for bone tissue engineering // *J Biomed Mater Res A.* – 2013. – Vol. 101(11). – P. 3266-77.
29. Afzal M.A., Kalmodia S., Kesarwani P. et al. Bactericidal effect of silver-reinforced carbon nanotube and hydroxyapatite composites // *J Biomater Appl.* – 2013. – Vol. 27(8). – P. 967-78.
30. Haag P.A., Steiger-Ronay V., Schmidlin P.R. The in Vitro Antimicrobial Efficacy of PDT against eriodontopathogenic Bacteria // *Int J Mol Sci.* – 2015. – Vol. 16(11). – P. 27327-27338.
31. Soukos N.S., Ximenez-Fyvie L.A., Hamblin M.R. et al. Targeted antimicrobial photochemotherapy // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1998. – Vol. 42. – P. 2595-2601.
32. Sharman W.M., Allen C.M., van Lier J.E. Photodynamic therapeutics: Basic principles and clinical applications // *Drug Discov. Today.* – 1999. – Vol. 4. – P. 507-517.
33. Braham P., Herron C., Street C., Darveau R. Antimicrobial photodynamic therapy may promote periodontal healing
16. Crupi A., Costa A., Tarnok A., Melzer S., Teodori L. Inflammation in tissue engineering: The Janus between engraftment and rejection, *Eur J Immunol*, 2015, Vol. 45(12), pp. 3222-36.
17. Kzhyshkowska J., Gudima A., Riabov V., Dollinger C., Lavallo P., Vrana N.E. Macrophage responses to implants: prospects for personalized medicine, *J Leukoc Biol*, 2015, Vol. 98(6), pp. 953-962.
18. Van Oirschot B.A., Eman R.M., Habibovic P., Leeuwenburgh S.C., Tahmasebi Z., Weinans H., Alblas J., Meijer G.J., Jansen J.A., van den Beucken J.J. Osteophilic properties of bone implant surface modifications in a cassette model on a decorticated goat spinal transverse process, *Acta Biomater*, 2016 (in press).
19. Nakata H., Kuroda S., Tachikawa N., Okada E., Akatsuka M., Kasugai S., Kondo H. Histological and micro-computed tomographic observations after maxillary sinus augmentation with porous hydroxyapatite alloplasts: a clinical case series, *Springerplus*, 2016, Vol. 5. Available at: <http://springerplus.springeropen.com/articles/10.1186/s40064-016-1885-2>
20. Pallela R., Venkatesan J., Janapala V.R., Kim S.K. Biophysicochemical evaluation of chitosan-hydroxyapatite-marine sponge collagen composite for bone tissue engineering, *J Biomed Mater Res Part A*, 2012, Vol. 100(2), pp. 486-495.
21. Asaoka T., Ohtake S., Furukawa K.S., Tamura A., Ushida T.J. Development of bioactive porous α -TCP/HAP beads for bone tissue engineering, *Biomed Mater Res A*, 2013, Vol. 101(11), pp. 3295-300.
22. Nandi S.K., Kundu B., Mukherjee J., Mahato A., Datta S., Balla V.K. Converted marine coral hydroxyapatite implants with growth factors: in vivo bone regeneration, *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2015, Vol. 49, pp. 816-23.
23. Balla V.K., Bodhak S., Bose S., Bandyopadhyay A. Porous tantalum structures for bone implants: fabrication, mechanical and in vitro biological properties, *Acta Biomater*, 2010, Vol. 6(8), pp. 3349-59.
24. Ferraz M.P., Mateus A.Y., Sousa J.C., Monteiro F.J. Nanohydroxyapatite microspheres as delivery system for antibiotics: release kinetics, antimicrobial activity, and interaction with osteoblasts, *J. Biomed. Mater. Res. A*, 2007, Vol. 81, pp. 994-1004.
25. Guo Y.J., Long T., Chen W., Ning C.Q., Zhu Z.A., Guo Y.P. Bactericidal property and biocompatibility of gentamicin-loaded mesoporous carbonated hydroxyapatite microsphere, *Mater. Sci. Eng. C.*, 2013, Vol. 33, pp. 3583-3591.
26. Selvakumar M., Srivastava P., Pawar H.S., Francis N.K., Das B., Sathishkumar G., Subramanian B., Jaganathan S.K., George G., Anandhan S., Dhara S., Nando G.B., Chattopadhyay S. On-Demand Guided Bone Regeneration with Microbial Protection of Ornamented SPU Scaffold with Bismuth-Doped Single Crystalline Hydroxyapatite: Augmentation and Cartilage Formation, *ACS Appl Mater Interfaces*, 2016, Vol. 8(6), pp. 4086-100.
27. Krishnan A.G., Jayaram L., Biswas R., Nair M. Evaluation of antibacterial activity and cytocompatibility of ciprofloxacin loaded gelatin-hydroxyapatite scaffolds as a local drug delivery system for osteomyelitis treatment, *Tissue Eng Part A*, 2015, Vol. 21(7-8), pp. 1422-31.
28. Mututuvuri T.M., Harkins A.L., Tran C.D. Facile synthesis, characterization, and antimicrobial activity of cellulose-chitosan-hydroxyapatite composite material: a potential material for bone tissue engineering, *J Biomed Mater Res A*, 2013, Vol. 101(11), pp. 3266-77.
29. Afzal M.A., Kalmodia S., Kesarwani P., Basu B., Balani K. Bactericidal effect of silver-reinforced carbon nanotube and hydroxyapatite composites, *J Biomater Appl*, 2013, Vol. 27(8), pp. 967-78.
30. Haag P.A., Steiger-Ronay V., Schmidlin P.R. The in Vitro Antimicrobial Efficacy of PDT against eriodontopathogenic Bacteria, *Int J Mol Sci*, 2015, Vol. 16(11), pp. 27327-27338.
31. Soukos N.S., Ximenez-Fyvie L.A., Hamblin M.R., Socransky S.S., Hasan T. Targeted antimicrobial photochemotherapy, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1998, Vol. 42, pp. 2595-2601.
32. Sharman W.M., Allen C.M., van Lier J.E. Photodynamic therapeutics: Basic principles and clinical applications, *Drug Discov. Today*, 1999, Vol. 4, pp. 507-517.

- through multiple mechanisms // *J. Periodontol.* – 2009. – Vol. 80. – P. 1790-1798.
34. Chan Y., Lai C.H. Bactericidal effects of different laser wavelengths on periodontopathic germs in photodynamic therapy // *Lasers Med. Sci.* – 2003. – Vol. 18. – P. 51-55.
 35. Street C.N., Pedigo L.A., Loebel N.G. Energy dose parameters affect antimicrobial photodynamic therapy-mediated eradication of periopathogenic biofilm and planktonic cultures // *Photomed. Laser Surg.* – 2010. – Vol. 28 (Suppl. S1). – P. 61-66.
 36. Breymayer J., Rück A., Ryabova A.V. et al. Fluorescence Investigation of the Effect of Monocytes/Macrophages and Skin Cells on Aluminium Phthalocyanine Nanoparticles // *Journal Photodiagnosis and Photodynamic Therapy.* – 2014. – Vol. 11(3). – P. 380-390.
 37. Vasilchenko S.Yu., Volkova A.I., Ryabova A.V. et al. Application of aluminum phthalocyanine nanoparticles for fluorescent diagnostics in dentistry and skin autotransplantation // *J. Biophoton.* – 2010. – T. 3, No. 5-6. – P. 336-346.
 38. Oertel M., Schastak S.I., Tannapfel A. et al. Novel bacteriochlorin for high tissue-penetration: photodynamic properties in human biliary tract cancer cells in vitro and in a mouse tumour model // *J. Photochem. Photobiol. B.* – 2003. – Vol. 71. – P. 1-10.
 39. Mazor O., Brandis A., Plaks V. et al. WST11, a novel water-soluble bacteriochlorophyll derivative; cellular uptake, pharmacokinetics, biodistribution, and vascular targeted photodynamic activity against melanoma tumors // *Photochem. Photobiol.* – 2005. – Vol. 81. – P. 342-351.
 40. Rovers J.P., de Jode M.L., Rezzoug H., Grahn M.F. In vivo photodynamic characteristics of the near-infrared photosensitizer 5, 10, 15, 20-tetrakis (m-hydroxyphenyl) bacteriochlorin // *Photochem. Photobiol.* – 2000. – Vol. 72. – P. 358-364.
 41. Миронов А.Ф., Грин М.А., Кармакова Т.А., Плютинская А.Д., Якубовская Р.И., Феофанов А.В., Вино П. Новые фотосенсибилизаторы для ФДТ рака на основе природного бактериохлорофилла а // *Российский биотерапевтический журнал.* – 2003. – Т. 2, № 1. – С. 33-34.
 42. Якубовская Р.И., Плотникова Е.А., Морозова Н.Б., Грин М.А., Миронов А.Ф. Аминоамиды в ряду бактериохлорофилла а и их фотоиндуцированная активность в системах in vitro и in vivo // *Фотодинамическая терапия и фотодиагностика.* – 2013. – № 3. – С. 29-30.
 43. Грин М.А., Пантюшенко И.В., Плотникова Е.А., Плютинская А.Д., Малыгина А.И., Каширцева И.В., Михайловская А.А., Якубовская Р.И., Каплан М.А., Миронов А.Ф. Новые фотосенсибилизаторы на основе бактериопурпуринимида и их фотоиндуцированная противоопухолевая активность // *Фотодинамическая терапия и фотодиагностика.* – 2013. – № 3. – С. 33-34.
 44. Решетников Р.И., Грин М.А., Харитонов О.В., Козлов А.С., Красновский А.А., Феофанов А.В., Ермакова Д.Э., Миронов А.Ф. Бактериохлорин-содержащая триада для совместной флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии рака // *Фотодинамическая терапия и фотодиагностика.* – 2013. – № 3. – С. 34.
 45. Миронов А.Ф., Грин М.А., Ципровский А.Г., Сегеневич А.В., Дзарданов Д.В., Головин К. В., Цыганков А.А., Шим Я.К. Новые фотосенсибилизаторы бактериохлоринового ряда для фотодинамической терапии рака // *Биоорганическая химия.* – 2003. – Т. 29, № 2. – С. 214-221.
 46. Loschenov V.B., Konov V.I., Prokhorov A.M. Photodynamic therapy and fluorescence diagnostics // *Laser Physics.* – 2000. – Vol. 10, No. 6. – P. 1188-1207.
 47. Линьков К.Г., Березин А.Н., Лощенов В.Б. Аппаратура для ФД и ФДТ // *Росс. биотерапевт. журнал.* – 2004. – Т. 3, No. 2. – С. 54.
 33. Braham P., Herron C., Street C., Darveau R. Antimicrobial photodynamic therapy may promote periodontal healing through multiple mechanisms, *J. Periodontol.*, 2009, Vol. 80, pp. 1790-1798.
 34. Chan Y., Lai C.H. Bactericidal effects of different laser wavelengths on periodontopathic germs in photodynamic therapy, *Lasers Med. Sci.*, 2003, Vol. 18, pp. 51-55.
 35. Street C.N., Pedigo L.A., Loebel N.G. Energy dose parameters affect antimicrobial photodynamic therapy-mediated eradication of periopathogenic biofilm and planktonic cultures, *Photomed. Laser Surg.*, 2010, Vol. 28 (Suppl. S1), pp. 61-66.
 36. Breymayer J., Rück A., Ryabova A.V., Loschenov V.B., Steiner R.W. Fluorescence Investigation of the Effect of Monocytes/Macrophages and Skin Cells on Aluminium Phthalocyanine Nanoparticles, *Journal Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 2014, Vol. 11(3), pp. 380-390.
 37. Vasilchenko S.Yu., Volkova A.I., Ryabova A.V., Loschenov V.B., Konov V.I., Mamedov A.A., Kuzminand S.G., Lukyanets E.A. Application of aluminum phthalocyanine nanoparticles for fluorescent diagnostics in dentistry and skin autotransplantation, *J. Biophoton.*, 2010, T. 3, No. 5-6, pp. 336-346.
 38. Oertel M., Schastak S.I., Tannapfel A., Hermann R., Sack U., Mossner J., Berr F. Novel bacteriochlorin for high tissue-penetration: photodynamic properties in human biliary tract cancer cells in vitro and in a mouse tumour model, *J. Photochem. Photobiol. B.*, 2003, Vol. 71, pp. 1-10.
 39. Mazor O., Brandis A., Plaks V., Neumark E., Rosenbach-Belkin V., Salomon Y., Scherz A. WST11, a novel water-soluble bacteriochlorophyll derivative; cellular uptake, pharmacokinetics, biodistribution, and vascular targeted photodynamic activity against melanoma tumors, *Photochem. Photobiol.*, 2005, Vol. 81, pp. 342-351.
 40. Rovers J.P., de Jode M.L., Rezzoug H., Grahn M.F. In vivo photodynamic characteristics of the near-infrared photosensitizer 5, 10, 15, 20-tetrakis (m-hydroxyphenyl) bacteriochlorin, *Photochem. Photobiol.*, 2000, Vol. 72, pp. 358-364.
 41. Mironov A.F., Grin M.A., Karmakova T.A., Plyutinskaya A.D., Yakubovskaya R.I., Feofanov A.V., Vini P. New natural bacteriochlorophyll a-based photosensitizers for PDT of cancer, *Rossiiskij biotera-pevticheskij zhurnal*, 2003, T. 2, No. 1, pp. 33-34. (in Russian).
 42. Yakubovskaya R.I., Plotnikova E.A., Morozova N.B., Grin M.A., Mironov A.F. Aminoamides in the family of bacteriochlorophyll a and their in vitro and in vivo photodynamic activity, *Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika*, 2013, No. 3, pp. 29-30. (in Russian).
 43. Grin M.A., Pantyushenko I.V., Plotnikova E.A., Plyutinskaya A.D., Malygina A.I., Kashirtseva I.V., Mikhajlovskaya A.A., Yakubovskaya R.I., Kaplan M.A., Mironov A.F. New bacteriopurpurinimide-based photosensitizers and their photodynamic antitumor activity, *Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika*, 2013, No. 3, pp. 33-34. (in Russian).
 44. Reshetnikov R.I., Grin M.A., Kharitonova O.V., Kozlov A.C., Krasnovskij A.A., Feofanov A.V., Ermakova D.E., Mironov A.F. Bacteriochlorin-containing triplet for combined fluorescence diagnosis and photodynamic therapy of cancer, *Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika*, 2013, No. 3, pp. 34. (in Russian).
 45. Mironov A.F., Grin M.A., Tsirovskij A.G., Segenevich A.V., Dzardanov D.V., Golovin K. V., Tsygankov A.A., Shim Ya.K. New bacteriochlorin-based photosensitizers for photodynamic therapy of cancer, *Bioorganicheskaya khimiya*, 2003, T. 29, No. 2, pp. 214-221. (in Russian).
 46. Loschenov V.B., Konov V.I., Prokhorov A.M. Photodynamic therapy and fluorescence diagnostics, *Laser Physics*, 2000, Vol. 10, No. 6, pp. 1188-1207.
 47. Lin'kov K.G., Berezin A.N., Loschenov V.B. Devices for FD and PDT, *Ross. bioterapevt. zhurnal*, 2004, T. 3, No. 2, p. 54. (in Russian).

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ЛЕЙКОПЛАКИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА С ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОМ ФОТОЛОН

Ю.П. Истомин, Т.П. Артемьева, Д.А. Церковский

Республиканский научно-практический центр онкологии и
медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, Лесной, Республика Беларусь

Резюме

Целью исследования являлась оценка переносимости, безопасности и непосредственных результатов лечения пациентов с лейкоплакией слизистой оболочки полости рта методом фотодинамической терапии с фотосенсибилизатором фотолон. В исследование включено 40 пациентов (7 мужчин, 33 женщины) с морфологически верифицированной лейкоплакией слизистой оболочки полости рта. Средний возраст – 55 ± 14 лет. Суммарное количество пролеченных очагов – 109 (от 1 до 8). Фотолон вводили внутривенно капельно в дозах от 1,7 мг/кг до 2,5 мг/кг. Сеанс облучения (лазер «УПЛ ФДТ», Республика Беларусь, $\lambda = 660 \pm 5$ нм) проводили через 2,5-3 ч после введения препарата: плотность энергии лазерного излучения варьировала от 25 до 100 Дж/см², плотность мощности лазерного излучения от 0,07 до 0,32 Вт/см², продолжительность облучения одного поля, в зависимости от размеров очага лейкоплакии – от 2 до 13,5 мин. Эффективность лечения оценивали через 1-2 мес после ФДТ на основании клинических данных. Полная регрессия патологически измененных очагов зафиксирована в 95% случаев ($n=38$), частичная – в 5% ($n=2$). Срок наблюдения варьирует от 1 до 30 мес. Полная эпителизация раневого дефекта получена в течение 3-6 нед после проведенного лечения. Полученные результаты позволяют рекомендовать фотодинамическую терапию пациентам с ограниченной или распространенной лейкоплакией полости рта как простой, хорошо переносимый и эффективный метод лечения.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, фотолон, лейкоплакия, полость рта.

Для цитирования: Истомин Ю.П., Артемьева Т.П., Церковский Д.А. Фотодинамическая терапия лейкоплакии слизистой оболочки полости рта с фотосенсибилизатором фотолон // Biomedical Photonics. – 2016. – Т. 5, № 2. – С. 13–20.

Контакты: Церковский Д.А., e-mail: tzerkovsky@mail.ru

PHOTODYNAMIC THERAPY WITH PHOTOSENSITIZER PHOTOLON FOR ORAL LEUKOPLAKIA

Istomin Yu.P., Artemyeva T.P., Tzerkovsky D.A.

N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Lesnoy, Republic of Belarus

Abstract

The objective – to assess tolerability, safety and immediate results of treatment of patients with oral leukoplakia using photodynamic therapy (PDT) with a photosensitizer photolon. The study included 40 patients (7 men, 33 women) with morphologically verified leukoplakia of the oral mucosa. The average age – 55 ± 14 years. Number of treated foci – 109 (1 to 8). Photolon was administered intravenously at doses of 1.7-2.5 mg/kg. Photoirradiation («UPL PDT», Belarus, $\lambda = 660 \pm 5$ nm) was performed 2.5-3 h after administration: light exposure dose varied from 25 to 100 J/cm², power density of 0.07 to 0.32 W/cm², the duration of one field photoirradiation – from 2 to 13.5 min and according to its linear dimensions. The effectiveness of treatment was assessed 1-2 months after PDT by clinical data. Complete regression of foci recorded in 95% of cases ($n=38$), partial – in 5% ($n=2$). The follow-up period varied from 1 to 30 months. Full-epithelialization of the wound defect occurred within the period of 3-6 weeks after treatment. Photodynamic therapy may be recommended for patients with circumscribed or widespread oral leukoplakia as a simple, well-tolerated and effective option.

Keywords: photodynamic therapy, photolon, oral leukoplakia.

For citations: Istomin Yu.P., Artemyeva T.P., Tzerkovsky D.A. Photodynamic therapy with photosensitizer photolon for oral leukoplakia, *Biomedical Photonics*, 2016, T. 5, No. 2, pp. 13–20 (in Russian).

Contacts: Tzerkovsky D.A., e-mail: tzerkovsky@mail.ru

Введение

Лейкоплакия – хроническое поражение слизистых оболочек, характеризующееся ороговением покровного эпителия разной степени выраженности [1].

Основными причинами развития лейкоплакии слизистой оболочки полости рта являются экзогенные раздражители:

- курение, при котором оказывается как химическое, так и термическое воздействие;
- пряности, острые или кислые блюда, чрезмерно горячая пища, спиртные напитки;
- побочное действие лекарственных препаратов;
- постоянное механическое повреждение слизистой оболочки полости рта острым краем зуба, неотшлифованной пломбой, некачественным ортопедическим протезом;
- гальванизм пломб, протезов и иных металлических конструкций в полости рта.

К эндогенным факторам риска можно отнести:

- заболевания желудочно-кишечного тракта;
- гиповитаминоз (недостаток витамина А);
- заболевания, связанные с нарушением обмена веществ (сахарный диабет);
- анемии;
- хронические воспалительные процессы в полости рта;
- нейродистрофические изменения слизистых (при стоматите, гингивите);
- наличие ВИЧ-инфекции;
- наследственная предрасположенность к дискератозам.

Развитие данной патологии характерно для лиц старшего возраста и относится к предраковым заболеваниям с различной степенью потенциальной злокачественности, варьирующей в зависимости от формы заболевания и локализации процесса от 6-7% до 15-20% [2].

Различают следующие клинические формы лейкоплакии [4]:

- плоская;
- веррукозная (бляшечная и бородавчатая);
- эрозивно-язвенная;
- лейкоплакия Таппейнера (никотиновый стоматит);
- мягкая (белый губчатый невус Пашкова).

Плоская лейкоплакия является наиболее распространенной формой заболевания. По данным Н.М. Chen, частота малигнизации плоской формы составляет 1-7% [3]. Для клинического течения данной формы характерно отсутствие объективных ощущений. Отмечается чувство стянутости и жжения слизистых оболочек, при обширных очагах на языке возможно снижение вкусовых ощущений.

Веррукозная форма развивается на фоне плоской лейкоплакии и встречается в двух клинических

формах – бляшечной и бородавчатой. Главным клиническим признаком первой является бляшка перламутрово-белого цвета, возвышающаяся над поверхностью слизистой, имеющая четкие зазубренные границы и шероховатую поверхность, вызывающая у пациентов чувство неудобства, иногда прикусывание. Для бородавчатой формы характерно появление бугристых образований серо-белого цвета. По данным Н.М. Chen, частота малигнизации веррукозной формы составляет 18-47% [3].

Эрозивно-язвенная форма сопровождается возникновением болевых ощущений, особенно при приеме пищи. Эрозии могут быть одиночными и множественными на фоне гиперкератоза. Данная форма наиболее часто малигнизируется.

Лейкоплакия курильщиков Таппейнера характеризуется помутнением слизистой оболочки твердого и мягкого неба, наиболее выраженным по краю десны. На этом фоне в задней части твердого неба появляются мелкие узелки красного цвета с точкой выводного протока малой слюнной железы в центре.

Мягкая лейкоплакия проявляется эпителиальной дисплазией и наследуется аутосомно-доминантным путем. Ее возникновение возможно сразу после рождения с последующим развитием к периоду половой зрелости. Субъективных ощущений не отмечается. Чаще поражается слизистая оболочка щек с развитием диффузного помутнения и возвышением слизистой в виде белой полосы. Очаги поражения мягкие, рыхлые, набухшие, без четких границ. При обширном поражении нарушается речевая функция, затрудняется прием пищи.

Лечение плоской формы лейкоплакии слизистой оболочки полости рта преимущественно консервативное с регрессом патологических очагов при прекращении действия раздражающих факторов. Местное лечение включает санацию полости рта, рациональное и грамотное оказание стоматологической помощи. Рекомендовано назначение поливитаминных комплексов витаминов А и Е в виде растворов для приема внутрь и аппликационного применения. В случае если у пациента лейкоплакия трансформировалась в веррукозную или эрозивно-язвенную форму, производят хирургическое удаление пораженного участка (иссечение, электро- или криокоагуляцию) с обязательным гистологическим исследованием [1,2,4]. Вместе с тем, высокой остается частота случаев неизлеченности заболевания, что требует поиска новых подходов в лечении, основанных на принципиально иных механизмах воздействия на патологические очаги лейкоплакии.

В последние годы отмечено увеличение интереса к применению лазерных технологий в лечении различных форм лейкоплакии [5]. По данным ряда авторов

[6-8], одним из возможных путей решения данной проблемы является фотодинамическая терапия (ФДТ).

В последние годы отмечен особый интерес к применению данного метода у пациентов с этой патологией. Подавляющее количество исследо-

ваний посвящено использованию 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК) и ее производных в качестве аппликационных лекарственных средств. Результаты основных исследований представлены в табл. 1.

Таблица 1

Эффективность ФДТ у пациентов с лейкоплакией слизистой оболочки полости рта (по данным литературы)

Table 1

Efficiency of PDT in patients with oral leukoplakia (reported by literature)

Авторы Authors	Клинический диагноз/ пациенты, n Diagnosis/patients, n	Фотосенсибилизатор, мг/кг Photosensitizers, mg/kg	Параметры фотооблучения Characteristics of photoirradiation	Эффективность Efficiency
Sieron A. 2003 [10]	лейкоплакия/n=8 leukoplakia/n=8	5-АЛК 10% раствор 5-ALA 10% solution	$\lambda=635$ нм 100 Дж/см ² $\lambda=635$ nm 100 J/cm ²	ПР отмечена у 10 из 12 пациентов. CR was in 10 of 12 patients.
Chen H.M. 2004 [11]	веррукозная лейкоплакия/n=5 verrucous leukoplakia/n=5	5-АЛК 20% гель 5-ALA 20% gel	$\lambda=635\pm5$ нм 100 Дж/см ² 3 фракции $\lambda=635\pm5$ nm 100 J/cm ² 3 fractions	У всех пациентов отмечена ПР через 3 мес. В период наблюдения – 3-11 мес локальных рецидивов нет. CR was 3 months later in all patients. At 3–11 months of follow-up there were no local recurrences.
Chen H.M. 2005 [12]	веррукозная гиперплазия/n=8 лейкоплакия/n=8 verrucous hyperplasia/n=8 leukoplakia/n=8	5-АЛК 20% гель 5-ALA 20% gel	$\lambda=635\pm5$ нм 100 Дж/см ² 5 фракций $\lambda=635\pm5$ nm 100 J/cm ² 5 fractions	Веррукозная гиперплазия: у всех пациентов – ПР после 2-5 сеансов; в период наблюдения – 5-14 мес локальных рецидивов нет. Лейкоплакия: 24 очага – 2 сеанса ФДТ – ПР (n=8: через 9 и 11 мес выявлен локальный рецидив), ЧР (n=16). Verrucous hyperplasia: CR after 2–5 sessions in all patients, at 5–14 months of follow-up there were no local recurrences. Leukoplakia: 24 foci – 2 sessions of PDT, CR (n=8: local recurrence was 9 and 11 months later), PR (n=16).
Agha-hosseini F. 2006 [13]	лейкоплакия/ n=13 leukoplakia/n=13	метиленовый синий, 5% раствор methylene blue 5% solution	$\lambda=632$ нм 120 Дж/см ² $\lambda=632$ nm 120 J/cm ²	Отмечено уменьшение площади патологических очагов на 44,3%. Decrease of pathologic area by 44.3%.
Jerjes W. 2011 [14]	лейкоплакия/ n=128 leukoplakia/n=128	5-АЛК 60 мг/кг фоскан 0,1 мг/кг 5-ALA 60 mg/kg foscan 0,1 mg/kg	$\lambda=630$ нм 100 Дж/см ² $\lambda=652$ нм 100-200 Дж/см ² $\lambda=630$ nm 100 J/cm ² $\lambda=652$ nm 100–200 J/cm ²	Частота ПР – 81%, ЧР – 8,2%. Рецидивы выявлены в 11,6% случаев. CR rate – 81%, PR rate – 8.2%. Recurrences were detected in 11.6% of cases.
Jajarm H.H. 2015 [15]	лейкоплакия/ n=25 группа 1 – ФДТ группа 2 – дексаметазон + нистатин leukoplakia/n=25 group 1 – PDT group 2 – dexamethasone + nystatin	толудиновый голубой toluidine blue	$\lambda=630$ нм 1,5 Дж/см ² $\lambda=630$ nm 1,5 J/cm ²	В опытной группе отмечено уменьшение площади поражения (p<0,005). В период наблюдения в группе ФДТ локальных рецидивов нет. There was decrease of lesion area (p<0.005). Over follow-up duration there were no local recurrences in PDT group.

PDT – photodynamic therapy; CR – complete regression; PR – partial regression

Целью нашего исследования является оценка переносимости, безопасности и непосредственных результатов лечения пациентов с лейкоплакией слизистой оболочки полости рта методом ФДТ с фотолоном.

Материал и методы

ФДТ с фотолоном была проведена 40 пациентам с гистологически верифицированной лейкоплакией слизистой оболочки полости рта. Количество пролеченных очагов – 109 (от 1 до 8 у каждого пациента). Количество проведенных сеансов ФДТ – 66 (от 1 до 6). Все пациенты проходили лечение в амбулаторных условиях, предварительно подписав информированное согласие на проведение лечения методом ФДТ. Более подробная информация о пациентах, включенных в исследование, представлена в табл. 2.

Фотолон вводили внутривенно капельно из расчета 1,7-2,5 мг/кг массы тела в затемненном помещении. Раствор для инъекции готовили ex tempore из расчета 100 мг фотолон на 100 мл физиологического раствора. Побочных реакций при введении препарата отмечено не было.

С целью оптимизации режимов фотодинамического воздействия использовалась флуоресцентная спектрофотометрия. Этот дополнительный метод обеспечивает коррекцию клинических данных эффективности ФДТ, позволяет отслеживать динамику накопления и фотосенсибилизатора в патологически измененных тканях и его выведения из организма (контроль за кожной фоточувствительностью). С ее помощью определяли оптимальное время лазерного воздействия, показания к повторным сеансам облучения, временные параметры. Степень накопления фотосенсибилизатора оценивали методом локальной флуоресцентной спектроскопии на оптоволоконном спектроанализаторе «ЛЭСА-6» (ЗАО «БИОСПЕК», Россия). Последовательно регистрировали сигнал от нормальной и патологически измененной слизистой оболочки. Чтобы избежать влияния неомогенности распределения фотосенсибилизатора в ткани, регистрацию осуществляли не менее чем в 10 различных точках каждой области. Измерения производили по радиусу патологического очага. Диагностическим параметром интенсивности накопления фотосенсибилизатора в ткани является интенсивность сигнала флуоресценции в максимуме спектра (относительные единицы). На основании клинических данных и результатов флуоресцентной диагностики планировали сеанс ФДТ. Специфичность и чувствительность метода была определена с использованием пакета для научных статистических вычислений R-system (версия 2.10.1). Для оценки специфичности и чувствительности флуоресцентной диагностики использовали критерий

Таблица 2

Характеристика пациентов, включенных в исследование

Table 2

Characteristics of patients included into the study

Характеристики пациентов Characteristics of patients	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
ранее леченная лейкоплакия pre-treated leukoplakia	
да yes	5 (12,5%)
нет no	35 (87,5%)
пол sex	
мужчины males	7 (17,5%)
женщины females	33 (82,5%)
возраст, годы age, years	
30-39	5 (12,5%)
40-49	5 (12,5%)
50-59	16 (40%)
60-69	7 (17,5%)
70-79	7 (17,5%)
средний возраст, годы average age, years	55±14
локализация лейкоплакии site of leukoplakia	
щека buccal mucosa	17 (42,5%)
язык tongue	15 (37,5%)
десна gingiva	5 (12,5%)
дно полости рта oral floor	3 (7,5%)
клиническая форма лейкоплакии * clinical type of leukoplakia*	
плоская flat	36 (90%)
веррукозная verrucous	4 (10%)
размеры очага size of the lesion	
<1,5 см <1,5 cm	26 (65%)
>1,5 см >1,5 cm	14 (35%)
этиологический фактор etiologic factor	
курение smoking	
да yes	4 (10%)
нет no	36 (90%)
алкоголь alcohol	
да yes	0 (0%)
нет no	40 (100%)
стоматологические дефекты dental defects	
да yes	17 (42,5%)
нет no	23 (57,5%)

*пациентов с эрозивно-язвенной, мягкой формами и лейкоплакией Танпейнера в исследовании не было

*there were no patients with erosive and ulcerative type, leukoplakia mollis and Tappeiner's leukoplakia in the study

интенсивности сигнала в максимуме флуоресценции на длине волны 660 ± 5 нм [9].

Сеанс облучения проводили через 2,5-3 ч после введения препарата с использованием полупроводниковой лазерной установки «УПЛ ФДТ» (ЛЕМТ, Республика Беларусь, $\lambda = 660 \pm 5$ нм). Для подвода излучения применяли волоконно-оптический катетер для ФДТ с линзовым рассеивателем для наружного облучения. Плотность дозы лазерного излучения варьировала от 25 до 100 Дж/см², плотность мощности лазерного излучения от 0,07 до 0,13 Вт/см² (при диаметре светового пятна 1 см – от 0,25 до 0,32 Вт/см²), а продолжительность одного поля облучения – от 2 до 13,5 мин в зависимости от его линейных размеров. Количество сеансов облучения составляло от 1 до 3 в зависимости от размера зоны поражения.

Во время сеанса все пациенты отмечали чувство жжения, покалывания и болевой синдром в зоне воздействия, интенсивность которого зависела от локализации патологического очага. С целью обезболивания за 15-20 мин до начала лечения всем пациентам внутримышечно вводили кеторолак 4 мл, в ряде случаев проводили местное обезболивание лидокаином 2,0%-ым в виде спрея – 2-5 мл.

Контрольные осмотры осуществлялись через 7 сут; 1, 3 и 6 мес после проведенного лечения. Непосредственные результаты лечения пациентов с лейкоплакией слизистой оболочки полости рта оценивали, руководствуясь критериями ВОЗ:

- полная регрессия (ПР) – полное исчезновение всех проявлений болезни, установлено как визуально, так и пальпаторно и подтверждено негативными результатами морфологического исследования в течение 1-2 мес после лечения;
- частичная регрессия (ЧР) – уменьшение патологического очага (или образований) на 50% и более, или когда при клинически полном отсутствии патологии при морфологическом исследовании выявлялись опухолевые клетки;
- уменьшение опухоли менее чем на 50% или отсутствие изменения размеров опухоли расценивалось как отсутствие эффекта (БЭ).

Результаты и обсуждение

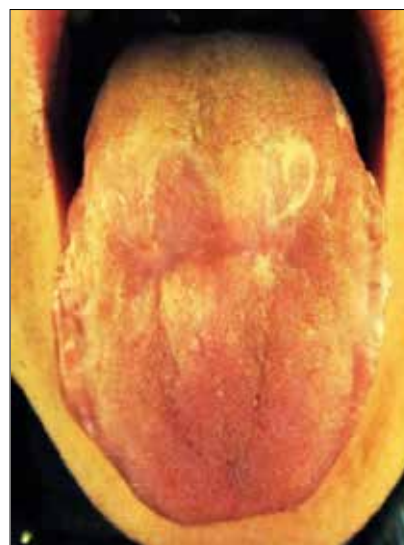
Осложнений, связанных с введением фотолона, не было отмечено. В ранние сроки после лечения (на 2-6 сут) в зоне лечения развивался геморрагический некроз с выраженной экссудацией и отеком окружающих тканей, сопровождающийся наруше-



а



б



в

Рис. Пациент Б., 1972 г.р., клинический диагноз: лейкоплакия слизистой тела языка, плоская форма, доза облучения – 100 Дж/см²; а – до ФДТ; б – 7 сут после ФДТ; в – 1 мес после ФДТ

Fig. Patient B., 1972 year of birth, diagnosis: leukoplakia of the mucosa of tongue's body, flat type, light dose – 100 J/cm²; а – before PDT; б – 7 days after PDT; в – 1 month after PDT

Таблица 3

Эффективность ФДТ лейкоплакии слизистой оболочки полости рта

Table 3

Efficiency of PDT of oral leukoplakia

Пациент Patient	Локализация Site	Клиническая форма Clinical type	Число сеансов ФДТ, n Number of PDT sessions, n	Доза фотолона, мг/кг Dose of photolon, mg/kg	Плотность дозы лазерного излучения, Дж/см ² Laser irradiation dose, J/cm ²	Эффект Effects
1	щека/buccal mucosa	веррукозная/verrucous	2	1,7	80; 100	ПР/CR
2	щека/buccal mucosa	плоская/flat	1	1,7	100	ПР/CR
3	губа/lip	плоская/flat	3	1,8	40; 40; 70	ПР/CR
4	язык/tongue	веррукозная/verrucous	3	2	100; 50; 40	ЧР/PR
5	язык/tongue	плоская/flat	1	2	70	ПР/CR
6	щека/buccal mucosa	плоская/flat	1	2	50	ПР/CR
7	язык/tongue	веррукозная/verrucous	2	2	50; 100	ЧР/PR
8	десна/gingiva	плоская/flat	3	2	30; 40; 50	ПР/CR
9	щека/buccal mucosa	плоская/flat	1	2	50	ПР/CR
10	губа/lip	плоская/flat	1	2	40	ПР/CR
11	язык/tongue	плоская/flat	2	2	50; 50	ПР/CR
12	щека/buccal mucosa	плоская/flat	1	2	50	ПР/CR
13	язык/tongue	плоская/flat	1	2	40	ПР/CR
14	язык/tongue	плоская/flat	1	2	40	ПР/CR
15	щека/buccal mucosa	плоская/flat	2	2	40; 50	ПР/CR
16	язык/tongue	плоская/flat	2	2	40; 40	ПР/CR
17	язык/tongue	плоская/flat	2	2	30; 40	ПР/CR
18	десна/gingiva	плоская/flat	2	2	25; 40	ПР/CR
19	язык/tongue	плоская/flat	1	2	30	ПР/CR
20	язык/tongue	плоская/flat	1	2	40	ПР/CR
21	щека/buccal mucosa	плоская/flat	1	2,5	40	ПР/CR
22	щека/buccal mucosa	плоская/flat	1	2	40	ПР/CR
23	язык/tongue	плоская/flat	3	2	30; 40; 40	ПР/CR
24	десна/gingiva	плоская/flat	3	2	25; 30; 40	ПР/CR
25	щека/buccal mucosa	плоская/flat	1	2	30	ПР/CR
26	щека/buccal mucosa	плоская/flat	1	2	50	ПР/CR
27	язык/tongue	плоская/flat	1	2	40	ПР/CR
28	щека/buccal mucosa	плоская/flat	1	2	40	ПР/CR
29	щека/buccal mucosa	плоская/flat	3	2,5	40; 40; 40	ПР/CR
30	язык/tongue	плоская/flat	3	2	40; 40; 30	ПР/CR
31	щека /buccal mucosa	плоская/flat	1	2,5	40	ПР/CR
32	щека /buccal mucosa	плоская/flat	1	2	40	ПР/CR
33	щека/buccal mucosa	плоская/flat	1	2	50	ПР/CR
34	язык/tongue	веррукозная/verrucous	1	2	60	ПР/CR
35	десна/gingiva	плоская/flat	1	2	30	ПР/CR
36	щека/buccal mucosa	плоская/flat	1	2	30	ПР/CR
37	язык/tongue	плоская/flat	1	2	30	ПР/CR
38	язык/tongue	плоская/flat	1	2	30	ПР/CR
39	щека/buccal mucosa	плоская/flat	1	2	40	ПР/CR
40	десна/gingiva	плоская/flat	1	2	30	ПР/CR

PDT – photodynamic therapy; CR – complete regression; PR – partial regression

нием целостности слизистой оболочки, с последующим образованием фибриновых наложений. В ряде случаев у пациентов отмечался отек мягких тканей лица различной степени выраженности, который исчезал через 1-5 сут. В течение 3-7 сут после проведенного лечения пациенты отмечали болевые ощущения различной степени выраженности в области воздействия, которые хорошо купировались назначением ненаркотических анальгетиков и седативных препаратов.

У подавляющего большинства пациентов сигнал флуоресценции в очаге лейкоплакии через 3 ч был выше в сравнении с интактной слизистой оболочки полости рта в 2,5-3 раза. Данный феномен сохранялся в течение 24 ч. У 4 пациентов границы флуоресценции патологического очага превышали видимые на 0,5-1,0 см. Чувствительность ФД при лейкоплакии слизистой оболочки полости рта составила 66,5%; специфичность – 73,5%.

У 38 из 40 пациентов при контрольном осмотре через 1-2 мес после лечения отмечена полная регрессия подвергнутых ФДТ патологических очагов. У 2 пациентов, имеющих веррукозную форму лейкоплакии с выраженным экзофитным компонентом, – частичная регрессия (табл. 3).

В связи с развитием очагов некроза и появлением фибриновых наложений в зоне воздействия возникла необходимость в постоянной обработке полости рта растворами антисептиков (противовоспалительные травяные сборы, фурацилин). С третьих суток осуществляли аппликации солкосерилом, гелем метрогил дента, облепиховым маслом с целью ускорения отторжения фибриновых наложений и участков некроза, а также стимуляции заживления и эпителизации [9]. На фоне проводимых мероприятий полная эпителизация раневого дефекта происходила в сроки 3-6 нед в зависимости от локализации, клинической формы роста и размеров патологического очага и параметров ФДТ.

Особенности кровоснабжения слизистой оболочки орофарингеальной зоны и высокая всасывающая способность слизистой оболочки полости рта способствовали развитию явлений аутоинтоксикации, связанной с резорбцией продуктов распада в результате некроза ткани. Эти явления купировались назначением обильного щелочного питья (минеральной воды), витаминов, антигистаминных препаратов [9].

Следует отметить хорошие функциональные и косметические результаты ФДТ с фотолоном, которые зарегистрированы у 100% пациентов. На месте резорбированных патологических тканей формировался нежный белесоватый рубец (рис. 6).

Пациентам с частичной регрессией (табл. 3) было проведено повторное лечение методом ФДТ (1 и 2 сеанса облучения). Эффективность лечения через 1-2 мес оценена, как полная регрессия.

У одной пациентки через 4 мес после проведенного лечения отмечено появление новых очагов лейкоплакии слизистой оболочки полости рта в области предшествующего лечения методом ФДТ. Пациентке проведен повторный курс ФДТ с достижением полной регрессии при контрольном наблюдении через 3 мес.

Все пациенты находятся под динамическим наблюдением. Срок наблюдения варьирует от 1 до 30 мес.

Заключение

На основании анализа результатов нашего исследования метод ФДТ можно рекомендовать пациентам с локализованной и распространенной лейкоплакией слизистой оболочки полости рта как простой, хорошо переносимый (минимальный риск развития осложнений и побочных реакций) эффективный метод, не требующий госпитализации пациентов в стационар, что позволяет существенно сократить затраты на лечение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Van der Wall I. Oral leukoplakia, the ongoing discussion on definition and terminology // *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal.* – 2015. – Vol. 20, No. 6. – P. 685-692.
2. Silverman S., Gorsky M., Lozada F. Oral leukoplakia and malignant transformation. A follow-up study of 257 patients // *Cancer.* – 1984. – Vol. 53. – P. 563-568.
3. Машкиллейсон А.Л. Предрак красной каймы губ и слизистой оболочки рта. – М.: Медицина, 1970. – 280 с.
4. Chen H.M., Yu C.H., Tsai T. et al. Topical 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic therapy for oral verrucous hyperplasia, oral leukoplakia and oral erythroleukoplakia // *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* – 2007. – Vol. 4. – P. 44-52.

REFERENCES

1. Van der Wall I. Oral leukoplakia, the ongoing discussion on definition and terminology, *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal.*, 2015, Vol. 20, No. 6, pp. 685-692.
2. Silverman S., Gorsky M., Lozada F. Oral leukoplakia and malignant transformation. A follow-up study of 257 patients, *Cancer*, 1984, Vol. 53, pp. 563-568.
3. Mashkilleison A.L. *Predrak krasnoi kaimy губ i slizistoi obolochki rta* [Pre-cancer of vermillion border and oral mucosa]. Moscow, Meditsina Publ., 1970. 280 p.
4. Chen H.M., Yu C.H., Tsai T., Hsu Y.C., Kuo R.C., Chiang C.P. Topical 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic therapy for oral verrucous hyperplasia, oral leukoplakia and oral erythroleukoplakia, *Photodiagnosis Photodyn. Ther.*, 2007, Vol. 4, pp. 44-52.

5. Москалик К.Г., Козлов А.П. Современное состояние и перспективы применения лазеров в онкологии // *Вопр. онкол.* – 2006. – Т. 33, № 2. – С. 3-11.
6. Sobaniec S., Bernaczyk P., Pietruski J. et al. Clinical assessment of the efficacy of photodynamic therapy in the treatment of oral lichen planus // *Lasers Med. Sci.* – 2013. – Vol. 28. – P. 311-316.
7. Pietruska M., Sobaniec S., Bernaczyk P. et al. Clinical evaluation of photodynamic therapy efficacy in the treatment of oral leukoplakia // *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* – 2014. – Vol. 11, No. 1. – P. 34-40.
8. Selvam N.P., Sadaksharam J., Singaravelu G., Ramu R. Treatment of oral leukoplakia with photodynamic therapy: a pilot study // *J. Can. Res. Ther.* – 2015. – Vol. 11. – P. 464-467.
9. Sieroń A., Adamek M., Kawczyk-Krupka A. et al. Photodynamic therapy (PDT) using topically applied delta-aminolevulinic acid (ALA) for the treatment of oral leukoplakia // *J. Oral Pathol. Med.* – 2003. – Vol. 32, № 6. – P. 330-336.
10. Chen H.M., Chen C.T., Yang H. et al. Successful treatment of oral verrucous hyperplasia with topical 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic therapy // *Oral Oncol.* – 2004. – Vol. 40. – P. 630-637.
11. Chen H.M., Yu C.H., Tu P.C. et al. Successful treatment of oral verrucous hyperplasia and oral leukoplakia with topical 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic therapy // *Lasers Surg. Med.* – 2005. – Vol. 37. – P. 114-122.
12. Aghahosseini F., Arbabi-Kalati F., Fashtami L.A. et al. Methylene blue-mediated photodynamic therapy: a possible alternative treatment for oral lichen planus // *Lasers Surg. Med.* – 2006. – Vol. 38. – P. 33-38.
13. Jerjes W., Upile T., Hamdoon Z. et al. Photodynamic therapy outcome for oral dysplasia // *Lasers Surg. Med.* – 2011. – Vol. 43. – P. 192-199.
14. Jajarm H.H., Falaki F., Sanatkhan M. et al. A comparative study of toluidine blue-mediated photodynamic therapy versus topical corticosteroids in the treatment of erosive-atrophic oral lichen planus: a randomized clinical controlled trial // *Lasers Med. Sci.* – 2015. – Vol. 30, No. 5. – P. 1475-1480.
15. Нейман О.И., Яськевич Л.С., Истомин Ю.П., Чалов В.Н. Фотодинамическая терапия с фотолоном предраковых заболеваний слизистой оболочки орорфарингеальной зоны: результаты лечения // *Онколог. журн.* – 2010. – Т. 4, № 4. – С. 77-80.
5. Moskalik K.G., Kozlov A.P. Current state and opportunities for application of lasers in oncology, *Vopr. onkol.*, 2006, Vol. 33, No. 2, pp. 3-11. (in Russian).
6. Sobaniec S., Bernaczyk P., Pietruski J.K., Cholewa M., Skurska A., Dolinska E., Duraj E., Tokajuk G., Paniczko A., Olszewska E. Clinical assessment of the efficacy of photodynamic therapy in the treatment of oral lichen planus, *Lasers Med. Sci.*, 2013, Vol. 28, pp. 311-316.
7. Pietruska M., Sobaniec S., Bernaczyk P., Cholewa M., Pietruski J.K., Skurska A., Dolinska E., Duraj E., Tokajuk G. Clinical evaluation of photodynamic therapy efficacy in the treatment of oral leukoplakia, *Photodiagnosis Photodyn. Ther.*, 2014, Vol. 11, No. 1, pp. 34-40.
8. Selvam N.P., Sadaksharam J., Singaravelu G., Ramu R. Treatment of oral leukoplakia with photodynamic therapy: a pilot study, *J. Can. Res. Ther.*, 2015, Vol. 11, pp. 464-467.
9. Sieroń A., Adamek M., Kawczyk-Krupka A., Mazur S., Ilewicz L. Photodynamic therapy (PDT) using topically applied delta-aminolevulinic acid (ALA) for the treatment of oral leukoplakia, *J. Oral Pathol. Med.*, 2003, Vol. 32, No. 6, pp. 330-336.
10. Chen H.M., Chen C.T., Yang H., Kuo M.Y., Kuo Y.S., Lan W.H., Wang Y.P., Tsuimin T., Chiang C.P. Successful treatment of oral verrucous hyperplasia with topical 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic therapy, *Oral Oncol.*, 2004, Vol. 40, pp. 630-637.
11. Chen H.M., Yu C.H., Tu P.C., Yeh C.Y., Tsai T., Chiang C.P. Successful treatment of oral verrucous hyperplasia and oral leukoplakia with topical 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic therapy, *Lasers Surg. Med.*, 2005, Vol. 37, pp. 114-122.
12. Aghahosseini F., Arbabi-Kalati F., Fashtami L.A., Djavid G.E., Fateh M., Beitollahi J.M. Methylene blue-mediated photodynamic therapy: a possible alternative treatment for oral lichen planus, *Lasers Surg. Med.*, 2006, Vol. 38, pp. 33-38.
13. Jerjes W., Upile T., Hamdoon Z., Moose C.A., Akram S., Hopper C. Photodynamic therapy outcome for oral dysplasia, *Lasers Surg. Med.*, 2011, Vol. 43, pp. 192-199.
14. Jajarm H.H., Falaki F., Sanatkhan M., Ahmadzadeh M., Ahrari F., Shafae H. A comparative study of toluidine blue-mediated photodynamic therapy versus topical corticosteroids in the treatment of erosive-atrophic oral lichen planus: a randomized clinical controlled trial, *Lasers Med. Sci.*, 2015, Vol. 30, No. 5, pp. 1475-1480.
15. Neiman O.I., Yas'kevich L.S., Istomin Yu.P., Chalov V.N. Photodynamic therapy with photolon for pre-cancer diseases of oropharyngeal mucosa: results of the treatment, *Onkolog. Zhurn*, 2010, Vol. 4, No. 4, pp. 77-80. (in Russian).

ПРИМЕНЕНИЕ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ КЕРАТОАКАНТОМЫ

В.Н. Галкин¹, Ю.С. Романко^{1,3}, М.А. Каплан¹, А.В. Молочков², В.А. Молочков^{2,3},
Ж.С. Кунцевич², Т.Е. Сухова², С.Д. Дибирова²

¹Национальный медицинский исследовательский радиологический центр Минздрава России, Москва, Россия

²Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

³Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

Резюме

Обзор посвящен проблеме лечения кератоакантомы методом фотодинамической терапии. Отличительной особенностью кератоакантомы среди эпителиальных опухолей кожи является быстрый спонтанный регресс в случае типичной кератоакантомы и длительное персистирование, рецидивирование и нередкая трансформация в плоскоклеточный рак в случае атипичной кератоакантомы. В последние годы в клинической практике все чаще применяют фотодинамическую терапию, которая является эффективным методом лечения различных видов рака и предраковых заболеваний кожи, в том числе актинического кератоза, болезни Боуэна, базальноклеточного рака. Опубликованы немногочисленные данные о применении фотодинамической терапии при лечении кератоакантомы. Анализ данных литературы показывает, что применение фотодинамической терапии в комплексе лечебных мероприятий у больных кератоакантомой повышает эффективность и сокращает сроки ее лечения. Во всех исследованиях, кроме одного, у 100% пациентов с кератоакантомами, прошедших лечение фотодинамической терапией, была получена полная регрессия опухолей. В одном исследовании у пациентов с атипичной формой кератоакантомы после фотодинамической терапии полная регрессия получена в 66,7% наблюдений. Продолжительность наблюдения за пациентами во всех проанализированных работах составила не менее 2-3 лет. В течение этого срока ни у одного из пациентов не получено данных о рецидивировании заболевания. Данная технология имеет минимальное количество ограничений к использованию. Таким образом, фотодинамическая терапия может стать терапевтической альтернативой хирургическому лечению кератоакантомы с хорошими клиническими и косметическими результатами.

Ключевые слова: онкология, дерматология, кожные заболевания, опухоли кожи, типичная кератоакантома, атипичная кератоакантома, плоскоклеточный рак кожи, фотосенсибилизатор, лазерное излучение, фотодинамическая терапия.

Для цитирования: Галкин В.Н., Романко Ю.С., Каплан М.А., Молочков А.В., Молочков В.А., Кунцевич Ж.С., Сухова Т.Е., Дибирова С.Д. Применение фотодинамической терапии при лечении кератоакантомы (обзор литературы) // Biomedical Photonics. – 2016. – Т. 5, № 2. – С. 21–25.

Контакты: Романко Ю.С., e-mail: chiefnoo@mrcc.obninsk.ru

THE USE OF PHOTODYNAMIC THERAPY IN THE TREATMENT OF KERATOACANTHOMAS (REVIEW)

Galkin V.N.¹, Romanko Yu.S.^{1,3}, Kaplan M.A.¹, Molochkov A.V.², Molochkov V.A.^{2,3},
Kuntcevic Zh.S.², Sukhova T.E.², Dibirova S.D.²

¹National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

²The State Budgetary Healthcare Institution of Moscow Area Moscovs regional researchclinical institute n.a. M.F. Vladimirskiy, Moscow, Russia

³Sechenov First Moscow State Medical Univesity, Moscow, Russia

Abstract

The review is on treatment of keratoacanthomas using photodynamic therapy. The defining characteristic of keratoacanthoma among epithelial tumors is a rapid spontaneous regression in the case of typical keratoacanthoma and long-term persistence, recurrence and common malignant transformation to squamous cell carcinoma in the case of atypical keratoacanthoma. In recent years, photodynamic therapy which is an effective method of treatment of different types of cancer and pre-cancer diseases of the skin including actinic

keratosis, Bowen's disease, basal cell carcinoma, is increasingly used in clinical practice. There are few data for photodynamic therapy in the treatment of keratoacanthoma. The analysis of the literature shows that using of photodynamic therapy in the set of treatment modalities in patients with keratoacanthoma improves the efficacy and reduces the terms of the therapy. In all investigations except one there was complete tumor regression in 100% patients with keratoacanthoma who underwent photodynamic therapy. In one study complete tumor regression was observed in 66.7% of patients with atypical keratoacanthoma after photodynamic therapy. The follow-up of patients in all analyzed studies accounted for at least 2-3 years. During this time none of the patients had evidence for recurrence. This approach has minimal restrictions for application. Thus, photodynamic therapy may become a therapeutic alternative to surgical treatment of keratoacanthoma with good clinical and cosmetic results.

Keywords: oncology, dermatology, skin diseases, skin tumors, typical keratoacanthoma, atypical keratoacanthoma, skin squamous cell carcinoma, photosensitizer, laser irradiation, photodynamic therapy.

For citations: Galkin V.N., Romanko Yu.S., Kaplan M.A., Molochkov A.V., Molochkov V.A., Kuntcevic Zh.S., Sukhova T.E., Dibirova S.D. The use of photodynamic therapy in the treatment of keratoacanthomas (review), *Biomedical Photonics*, 2016, T. 5, No. 2, pp. 21–25 (in Russian).

Contacts: Romanko Yu.S., e-mail: chiefnoo@mrrc.obninsk.ru

Уникальное место кератоакантомы среди эпителиальных опухолей кожи обусловлено ее быстрым спонтанным регрессом в случаях ее типичной формы и длительным персистированием, рецидивированием и нередкой (почти в 20% случаев) трансформацией в плоскоклеточный рак в случаях атипичной формы [1].

В ряде исследований в патогенезе кератоакантомы показана важная роль иммунных и генетических механизмов [1,2]. Об этом свидетельствуют более выраженная в стадии стабилизации и регресса (по сравнению со стадий роста опухоли) местная лимфогистиоцитарная реакция, более выраженные иммунные нарушения при атипичных кератоакантомах (снижение общего количества Т-лимфоцитов крови, подавление функциональной активности лимфоцитов в реакции бласттрансформации) по сравнению с типичными кератоакантомами [1,3]. На эту роль указывает и доказанная эффективность иммуноотропных препаратов при лечении кератоакантомы: бемитила [1], этретината [3], интерферона [4].

Проблема диагностики и лечения типичных и атипичных кератоакантом до настоящего времени остается нерешенной. Кроме того, на сегодняшний день в научной среде имеется точка зрения, которая рассматривает кератоакантому как высокодифференцированный плоскоклеточный рак, и предлагает лечить ее именно как плоскоклеточный рак. Впрочем, этот вопрос еще вызывает большие дебаты [5]. На необходимость лечения кератоакантом указывает и тот факт, что шрамы, остающиеся в результате спонтанного регресса кератоакантомы, иногда могут быть хуже в косметическом отношении, чем шрамы после лечения.

Таким образом, терапевтическое вмешательство при кератоакантомах рекомендуется не только потому, что не существует надежных критериев для диф-

ференциальной диагностики ее от плоскоклеточного рака, но также для предотвращения быстрого роста опухоли и в косметических целях для достижения минимальных рубцов [5,6].

Существует несколько вариантов лечения кератоакантом. На сегодняшний день для лечения этой опухоли применяется хирургическое лечение, включающее криотерапию жидким азотом, электродиссекцию, эксцизию, лазерную хирургию, несколько меньшее применение нашли лучевая терапия, химиотерапия с метотрексатом и 5-фторурацилом, локальное лечение с использованием имиквимода, системная терапия с применением ретиноидов и метотрексата. Однако эти методы лечения не исключают появления большого количества рецидивов, которые составляют от 19% до 21% [6-9].

В последние годы при лечении опухолей кожи все чаще используется фотодинамическая терапия (ФДТ) [10]. В нашей стране клиническая ФДТ применяется с 1992 г. [11]. Она зарекомендовала себя эффективной терапевтической технологией в дерматологии при лечении актинического кератоза, экстрагенитального склероатрофического лишая, базальноклеточного рака [12-20]. Показана эффективность ФДТ в комбинированном лечении плоскоклеточного рака кожи и других заболеваний [21].

В то же время, проблеме лечения кератоакантом с помощью ФДТ посвящены, в буквальном смысле, лишь единичные публикации [22-26].

Первый результат ФДТ кератоакантомы был представлен P.G. Calzavara-Pinton в 1995 г. В исследовании сообщалось о проведении ФДТ четверым пациентам с кератоакантомой. Эмульсию 5-аминолевуленовой кислоты (5-АЛК) в концентрации 20% наносили под окклюзионную повязку на 6-8 ч и затем проводили облучение с использованием лазерного аппарата на красителе ($\lambda = 630$ нм). Процедуры осуществляли

через день, пока не наступало полное клиническое исчезновение опухоли. У всех четверых больных был получен полный ответ. В течение 3-летнего динамического наблюдения ни у одного пациента не было отмечено развития рецидива [22].

Оригинальное клиническое наблюдение представили в 1999 г. S. Radakovic-Fijan с соавт. Исследователи провели курс лечения методом ФДТ 49-летнему мужчине с кератоакантомой. Опухоль размером 3,5×2,8 см располагалась на левом предплечье. Из-за быстрого роста опухоли клинически не могли исключить плоскоклеточный рак кожи. После проведения биопсии и патоморфологического исследования был установлен диагноз кератоакантома. Проведение хирургического лечения затруднялось тем, что опухоль располагалась над артериовенозным шунтом, и был велик риск повреждения шунта после хирургического иссечения опухоли, что побудило исследователей попытаться провести лечение кератоакантомы с помощью ФДТ. Опухоль была подвергнута в течение 4 дней предварительной обработке 10%-ой салициловой кислотой на основе вазелина. ФДТ проводили с использованием 5-АЛК. После нанесения на опухоль 10%-го крема с 5-АЛК из расчёта 50 мг/см² данная область была покрыта самоклеющейся пленкой в течение 20 ч. Облучение проводили с помощью аппарата PTL-Penta (Швейцария) состоящего из галогеновой лампы Osram 250 Вт с красным фильтром (полосы излучения 580÷680 нм) и оптоволокну. Плотность мощности облучения опухоли составила 150 мВт/см², плотность световой дозы – 180 Дж/см². Облучение было ограничено верхней половиной опухоли, а нижняя половина была экранирована от света и служила в качестве контроля. Сеанс ФДТ проводили дважды с 3-недельным интервалом. Через 3 дня после второго сеанса ФДТ, облученная половина кератоакантомы показала существенный регресс, в то время как необлученная часть опухоли осталась в значительной степени неизменной. Через 2 мес после ФДТ облученная часть опухоли регрессировала полностью, в то время как необлученная часть по-прежнему сохранялась. Далее необлученная часть опухоли также была подвержена ФДТ. Через 4 мес после начала ФДТ была достигнута полная регрессия кератоакантомы. Через три года – без признаков рецидива опухоли. Авторы очень наглядно продемонстрировали, что именно проведение ФДТ способствовало регрессии кератоакантомы, и регресс опухоли не произошел спонтанно [23].

В 2009 г. C.S. Souza и соавт. сообщили об успешном лечении 58-летней пациентки с центробежной кератоакантомой значительных размеров. Площадь кератоакантомы составляла 15×12 см. Пациентке была проведена ФДТ с использованием фотосенсибилизатора фотогем (Россия), представляющего из себя очи-

щенное производное гематопорфирина. Было проведено два сеанса ФДТ. Фотогем вводили внутривенно из расчета 1,5 мг/кг массы тела пациентки. Через 24 ч проводили лазерное облучение ($\lambda = 630$ нм) при следующих параметрах: плотность мощности облучения составила 130 мВт/см², плотность световой дозы – 300 Дж/см². В результате лечения была получена полная регрессия опухоли и хороший косметический результат. Пациентка находилась под наблюдением в течение двух лет без рецидива [24].

В 2012 г. М.М. Farias и соавт. сообщили об эффективности ФДТ при лечении четырех пациентов (двух мужчин и двух женщин) с одиночными кератоакантомами. Из-за преклонного возраста (71-95 лет) и сопутствующих заболеваний пациенты не могли рассчитывать на хирургическое лечение. Поэтому после подписания информированного согласия пациенты выбрали вариант лечения с использованием ФДТ. Во всех случаях диагноз был подтвержден с помощью биопсии и патоморфологического исследования. Кератоакантомы были локализованы у двух пациентов на лице, у одного – на руке и у одного – на ноге. Сроки развития кератоакантом до начала лечения составили от 6 до 36 мес. При проведении ФДТ использовали крем с метиламинолевулиновой кислотой (Норвегия) в концентрации 160 мг/г. Для улучшения абсорбции метиламинолевулиновой кислоты на протяжении 2 нед до лечения удаляли корки. На пораженные и окружающие ткани наносили толстый слой (около 1 мм) крема метиламинолевулиновой кислоты, а затем сверху покрывали давящей повязкой. Через 3 ч повязку снимали и затем проводили сеанс облучения с использованием лампы для ФДТ (некогерентный источник света, $\lambda = 632$ нм) при следующих параметрах: плотность мощности облучения составила 70 мВт/см², плотность световой дозы – 37 Дж/см², время облучения – 8-9 мин. Пациентам не проводили ни местное, ни системное обезболивание. Больные только сообщили о незначительной локальной боли и жжении в области облучения во время воздействия светового излучения. Сеанс ФДТ повторяли у всех пациентов через 1 нед, и через 1 мес после первого сеанса. Через 7 дней после завершения последнего сеанса ФДТ у всех пациентов получена полная регрессия кератоакантомы. После 3 лет наблюдения у всех четырех больных кератоакантомы были в стадии ремиссии, при этом пациенты были очень довольны клиническим и косметическим результатами [25].

В 2012 г. В.А. Молочков и соавт. сообщили о собственном опыте лечения кератоакантомы методом ФДТ. Авторы показали клиническую и косметическую эффективность однократной ФДТ с внутриочаговым введением фотосенсибилизатора радахлорин (Россия) у 6 (66,7%) из 9 пациентов с атипичными соли-

тарными кератоакантомами, что существенно выше частоты спонтанного регресса атипичных кератоакантом [26].

Анализ данных литературы показывает, что применение ФДТ в комплексе лечебных мероприятий у больных кератоакантомами повышает эффективность терапии, сокращает сроки лечения, имеет минимальное количество ограничений. Однако вопреки положительным результатам, полученным в клиниче-

ской практике, в настоящее время ФДТ применяют незаслуженно редко при лечении этой патологии. Учитывая эффективность, простоту, отсутствие побочных реакций, ограниченность противопоказаний при проведении процедур, ФДТ можно отнести к числу наиболее перспективных направлений в лечении кератоакантомы, и весьма целесообразно продолжать дальнейшие работы по изучению эффективности ФДТ при лечении различных форм кератоакантом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Молочков В.А., Крашенинникова Е.А. Способ диагностики трансформации кератоакантомы в плоскоклеточный рак кожи: пат. 2050003 РФ. – 2000. – Бюлл. № 17.
2. Lowes M.A., Bishop G.A., Cooke B.E. et al. Keratoacanthomas have an immunosuppressive cytokine environment of increased IL-10 and decreased GM-CSF compared to squamous cell carcinomas // *Br J Cancer*. – 1999. – Vol. 80(10). – P. 1501-5.
3. Blitstein-Willinger E., Haas N., Nürnberger F., Stüttgen G. Immunological findings during treatment of multiple keratoacanthoma with etretinate // *Br J Dermatol*. – 1986. – Vol. 114(1). – P. 109-16.
4. Молочков В.А., Казанцева И.А., Кунцевич Ж.С., Бочкарева Е.В. Кератоакантома. Клиника, диагностика, лечение, трансформация в рак. – М.: БИНОМ, 2006. – 176 с.
5. Schwartz R.A. Keratoacanthoma: A clinico-pathologic enigma // *Dermatol Surg*. – 2004. – Vol. 30. – P. 326-33.
6. Karaa A., Khachemoune A. Keratoacanthoma: A tumor in search of a classification // *Int J Dermatol*. – 2007. – Vol. 46. – P. 671-8.
7. Nedwich J.A. Evaluation of curettage and electrodesiccation in treatment of keratoacanthoma // *Australas J Dermatol*. – 1991. – Vol. 32. – P. 137-41.
8. Donahue B., Cooper J.S., Rush S. Treatment of aggressive keratoacanthomas by radiotherapy // *J Am Acad Dermatol*. – 1990. – Vol. 23. – P. 489-93.
9. Thiele J.J., Ziemer M., Fuchs S., Elsner P. Combined 5-fluorouracil and Er: YAG laser treatment in a case of recurrent giant keratoacanthoma of the lower leg // *Dermatol Surg*. – 2004. – Vol. 30. – P. 1556-60.
10. Кузнецов В.В. Использование фотодинамической терапии в отечественной онкологии (обзор литературы) // *Исследования и практика в медицине*. – 2015. – Т. 2, № 4. – С. 98-105.
11. Странадко Е.Ф. Основные этапы развития фотодинамической терапии в России // *Фотодинамическая терапия и фотодиагностика*. – 2015. – № 1. – С. 3-10.
12. Кузнецов В.В. Применение лазерных технологий в отечественной дерматоонкологии (обзор литературы) // *Радиация и риск*. – 2015. – Т. 24, № 1. – С. 132-44.
13. Сухова Т.Е., Молочков В.А., Романко Ю.С. и др. Фотодинамическая терапия актинического кератоза с аппликационным применением «Фотодитазина» // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. – 2010. – № 5. – С. 4-8.
14. Кац О.О., Трифонов Ф.В., Кузнецов В.В. Место фототерапии и фотодинамической терапии в лечении экстрагенитального склероатрофического лишена // *Исследования и практика в медицине*. – 2015. – Т. 2, № 3. – С. 51-58.

REFERENCES

1. Molochkov V.A., Krashenninnikova E.A. *Sposob diagnostiki transformacii keratoakantomy v ploskokletocnyj rak kozhi* [Method of detection the transformation of keratoacanthoma to squamous cell carcinoma of the skin]. Patent RF, no. 2050003, 2000.
2. Lowes M.A., Bishop G.A., Cooke B.E., Barnetson R.S., Halliday G.M. Keratoacanthomas have an immunosuppressive cytokine environment of increased IL-10 and decreased GM-CSF compared to squamous cell carcinomas, *Br J Cancer*, 1999, Vol. 80(10), pp. 1501-5.
3. Blitstein-Willinger E., Haas N., Nürnberger F., Stüttgen G. Immunological findings during treatment of multiple keratoacanthoma with etretinate, *Br J Dermatol*, 1986, Vol. 114(1), pp. 109-16.
4. Molochkov V.A., Kazanceva I.A., Kuncovich Zh.S., Bochkareva E.V. *Keratoakantoma. Klinika, diagnostika, lechenie, transformacija v rak* [Keratoacanthoma. Clinical presentation, diagnosis, treatment, transformation to cancer]. Moscow, BINOM Publ., 2006. 176 p.
5. Schwartz R.A. Keratoacanthoma: A clinico-pathologic enigma, *Dermatol Surg*, 2004, Vol. 30, pp. 326-33.
6. Karaa A., Khachemoune A. Keratoacanthoma: A tumor in search of a classification, *Int J Dermatol*, 2007, Vol. 46, pp. 671-8.
7. Nedwich J.A. Evaluation of curettage and electrodesiccation in treatment of keratoacanthoma, *Australas J Dermatol*, 1991, Vol. 32, pp. 137-41.
8. Donahue B., Cooper J.S., Rush S. Treatment of aggressive keratoacanthomas by radiotherapy, *J Am Acad Dermatol*, 1990, Vol. 23, pp. 489-93.
9. Thiele J.J., Ziemer M., Fuchs S., Elsner P. Combined 5-fluorouracil and Er: YAG laser treatment in a case of recurrent giant keratoacanthoma of the lower leg, *Dermatol Surg*, 2004, Vol. 30, pp. 1556-60.
10. Kuznecov V.V. Application of photodynamic therapy in domestic oncology (literature review), *Issledovaniya i praktika v medicine*, 2015, Vol. 2, No. 4, pp. 98-105. (in Russian).
11. Stranadko E.F. Main stages of development of photodynamic therapy in Russia, *Fotodinamicheskaja terapija i fotodiagnostika*, 2015, No. 1, pp. 3-10. (in Russian).
12. Kuznecov V.V. Use of laser technologies in domestic dermatooncology (literature review), *Radiacija i risk*, 2015, Vol. 24, No. 1, pp. 132-44. (in Russian).
13. Suhova T.E., Molochkov V.A., Romanko Ju.S., Changljan K.A., Tretjakova E.I. Photodynamic therapy for actinic keratosis with application of "Fotoditazin", *Rossijskij zhurnal kozhnyh i venericheskikh boleznej*, 2010, No. 5, pp. 4-8. (in Russian).
14. Kac O.O., Trifonov F.V., Kuznecov V.V. The place of phototherapy and photodynamic therapy in the treatment of extragenital lichen sclerosus, *Issledovaniya i praktika v medicine*, 2015, Vol. 2, No. 3, pp. 51-8. (in Russian).

15. Каплан М.А., Капинус В.Н., Романко Ю.С., Ярославцева-Исаева Е.В. Фотодитазин – эффективный фотосенсибилизатор для фотодинамической терапии // Российский биотерапевтический журнал. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 50.
16. Сухова Т.Е., Молочков В.А., Романко Ю.С. и др. Лечение базальноклеточного рака кожи на современном этапе // Альманах клинической медицины. – 2008. – Т. 18. – С. 14-21.
17. Сухова Т.Е., Романко Ю.С., Матвеева О.В. Фотодинамическая терапия базально-клеточного рака кожи с локальным применением радахлорина // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2008. – № 4. – С. 41-44.
18. Сухова Т.Е., Романко Ю.С., Ярославцева-Исаева Е.В. и др. Внутритканевой вариант введения фотосенсибилизатора при фотодинамической терапии базально-клеточного рака кожи (сообщение 1) // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2010. – № 2. – С. 4-10.
19. Молочков А.В., Сухова Т.Е., Третьякова Е.И. и др. Сравнительные результаты эффективности лазероиндуцированной термотерапии и фотодинамической терапии поверхностной и микронодулярной базалиом // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2012. – № 4. – С. 30-36.
20. Сухова Т.Е. Эффективность фотодинамической терапии базальноклеточного рака кожи с местным введением радахлорина. *Biomedical photonics*. 2015. – No. 3. – С. 24-8.
21. Филинов В.Л. Сочетанная фотодинамическая и дистанционная гамматерапия больной плоскоклеточным раком кожи // *Biomedical photonics*. – 2015. – No. 3. – С. 43-45.
22. Calzavara-Pinton P.G. Repetitive photodynamic therapy with topical delta-aminolaevulinic acid as an appropriate approach to theroutine treatment of superficial non-melanoma skin tumours // *J Photochem Photobiol B*. – 1995. – Vol. 29(1). – P. 53-7.
23. Radakovic-Fijan S., Hönigsmann H., Tanew A. Efficacy of topical photodynamic therapy of a giant keratoacanthoma demonstrated by partial irradiation // *Br J Dermatol*. – 1999. – Vol. 141. – P. 936-8.
24. Souza C.S., Felício L.B., Arruda D. et al. Systemic photodynamic therapy as an option for keratoacanthoma centrifugum marginatum treatment // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. – 2009 – Vol. 23. – P. 101-2.
25. Farias M.M., Hasson A., Navarrete C. et al. Efficacy of topical photodynamic therapy for keratoacanthomas: a case-series of four patients // *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. – 2012. – Vol. 78(2). – P. 172-4.
26. Молочков В.А., Молочков А.В., Сухова Т.Е. Местная фотодинамическая терапия кератоакантомы // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2012. – № 4. – С. 21-24.
15. Kaplan M.A., Kapinus V.N., Romanko Ju.S., Jaroslavceva-Isaeva E.V. Fotoditazin – an effective photosensitizer for photodynamic therapy, *Rossiiskij bioterapevticheskij zhurnal*, 2004, Vol. 3, No. 2, pp. 50. (in Russian).
16. Suhova T.E., Molochkov V.A., Romanko Ju.S., Matveeva O.V., Reshetnikov A.V. Treatment of basal cell cancer of the skin at the modern stage, *Al'manah klinicheskoy mediciny*, 2008, Vol. 18, pp. 14-21. (in Russian).
17. Suhova T.E., Romanko Ju.S., Matveeva O.V. Photodynamic therapy for basal cell skin cancer with local use of radachlorine, *Rossiiskij zhurnal kozhnyh i venericheskikh boleznej*, 2008, No. 4, pp. 41-44. (in Russian).
18. Suhova T.E., Romanko Ju.S., Jaroslavceva-Isaeva E.V., Korenev S.V., Prokof'ev A.A. Interstitial mode of photosensitizer injection for photodynamic therapy of basal cell skin cancer (report 1), *Rossiiskij zhurnal kozhnyh i venericheskikh boleznej*. 2010, No. 2, pp. 4-10. (in Russian).
19. Molochkov A.V., Suhova T.E., Tret'yakova E.I., Akopova K.V., Koroleva L.P., Prokof'ev A.A., Rumjancev S.A., Alieva P.M., Romanko Ju.S., Molochkov V.A. Comparative results for efficiency of laser-induced thermotherapy and photodynamic therapy for superficial and micronodular basaliomas, *Rossiiskij zhurnal kozhnyh i venericheskikh boleznej*, 2012, No. 4, pp. 30-36. (in Russian).
20. Suhova T.E. The efficacy of photodynamic therapy for basal cell skin cancer with local use of radachlorine, *Biomedical photonics*, 2015, No. 3, pp. 24-28. (in Russian).
21. Filinov V.L. Photodynamic therapy combined with distant gamma-ray therapy in the patient with squamous cell carcinoma of the skin, *Biomedical photonics*, 2015, No. 3, pp. 43-45. (in Russian).
22. Calzavara-Pinton P.G. Repetitive photodynamic therapy with topical delta-aminolaevulinic acid as an appropriate approach to theroutine treatment of superficial non-melanoma skin tumours, *J Photochem Photobiol B*, 1995, Vol. 29(1), pp. 53-7.
23. Radakovic-Fijan S., Hönigsmann H., Tanew A. Efficacy of topical photodynamic therapy of a giant keratoacanthoma demonstrated by partial irradiation, *Br J Dermatol*, 1999, Vol. 141, pp. 936-8.
24. Souza C.S., Felício L.B., Arruda D., Ferreira J., Kurachi C., Bagnato V.S. Systemic photodynamic therapy as an option for keratoacanthoma centrifugum marginatum treatment, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2009, Vol. 23, pp. 101-2.
25. Farias M.M., Hasson A., Navarrete C., Nicklas C., Garcia-Huidobro I., Gonzalez S. Efficacy of topical photodynamic therapy for keratoacanthomas: a case-series of four patients, *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2012, Vol. 78(2), pp. 172-4.
26. Molochkov V.A., Molochkov A.V., Suhova T.E., Hlebnikova A.N., Kuncovich Zh.S., Romanko Ju.S., Dibirova S.D., Bochkareva E.V. Topical photodynamic therapy of keratoacanthoma, *Rossiiskij zhurnal kozhnyh i venericheskikh boleznej*, 2012, No. 4, pp. 21-4. (in Russian).

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Е.В. Филоненко, Л.Г. Серова

Национальный медицинский исследовательский радиологический центр Минздрава России,
Москва, Россия

Резюме

Обзор посвящен перспективам и возможности применения фотодинамической терапии в клинической практике. Преимуществами данного метода являются направленность воздействия на опухолевые очаги и высокая эффективность при низкой системной токсичности. В обзоре приведены результаты ряда отечественных и зарубежных клинических исследований последних лет. Показано, что метод успешно применяется в клинической онкологии как с радикальной целью (при ранних стадиях рака и предраке вульвы, шейки матки, раннем центральном раке легких, раке пищевода и желудка, раке мочевого пузыря и других), так и с паллиативной целью (в том числе, при опухолевых плевритах, опухолях желудочно-кишечного тракта и других). Фотодинамическая терапия позволяет достичь результатов, недоступных при использовании других методов противоопухолевой терапии. Так, проведение фотодинамической терапии позволяет избежать появления грубых рубцов (что очень важно, например, в гинекологии при лечении пациенток раком шейки матки и вульвы репродуктивного возраста), достичь хорошего косметического эффекта при локализации опухоли на коже, минимально травмировать окружающие опухоль здоровые ткани. Фотодинамическая терапия также применяется и в других отраслях медицины, таких как оториноларингология, дерматология, офтальмология, ортопедия, в лечении папилломавирусной инфекции, а также в лечении гнойных ран в качестве антибактериальной терапии.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, фотосенс, аласенс, фотодитазин, радахлорин, антимикробная фотодинамическая терапия, рак вульвы, рак шейки матки, рак легких, рак пищевода, рак желудка, рак кожи.

Для цитирования: Филоненко Е.В., Серова Л.Г. Фотодинамическая терапия в клинической практике // *Biomedical Photonics*. – 2016. – Т. 5, № 2. – С. 26–37.

Контакты: Филоненко Е.В., e-mail: derkul23@yandex.ru

PHOTODYNAMIC THERAPY IN CLINICAL PRACTICE

Filonenko E.V., Serova L.G.

National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Abstract

The review is on opportunities and possibilities of application of photodynamic therapy in clinical practice. The advantages of this method are the targeting of effect on tumor foci and high efficiency along with low systemic toxicity. The results of the set of recent Russian and foreign clinical trials are represented in the review. The method is successfully used in clinical practice with both radical (for early vulvar, cervical cancer and pre-cancer, central early lung cancer, esophageal and gastric cancer, bladder cancer and other types of malignant tumors), and palliative care (including tumor pleuritis, gastrointestinal tumors and others). Photodynamic therapy delivers results which are not available for other methods of cancer therapy. Thus, photodynamic therapy allows to avoid gross scars (that is very important, for example, in gynecology for treatment of patients of reproductive age with cervical and vulvar cancer), delivers good cosmetic effect for skin tumors, allows minimal trauma for intact tissue surrounding tumor. Photodynamic therapy is also used in other fields of medicine, such as otorhinolaryngology, dermatology, ophthalmology, orthopaedics, for treatment of papilloma virus infection and purulent wounds as antibacterial therapy.

Keywords: photodynamic therapy, photosens, alasens, fotoditazin, radachlorine, antibacterial photodynamic therapy, vulvar cancer, cervical cancer, lung cancer, esophageal cancer, gastric cancer, skin cancer.

For citations: Filonenko E.V., Serova L.G. Photodynamic therapy in clinical practice, *Biomedical Photonics*, 2016, T. 5, No. 2, pp. 26–37 (in Russian).

Contacts: Filonenko E.V., e-mail: derkul23@yandex.ru

В настоящее время все большее распространение в клинической практике находят новые методы лечения, основанные на достижениях фотохимии, фотобиологии и квантовой физики. Прогресс лазерной медицины привел к появлению принципиально новой технологии, используемой в лечении различных заболеваний – фотодинамической терапии (ФДТ) [1-3].

Фотодинамическая терапия – метод, обладающий высокой эффективностью и практически не имеющий побочных эффектов и осложнений. Он основан на способности ряда лекарственных препаратов – фотосенсибилизаторов – селективно накапливаться и удерживаться в ткани злокачественных опухолей, высокопролиферативных тканях и ряде микроорганизмов. Под действием энергии лазерного излучения в сенсibilизированных клетках и тканях развиваются фотохимические реакции с выделением синглетного кислорода и свободных радикалов, что приводит к гибели и разрушению сенсibilизированных субстанций без негативного влияния на здоровые ткани и органы. Заживление происходит по типу естественных репаративных процессов, поэтому метод является наиболее органосохраняющим, а также хорошо переносимым, что позволяет при необходимости повторять лечение многократно [4, 5].

В последнее десятилетие, благодаря появлению отечественных фотосенсибилизаторов и лазеров для ФДТ, все большее число исследователей обращается к изучению возможностей данного метода в различных областях медицины.

Фотодинамическая терапия в гнойной хирургии

Попытки проведения ФДТ с целью антибактериального лечения предпринимались еще в начале XX столетия. Однако, ограниченные знания о механизмах действия, лимитированные возможности синтеза действенных фотосенсибилизаторов для летальной фотосенсибилизации бактерий и отсутствие необходимых источников света на многие годы приостановили исследования.

В настоящее время антимикробная ФДТ использует опыт, накопленный при ФДТ опухолей. Локальное распределение фотосенсибилизатора, локальное световое воздействие, применение световолоконной оптики и эндоскопической техники позволяют получать хороший клинический эффект. По данным ряда авторов, было показано, что большинство грамотрицательных и грамположительных бактерий может быть успешно фотоинактивировано с применением водорастворимых фталоцианинов [6].

Данные других авторов показали хороший клинический эффект и отсутствие папилломавируса в

гистологических препаратах после проведения фотодинамической терапии [7].

В последние годы появились научные публикации, посвященные применению ФДТ для лечения гнойных ран, в которых отмечены преимущества ФДТ по сравнению с традиционной терапией, в частности выраженный антибактериальный и противовоспалительный эффект. У патогенных микроорганизмов не развивается устойчивости к ФДТ, что важно при лечении хронических инфекционных процессов. Бактерицидный эффект ФДТ при местном применении определяется зоной лазерного облучения сенсibilизированных тканей, что позволяет избежать системных побочных эффектов, наблюдаемых при применении антибиотиков и антисептиков. В последнее время ФДТ гнойных ран проводится с использованием фотосенсибилизаторов хлоринового ряда и оказывает положительное воздействие на течение раневого процесса, что проявляется выраженным антибактериальным действием, ускорением очищения ран от гнойно-некротического детрита и сокращением сроков заживления раневых дефектов [8].

В клиническом исследовании А.В. Гейнц и соавт. сообщают о результатах лечения 120 больных с гнойными и длительно не заживающими ранами мягких тканей различной этиологии и локализации с использованием фотосенсибилизатора фотодитазин (ООО «БЕТА-ГРАНД», Россия, регистрационное удостоверение №ЛС 001246 от 18.05.2012) в виде геля. Был сделан вывод, что данный метод лечения способствует сокращению сроков очищения ран от гнойно-некротического детрита, появлению грануляций, сокращению сроков начала эпителизации в 1,5–2 раза, а также сокращению сроков полного заживления гнойных ран на 5–7 дней по сравнению с традиционным лечением [7].

Следует отметить, что разработанный метод ФДТ гнойных ран с применением фотосенсибилизаторов хлоринового ряда является высокоэффективным, патогенетически обоснованным, обеспечивающим сокращение сроков гранулирования и полного заживления гнойных ран. Особенно это важно при лечении ослабленных больных пожилого возраста, у которых скорость репаративных процессов и возможности иммунного ответа снижены.

Эффективность ФДТ не зависит от спектра чувствительности патогенных микроорганизмов к антибиотикам и губительно действует на антибиотикорезистентные штаммы золотистого стафилококка, синегнойной палочки и других бактерий. Развитие резистентности микроорганизмов к ФДТ маловероятно, так как фотодинамическое повреждение обусловлено цитотоксическим действием синглетного кислорода и свободных радикалов. Следует также отметить, что при длительном лечении локальных ин-

фекционных процессов противомикробное действие ФДТ не ослабевает, а бактерицидный эффект носит локальный характер и не оказывает системного губительного действия на сапрофитную флору организма.

Фотодинамическая терапия в эндокринологии

В эндокринологической практике нередко встречаются патологические процессы, сопровождающиеся образованием на коже язвенных поражений. Образование язвы является показателем осложненного течения заболевания, вызывает значительные трудности в лечении, а также требует назначения системных и топических лекарственных средств. В последние годы появился ряд работ, посвященных применению ФДТ с фотосенсибилизатором фотодитазин при лечении трофических язв, являющихся осложнением сахарного диабета. При этом главным фактором лечебного воздействия ФДТ является ее бактерицидное и бактериостатическое действие. Проанализированы результаты лечения 72 пациентов с трофическими язвами, которым проводилась ФДТ с препаратом фотодитазин в виде геля, как в самостоятельном варианте, так и в комбинации с НО-плазменной терапией. Сделан вывод, что ФДТ способствует ускорению очищения ран от девитализированных тканей, нормализует микроциркуляторные нарушения, усиливает фагоцитоз, стимулирует пролиферацию фибробластов и созревание грануляционной ткани, а также способствует эпителизации язвенного дефекта на 12–15-е сутки [9].

Фотодинамическая терапия в ортопедии

Артрозы и артриты у пожилых людей являются сложной проблемой современной медицины. В силу возраста и наличия сопутствующих заболеваний зачастую радикальное лечение в виде замены сустава невозможно либо сопряжено с высоким риском периоперационных осложнений. В последние годы появились публикации, посвященные применению ФДТ при артроскопии для лечения артрозов и других воспалительных процессов в крупных суставах человека. При воспалительных процессах в крупных суставах человека ФДТ позволяет добиться повышения местного и общего кровотока, способствует снятию отека, воспалительного и болевого синдромов, разработке движений в суставе. Опубликованы результаты лечения 11 пациентов с деформирующим артрозом, синовитом и бурситом, которым проводилась ФДТ с препаратом фотодитазин. Препарат вводили внутривенно из расчета 0,05 мг/кг массы тела пациента. После проведения ФДТ уменьшилась интенсивность выраженности болевого синдрома, отечность в проекции поражения, а также нормализовалась местная

температурная реакция кожи [10]. В другом исследовании были проанализированы результаты лечения 86 пациентов в возрасте от 4 до 17 лет с клиническим диагнозом ревматоидный артрит, которым проводилась ФДТ с препаратом фотодитазин в виде геля. Применение данного неинвазивного метода позволило эффективно купировать основные клинические симптомы воспалительного процесса в суставах. Отмечена выраженная положительная динамика по данным рентгенологического и ультразвукового исследований в виде уменьшения выпота в полости сустава [11]. Таким образом, сделан вывод, что ФДТ является высокоэффективным методом при лечении воспалительных заболеваний суставов.

Фотодинамическая терапия в офтальмологии

В настоящее время возрастная макулярная дегенерация занимает лидирующее место по развитию слепоты и слабовидения у пациентов старше 65 лет. В основе развития экссудативной формы возрастной макулярной дегенерации лежат новообразованные сосуды – субретинальная неоваскулярная мембрана, приводящая к разрушению нейроэпителия и необратимой потере зрения. В современной литературе единой концепции терапии субретинальной неоваскулярной мембраны не существует. На основании проведенных экспериментальных исследований во многих странах мира успешно стартовали клинические испытания по изучению эффективности ФДТ в лечении неоваскуляризации.

Опубликованы результаты российского исследования эффективности лечения ФДТ с препаратом фотосенс (ФГУП «ГНЦ «НИОПИК», Россия, регистрационное удостоверение PN000199/02 от 04.03.2010) в качестве монотерапии и комбинации ФДТ с анти-VEGF у 38 пациентов с возрастной макулярной дегенерацией.

После проведенного лечения у пациентов отмечается повышение остроты зрения, а также уменьшение активности субретинальной неоваскулярной мембраны, что подтверждено результатами ангиографической картины глазного дна и средней толщины сетчатки в фовеоле [12].

Таким образом, представленные данные свидетельствуют об эффективности ФДТ с препаратом фотосенс в лечении пациентов с субретинальной неоваскулярной мембраной на фоне возрастной макулярной дегенерации.

Фотодинамическая терапия в оториноларингологии

В последние годы появились научные публикации, посвященные применению ФДТ в оториноларингологии с целью повышения эффективности лечения

больных с гнойно-воспалительными заболеваниями уха, горла и носа в условиях снижения иммунитета и повышенной резистентности к антибиотикам. Опубликованы результаты ФДТ в лечении гнойного гайморита у 41 пациента с фотосенсибилизатором радахлорин (ООО «РАДА-ФАРМА», Россия, регистрационное удостоверение №ЛС-001868 от 16.12.2011). Эффективность ФДТ гнойных гайморитов оценивали по клиническому течению заболевания и по данным повторных микробиологических исследований смывов из пазух. Анализ результатов лечения показал высокую эффективность. У 38 больных наступило полное излечение (отсутствие клинических признаков и отрицательные результаты бактериологического контроля); у 3 больных, по данным бактериологического исследования, отмечено значительное снижение титров выявленного возбудителя при отсутствии клинических признаков заболевания [13].

Данные ряда исследований подтверждают, что применение ФДТ при простых формах хронического тонзиллита также позволяет добиться полного излечения заболевания, а при токсико-аллергической форме – достичь стойкой ремиссии. В одном из исследований проведение ФДТ с местным применением препарата радахлорин у 50 больных с различными формами хронического тонзиллита привело к сокращению сроков лечения, уменьшению или исчезновению местных признаков заболевания, улучшение общего состояния, отсутствию ангин в течение двух-летнего срока наблюдения за пациентами [14].

Фотодинамическая терапия в лечении папилломавирусной инфекции

Проблема респираторного папилломатоза в течение многих лет привлекает внимание исследователей. Папиллома гортани является доброкачественной опухолью, однако склонна к бурному росту, частому рецидивированию при локализации в самом узком месте дыхательной трубки. До настоящего времени не существует этиотропной терапии данного заболевания. Разработаны комбинированные подходы при лечении респираторного папилломатоза, сочетающие хирургическое и консервативное лечение. Однако они не решили главную проблему этого тяжелого заболевания, а именно частого рецидивирования. Кроме того, вследствие частого рецидива заболевания, многочисленные операции ведут к рубцеванию в гортани и трахее, нарушению их функций. В последнее десятилетие за рубежом и в нашей стране в качестве альтернативного метода лечения данного заболевания активно применяется фотодинамическая терапия. Так, А.Н. Наседкин и соавт. сообщают о результатах лечения 19 пациентов с диагнозом респираторный папилломатоз методом ФДТ с препаратом радахлорин. Через 4-6 нед после проведения ФДТ у

всех пациентов зарегистрирован терапевтический эффект, полная эрадикация папилломавирусной инфекции составила 77%. Авторы отмечают, что после проведенного лечения не зафиксировано появления рубцов в гортани и трахее или усугубления уже имеющегося рубцового процесса [15].

В настоящее время основная роль в патогенезе развития предопухолевой и опухолевой патологии шейки матки принадлежит вирусу папилломы человека (ВПЧ) высокого онкогенного риска, а именно 16, 18, 31, 33, 45 и 52 типов. В последние годы появились научные публикации о профилактике и лечении ВПЧ-ассоциированной предопухолевой и опухолевой патологии шейки матки методом ФДТ. Так, О.И. Трушина и соавт. сообщают о результатах лечения 104 пациентов с диагнозом дисплазия II-III ст. и рак *in situ* шейки матки, ассоциированными высокоонкогенными генотипами ВПЧ с препаратом фотогем. После проведения ФДТ в 94% случаев достигнута полная эрадикация ДНК ВПЧ, а в 6% случаев диагностирована частичная эрадикация ВПЧ, что свидетельствует о выраженном противовирусном эффекте лечения [16].

Фотодинамическая терапия при первичном и рецидивном раке кожи

В последнее десятилетие во всем мире отмечается неуклонный рост заболеваемости эпителиальными злокачественными новообразованиями кожи. В структуре онкологической заболеваемости злокачественные опухоли кожи занимают 2-е место. Ежегодный прирост заболевших пациентов составляет от 3% до 10%. Среди злокачественных новообразований кожи большая доля приходится на базальноклеточный рак кожи (БКРК), в общей структуре злокачественных опухолей кожи он составляет от 75% до 90% [17].

Проблема лечения БКРК актуальна для населения нашей страны. Это обусловлено высокой заболеваемостью, рецидивирующим характером течения, частой локализацией на открытых участках кожного покрова, особенно на лице, недостаточной эффективностью существующих методов терапии, значимыми косметическими дефектами. К основным методам лечения эпителиальных злокачественных новообразований кожи относят хирургический метод, лучевая терапия, криодеструкция, диатермокоагуляция. Однако данные методы лечения имеют ряд недостатков: значительные побочные эффекты, ограничения при необходимости повторного лечения, не всегда достаточно эффективные и органосохраняющие результаты лечения.

В настоящее время одним из наиболее эффективных, малоинвазивных и органосохраняющих методов лечения эпителиальных злокачественных новообразований кожи является ФДТ.

Интерес к ФДТ дерматологов и онкологов обусловлен тем, что разрушение опухоли или патологических тканей достигается при облучении их лазерным излучением после местного или системного введения фотосенсибилизатора, что исключает опасность неконтролируемого термического повреждения тканей и органов, т. е. фотодинамическое повреждение эффективно разрушает опухоль и патологические ткани, максимально сохраняя окружающие здоровые [18].

В последнее время в зарубежной и отечественной литературе появились многочисленные публикации результатов успешного применения ФДТ при лечении рака кожи с производными 5-аминолевулиновой кислоты [19-22]. Положительный эффект при лечении рака кожи методом ФДТ варьирует в пределах 70-100% и зависит от стадии и локализации опухолевого процесса, химической структуры и дозы фотосенсибилизатора, параметров лазерного облучения. Полный регресс опухолей регистрируется у 75-80% больных, а длительность безрецидивного периода колеблется от 2 мес до 5 лет [23, 24].

Таким образом, ФДТ существенно расширяет арсенал современных методов лечения рака кожи. Метод с успехом применяется при неудобных локализациях опухолей (ушная раковина, угол глаза, веки, нос) с хорошими косметическими результатами. Применение ФДТ показано при опухолях, резистентных к ранее проводимым методам традиционной терапии.

Наряду с первичными и рецидивными злокачественными опухолями особое место занимает метастатическое поражение кожных покровов. По данным литературы, частота метастазов рака внутренних органов в кожу колеблется от 0,29 до 3,3% [25]. Из метастатических злокачественных опухолей кожи наибольшую группу составляет рак молочной железы. Метастазы чаще локализуются на грудной стенке вблизи от первичной опухоли и преимущественно развиваются после хирургического лечения. Основным методом лечения больных с внутрикожными метастазами рака молочной железы остается химио- или гормонотерапия с многократным повторением курсов лечения. Второй по частоте причиной метастазов в кожу после рака молочной железы является меланома. Кожные и подкожные метастазы появляются примерно в 2-10% случаев. Метастазы могут быть единичные или множественные, располагаться вблизи первичного очага или отдаленно от него. При лечении внутрикожных метастазов меланомы возможно применение хирургического лечения, лучевой терапии, комбинированного лечения. Однако при появлении новых очагов болезни в коже их применение становится сомнительным.

Рост метастазов на фоне неэффективности традиционных методов лечения ухудшает прогноз жизни

больных, способствует появлению болевого синдрома, отека, интоксикации, что отрицательно сказывается на общем и психоэмоциональном состоянии больных, и снижению качества их жизни.

Именно такие пациенты нуждаются в лечении другими альтернативными методами обладающими высокой противоопухолевой эффективностью. Одним из таких методов является ФДТ. Группой авторов проведена ФДТ с отечественными фотосенсибилизаторами у 36 пациентов с внутрикожными метастазами. При применении пролонгированной ФДТ у больных с внутрикожными метастазами рака молочной железы и меланомы полная регрессия опухолей получена в 39,3% и 38% соответственно, частичная – в 46% и 52,4%. У всех больных на фоне ранее проводимой традиционной терапии отмечена резистентность опухоли к традиционному лечению [26].

Саркома Капоши – редкое ангиопролиферативное заболевание, связанное с герпесвирусом человека 8-типа. Несмотря на нарастание частоты идиопатического типа саркомы Капоши в последние годы, метод его радикального лечения не разработан, лечение в большинстве своем является паллиативным, обеспечивающим временный эффект. Перспективным методом лечения саркомы Капоши является ФДТ. Опубликованы результаты лечения 15 пациентов с внутриопухолевым введением отечественных фотосенсибилизаторов. На фоне проведения ФДТ отмечался положительный клинический эффект за счет улучшения общего состояния пациентов, уменьшения площади опухолевого поражения, что в свою очередь приводило к улучшению качества жизни пациентов [4].

Таким образом, проведение ФДТ в значительной степени влияет на улучшение качества жизни этой сложной категории пациентов.

ФДТ при раннем центральном раке легкого

В течение последних десятилетий рак легкого устойчиво занимает первое место в структуре заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований. Расширение возможностей эндоскопической диагностики ранних форм рака трахеи и крупных бронхов стимулировало развитие нового направления в эндоскопическом лечении – радикальной или условно-радикальной интратрахеальной хирургии с удалением первичной злокачественной опухоли, поражающей только слизистую оболочку бронхов. Стандартным видом лечения при раннем центральном раке легкого является хирургический.

Однако около 20-50% пациентов являются функционально неоперабельными. Им проводят лучевую терапию или не лечат вообще. Наиболее перспективным направлением в лечении больных раком легкого является фотодинамическая терапия, которая может

применяться в комбинации с классическими методами [27]. В последние годы накоплен клинический опыт функционально-щадящего и органосохраняющего лечения данной патологии с применением метода ФДТ.

По данным Y. Hayata и соавт., эффективность ФДТ при раннем центральном раке легкого (ЦРЛ) зависит от формы роста и размера первичного рака бронха. Так, при поверхностном типе опухоли (до 5 мм) полная регрессия при ФДТ достигается в 91% наблюдений, от 5 до 10 мм – в 89,4%. При узелковом и полиповидном типах опухоли диаметром до 5 мм полная регрессия отмечена в 93,7% наблюдений, а при опухоли от 5 до 10 мм – в 62,0% [28]. Mathur P.N. и соавт. после ФДТ у 99 больных с ранним ЦРЛ в ст. IA при опухоли диаметром до 1 см полную регрессию отметили у 95% больных, при опухоли 2 см и более – у 46%. Наилучший результат ФДТ отмечен при размере опухоли до 1 см, когда при бронхоскопии была четко видна дистальная граница опухоли. В данном случае полная регрессия достигнута в 98% наблюдений. Рецидив опухоли диагностирован у 13% больных [29]. Согласно данным о ФДТ у 517 больных, представленным исследователями из Великобритании [30], 5-летняя выживаемость при полной регрессии опухоли составила 70%. При ФДТ (23 опухоли) в клинике Мейо (США) полная регрессия опухоли была достигнута в 69,5% наблюдений. В процессе дальнейшего наблюдения у 24% больных этой группы был выявлен новый очаг метастатического рака легкого [31].

Имеются данные отечественных исследователей о результатах ФДТ раннего ЦРЛ у 37 больных с отечественными фотосенсибилизаторами (фотогем, радахлорин, фотосенс). В результате лечения полная регрессия опухоли получена у 87% больных [32].

По мнению многих отечественных и зарубежных авторов, ФДТ ЦРЛ является высоко эффективным методом. Метод не имеет достойных аналогов, в первую очередь у больных с первично-множественным поражением бронхов, а также высоким риском осложнений хирургического лечения. Применение данного метода позволяет улучшить результаты органосохраняющего лечения онкологических больных [32, 33].

ФДТ в лечении стенозирующих злокачественных новообразований дыхательных путей

Ателектаз легкого и пневмония, вызванные обструкцией просвета бронха, ухудшают качество жизни пациентов и оттягивают сроки начала специализированного лечения у большинства больных. ФДТ является альтернативным методом лечения для оказания паллиативной помощи у неоперабельных больных. В литературе имеются сведения о проведении ФДТ с отечественными фотосенсибилизаторами у 55 больных

со стенозирующими злокачественными опухолями легкого центральной локализации. После проведенного лечения у данной группы пациентов наблюдался положительный клинический эффект за счет снижения уровня опухолевого стеноза бронхов разной степени выраженности, что в свою очередь приводит к улучшению качества жизни пациентов [34].

ФДТ при первичном и метастатическом поражении плевры

Накопление жидкости в плевральной полости – частое клиническое проявление злокачественного поражения плевры и диагностируется, как правило, при опухолевом процессе многих локализаций. Для лечения метастатического плеврита применяют системную полихимиотерапию, вводят интраплеврально неспецифические противоопухолевые препараты. Приостановление накопления жидкости в плевральной полости при системной химиотерапии происходит в среднем только в 30-60% наблюдений. В последние годы для лечения опухолевого плеврита при первичном и метастатическом поражении плевры стали применять интраплевральную пролонгированную ФДТ с препаратом фотосенс. Лазерное облучение плевральной полости выполняют через цилиндрические диффузоры, которые устанавливают на весь период лечения к местам наибольшего опухолевого поражения. По данным ряда авторов, проведение пролонгированной интраплевральной ФДТ у больных с мезотелиомой и метастатическим поражением плевры позволяет добиться стойкого прекращения интраплевральной экссудации у 92% больных при сроке наблюдения до 3,5 лет [35].

Таким образом, пролонгированная интраплевральная ФДТ злокачественных плевритов позволяет добиться хорошего, длительного эффекта и может являться методом выбора лечения при злокачественном плеврите. Интраплевральная ФДТ позволяет создать благоприятные условия (прекращение накопления жидкости в плевральной полости) для дальнейшего противоопухолевого лечения и на длительный период улучшить качество жизни этой многочисленной категории больных.

ФДТ при раннем раке пищевода и желудка

Заболеваемость и смертность от рака пищевода и желудка за последние десятилетия неуклонно растут. В России ежегодно выявляют более 40 тыс. больных раком желудка и около 8 тыс. больных раком пищевода. Совершенствование в течение последних лет методов эндоскопической и ультразвуковой диагностики позволяют значительно повысить качество и частоту выявления предраковой патологии и начальных форм рака пищевода и желудка.

В настоящее время, по данным мировой литературы, накоплен значительный опыт применения ФДТ в лечении раннего рака пищевода и желудка. Важным преимуществом данного метода является возможность его неоднократного применения в виде многокурсового лечения с интервалом 1-3 мес. При достижении клинических признаков стабилизации опухолевого процесса проведение многокурсовой ФДТ возможно на протяжении многих лет.

В работе отечественных авторов, ФДТ проведена у 116 пациентов (121 опухолевый очаг) при начальном раке пищевода и желудка с внутривенным введением отечественных фотосенсибилизаторов. Получена полная регрессия 90 (74,4%) очагов и частичная – 31 (25,6%) опухолевого очага [36].

На сегодняшний день одной из наиболее актуальных проблем современной гастроэнтерологии и онкологии является лечение пищевода Барретта. При выявлении тяжелой дисплазии и при наличии генетически обусловленного риска развития аденокарциномы методом выбора является выполнение субтотальной резекции пищевода. Однако данную позицию не разделяют большинство клиник мира, а предпочтение отдают органосохраняющим методам лечения. Обоснованным является выполнение консервативной абляции пораженных участков в первую очередь путем проведения ФДТ [37].

Таким образом, ФДТ является перспективным методом, позволяющим достичь высоких онкологических результатов в лечении начальных форм рака пищевода и желудка и может быть альтернативой хирургическому лечению у пациентов с выраженной сопутствующей патологией.

ФДТ в лечении стенозирующего рака пищевода и кардии

Тяжесть состояния онкологических больных и низкое качество жизни нередко обусловлены опухолевым поражением пищеварительного тракта. В течение последних десятилетий рак пищевода имеет самый высокий показатель смертности в России. Дисфагия при раке пищевода существенно ухудшает функциональное состояние больного и качество его жизни. Одним из альтернативных методов оказания паллиативной помощи у неоперабельных больных стенозирующим раком верхних отделов пищеварительного тракта является ФДТ. Опубликованы результаты проведения эндоскопической ФДТ с отечественными фотосенсибилизаторами у 147 пациентов. При рецидиве дисфагии после стентирования вследствие прорастания опухоли через стенки протеза или роста опухоли выше или ниже стента, ФДТ является единственно возможным методом ликвидации опухолевой стриктуры. Паллиативная ФДТ показана также при рецидиве рака в пищеводно-желудочном анасто-

мозе после проксимальной резекции желудка, при высоком распространении рецидивного процесса по пищеводу. Эффект реканализации длится в среднем 3 мес. При рецидиве дисфагии повторная ФДТ также оказывает благоприятный эффект. Целесообразным является проведение многокурсовой ФДТ для достижения наиболее высокого качества жизни больных данной группы [38, 39].

Таким образом, в сравнении с другими методами паллиативной помощи инкурабельным больным со стенозирующим раком пищевода и желудка эндоскопическая ФДТ является оптимальным вариантом комплексного лечения. Получено достоверное повышение показателей выживаемости и уровня качества жизни.

ФДТ при метастатическом поражении брюшины

Рак желудка остается одной из самых распространенных злокачественных опухолей и занимает второе место в структуре онкологической смертности. У 70% больных, к моменту установления диагноза, опухолевый процесс носит местнораспространенный или генерализованный характер, что и определяет крайне высокую летальность в первый год с момента установления диагноза. Высокий уровень хирургической техники, разработка комбинированных и расширенных операций с максимальным соблюдением онкологических принципов не исключает развития перитонеальной диссеминации – основного варианта прогрессирования рака желудка. Учитывая особенности механизмов развития перитонеальной диссеминации, ведется поиск новых методов специализированного лечебного воздействия на область операционного поля и брюшину с целью снижения риска развития перитонеального канцероматоза, повышения уровня абластики и антибластики и увеличения безрецидивного периода при местнораспространенном и диссеминированном раке желудка. Одним из таких методов является интраоперационная ФДТ. Данные литературы свидетельствуют о достаточно эффективном и безопасном применении интраоперационной ФДТ с отечественными фотосенсибилизаторами у больных с перитонеальной диссеминацией при диссеминированном раке желудка в сочетании с паллиативным хирургическим лечением для увеличения длительности безрецидивного периода и общей выживаемости больных данной группы [39, 40].

ФДТ при поверхностном раке мочевого пузыря

В структуре онкологической заболеваемости рак мочевого пузыря занимает 8-е место среди мужчин и 18-е среди женщин, составляя 70% среди всех злокачественных новообразований органов мочеполовой

системы. В настоящее время отмечается тенденция к увеличению заболеваемости данной патологией. Основным методом лечения раннего рака мочевого пузыря является хирургическое лечение в объеме трансуретральной резекции в пределах здоровых тканей до мышечного слоя. Однако это не позволяет снизить процент рецидивов, который составляет 40-90% на первом году наблюдения [41]. Учитывая неудовлетворенность полученными результатами лечения, продолжается поиск более эффективных методов и способов воздействия на опухоль и слизистую пузыря с целью предотвращения возврата и прогрессирования заболевания.

За последние десять лет в литературе все чаще стали обсуждаться результаты клинических исследований, в основе которых лежат физические воздействия, а также сочетание подобного рода воздействий с традиционными методами лечения для профилактики рецидивов поверхностного рака мочевого пузыря. На сегодняшний день одним из наиболее перспективных направлений считается ФДТ.

По данным Berger A.P. и соавт., при использовании ФДТ с 5-аминолевулиновой кислотой в качестве адъювантной терапии у каждого второго пациента безрецидивная выживаемость составила более 2,3 лет [42].

В последние годы появились публикации о применении ФДТ в сочетании с внутрипузырной химиотерапией у пациентов с немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря в качестве адъювантного метода лечения. А.Ю. Зубков с соавт. сообщает о хирургическом лечении (трансуретральной резекции мочевого пузыря) с последующей адъювантной ФДТ с отечественными фотосенсибилизаторами и внутрипузырной химиотерапией у 35 больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря. За период наблюдения от 6 до 24 мес признаков прогрессирования или рецидивирования опухолевого процесса не выявлено [43].

Другие авторы опубликовали результаты клинического исследования ФДТ с препаратом аласенс (ФГУП «ГНЦ «НИОПИК», Россия, регистрационное удостоверение ЛП-001848 от 21.09.2012) в виде внутрипузырной инстилляции для лечения поверхностного рака мочевого пузыря. ФДТ была проведена 45 пациентам в возрасте от 43 до 75 лет. У 25 пациентов диагноз рак мочевого пузыря был поставлен впервые, у 20 пациентов был диагностирован рецидив заболевания после предшествующего лечения (у 17 больных после ТУР, у 3 пациентов – после ТУР в сочетании с внутрипузырной химиотерапией). Сеанс ФДТ проводили однократно сразу после окончания ТУР путем сочетанного локального облучения ложа опухоли и диффузного облучения всей слизистой мочевого пузыря. При контрольной цистоскопии, выполненной через 3 мес после лечения, во всех наблюдениях за-

регистрирована полная регрессия опухолей. При динамическом наблюдении через 1 год у 35 (78%) из 45 больных рецидива заболевания не выявлено. У 10 (22%) больных был зарегистрирован рецидив опухоли мочевого пузыря через 6-12 мес после проведения ТУР + ФДТ + ХТ. При этом у 3 больных диагностирован рецидив заболевания через 6 мес, у 3 – через 9 мес и у 4 – через 12 мес. Этим пациентам была выполнена повторная ТУР [44].

Таким образом, ФДТ в качестве адъювантного лечения в сочетании с химиотерапией или ТУР мочевого пузыря является перспективным методом, позволяющим достичь высоких онкологических результатов в лечении начальных форм рака мочевого пузыря.

ФДТ в лечении предраковых заболеваний и раннего рака шейки матки

Актуальность проблемы лечения предраковых заболеваний и раннего рака шейки матки обусловлена высокой частотой данных заболеваний в структуре гинекологической патологии у молодых женщин, существенно нарушающих репродуктивную функцию.

Рак шейки матки, несмотря на наличие сформировавшихся подходов в профилактике, диагностике и лечению, продолжает занимать в структуре онкологических заболеваний у женщин одну из лидирующих позиций. Основная роль в канцерогенезе шейки матки принадлежит ВПЧ [45].

На сегодняшний день проблеме лечения патологии шейки матки посвящено большое количество научных работ и внедрено множество методов лечения фоновых, предраковых заболеваний и начального рака шейки матки. Однако каждый из данных методов имеет свои показания, противопоказания и ряд возможных осложнений: обострение хронического сальпингоофорита, кровотечение, возникновение эндометриоза, рубцовые изменения шейки матки, стеноз цервикального канала, нарушение репродуктивной функции. Лечение фоновых, предраковых заболеваний и начального рака должно быть радикальным, но в то же время бережным, с сохранением анатомо-функциональной полноценности шейки матки, что в значительной степени определяет состояние репродуктивной системы. В связи с этим в настоящее время разрабатываются методы лечения, которые сочетают оптимальный лечебный эффект при отсутствии выше перечисленных нежелательных осложнений. Одним из новейших подходов к лечению патологии шейки матки является ФДТ.

Метод ФДТ для лечения патологии шейки матки обладает одновременно противоопухолевым и противовирусным воздействием, направленным как на очаг поражения, так и на источник постоянного инфицирования ВПЧ эпителиальных слоев [16].

В исследовании В. Monk проводилась ФДТ диспластических изменений цервикального эпителия и преинвазивном раке при местном нанесении фотофрина со временем экспозиции 24 ч и плотностью энергии 100-140 Дж/см². Из 11 пациенток (73%) у 8 выявлена полная регрессия патологических изменений [46].

Существуют работы, которые обобщают достаточно большой клинический материал. В основу одного отечественного исследования положен сравнительный анализ результатов ФДТ у 195 женщин с диспластическими изменениями и ранним раке шейки матки с внутривенным введением отечественных фотосенсибилизаторов. У всех пациенток диагностирован ВПЧ 16/18 типов. Оценивали противоопухолевый и противовирусный эффекты после проведенной ФДТ. Диагностирована полная регрессия опухоли у 178 человек, частичная – у 6, стабилизация – у 11 человек. Полная эрадикация вируса диагностирована у 182 человек, частичная – у 8 человек и отсутствие эффекта у 5 пациенток [16].

Таким образом, ФДТ предрака и раннего рака шейки матки является эффективным органосберегающим методом лечения с воздействием не только на патологический эпителий, но и на этиологический фактор канцерогенеза шейки матки, что позволяет не только излечить пациентку, но и способствовать полноценной медицинской и социальной реабилитации женщины. ФДТ можно рассматривать в качестве метода вторичной профилактики рака шейки матки у вирусопозитивных женщин и использовать как самостоятельный метод лечения у этого контингента больных. ФДТ является альтернативным методом лечения предопухолевой и начальной опухолевой патологии шейки матки с сохранением анатомической и функциональной целостности органа, что немаловажно для реализации у женщин репродуктивной функции.

ФДТ в лечении дистрофических заболеваний, интраэпителиальных неоплазий и начального рака вульвы

Рак вульвы в структуре онкогинекологической заболеваемости занимает четвертое место [17]. Его частота среди злокачественных опухолей женских половых органов составляет 5-8%. Профилактика и лечение рака вульвы – актуальная проблема современной клинической онкогинекологии. Раку вульвы чаще всего предшествуют разнообразные фоновые и предопухолевые заболевания. К фоновым заболеваниям вульвы относятся плоскоклеточная гиперплазия и склеротический лишай. В последние годы отмечается увеличение числа дистрофических заболеваний вульвы, склеротического лишая и плоскоклеточной гиперплазии вульвы, на фоне которых по данным разных авторов в 9–49% случаев возникают злокачественные опухоли [47].

В 20-30% случаев рак вульвы развивается на фоне дисплазии. Длительное консервативное лечение больных с предопухолевой патологией без морфологической верификации процесса приводит к запоздалой диагностике рака. Несмотря на то, что рак вульвы является визуально доступной формой злокачественной опухоли, более 50% пациенток поступает в специализированные лечебные учреждения с распространенными формами заболевания (II-III ст.) [7].

Планирование и осуществление лечения больных с предопухолевой патологией и раком вульвы связано с немалыми трудностями. Опухоль нередко локализуется в непосредственной близости с важными анатомическими структурами (уретра, влагалище, прямая кишка) или переходит на них, что осложняет хирургическое вмешательство. Отказ от резекции этих анатомических образований значительно ухудшает прогноз для пациентки. Наиболее эффективна комбинированная терапия. Но у ряда больных комбинированная терапия не может быть проведена в связи с тяжелой сопутствующей патологией, исключающей любой вид хирургического вмешательства [48]. Возможности терапии рака и предрака вульвы расширились с внедрением в клиническую практику фотодинамической терапии.

Анализ литературных источников показывает, что ФДТ в последние годы получила довольно широкое распространение при фоновых, предраковых и начального рака вульвы.

В одной из работ отечественных авторов были проанализированы результаты лечения пациенток с дистрофическими заболеваниями вульвы, которым проводили ФДТ с использованием отечественных фотосенсибилизаторов. Лечение проведено 30 пациенткам с поражением вульвы. По характеру выявленной патологии вульвы у 20 пациенток (66,7%) верифицирован склеротический лишай вульвы, у 8 (26,6%) – плоскоклеточная гиперплазия вульвы, у 2 пациенток (6,7%) – смешанная дистрофия. Возраст пациенток составлял от 33 до 80 лет, средний возраст – 56,5 лет. Полная клиническая ремиссия в группе патологии вульвы отмечена у 27 (90%) из 30 больных. У 3 (10%) пациенток со склеротическим лишаем вульвы потребовалось проведение повторного сеанса ФДТ, после чего было диагностировано клиническое излечение. Во всех случаях был зафиксирован хороший косметический эффект, что особенно актуально для женщин репродуктивного возраста [49].

По данным другого клинического исследования проанализированы результаты ФДТ у 67 пациенток. У 36 пациенток (53,7%) верифицирован склеротический лишай вульвы, у 16 (23,9%) – плоскоклеточная гиперплазия вульвы и у 15 больных (22,4%) – интраэпителиальная неоплазия вульвы I-III ст. Полная клиническая ремиссия отмечена у 59 (88,1%) из 67 больных.

У 8 (11,9%) пациенток частичная ремиссия, что потребовало проведение повторного сеанса ФДТ, после чего было диагностировано клиническое излечение. Проведение ФДТ пораженного дистрофического процессом участка вульвы позволило предотвратить прогрессирование заболевания и добиться клинического выздоровления 92,5% пациенток [50].

Анализ полученных результатов ФДТ с использованием отечественных фотосенсибилизаторов при лечении дистрофических заболеваний и интраэпи-

телиальных неоплазий вульвы показал высокую лечебную эффективность с минимальным количеством побочных эффектов и отсутствием осложнений после проведенного лечения. Метод ФДТ позволяет выполнять органосохраняющее лечение у больных с заболеваниями вульвы без ухудшения качества их жизни. Все это свидетельствует о высокой эффективности данного метода в лечении пациенток с заболеваниями вульвы и перспективности дальнейшего развития данного направления в онкогинекологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Странадко Е.Ф. Основные этапы развития фотодинамической терапии в России // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2015. – №1. – С. 3-10.
2. Гельфонд М.Л., Барчук А.С., Васильев Д.В., Стуков А.Н. Возможности фотодинамической терапии в онкологической практике // Российский биотерапевтический журнал. – 2003. – Т. 2., № 4. – С. 67-71.
3. Dougherty T.J., Gomer C.J., Henderson B.W., et al. Photodynamic therapy // J Natl Cancer Inst. – 1998. – Vol. 90. – P. 889-905.
4. Филоненко Е.В. Флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия – обоснование применения и возможности в онкологии // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2014. – № 1. – С. 3-7.
5. Vrouenraets M.B., Visser G.W., Snow G.B., van Dongen G.A. Basic principles, applications in oncology and improved selectivity of photodynamic therapy // Anticancer Res. – 2003. – Vol. 23. – P. 105-22.
6. Васильев Н.Е., Огиренко А.П. Антимикробная фотодинамическая терапия // Лазерная медицина. – 2002. – № 6(1). – С. 32-38.
7. Гейниц А.В., Толстых П.И., Дербенев В.А. Фотодинамическая терапия гнойных и длительно не заживающих ран: пособие для врачей. – М., 2004. – 15 с.
8. Толстых П.И., Дербенев В.А., Кулешов И.Ю. Лазерная фотодинамическая терапия гнойных ран с фотосенсибилизаторами хлорофинового ряда // Хирургия. – 2010. – № 12. – С. 17-22.
9. Тамразова О.Б., Молочков А.В., Баграмова Г.Э., Померанцев О.Н. Фотодинамическая терапия трофических язв венозного генеза // Клиническая дерматология и венерология. – 2013. – № 4. – С. 62-67.
10. Иванникова С.В., Жарова Т.А., Лощенов М.В. Видеофлюоресцентная навигация при артроскопической фотодинамической терапии артрозов крупных суставов человека // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2014. – № 1. – С. 43-44.
11. Курченко С.Н., Дудин М.Г., Шашко А.А. Фотодинамическая терапия в лечении воспалительных заболеваний суставов у детей и подростков // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2013. – № 3. – С. 70-71.
12. Hopley C., Salkeld G. Cost utility of photodynamic therapy for predominantly classic neovascular age-related macular degeneration // Br. J. Ophthalmol. – 2004. – Vol. 88. – P. 982-987.
13. Исаев В.М., Наседкин А.Н., Ашулов З.М., Решетников А.В. Фотодинамическая терапия гнойных гайморитов // Российская оториноларингология. – 2004. – № 5(12). – С. 76-79.
14. Мухомедзянова Л.В., Вахрушев С.Г., Андриянова И.В. Сравнительная характеристика морфофункциональных изменений небных миндалин на фоне комплексного лечения хронического тонзиллита // Сибирское медицинское обозрение. – 2004. – № 1(30). – С. 29-32.

REFERENCES

1. Stranadko E.F. Main stages of development of photodynamic therapy in Russia, *Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika*, 2015, No. 1, pp. 3-10. (in Russian).
2. Gel'fond M.L., Barchuk A.S., Vasil'ev D.V., Stukov A.N. Possibilities of photodynamic therapy in oncological practice, *Rossiiskii bioterapevticheskii zhurnal*, 2003, Vol. 2., No. 4, pp. 67-71. (in Russian).
3. Dougherty T.J., Gomer C.J., Henderson B.W., Jori G., Kessel D., Korbelik M., Moan J., Penq Q. Photodynamic therapy, *J Natl Cancer Inst*, 1998, Vol. 90, pp. 889-905.
4. Filonenko E.V. Fluorecence diagnosis and photodynamic therapy – objectives of application and possibilities in oncology, *Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika*, 2014, No. 1, pp. 3-7. (in Russian).
5. Vrouenraets M.B., Visser G.W., Snow G.B., van Dongen G.A. Basic principles, applications in oncology and improved selectivity of photodynamic therapy, *Anticancer Res.*, 2003, Vol. 23, pp. 105-22.
6. Vasil'ev N.E., Ogirenko A.P. Antibacterial photodynamic therapy, *Lazernaya meditsina*, 2002, No. 6(1), pp. 32-38. (in Russian).
7. Geinits A.V., Tolstykh P.I., Derbenov V.A. *Fotodinamicheskaya terapiya gnoinykh i dlitel'no ne zazhivayushchikh ran. Posobie dlya vrachei* [Photodynamic therapy of purulent and persistent wounds. Guidelines for physicians]. Moscow, 2004. 15 p.
8. Tolstykh P.I., Derbenov V.A., Kuleshov I.Yu. Laser photodynamic therapy of purulent wounds with chlorine photosensitizers, *Khirurgiya*, 2010, No. 12, pp. 17-22. (in Russian).
9. Tamrazova O.B., Molochkov A.V., Bagramova G.E., Pomerantsev O.N. Photodynamic therapy of venous stasis ulcers, *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*, 2013, No. 4, pp. 62-67. (in Russian).
10. Ivannikova S.V., Zharova T.A., Loshchenov M.V. Video-assisted fluorescence guidance for arthroscopic photodynamic therapy of arthrosis of major human joints, *Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika*, 2014, No. 1, pp. 43-44. (in Russian).
11. Kurchenko S.N., Dudin M.G., Shashko A.A. Photodynamic therapy in treatment of inflammatory diseases of joints in children and adolescence, *Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika*, 2013, No. 3, pp. 70-71. (in Russian).
12. Hopley C., Salkeld G. Cost utility of photodynamic therapy for predominantly classic neovascular age-related macular degeneration, *Br. J. Ophthalmol.*, 2004, Vol. 88, pp. 982-987.
13. Isaev V.M., Nasedkin A.N., Ashurov Z.M., Reshetnikov A.V. Photodynamic therapy of purulent maxillary sinusitis, *Rossiiskaya otorinolaringologiya*, 2004, No. 5(12), pp. 76-79. (in Russian).
14. Mukhomedyanova L.V., Vakhruшев S.G., Andriyanova I.V. Comparative analysis of morphological and functional changes in tonsils under multimodality treatment of chronic tonsillitis, *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*, 2004, No. 1(30), pp. 29-32. (in Russian).
15. Nasedkin A.N., Grachev N.S., Logunova E.V. Antibacterial photodynamic therapy of ear, throat and nose diseases, *Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika*, 2013, No. 3, p. 59. (in Russian).

15. Наседкин А.Н., Грачев Н.С., Логунова Е.В. Антимикробная фотодинамическая терапия заболеваний уха, горла и носа // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2013. – № 3. – С. 59.
16. Трушина О.И., Новикова Е.Г. Возможности ФДТ для вторичной профилактики вирус-ассоциированного предрака шейки матки // Сибирский онкологический журнал. – 2011. – № 3. – С. 45.
17. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность). – М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2014. – 250 с.
18. Капинус В.Н., Каплан М.А., Кудрявцева Г.Т. и др. Флюоресцентная спектрометрия при опухолевых заболеваниях кожи головы и шеи. Современные методы фотодинамической (флюоресцентной) диагностики и фотодинамической терапии: сборник научных трудов. – Обнинск, 2001. – С. 36-41.
19. Foley P. Clinical efficacy of methyl aminolevulinate photodynamic therapy // *J. Dermatology Treat.* – 2003. – Vol. 14, Suppl. 3. – P. 15-22.
20. Волгин В.Н., Соколова Т.В., Колбина М.С. и др. Фотодинамическая терапия в дерматологии: Методические рекомендации. – М.: ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, 2011. – 67 с.
21. Странадко Е.Ф., Рябов М.В. Фотодинамическая терапия рака кожи с препаратом «Фотолон»: опыт применения и оптимизация параметров // *Лазерная медицина.* – 2006. – Т. 10, № 2. – С. 4-10.
22. Капинус В.Н., Каплан М.А., Спиченкова И.С. и др. Фотодинамическая терапия эпителиальных злокачественных новообразований кожи // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2014. – № 3. – С. 9-14.
23. Романко Ю.С., Каплан М.А., Попучиев В.В. Базально-клеточный рак кожи: проблемы лечения и современные аспекты фотодинамической терапии // *Рос. журн. кож. и вен. болезней.* – 2004. – № 6. – С. 6-10.
24. Lehmann P. Methyl aminolaevulinate- photodynamic therapy: a review of clinical trials in the treatment of actinic keratoses and nonmelanoma skin cancer // *Br J Dermatol.* – 2007. – Vol. 156, No. 5. – P. 793-801.
25. Каплан М.А., Капинус В.Н., Горанская Е.В. Фотодинамическая терапия внутрикожных метастазов рака молочной железы // *Опухоли женской репродуктивной системы.* – 2011. – № 4. – С. 28-31.
26. Филоненко Е.В., Окушко А.Н., Сухин Д.Г., Яникова А.Г. Фотодинамическая терапия больных с внутрикожными метастазами меланомы // *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* – 2012. – № 3. – С. 52-54.
27. Simone C.B., Friedberg J.S., Glatstein E., et al. Photodynamic therapy for the treatment of non-small cell lung cancer // *J Thorac Dis.* – 2012. – Vol. 4(1). – P. 63-75.
28. Hayata, Y, Kato, H, Konaka, C., et al. Hematoporphyrin derivative and laser photoradiation in the treatment of the lung cancer // *Chest.* – 1982. – Vol. 81. – P. 269-277.
29. Mathur P.N., Edell E., Sutedja T., Vergnon J.M. Treatment of early stage non-small cell lung cancer // *Chest.* – 2003. – Vol. 123(1). – P. 176-180.
30. Moghissi K., Dixon K. Is bronchoscopic photodynamic therapy a therapeutic option in lung cancer: a review // *Eur Respir J.* – 2003. – Vol. 22. – P. 535-541.
31. Cortese D.A., Edell E.S., Kinsey J.H. Photodynamic therapy for early stage squamous cell carcinoma of the lung // *Mayo Clin Proc.* – 1997. – Vol. 72, No. 7. – P. 595-602.
32. Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е. Современные принципы выбора лечебной тактики и возможности хирургического лечения немелкоклеточного рака легкого // *Новое в терапии рака легкого / Под ред. Н.Н. Переводчиковой.* – М., 2003. – С. 41-53.
33. Minnock A., Vernon D.I., Schofield J., et al. Photoinactivation of bacteria. Use of a cationic water-soluble zinc phthalocyanine to photoinactivate both gram-negative and gram-positive bacteria // *J. Photochem. Photobiol. B.* – 1996. – Vol. 32(3). – P.159-164.
34. Trushina O.I., Novikova E.G. Possibilities of PDT for secondary prevention of virus-associated cervical pre-cancer, *Sibirskii onkologicheskii zhurnal*, 2011, No. 3, p. 45. (in Russian).
35. Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V. Zlokachestvennye novo-obrazovaniya v Rossii v 2012 godu (zabolevaemost' i smertnost') [(Malignant neoplasms in Russia in 2012 (incidence and mortality)]. Moscow, FGBU «MNI OI im. P.A. Gertsena» Minzdrava Rossii Publ., 2014. 250 p.
36. Kapinus V.N., Kaplan M.A., Kudryavtseva G.T., Khnychev S.S., Yakovlev V.V., Romanko Yu.S. Flyuoresstentnaya spektrometriya pri opukholevykh zabolevaniyakh kozhi golovy i shei. Sovremennyye metody fotodinamicheskoi (flyuoresstentnoi) diagnostiki i fotodinamicheskoi terapii. *Sbornik nauchnykh trudov* [Fluorescence spectrometry for head and neck skin tumors. Modern methods of photodynamic (fluorescence) diagnosis and photodynamic therapy]. Obninsk, 2001. pp. 36-41.
37. Foley P. Clinical efficacy of methyl aminolevulinate photodynamic therapy, *J. Dermatology Treat*, 2003, Vol. 14, Suppl. 3, pp. 15-22.
38. Volgin V.N., Sokolova T.V., Kolbina M.S., Sokolovskaya A.A., Trishkina O.V. *Fotodinamicheskaya terapiya v dermatologii. Metodicheskie rekomendatsii* [Photodynamic therapy in dermatology. Guidelines]. Moscow, GVKG im. N.N. Burdenko Publ., 2011. 67 p.
39. Stranadko E.F., Ryabov M.V. Photodynamic therapy of skin cancer with Photolon: experience of application and adjustment of parameters, *Lazernaya meditsina*, 2006, Vol. 10, No. 2, pp. 4-10. (in Russian).
40. Kapinus V.N., Kaplan M.A., Spichenkova I.S., Shubina A.M., Yaroslavtseva-Isaeva E.V. Photodynamic therapy of skin malignant neoplasms, *Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika*, 2014, No. 3, pp. 9-14. (in Russian).
41. Romanko Yu.S., Kaplan M.A., Popuchiev V.V. Basal cell skin carcinoma: treatment challenges and modern aspects of photodynamic therapy, *Ros. zhurn. kozh. i ven. boleznei*, 2004, No. 6, pp. 6-10. (in Russian).
42. Lehmann P. Methyl aminolaevulinate- photodynamic therapy: a review of clinical trials in the treatment of actinic keratoses and nonmelanoma skin cancer, *Br J Dermatol*, 2007, Vol. 156, No. 5, pp. 793-801.
43. Kaplan M.A., Kapinus V.N., Goranskaya E.V. Photodynamic therapy of intradermal metastases of breast cancer, *Opukholi zhenskoi reproduktivnoi sistemy*, 2011, No. 4, pp. 28-31. (in Russian).
44. Filonenko E.V., Okushko A.N., Sukhin D.G., Yanikova A.G. Photodynamic therapy of patients with intradermal melanoma metastases, *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena*, 2012, No. 3, pp. 52-54. (in Russian).
45. Simone C.B., Friedberg J.S., Glatstein E., Stevenson J.P., Sterman D.H., Hahn S.M., Cengel K.A. Photodynamic therapy for the treatment of non-small cell lung cancer, *J Thorac Dis*, 2012, Vol. 4(1), pp. 63-75.
46. Hayata, Y, Kato, H, Konaka, C., Ono J., Takizawa N. Hematoporphyrin derivative and laser photoradiation in the treatment of the lung cancer, *Chest*, 1982, Vol. 81, pp. 269-277.
47. Mathur P.N., Edell E., Sutedja T., Vergnon J.M. Treatment of early stage non-small cell lung cancer, *Chest*, 2003, Vol. 123(1), pp. 176-180.
48. Moghissi K., Dixon K. Is bronchoscopic photodynamic therapy is a therapeutic option in lung cancer: a review, *Eur Respir J*, 2003, Vol. 22, pp. 535-541.
49. Cortese D.A., Edell E.S., Kinsey J.H. Photodynamic therapy for early stage squamous cell carcinoma of the lung, *Mayo Clin Proc*, 1997, Vol. 72, No. 7, pp. 595-602.
50. Davydov M.I., Polotskii B.E. *Sovremennyye printsipy vybora lechebnoi taktiki i vozmozhnosti khirurgicheskogo lecheniya nemelkokletochnogo raka legkogo. Novoe v terapii raka legkogo* [Current principles of choosing the treatment tactics and possibilities of surgical treatment of non-small cell lung cancer. Modernity in lung cancer therapy]. By N.N. Perevodchikova edition. Moscow, 2003. pp. 41-53.
51. Minnock A., Vernon D.I., Schofield J., Griffiths J., Parish J.H., Brown S.T. Photoinactivation of bacteria. Use of a cationic water-soluble zinc phthalocyanine to photoinactivate both gram-negative and gram-positive bacteria, *J. Photochem. Photobiol. B.*, 1996, Vol. 32(3), pp. 159-164.

34. Usuda J., Kato H., Okunaka T., et al. Photodynamic Therapy (PDT) for Lung Cancers // *J. Thorac. Oncol.* – 2006. – Vol. 1, No. 5. – P. 489-493.
35. Трахтенберг А.Х., Соколов В.В., Филоненко Е.В. и др. Эффективность внутриплевральной пролонгированной фотодинамической терапии у больных со злокачественным плевритом // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2012. – № 1. – С. 12-16.
36. Филоненко Е.В., Вашихмадзе Л.А., Хомяков В.М. Интраоперационная фотодинамическая терапия в хирургическом лечении рака желудка // *Сибирский онкологический журнал.* – 2012. – № 2. – С. 84-89.
37. Давыдов М.И., Тер-Ованесов М.Д., Стилиди И.С. и др. Пищевод Барретта: от теоретических основ к практическим рекомендациям // *Практическая онкология.* – 2003. – Т. 4, № 2. – С. 109-119.
38. Соколов В.В., Павлов П.В., Карпова Е.С., Пирогов С.С. Многокурсовая фотодинамическая терапия через саморасправляющийся стент при стенозирующем раке верхних отделов желудочно-кишечного тракта // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2014. – № 1. – С. 33-34.
39. Филоненко Е.В. Фотодинамическая терапия начального рака полых органов // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2015. – № 1. – С. 22-25.
40. Чиссов В.И., Филоненко Е.В. Флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия в клинической онкологии. – М.: Триумф, 2012. – С. 17-19.
41. Lamm D., Colombel M.C., Persad R., et al. Clinical practice recommendations for the management of non-muscle invasive bladder cancer // *Eur. Urol.* – 2008. – Suppl. 7. – P. 651-666.
42. Berger A.P., Steiner H., Stenzi A., et al. Photodynamic therapy with intravesical instillation of 5-aminolevulinic acid for patients with recurrent superficial bladder cancer: a single-center study // *Urology.* – 2003. – Vol. 61(2). – P. 338-41.
43. Зубков А.Ю., Нуриев И.Р., Ситдыков Э.Н. Роль адьювантной внутрипузырной химиотерапии в комбинированном органосохраняющем лечении немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря // *Онкоурология.* – 2014. – № 2. – С. 26-28.
44. Филоненко Е.В., Каприн А.Д., Алексеев Б.Я. и др. Интраоперационная фотодинамическая терапия рака мочевого пузыря с препаратом аласенс (результаты многоцентрового клинического исследования) // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2014. – № 4. – С. 24-30.
45. Киселев В.И., Ашрафян Л.А., Бударшина С.О. Этиологическая роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки: генетические и патогенетические механизмы, возможности терапии и профилактики // *Гинекология.* – 2004. – Т. 6, № 4. – С. 174-180.
46. Monk A., Brewer C., Van Nostrand K., Bems M. Photodynamic therapy using topically applied dihematoporphyrin ether in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia // *Gynecol Oncol.* – 1997. – Vol. 64(1). – P. 70-5.
47. Stucker M., Grape J., Bechara F.G., et al. The outcome after cryosurgery and intralesional steroid injection in vulvar lichen sclerosus corresponds to preoperative histopathological findings // *Dermatology.* – 2005. – Vol. 210, № 3. – P. 218-222.
48. Жаров А.В., Котляров Е.В. Реконструктивно-пластические операции при лечении предопухолевых заболеваний вульвы // *Акушерство и гинекология.* – 2001. – № 6. – С. 39-43.
49. Хашукоева А.З., Купеева Е.С., Макаров О.В. ФДТ как перспективный метод лечения дистрофических заболеваний вульвы // *Лечащий врач.* – 2011. – № 11. – С. 5-7.
50. Новикова Е.Г., Соколов В.В., Сидорова И.С., Чулкова Е.А. Флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия фоновых и предраковых заболеваний вульвы с применением 20% мази «Аласенс» // *Российский онкологический журнал.* – 2009. – № 2. – С. 12-19.
34. Usuda J., Kato H., Okunaka T., Furukawa K., Tsutsui H., Yamada K., Suga Y., Honda H., Nagatsuka Y., Ohira T., Tsuboi M., Hirano T. Photodynamic Therapy (PDT) for Lung Cancers, *J. Thorac. Oncol.*, 2006, Vol. 1, No. 5, pp. 489-493.
35. Trakhtenberg A.Kh., Sokolov V.V., Filonenko E.V., Pikin O.V., Vursol D.A. Efficacy of pleural prolonged photodynamic therapy in patients with malignant pleuritis, *Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika*, 2012, No. 1, pp. 12-16. (in Russian).
36. Filonenko E.V., Vashakhmadze L.A., Khomyakov V.M. Intraoperative photodynamic therapy for surgical treatment of gastric cancer, *Sibirskii onkologicheskii zhurnal*, 2012, No. 2, pp. 84-89. (in Russian).
37. Davydov M.I., Ter-Ovanesov M.D., Stilidi I.S., Dykhno A.Yu., Poddubnyi B.K., Kuvshinov Yu.P. Barrett esophagus: from theoretical background to practical guidelines, *Prakticheskaya onkologiya*, 2003, Vol. 4, No. 2, pp. 109-119. (in Russian).
38. Sokolov V.V., Pavlov P.V., Karpova E.S., Pirogov S.S. Multicourse photodynamic therapy through self-expanding stent for obstructing cancer of upper gastrointestinal tract, *Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika*, 2014, No. 1, pp. 33-34. (in Russian).
39. Filonenko E.V. Photodynamic therapy of early cancer of hollow organs, *Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika*, 2015, No. 1, pp. 22-25. (in Russian).
40. Chissov V.I., Filonenko E.V. *Flyuorescentnaya diagnostika i fotodinamicheskaya terapiya v klinicheskoi onkologii* [Fluorescence diagnosis and photodynamic therapy in clinical oncology]. Moscow, Triumf Publ., 2012. pp. 17-19.
41. Lamm D., Colombel M.C., Persad R., Soloway M., Bohle A., Palou J., Witjes J.A., Akaza H., Buckley R., Brausi M. Clinical practice recommendations for the management of non-muscle invasive bladder cancer, *Eur. Urol.*, 2008, Suppl. 7, pp. 651-666.
42. Berger A.P., Steiner H., Stenzi A., Akkad T., Bartsch G., Holtl L. Photodynamic therapy with intravesical instillation of 5-aminolevulinic acid for patients with recurrent superficial bladder cancer: a single-center study, *Urology*, 2003, Vol. 61(2), pp. 338-41.
43. Zubkov A.Yu., Nuriyev I.R., Sitydykov E.N. Role of adjuvant intravesical chemotherapy in combined organ-sparing treatment of non-muscle-invasive bladder cancer, *Onkourologiya*, 2014, No. 2, pp. 26-28. (in Russian).
44. Filonenko E.V., Kaprin A.D., Alekseev B.Ya., Apolikhin O.I., Vorozhtsov G.N., Slovokhodov E.K., Ivanova-Radkevich V.I., Luk'yanets E.A. Intraoperative photodynamic therapy of bladder cancer with alasens (results of multicenter clinical trial, *Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika*, 2014, No. 4, pp. 24-30. (in Russian).
45. Kiselev V.I., Ashrafyan L.A., Budarshina S.O. Etiological role of human papilloma virus in development of cervical cancer: genetic and pathogenetic mechanisms, possibilities of treatment and prevention, *Ginekologiya*, 2004, Vol. 6, No. 4, pp. 174-180. (in Russian).
46. Monk A., Brewer C., Van Nostrand K., Bems M. Photodynamic therapy using topically applied dihematoporphyrin ether in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia, *Gynecol Oncol*, 1997, Vol. 64(1), pp. 70-5.
47. Stucker M., Grape J., Bechara F.G., Hoffmann K., Altmeyer P. The outcome after cryosurgery and intralesional steroid injection in vulvar lichen sclerosus corresponds to preoperative histopathological findings, *Dermatology*, 2005, Vol. 210, No. 3, pp. 218-222.
48. Zharov A.V., Kotlyarov E.V. Reconstructive and plastic surgeries for treatment of pre-tumor vulvar diseases, *Akusherstvo i ginekologiya*, 2001, No. 6, pp. 39-43. (in Russian).
49. Khashukoeva A.Z., Kupeeva E.S., Makarov O.V. PDT as promising method for treatment of dystrophic vulvar diseases, *Lechashchii vrach*, 2011, No. 11, pp. 5-7. (in Russian).
50. Novikova E.G., Sokolov V.V., Sidorova I.S., Chulkova E.A. Fluorescence diagnosis and photodynamic therapy of background and pre-cancer vulvar diseases with 20% Alasens ointment, *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal*, 2009, No. 2, pp. 12-19. (in Russian).

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ РЕЦИДИВА БАЗАЛЬНОКЛЕТОЧНОГО РАКА КОЖИ ТЕМЕННОЙ ОБЛАСТИ ПОСЛЕ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

О.В. Матвеева

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова,
Москва, Россия

Резюме

Приведены результаты клинического наблюдения за пациенткой с рецидивом базальноклеточного рака кожи теменной области, возникшим через 4 года после курса лучевой терапии. Больной была проведена фотодинамическая терапия с фотосенсибилизатором фотодитазин в дозе 1,0 мг/кг; плотность мощности лазерного излучения составила 0,45 Вт/см², плотность энергии лазерного излучения – 300 Дж/см². Переносимость лечения была удовлетворительной. Через один год на месте лечения базальноклеточного рака остался удовлетворительный в косметическом отношении мягкий нормотрофический рубец, не спаянный с окружающими тканями. При цитологическом исследовании опухолевые клетки не обнаружены. При пятилетнем наблюдении – без рецидива.

Ключевые слова: базальноклеточный рак, фотодинамическая терапия, фотосенсибилизатор, фотодитазин.

Для цитирования: Матвеева О.В. Фотодинамическая терапия рецидива базальноклеточного рака кожи теменной области после лучевой терапии // Biomedical Photonics. – 2016. – Т. 5, № 2. – С. 38–40.

Контакты: Матвеева О.В., e-mail: ollesya@inbox.ru

PHOTODYNAMIC THERAPY FOR RECURRENT BASAL CELL SKIN CARCINOMA OF THE PARIETAL REGION AFTER RADIOTHERAPY

Matveeva O.V.

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Abstract

The results of the clinical observation of patient with recurrent basal cell skin carcinoma of the parietal region occurred in 4 years after radiation therapy are represented. The patient underwent photodynamic therapy (PDT) using photosensitizer fotoditazin at a dose of 1.0 mg/kg; the laser power density was 0.45 W/cm², the laser energy density – 300 J/cm². Tolerability of the treatment was satisfactory. One year after treatment there was a cosmetically satisfying soft normotrophic scar with no attachment to underlying tissues in the site of the treatment of basal cell carcinoma. According to cytological study tumor cells were not detected. For five-year follow-up there was no recurrence.

Keywords: basal cell carcinoma, photodynamic therapy, photosensitizer, fotoditazin.

For citations: Matveeva O.V. Photodynamic therapy for recurrent basal cell skin carcinoma of the parietal region after radiotherapy, *Biomedical Photonics*, 2016, T. 5, No. 2, pp. 38-40 (in Russian).

Contacts: Matveeva O.V., e-mail: ollesya@inbox.ru

На сегодняшний день определены основные тенденции развития фотодинамической терапии (ФДТ) в различных областях медицины [1]. Развитие ФДТ тесно связано с последними достижениями науки и медицины. Так, например, в последние годы рассматривается применение нанотехнологий в реализации доставки фотосенсибилизаторов в опухоль для повышения эффективности ФДТ [2]. Появляются всё новые отечественные публикации, свидетельствующие о высокой эффективности и безопасности применения ФДТ при лечении онкологических и неонкологических заболеваний, в том числе кожи. В этой области в последние годы проведены крупные экспериментальные и клинические исследования, послужившие основой для разработки ряда медицинских технологий ФДТ. Показана высокая эффективность ФДТ при лечении базальноклеточного рака, актинического кератоза, кератоакантомы [3-6]. Известно, что в случае рецидивной злокачественной опухоли кожи сложность её лечения значительно увеличивается [3,6]. Проведение повторного курса лучевой терапии такой патологии нецелесообразно в силу его неэффективности и опасно по причине развития лучевых повреждений. На сегодняшний день ФДТ, на наш взгляд, является единственным методом лечения такой патологии.

Приводим клиническое наблюдение эффективной ФДТ рецидива базальноклеточного рака кожи (состояние после лучевой терапии).

Больная Ж., 50 лет. Поступила с жалобами на новообразование кожи теменной области справа. Четыре года ранее на этом месте проводилась лучевая терапия поверхностного базальноклеточного рака кожи в суммарной очаговой дозе – 4000 рентген. Около года назад пациентка обратила внимание на розовое

пятно в области рубца, медленно увеличивавшееся в размере. К врачу не обращалась, не лечилась.

При осмотре на волосистой части головы в теменной области определяется плотная, плоская, овальная восковидная бляшка размером 2,5х2,0 см розовато-оранжевого цвета с четкими границами и телеангиэктазиями. Поверхность бляшки по переднелевому полюсу покрыта чешуйками и корками (рис. а). Корка легко отторгается, обнажая кровоточащий эрозивно-язвенный дефект. Регионарные лимфатические узлы не увеличены.

Клинический диагноз: базальноклеточный рак теменной области справа, рецидив после лучевой терапии, rT2N0M0. Гистологическое заключение: базалиома, солидный тип.

Проведен один сеанс ФДТ с внутривенным введением фотосенсибилизатора фотодитазин (ООО «БЕТА-ГРАНД», Россия, регистрационное удостоверение №ЛС 001246) за 3 ч до облучения в дозе 1,0 мг/кг на лазерном аппарате «ЛАМИ» (662 нм) по полипозиционной методике при следующих параметрах: диаметр поля – 1,5 см, количество полей – 3, плотность мощности лазерного излучения (P/s) – 0,45 Вт/см², плотность энергии лазерного излучения (E/s) – 300 Дж/см².

Переносимость лечения была удовлетворительной. После лечения на месте деструкции очага зафиксированы признаки геморрагического некроза, гиперемия, отечность мягких тканей.

Через год на месте лечения остался удовлетворительный в косметическом отношении мягкий нормотрофический рубец, не спаянный с окружающими тканями (рис. б). При цитологическом исследовании опухолевые клетки не обнаружены.

При пятилетнем наблюдении – без рецидива. Больная находится под динамическим наблюдением.



а



б

Рис. Рецидив базальноклеточного рака кожи теменной области: а – до лечения; б – через один год после лечения

Fig. The recurrent basal cell skin carcinoma in parietal region: a – before treatment; б – one year after treatment

ЛИТЕРАТУРА

1. Филоненко Е.В. Флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия – обоснование применения и возможности в онкологии // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2014. – № 1. – С. 3-7.
2. Calixto G.M., Bernegossi J., De Freitas L.M. et al. Nanotechnology-Based Drug Delivery Systems for Photodynamic Therapy of Cancer: A Review // *Molecules*. – 2016. – Vol. 21, № 3. – P. 342.
3. Kaviani A., Ataie-Fashtami L., Fateh M. et al. Photodynamic therapy of head and neck basal cell carcinoma according to different clinicopathologic features // *Lasers in Surgery and Medicine*. – 2005. – Vol. 36, № 5. – P. 377-382.
4. Капинус В.К., Романко Ю.С., Каплан М.А. и соавт. Эффективность флюоресцентной диагностики и фотодинамической терапии с фотосенсибилизатором фотодитазин у больных раком кожи // Российский биотерапевтический журнал. – 2005. – Т. 4, № 3. – С. 69-75.
5. Молочкова Ю.В., Кунцевич Ж.С., Сухова Т.Е. и соавт. Фотодинамическая терапия типичной и атипичной кератоакантомы // Альманах клинической медицины. – 2016. – Том 44, № 1. – С. 64-70.
6. Кацалап С.Н., Романко Ю.С. Выбор варианта фотодинамической терапии рецидивной базалиомы // Вестник эстетической медицины. – 2012. – Т. 11, № 1. – С. 44-48.

REFERENCES

1. Filonenko E.V. Fluorescence diagnosis and photodynamic therapy – justification of use and opportunities in oncology, *Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika*, 2014, No. 1, pp. 3–7. (in Russian)
2. Calixto G.M., Bernegossi J., De Freitas L.M., Fontana C.R., Chorilli M. Nanotechnology-Based Drug Delivery Systems for Photodynamic Therapy of Cancer: A Review, *Molecules*, 2016, Vol. 21, No. 3, p. 342.
3. Kaviani A., Ataie-Fashtami L., Fateh M., Sheikhabaee N., Ghodsi M., Zand N., Djavid G.E. Photodynamic therapy of head and neck basal cell carcinoma according to different clinicopathologic features, *Lasers in Surgery and Medicine*, 2005, Vol. 36, No. 5, pp. 377-382.
4. Kapinus V.K., Romanko Yu.S., Kaplan M.A., Ponomarev G.V., Sokol N.I. Efficiency of fluorescence diagnosis and photodynamic therapy with photosensitizer fotoditazin in patients with skin cancer), *Rossiiskii bioterapevticheskii zhurnal*, 2005, T. 4, No. 3, pp. 69–75. (in Russian)
5. Molochkova Yu.V., Kuntsevich Zh.S., Sukhova T.E., Dibirova S.D., Galkin V.N., Ivanov S.A., Romanko Yu.S. Photodynamic therapy of typical and atypical keratoacanthoma, *Al'manakh klinicheskoy meditsiny*, 2016, T. 44, No. 1, pp. 64–70. (in Russian)
6. Katsalap S.N., Romanko Yu.S. The choice of photodynamic therapy against recurrent basal cell carcinoma, *Vestnik esteticheskoy meditsiny*, 2012, T. 11, No. 1, pp. 44–48. (in Russian)

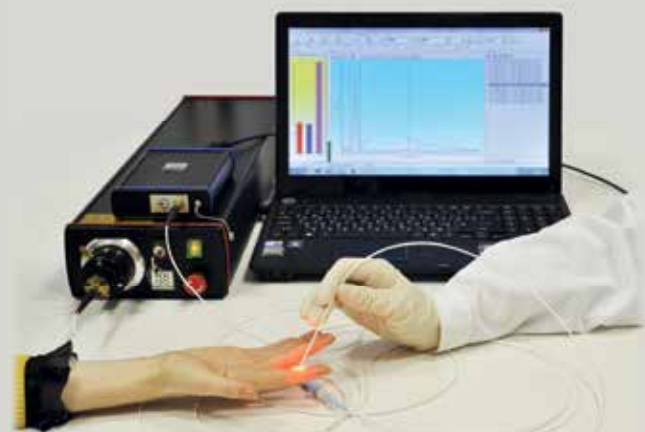
Кабинет для проведения фотодинамической терапии*

ЛЭСА-01-"БИОСПЕК"

Установка для локальной спектроскопии

Установка лазерная электронно-спектральная для флуоресцентной диагностики опухолей и контроля фотодинамической терапии

- Позволяет локально определять степень накопления фотосенсибилизатора в любых органах пациента, доступных для волоконно-оптического зонда
- Диаметр стандартного зонда 1.8 мм, подходит для эндоскопического и лапароскопического оборудования



Регистрационное удостоверение № ФСР 2008/03784 от 12.12.2008

Сертификат соответствия РОСС RU.ИМ32.Н00344 от 24.12.2012

ЛФТ-630/675-01-"БИОСПЕК"

Лазерная терапевтическая установка для фотодинамической терапии

Установка лазерная фото динамической терапии

- Длина волны 635, 662, или 675 нм оптимизирована для проведения терапии с использованием применяемых в РФ фотосенсибилизаторов.
- Установка комплектуется набором световодов для различных локализаций.



Регистрационное удостоверение № ФСР 2009/04649 от 26.03.2009

Сертификат соответствия РОСС RU.ИМ32.Н00345 от 24.12.2012

Видеоэндоскопические комплексы

Расширяем функциональность ваших видеоэндоскопических систем (эндоскопов, лапароскопов) с помощью адаптации к ним одной или нескольких сертифицированных установок собственного производства для наблюдения и анализа цифрового флуоресцентного изображения. Предлагаем аналогичные варианты дооснащения операционных микроскопов, кольпоскопов, щелевых ламп.

* - Соответствует Стандарту оснащения диагностических отделений онкологического диспансера (онкологической больницы) по Приложению № 12 к Порядку оказания медицинской помощи населению по профилю «онкология», утвержденному приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 915н от 15 ноября 2012 г. (оснащение других медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь больным с онкологическими заболеваниями, осуществляется с учетом данного стандарта).

ЗАО "БИОСПЕК"
Россия, 119991, Москва,
ул. Вавилова, д. 38, корп. 5



Тел./факс: 8-499-135-1489
E-mail: biospec@nsc.gpi.ru
<http://www.biospec.ru>



ФОТОДИТАЗИН® [fotoditazin]

фотосенсибилизатор хлоринового ряда

«ФОТОДИТАЗИН®» гель - РУ № ФСР 2012/130043 от 03.02.2012 г.

«ФОТОДИТАЗИН®» концентрат для приготовления раствора для инфузий - РУ № ЛС 001246 от 18.05.2012 г.



«ФОТОДИТАЗИН®» применяется для флюоресцентной диагностики и фотодинамической терапии онкологических заболеваний различных нозологических форм, а так же патологий не онкологического характера в следующих областях медицины:

- дерматология
- гинекология
- урология
- торакальная хирургия
- стоматология
- нейрохирургия
- офтальмология,
- травматология и ортопедия
- комбустиология
- гнойная хирургия
- ангиология

В соответствии с приказами МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ:

Приказ № 1629н от 29 декабря 2012 г.

«Об утверждении перечня видов высокотехнологичной медицинской помощи»

Приказ № 915н от 15 ноября 2012 г. «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «онкология»

ООО «ВЕТА-ГРАНД» €

123056, Россия, г.Москва, ул. Красина, д.27, стр.2

тел.: +7(499)253-61-81, +7(499)250-40-00

e-mail: fotoditazin@mail.ru

➤ www.fotoditazin.com
www.фотодитазин.рф