

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ терапия

И ФОТОДИАГНОСТИКА

№ 1/2014

В НОМЕРЕ:

- Флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия – обоснование применения и возможности в онкологии
- Фотодинамическая терапия: развитие метода и применение в клинической практике ФГБУ МРНЦ МЗ РФ
- Материалы III Всероссийской конференции «Фотодинамическая терапия и Фотодиагностика»



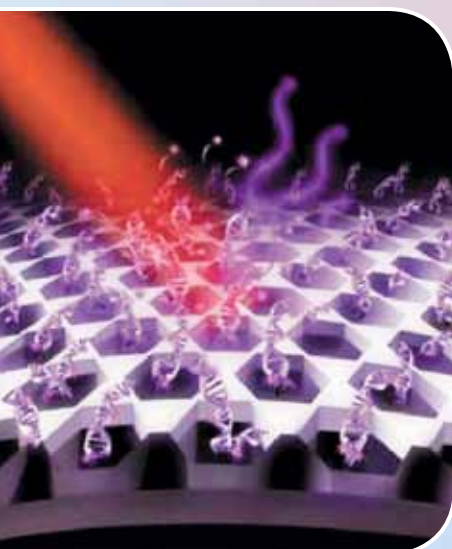


Миссия ГК «Витамакс» – в продвижении инновационных лекарственных препаратов и медицинского оборудования для внедрения и развития высокотехнологичной медицинской помощи и улучшения качества жизни пациентов.

ГК «Витамакс» осуществляет деятельность в следующих направлениях:

- Формирует маркетинговую стратегию и внедряет новые методы лечения (лекарственные препараты, медицинское оборудование).
- Проводит клинические исследования.
- Мониторирует 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**

РЕДАКЦИЯ:

Главный редактор
Зам. главного редактора

Зав. редакцией
Научный редактор

Литературный редактор
Переводчик
Компьютерная верстка

Филоненко Е.В.
Каплан М.А.
Соколов В.В.
Странадко Е.Ф.
Иванова-Радкевич В.И.
Решетов Д.Н.
Грин М.А.
Моисеева Р.Н.
Урлова А.Н.
Ганеева И.Я.

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

Подписной индекс «Роспечать» 70249

Издательство «Агентство МОРЕ»
Адрес издательства: Москва, Хохловский пер., д. 9

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

Тираж – 1000 экз.

©Перепечатка полностью или частями возможна только с письменного разрешения редакции

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ терапия и фотодиагностика

PHOTODYNAMIC therapy and photodiagnosis

УЧРЕДИТЕЛИ:

НП «Национальная Фотодинамическая Ассоциация»
ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» МЗ РФ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР:

Филоненко Е.В., доктор медицинских наук, профессор

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Акопов А.Л., доктор медицинских наук, профессор (Санкт-Петербург)
Вельшер Л.З., доктор медицинских наук, профессор (Москва)
Гельфонд М.Л., доктор медицинских наук, профессор (Санкт-Петербург)
Истомин Ю.П., доктор медицинских наук, профессор (Беларусь, Минск)
Каплан М.А., доктор медицинских наук, профессор (Обнинск) – зам. гл. редактора
Лощенов В.Б., доктор физико-математических наук, профессор (Москва)
Лукьянец Е.А., доктор химических наук, профессор (Москва)
Мионов А.Ф., доктор химических наук, профессор (Москва)
Пономарев Г.В., доктор химических наук, профессор (Москва)
Романко Ю.С., доктор медицинских наук (Обнинск)
Соколов В.В., доктор медицинских наук, профессор (Москва) – зам. гл. редактора
Стаханов М.Л., доктор медицинских наук, профессор (Москва)
Странадко Е.Ф., доктор медицинских наук, профессор (Москва) – зам. гл. редактора
Титова В.А., доктор медицинских наук, профессор (Москва)
Шахова Н.М., доктор медицинских наук, профессор (Нижний Новгород)
Якубовская Р.И., доктор биологических наук, профессор (Москва)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Барышников А.Ю., доктор медицинских наук, профессор (Москва)
Белый Ю.А., доктор медицинских наук, профессор (Обнинск)
Бриль Г.Е., доктор медицинских наук, профессор (Саратов)
Владимиров Ю.А., Академик РАН, доктор биологических наук, профессор (Москва)
Ворожцов Г.Н., Чл.-корр. РАН, доктор химических наук, профессор (Москва)
Гейниц А.В., доктор медицинских наук, профессор (Москва)
Коробов А.М., доктор физико-математических наук, профессор (Украина, Харьков)
Махсон А.Н., доктор медицинских наук, профессор (Красногорск)
Петрищев Н.Н., доктор медицинских наук, профессор (Санкт-Петербург)
Попучиев В.В., доктор медицинских наук, профессор (Обнинск)
Сдвижков А.М., доктор медицинских наук, профессор (Москва)
Тучин В.В., доктор физико-математических наук, профессор (Саратов)
Чиссов В.И., Академик РАН, доктор медицинских наук, профессор (Москва)
Чойнзонов Е.Ц., Академик РАН, доктор медицинских наук, профессор (Томск)

FOUNDERS:

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

EDITOR-IN-CHIEF:

Filonenko E.V., doctor of medical science, professor

EDITORIAL BOARD:

Akopov A.L., doctor of medical science, professor (Saint-Petersburg)
Velsher L.Z., doctor of medical science, professor (Moscow)
Gelfond M.L., doctor of medical science, professor (Saint-Petersburg)
Istomin Yu.P., doctor of medical science, professor (Belarus, Minsk)
Kaplan M.A., doctor of medical science, professor (Obninsk) – deputy chief editor
Loschenov V.B., doctor of physics and mathematics, professor (Moscow)
Lukyanets E.A., doctor of chemistry, professor (Moscow)
Mironov A.F., doctor of chemistry, professor (Moscow)
Ponomarev G.V., doctor of chemistry, professor (Moscow)
Romanko Yu.S., doctor of medical science (Obninsk)
Sokolov V.V., doctor of medical science, professor (Moscow) – deputy chief editor
Stakhanov M.L., doctor of medical science, professor (Moscow)
Stranadko E.F., doctor of medical science, professor (Moscow) – deputy chief editor
Titova V.A., doctor of medical science, professor (Moscow)
Shakhova N.M., doctor of medical science, professor (Nizhny Novgorod)
Yakubovskaya R.I., doctor of biological sciences, professor (Moscow)

EDITORIAL COUNCIL:

Baryshnikov A.Yu., doctor of medical science, professor (Moscow)
Belyi Yu.A., doctor of medical science, professor (Obninsk)
Brill G.E., doctor of medical science, professor (Saratov)
Vladimirov Yu.A., Academician of RAMS, doctor of biological sciences, professor (Moscow)
Vorozhtsov G.N., Corresponding member of RAS, doctor of chemistry, professor (Moscow)
Geinits A.V., doctor of medical science, professor (Moscow)
Korobov A.M., doctor of physics and mathematics, professor (Ukraine, Kharkov)
Makhson A.N., doctor of medical science, professor (Krasnogorsk)
Petrishev N.N., doctor of medical science, professor (Saint-Petersburg)
Popuchiev V.V., doctor of medical science, professor (Obninsk)
Sdvizhkov A.M., doctor of medical science, professor (Moscow)
Tuchin V.V., doctor of physics and mathematics, professor (Saratov)
Chissov V.I., Academician of RAMS, doctor of medical science, professor (Moscow)
Choinzonov E.Ts., Academician of RAMS, doctor of medical science, professor (Tomsk)

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия – обоснование применения и возможности в онкологии

Е.В. Филоненко

3

**Фотодинамическая терапия: развитие метода и применение в клинической практике
ФГБУ МРНЦ МЗ РФ**

М.А. Каплан, В.Н. Капинус,
Е.В. Ярославцева-Исаева, И.С. Спиченкова,
А.М. Шубина, О.В. Боргуль, Е.В. Горанская

8

ORIGINAL ARTICLES

Fluorescence diagnostics and photodynamic therapy: justification of applications and opportunities in oncology

E.V.Filonenko

3

Photodynamic therapy: development of methods and clinical applications in FSI MRRC MOH

M.A. Kaplan, V.N. Kapinus,
E.V. Yaroslavtseva-Isayeva, I.S. Spichenkova,
A.M. Shubina, O.V. Borgul, E.V. Goranskaya.

8

МАТЕРИАЛЫ КОНФЕРЕНЦИИ

**Материалы III Всероссийской конференции
«Фотодинамическая терапия
и Фотодиагностика»**

16

PROCEEDINGS OF CONFERENCE

**Proceedings of III All-Russian conference
with International Participation «Photodynamic
therapy and photodiagnosis»**

16

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

Требования к оформлению статей

60

INFORMATION FOR AUTHORS

Requirements for submission

60

ФЛЮОРЕСЦЕНТНАЯ ДИАГНОСТИКА И ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ – ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ И ВОЗМОЖНОСТИ В ОНКОЛОГИИ

Е.В. Филоненко

ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена»
МЗ РФ, г. Москва

Резюме

Статья посвящена исследованиям отечественных фотосенсибилизаторов различных классов, проводимых в МНИОИ им. П.А. Герцена. Приведены результаты изучения кинетики тканевого и внутритканевого распределения препаратов фотогем, фотосенс, препаратов на основе хлорина e_6 и аласенс-индуцированного протопорфирина IX (ППИХ) у онкологических больных, послужившие основой для разработки медицинских технологий флюоресцентной диагностики (ФД) и фотодинамической терапии (ФДТ). В статье обобщены результаты 20-летнего применения в МНИОИ им. П.А. Герцена ФД и ФДТ у пациентов с различными онкологическими заболеваниями. Приведены последние данные по эффективности радикальной и паллиативной ФДТ, интраоперационной противорецидивной ФДТ, пролонгированной ФДТ, а также сочетанной с химиотерапией ФДТ. Представлены данные по специфичности и чувствительности ФД у пациентов с опухолями различной локализации. Автором отмечены достижения и существующие проблемы применения современных методов ФД и ФДТ в клинической практике, намечены основные направления их дальнейшего развития.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, флюоресцентная диагностика, кинетика тканевого и внутритканевого распределения, фотогем, фотосенс, аласенс, фотодитазин, радахлорин.

Проблема борьбы со злокачественными новообразованиями остается приоритетной для современного общества. По прогнозам ВОЗ за 1999–2020 гг. заболеваемость и смертность от онкологических заболеваний во всем мире возрастет в 2 раза, поэтому разработка и внедрение новых, высокотехнологичных методов ранней диагностики и лечения рака является актуальной проблемой современной медицины. Одними из таких методов являются флюоресцентная диагностика (ФД) и фотодинамическая терапия (ФДТ). Несмотря на то, что применение данных методов стало возможно лишь в последние несколько десятилетий, после изобретения и освоения лазерной техники, история развития самих методик, основанных на фотохимических свойствах различных видов лекарственных препаратов, насчитывает не одно столетие.

В фотохимиотерапии экзогенные или эндогенные фотосенсибилизаторы применяются как инициаторы химической реакции в биологической ткани. Концепция фотохимиотерапии не нова, ее использовали много веков назад при лечении витилиго в Индии, Египте и Китае. Первое детальное описание эффекта «химической фотосенсибилизации» биоткани относится к началу XX века. За точку отсчета современного научного и экспериментального подхода к изучению фотосенсибилизации принято считать работу O. Raab, опубликованную в 1900 г. Будучи студентом-медиком, проводя исследования в Мюнхенском университете под руководством проф. Н. Tareiner, O. Raab установил, что низкие концентрации акридинового и других красителей, химически инертных в темноте, приводят

к быстрой гибели парameции при облучении их солнечным светом. Н. Tareiner высоко оценил это открытие, высказав предположение, что данный эффект найдет применение в медицине. Он инициировал развитие данного направления медицины и впервые ввел термин «фотодинамическое действие» с тем, чтобы избежать путаницы с аналогичными фотохимическими процессами, реализуемыми в фотографии. Этот термин широко используется до настоящего времени [1, 2].

В 1903 г. Н. Tareiner совместно с A. Jesionek из Мюнхенской дерматологической клиники опубликовали результаты клинического применения эозина и света при лечении герпеса, псориаза и рака кожи [3]. Позже, в 1905 г. эти же исследователи, наряду с эозином, использовали в качестве фотосенсибилизатора флуоресцеин.

Последующее изучение фотодинамического эффекта привело к развитию нового направления в медицине – фотодинамической терапии злокачественных опухолей.

В 1920-е годы среди многих свойств злокачественных опухолей была отмечена их способность накапливать порфирины, проявляющие флюоресцирующие свойства под воздействием ультрафиолетового излучения. Важным шагом на пути к созданию методов ФД и ФДТ рака явилось наблюдение, сделанное в 1924 г. A. Polikard, о том, что в опухолях животных могут накапливаться эндогенные порфирины, обладающие способностью флюоресцировать при облучении светом видимой части спектра [4]. В 1942 г. Н. Auler и G. Banzer из Берлина зафиксировали красную флюоресценцию в первичной опухоли и в мета-

стазах у крыс после подкожного и внутримышечного введения гематопорфирина [5].

Современный этап развития ФД и ФДТ начался в 60-е годы прошлого столетия с исследований R. Lipson и соавт. в США, которые разработали препарат и показали, что введение онкологическим больным производного гематопорфирина, полученного путем ацетилирования и восстановления порфириновой смеси, обогащенной гидрофобными олигомерами порфиринов приводит к возможности регистрировать флуоресценцию опухолей [6, 7]. В большинстве мировых публикаций точкой отсчета начала широкого клинического применения ФДТ в онкологии считается 1978 г., когда T. Dougherty и соавт. сообщили о результатах ФДТ у 25 больных со 113 первичными, рецидивными и метастатическими опухолями кожи [8].

В России, несмотря на многолетние экспериментальные исследования, ФДТ опухолей получила развитие в клинике только с 1992 г., когда была создана лекарственная форма первого отечественного фотосенсибилизатора фотогем, относящегося к группе производных гематопорфирина (МИТХТ им. М.В. Ломоносова, проф. А.Ф. Миронов). Первые успешные клинические испытания были проведены на базе МНИОИ им. П.А. Герцена и ГНЦ Лазерной медицины. Через два года (в 1994 г.) были начаты клинические испытания фотосенсибилизатора второго поколения – фотосенса (сульфированный фталоцианин алюминия), разработанного в ГНЦ РФ «НИОПИК» (чл.-кор. РАН, проф. Г.Н. Ворожцов, проф. Е.А. Лукьянец). В 1999 г. было начато применение в клинике препарата, синтезированного на основе 5-аминолевулиновой кислоты – аласенса (ГНЦ РФ «НИОПИК», чл.-кор. РАН, проф. Г.Н. Ворожцов, проф. Е.А. Лукьянец), а в 2002 и 2004 гг. – препаратов, синтезированных на основе хлорина e_6 – радахлорина (ООО «Радафарма», А.В. Решетников) и фотодитазина (ООО «БЕТА-ГРАНД», проф. Г.В. Пономарев).

В МНИОИ им. П.А. Герцена экспериментальные исследования в области ФД и ФДТ были начаты около 30 лет назад. В 1984 г. были доложены первые результаты данных работ. Клинические исследования ведутся с 1992 г. К настоящему времени для ФД и ФДТ на основе указанных препаратов, разработаны методики, подготовлены методические рекомендации, пособия для врачей и программа обучения специалистов.

Внедрению методов в России способствовало создание отечественной диагностической и терапевтической аппаратуры, что делает, наряду с высокой онкологической эффективностью, применение данных методов также и экономически целесообразным.

ФДТ можно применять для лечения опухолей практически всех основных локализаций как самостоятельный метод, так и в сочетании с традиционными видами лечения (хирургическое, лучевая и химиотерапия). Указанные варианты сочетанной и комбинированной терапии направлены на улучшение результатов радикального и паллиативного лечения

наиболее тяжелых групп онкологических больных. В зависимости от стадии, характера и формы роста опухоли для повышения эффективности ФДТ разработаны различные варианты лазерного облучения: одно- и многопозиционное, инвазивное и неинвазивное внутритканевое и др.

В настоящее время в МНИОИ им. П.А. Герцена методики флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии применены для диагностики и лечения нескольких тысяч больных с различной стадией и локализацией опухолевого процесса.

Методы ФД и ФДТ основаны на введении в организм пациента фотосенсибилизаторов, избирательно накапливающихся в опухолевой ткани, которые при световом, в частности, лазерном воздействии (в зависимости от длины волны и режима облучения) могут приводить либо к излучению кванта света, вследствие чего можно регистрировать их флуоресценцию, либо продуцировать образование цитотоксических веществ, прежде всего синглетного кислорода 1O_2 и других активных радикалов, накопление которых приводит к разрушению жизненно важных структур опухолевых клеток и их гибели. Кроме прямого фототоксического воздействия на опухолевые клетки при ФДТ важную роль в механизме деструкции играют: нарушение кровоснабжения опухолевой ткани вследствие повреждения эндотелия и тромбоза кровеносных сосудов; цитокиновые реакции, обусловленные стимуляцией продукции фактора некроза опухоли, интерлейкинов, активацией макрофагов и лейкоцитов.

Изучению иммуномодифицирующего и стимулирующего механизмов ФДТ в последние годы уделяется повышенное внимание. Опыт, накопленный в МНИОИ им. П.А. Герцена, показывает, что ФДТ обладает свойством стимуляции нейтрофильного звена и ряда других показателей иммунитета.

Таким образом, методы ФД и ФДТ характеризуются многоэтапной процедурой проведения сеансов диагностики и лечения, а также многокомпонентными ответами при реализации терапевтического воздействия, что потребовало создания и применения новых подходов к изучению фотосенсибилизаторов в клинике при разработке медицинских технологий ФД и ФДТ.

Для определения оптимальных режимов ФД и ФТ с отечественными фотосенсибилизаторами различных классов в МНИОИ им. П.А. Герцена была разработана «Программа клинического изучения новых фотосенсибилизаторов». В соответствии с этапами разработанной программы были проведены исследования фотосенсибилизаторов различных групп, в частности была изучена кинетика тканевого распределения данных препаратов у онкологических больных, позволившая оптимизировать методики ФД и ФДТ. Кроме этого была изучена кинетика внутритканевого распределения фотосенсибилизаторов для определения мишеней ФДТ, так как реализация эффектов ФДТ напрямую зависит от того в каких структурах опухолевого узла

фотосенсибилизатор накопился во время проведения сеанса ФДТ. При наличии фотосенсибилизатора в клетках опухоли будет реализовано прямое повреждение опухолевых клеток, при накоплении в богатой сосудами строме опухоли – ишемический некроз, вследствие тромбоза и разрушения сосудов. Для правильного планирования сеансов ФДТ необходимо решение данных вопросов, что было осуществлено в ходе нашей работы.

Было показано, что фотогем максимально накапливается в опухолевой ткани с достижением максимальной флуоресцентной контрастности опухоль/норма через 24–48 ч после внутривенного введения. В результате ФДТ с этим препаратом будет преобладать ишемический некроз вследствие того, что он накапливается в богатой сосудами строме опухоли в большем количестве, чем в опухолевых клетках. Данные о невысоком содержании препарата в стенке неизменных сосудов могут свидетельствовать о невысоком риске развития ишемических изменений неизменных тканей в границах зоны светового воздействия при использовании стандартных режимов лазерного облучения.

Показано, что в результате ФДТ с препаратом фотосенс будет преобладать ишемический некроз опухоли. Максимальные уровни флуоресценции препарата в структурах опухоли зарегистрированы через 2–8 ч после его внутривенного введения, что обуславливает наибольшее повреждение опухоли при проведении ФДТ в этот период времени. Наличие значительного количества фотосенса в структурах опухоли в течение недели после внутривенного введения свидетельствует о возможности проведения сеансов ФДТ в эти сроки после однократного введения препарата. Одинаковое содержание фотосенса в структурах опухоли и стенке неизменных сосудов рядом с зоной опухолевого роста через 1–2 ч после введения препарата может привести к повреждению сосудов и ишемическим изменениям тканей в границах поля лазерного облучения при проведении ФДТ в данный срок.

При проведении ФДТ с препаратами на основе хлорина e_6 будет преобладать ишемический некроз опухоли. При этом, оптимальное время проведения ФДТ составляет 3–8 ч после внутривенного введения препарата, так как в этот период времени содержание его в структурах опухоли максимальное. Практически одинаковое содержание фотосенсибилизатора в структурах опухоли и стенке неизменных сосудов через 3–4 ч после внутривенного введения может приводить к повреждению нормальных сосудов в границах всего поля лазерного облучения и ишемическим изменениям здоровых тканей при проведении ФДТ в этот период времени при использовании высоких доз лазерного облучения.

Было показано, что аласенс-индуцированный протопорфирин IX (ППИХ) является единственным

фотосенсибилизатором, который преимущественно накапливается в клетках опухоли, следствием чего является прямое цитотоксическое воздействие при проведении ФДТ. Результаты изучения кинетики тканевого распределения аласенс-индуцированного ППИХ в опухолях различной локализации и неизменных тканях показали, что оптимальный интервал времени между введением препарата и проведением сеанса ФД и ФДТ зависит от способа введения аласенса. При местном способе введения – оптимальный интервал времени между введением аласенса и проведением сеанса ФД и ФДТ составляет 1–3 ч, при системном введении – 3–6 ч.

Таким образом были определены методические подходы к разработке медицинских технологий: определены оптимальные сроки проведения ФД и ФДТ с каждым из фотосенсибилизаторов; показано, что ряд фотосенсибилизаторов (фотогем, препараты на основе хлорина e_6 , аласенс-индуцированный ППИХ) быстро выводятся из опухолевой ткани вследствие чего их можно использовать для проведения однокурсовой или многокурсовой ФДТ, другие (фотосенс) длительно задерживаются в опухоли что позволяет проводить повторные сеансы ФДТ после однократного введения препарата (продолгованная ФДТ); определено, какие эффекты реализуются при проведении ФДТ с различными препаратами – непосредственное разрушение опухолевых клеток, или ишемический некроз вследствие разрушения богатой сосудами стромы опухоли. С учетом полученных данных были разработаны запатентованные методики ФД и ФДТ. Методики ФД и ФДТ явились основой для разработки медицинских технологий ФД и ФДТ.

Результаты применения медицинских технологий показали их высокую эффективность. При лечении предрака и рака стадии $T_1N_0M_0$ полная регрессия с длительным сроком безрецидивного наблюдения получена у больных раком слизистой оболочки полости рта и языка в 64,4% наблюдений, у больных раком желудка – в 72,6%, у больных раком пищевода – в 77,1%, у больных центральным раком легкого – в 86,5%, у больных раком кожи – в 99,6–100%, у больных раком шейки матки – в 84–100%, у больных с патологией вульвы – в 92,5% [9, 10].

Медицинские технологии ФДТ при применении в качестве адъювантной терапии или интраоперационного воздействия показали эффективность у больных с высоким риском местного рецидивирования опухоли после хирургического лечения. Так, в группе больных поверхностным раком мочевого пузыря при проведении адъювантной сочетанной ФДТ с митомином С после трансуретральной резекции безрецидивная выживаемость при сроке наблюдения до 24 мес. составила 100% (в контрольной группе рецидив выявлен у 50% больных); в группе больных с метастатическими опухолями головного мозга после хирургического лечения с интраоперационной ФД и

ФДТ продолженный рост метастаза в срок от 1 до 6 мес. диагностирован в 4,2% наблюдений (в контрольной группе – в 30,3%); в группе больных с неорганными забрюшинными опухолями частота рецидивов после хирургического лечения с интраоперационной ФДТ составила 12% (частота рецидивирования после хирургического лечения составляет 50–80%) [11, 12].

Разработанные технологии паллиативной ФДТ позволили улучшить качество и увеличить продолжительность жизни наиболее сложной категории онкологических больных. 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%. Проведение многокурсовой ФДТ у больных стенозирующим раком пищевода и кардии позволило устранить дисфагию и восстановить естественный режим питания у 100% больных, а проведение пролонгированной внутриплевральной ФДТ у больных с мезотелиомой и метастатическими поражением плевры – добиться стойкого прекращения внутриплевральной экссудации у 92% больных при сроке наблюдения до 3,5 лет [13].

Разработанные медицинские технологии ФД с препаратом аласенс позволили уточнять границы опухолевого поражения при планировании хирургического лечения и ФДТ, а также эффективно выявлять скрытые очаги раннего первичного и поверхностного рецидивного рака кожи и слизистой оболочки полых органов.

Чувствительность и специфичность ФД с аласенсом составила в группе больных с опухолями верхних дыхательных путей – 100% и 88%, соответственно, с опухолями верхних отделов пищеварительного тракта – 96% и 98%, с опухолями толстой кишки –

87,5% и 95,7%, с опухолями мочевого пузыря – 98,4% и 76,6%, с опухолями эндометрия – 100% и 97,9%, с опухолями плевры – 89,1% и 88,4%, с опухолями брюшины – 87,5% и 76%. При этом, ФД позволила диагностировать скрытые очаги предрака, раннего рака и поверхностные рецидивы рака кожи у 25,5% больных, верхних дыхательных путей – у 19,4%, скрытые очаги метастатического поражения плевры – у 57,2%, брюшины – у 15,5% [14–16].

Разработанная методика интраоперационной ФД позволяет проводить экспресс-диагностику метастатического поражения лимфатических узлов первого уровня с чувствительностью 87,2% и специфичностью – 94,8% [17].

Разработанные в МНИОИ им. П.А. Герцена медицинские технологии ФД и ФДТ оказались востребованными в различных медицинских учреждениях. Подготовлена программа обучения специалистов. С 1995 по 2011 гг. на базе МНИОИ им. П.А. Герцена обучение прошли 192 врача из медицинских учреждений различных городов России, 20 врачей из стран ближнего (3) и дальнего (17) зарубежья.

Для дальнейшего совершенствования метода ФДТ требуется поиск новых фотосенсибилизаторов, обладающих более высокой фотоактивностью, опухолетропностью, способностью к возбуждению в ближнем инфракрасном диапазоне спектра; создание новой и совершенствование уже разработанной диагностической и терапевтической аппаратуры; совершенствование методик ФДТ опухолей различной локализации. Опыт клинического применения ФДТ показывает, что данный метод относится к одному из перспективных направлений в современной клинической онкологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Raab O. Ueber die Wirkung Stoffe auf Infusoria // Z. Biol. – 1900. – Vol. 39. – P. 524.
2. Tappeiner H. Ueber die Wirkung fluoreszierender Stoffe auf Infusorien nach Versuchen von Raab // Muench. Med. Wochenschr. – 1900. – Vol. 1. – P. 5–7.
3. Tappeiner H., Jesionek A. Therapeutische Versuche mit fluoreszierenden Stoffen // H. Ibid. – 1903. – Vol. 50. – P. 2042–2044.
4. Policard A. Etudes sur les aspects offerts par des tumeurs experimentales examinees a la lumiere de Wood // CR Soc. Biol. – 1924. – Vol. 91. – P. 1423–1424.
5. Auler H. and Banzer G. Untersuchung uber die Rolle der Porphyrine bei geschwulstkranken Menschen und Tieren // Z. Krebsforsch. – 1942. – Vol. 53. – P. 65–68.
6. Lipson R.L., Baldes E.J., Olsen A.M. A further evaluation of the use of hematoporphyrin derivate as a new aid for endoscopic detection of malignant disease // Dis. Chest. – 1964. – Vol. 46. – P. 676–679.
7. Lipson R.L., Pratt J.H., Baldes E.J., Dockerty M.B. Hematoporphyrin derivate for detection of cervical cancer // Obstet. Gynecol. – 1964. – Vol. 24. – P. 78–84.
8. Dougherty T.J., Kaufman J.E., Goldfarb A. Photoradiation therapy for the treatment of malignant tumors // Cancer research. – 1978. – Vol. 38. – P. 2628–2635.
9. Филоненко Е.В., Соколов В.В., Карпова Е.С. Эффективность фотодинамической терапии при лечении больных ранним раком желудка // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2013. – №2. – с. 3–9.
10. Соколов В.В., Филоненко Е.В. Фотодинамическая терапия больных ранним центральным раком легкого // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2013. – №4. – с. 3–8.
11. Вашакмадзе Л.А., Филоненко Е.В., Черемисов В.В., Хомяков В.М. Интраоперационная фотодинамическая терапия при неорганных забрюшинных опухолях // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2013. – №2. – с. 7–10.
12. Вашакмадзе Л.А., Филоненко Е.В., Бутенко А.В., Кириллов Н.В., Хомяков В.М. Отдаленные результаты хирургического лечения больных местнораспространенным и диссеминированным раком желудка в сочетании с интраоперационной фотодинамической терапией // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2013. – №1. – с. 3–10.
13. Трахтенберг А.Х., Соколов В.В., Филоненко Е.В., Пикин О.В., Вурсол Д.А., Колбанов К.И., Глушко В.А., Крылова Г.П. Эффективность внутриплевральной пролонгированной фотодинамической терапии у больных со злокачественным плевритом // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2012. – №1. – с. 12–16.

14. Пикин О.В., Филоненко Е.В., Мироненко Д.Е. Эффективность флуоресцентной диагностики опухолевого поражения плевры с препаратом аласенс // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2013. – №4. – с. 11–14.
15. Вашакмадзе Л.А., Филоненко Е.В., Лукин В.А. Флуоресцентная лапароскопия у больных раком желудка // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2013. – №4. – с. 7–10.
16. Теплов А.А., Филоненко Е.В., Алексеев Б.Я., Ульянов Р.В., Андреева Ю.Ю. Применение локальной флуоресцентной спектроскопии в комбинации с методикой флуоресцентной визуализации при цистоскопии // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2013. – №4. – с. 15–18.
17. Филоненко Е.В., Пак Д.Д. Флуоресцентная диагностика метастатического поражения регионарных лимфатических узлов при хирургическом лечении рака молочной железы // Оптика и спектроскопия. – 2013. – Т. 114, №6. – с. 1026–1031.

FLUORESCENCE DIAGNOSTICS AND PHOTODYNAMIC THERAPY: JUSTIFICATION OF APPLICATIONS AND OPPORTUNITIES IN ONCOLOGY

E.V.Filonenko

«P.A. Herten Moscow Cancer Research Institute» Ministry of Healthcare of Russia, Moscow

This article is dedicated to current research of domestic photosensitizers of different classes carried out by Herten Moscow Cancer Research Institute. Results of research in tissue distribution kinetics of Photogem, Photosense, Chlorine e6 based photosensitizers and 5-ALA induced protoporphyrine IX (PPIX) in cancer patients are represented. These results have been used for development of medical techniques in fluorescence diagnostics (FD) and photodynamic therapy (PDT). This article summarizes Herten Moscow Cancer Research Institute results of 20 years experience of PD and PDT in patients with different cancer diseases. The most recent data on the efficacy of radical and palliative PDT, anti-relapse intra-operative PDT, prolonged PDT, and PDT combined with chemotherapy are given. Data on sensitivity and specificity of FD in patients with different tumor localizations are represented. The author outlines achievements and challenges of novel FD and PDT methods in clinical practice and defines the main directions of the further FD and PDT development.

Keywords: photodynamic therapy, fluorescence diagnostics, tissue distribution kinetics, Photogem, Photosense, Alasense, Photodiazine, Radachlorine.

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

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ: РАЗВИТИЕ МЕТОДА И ПРИМЕНЕНИЕ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ФГБУ МРНЦ МЗ РФ

М.А. Каплан, В.Н. Капинус, Е.В. Ярославцева-Исаева, И.С. Спиченкова, А.М. Шубина, О.В. Боргуль, Е.В. Горанская
ФГБУ «Медицинский радиологический научный центр» МЗ РФ, г. Обнинск

Резюме

Статья посвящена опыту клинического применения фотодинамической терапии (ФДТ) в ФГБУ МРНЦ МЗ РФ. Авторами приведены результаты лечения первичных, ранее не леченных злокачественных опухолей различной локализации: базальноклеточного рака кожи (БКРК) у 156 больных, плоскоклеточного рака кожи (ПКРК) – у 24, рака верхней и нижней губы – у 30. Другую группу составили пациенты с рецидивными и метастатическими опухолями: рецидивы БКРК были у 127 больных, рецидивы или продолженный рост ПКРК – у 27, рецидивы или продолженный рост рака губы – у 13, внутрикожные метастазы меланомы (62 больных) и рака молочной железы (46) – у 108. ФДТ проводили с применением фотосенсибилизаторов фотосенс (2,0 мг/кг), фотолон (0,9–2,5 мг/кг), и фотодитазин (0,7–0,8 мг/кг). Доза лазерного облучения составила 100–600 Дж/см². После ФДТ ранее не леченного БКРК полная регрессия (ПР) опухолевых очагов была зарегистрирована у 96,8% пациентов, частичная регрессия (ЧР) – у 3,2%; после ФДТ рецидивного БКРК – у 76,4% и 23,6% соответственно. После ФДТ больных с ранее не леченным ПКРК ПР была получена у 91,7% пациентов, ЧР – у 8,3%. При лечении рецидивов ПКРК ПР была получена в 59,3% наблюдений, ЧР – в 33,3%, отсутствие эффекта – в 7,4%. Проведение ФДТ внутрикожных метастазов меланомы и рака молочной железы позволило достичь лечебного эффекта (ПР+ЧР+Стабилизация) в 95 и 98% соответственно. ПР после ФДТ ранее не леченного рака губы была зарегистрирована у 86,0% больных, ЧР – у 14,0%. При лечении рецидивного рака губы число ПР составило 69,2%, ЧР – 30,8%.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, базальноклеточный рак, плоскоклеточный рак, фотосенс, фотодитазин, фотолон.

Введение

Когда в 1900 г. появилось первое сообщение об использовании химических веществ, вызывающих фотореакции в биологических системах, мало кто мог предвидеть внедрение фотодинамической терапии (ФДТ) во многие области медицины. Сегодня ФДТ – это широко используемый метод в лечении злокачественных опухолей различной локализации.

Метод фотодинамической терапии основан на способности опухолевых тканей накапливать фотосенсибилизаторы в значительно большей степени, чем окружающие здоровые ткани. При облучении светом, спектральный состав которого соответствует спектру поглощения фотосенсибилизатора, в клетках опухолевой ткани происходит фотохимическая реакция, в результате которой образуются цитотоксические вещества, приводящие к некрозу и гибели опухоли [1–5].

С конца 80-х гг. XX века появились сведения об избирательности накопления фотосенсибилизаторов в опухолевых тканях по сравнению с нормальными [6]. Отмеченная селективность накопления фотосенсибилизаторов в опухоли, по всей видимости, связана со структурно-функциональными особенностями кровеносно-сосудистой системы опухоли. Известно, что сосудистая сеть злокачественных опухолей представлена сосудами капиллярного типа с несовершенной базальной мембраной, измененным эндотелием, повышенной проницаемостью.

Скорость кровотока в них значительно ниже, чем в нормальных капиллярах. Эти особенности сосудов опухоли обуславливают более длительный контакт фотосенсибилизаторов с сосудами стромы, большую возможность задержки их в стенках сосудов и периваскулярной зоне, а также проникновение молекул фотосенсибилизаторов и их комплексов в более глубокие, по отношению к сосудам, участки опухолевой ткани [7, 8].

В настоящее время признается, что ФДТ является результатом комбинированного действия трех нетоксичных компонентов: фотосенсибилизатора, света и кислорода. Противоопухолевые эффекты данного вида лечения обусловлены комбинацией прямого фотоповреждения опухолевых клеток, разрушения сосудистой сети опухоли и активации иммунного ответа [1, 9–11].

Развитие фотодинамической терапии тесно связано с синтезом и изучением физико-химических свойств фотофрина-II, одного из первых фотосенсибилизаторов – производного гематопротопорфирина. Порфирины занимают важное место в обеспечении жизнедеятельности организма, которые будучи составной частью гемоглобина, цитохромов и ряда ферментов, участвуют в процессе тканевого дыхания, окислении биосубстратов, фотохимических реакциях и т.д.

В нашей стране во второй половине 80-х гг. под руководством проф. А.Ф. Миронова (Московский

государственный университет тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова) был разработан первый отечественный сенсibilизатор фотогем (производное гематопорфирина), который в период с 1992 по 1994 г. прошел I–II фазы клинических испытаний и с 1996 г. разрешен для широкого клинического применения. В 1994 г. были начаты клинические испытания ещё одного препарата – фотосенса (алюминий-сульфоталоцианин), разработанного коллективом авторов во главе с чл.-корр. РАН Г.Н. Ворожцовым.

Попытки обойти проблемы, проявившиеся при использовании фотогема и фотосенса, привели к появлению и изучению хлоринов и хлориноподобных фотосенсибилизаторов. Структурно хлорин представляет собой порфирин, но имеет на одну двойную связь меньше. Это ведет к существенно большему поглощению на длинах волн, смещенных дальше в область красного спектра, что увеличивает глубину проникновения света в ткани по сравнению с порфиринами.

К производным хлоринов относится фотосенсибилизатор фотодитазин, разработанный проф. Г.В. Пономаревым (г. Москва). Препарат фотодитазин представляет собой Д-метилглюкоминую соль хлорина е6, в электронном спектре поглощения фотодитазина наблюдается максимум при 662 нм.

Фармакокинетика фотодитазина была исследована в опытах *in vivo*, препарат хорошо переносится животными без каких-либо явлений острой токсичности, в том числе – нейротоксичности. Максимальное содержание фотодитазина в опухоли наблюдается через 30 мин., и через 8 ч снижается в 10 раз. В этот период препарат перераспределяется в паренхиматозные органы, прежде всего в печень и почки, а также в лёгкие и селезенку, также отмечаются высокие титры накопления препарата в мышечной ткани.

Проведено обширное экспериментальное изучение основных механизмов и закономерностей фотохимической реакции при ФДТ с фотодитaziном на клеточном и тканевом уровнях [12]. В результате этого исследования были определены механизмы ФДТ с использованием фотодитазина, которые включают: разрушение микроциркуляторного русла, быстрое ингибирование пролиферативной и функциональной активности опухолевых клеток, индукцию апоптоза и развитие некроза в ранние сроки после лечения. Выявлено, что тканевыми и клеточными мишенями фотодитазина, как фотосенсибилизатора, являются: стенка сосудов, плазматическая мембрана опухолевых клеток, а также внутриклеточные структуры и механизмы, ответственные за пролиферацию и процессы биосинтеза.

Также в ходе экспериментальных исследований изучались вопросы влияния дозы фотодитазина и дозы световой энергии на противоопухолевые эффекты [12, 13]. Наиболее выраженный противо-

опухолевый эффект (торможение роста опухоли саркомы М-1 к 21-му дню до 92,5%) получен при дозах препарата 2,5 и 5,0 мг/кг веса и световых дозах 300 и 600 Дж/см².

Еще одним производным хлорина является препарат фотолон – комплекс натриевой соли хлорина е6 и низкомолекулярного медицинского поливинилпирролидона, разработанный в ОАО «Белмедпрепараты» (регистрационное удостоверение МЗ РФ П№015948/01 от 02.12.2009).

Фотосенсибилизатор фотолон проявляет избирательное накопление в злокачественных клетках. Интенсивность люминесценции фотолона в опухоли в 2–4 раза выше, чем в мышце, причем максимальное различие отмечается через 10 и 14 ч после введения. В целом основное количество введенного фотолона выводится в первые 10–12 ч, а через 24 ч в организме остается не более 4–6% от первичной максимальной величины. Для производных хлорина е6 характерно связывание с альбумином и проникновением в клетку через эндоцитоз с последующей аккумуляцией в лизосомах.

Создание отечественных фотосенсибилизаторов послужило пусковым моментом для внедрения ФДТ в России с 1992 г. для лечения злокачественных опухолей кожи, молочной железы, нижней губы и языка, слизистой оболочки полости рта, гортани, желудка, толстой кишки, мочевого пузыря, женских половых органов.

В 1998 г. в ФГБУ «МРНЦ» (Калужская область, г. Обнинск) был организован отдел лазерной и фотодинамической терапии. Возглавил отдел д.м.н. проф. М.А. Каплан. Под его руководством в отделе начали разрабатывать новое направление лазерной медицины – фотодинамическую терапию и флюоресцентную диагностику. В этот период был создан ряд лазерных аппаратов и фотосенсибилизаторы для фотодинамической терапии и флюоресцентной диагностики.

С момента создания отдела его работа шла по двум направлениям – экспериментальное и клиническое.

В течение прошедших лет в экспериментальном секторе отдела было проведено множество исследований. В частности, таких, как экспериментальная оценка эффективности отечественных фотосенсибилизаторов фотогем, фотосенс, фотодитазин; также изучены оптимальные соотношения дозы фотосенсибилизатора и плотности лазерного облучения. Нами проанализированы морфологические изменения в зоне ФДТ-воздействия; разработан метод и определены оптимальные параметры ФДТ при локальном введении фотосенсибилизаторов хлоринового ряда [14, 15], а также методика внутритканевой ФДТ у экспериментальных животных со злокачественными опухолями и метод сочетанного применения ФДТ и рентгенотерапии саркомы М-1 [15]. В эксперимен-

тальных исследованиях определены оптимальные дозы препарата, светового и лучевого воздействий, их последовательность; разработаны методы сочетанного применения ФДТ и электрохимического лизиса (ЭХЛ) экспериментальных злокачественных опухолей, а также методика ФДТ экспериментальной опухоли меланомы В16 и проанализированы фотодинамические эффекты при различных параметрах проведения ФДТ [15].

Были изучены патоморфологические изменения опухоли саркомы М-1 при проведении ФДТ с использованием фотосенсибилизатора фотодитазин, установлена прямая корреляция между противоопухолевыми эффектами и плотностью подведенной световой энергии, определены клеточные и тканевые мишени, механизмы противоопухолевого действия ФДТ с фотодитазин; изучено влияние системной ФДТ на количество циркулирующих опухолевых клеток, сывороточных факторов оксидативного стресса [12, 14, 16–18].

На основании данных, полученных в ходе экспериментальных исследований, в клинике ФГБУ «МРНЦ» в отделе лазерной и фотодинамической терапии была внедрена методика ФДТ для лечения различных новообразований кожи и слизистых оболочек. В период с 1998 по 2013 гг. методом фотодинамической терапии пролечено более 1000 больных с удовлетворительными результатами [19–21].

ФДТ базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи

В отделе лазерной и фотодинамической терапии ФГБУ «МРНЦ» методика ФДТ с фотосенсибилизатором фотолон была применена у 156 больных базальноклеточным раком кожи (БКРК), по поводу которого лечение ранее не проводилось и 127 больным БКРК, у которых были диагностированы рецидивы заболевания после следующих видов лечения: лучевой терапии – у 39 пациентов, хирургического лечения – у 13, крио-, электро-, лазеродеструкции – у 21, фотодинамической терапии – у 16 и комбинированного лечения (последовательного или неоднократного использования различных методов лечения) – у 38.

Во всех наблюдениях была выполнена морфологическая верификация диагноза. Ранее не леченные новообразования были в стадии $T_{1-4}N_0M_0$, из них стадия $T_1N_0M_0$ была диагностирована у 58 (37,2%) пациентов, $T_2N_0M_0$ – у 82 (52,6%), $T_{3-4}N_0M_0$ – у 16 (10,2%). Размер опухоли у больных с рецидивными новообразованиями была следующей: до 2,0 см – у 32 (25,2%) больных, от 2,1 до 5,0 см – у 74 (58,3%), от 5,1 до 10,0 см – у 13 (10,2%) и более 10,1 см – у 8 (6,3%).

Кроме того, ФДТ была проведена 51 больному плоскоклеточным раком кожи (ПКРК). У 24 (47,1%) пациентов был впервые диагностирован ПКРК, у 27 (52,9%) пациентов имели место продолженный рост или рецидив опухоли после лучевой терапии, хирур-

гического лечения, криодеструкции, комбинированного лечения. У больных с впервые установленным диагнозом распространенность процесса была следующей: $T_1N_0M_0$ – у 7 (29,1%), $T_2N_0M_0$ – у 16 (66,7%), $T_3N_0M_0$ – у 1 (4,2%) человек, а у пациентов с рецидивами ПКРК преобладали распространенные формы заболевания (размер новообразования от 2,0 до 5,0 см был у 40,7% больных, более 5,1 см – у 59,3%).

В подавляющем числе случаев опухоли имели так называемую «неудобную» локализацию (параорбитальная область, область носа и носогубных складок, кожа заушной области, кожа ушных раковин и наружного слухового прохода), что традиционно представляет трудности для хирургического и/или лучевого лечения.

Для проведения ФДТ использовали фотосенсибилизатор фотолон в дозе 1,1–1,6 мг/кг массы тела. К опухолям подвели световую энергию в дозе от 100 до 600 Дж/см² в течение одного сеанса облучения с одного или нескольких полей. Более низкие дозы лазерного облучения (100–200 Дж/см²) были использованы у пациентов с поверхностно-стелющимися новообразованиями, а более высокие (300–600 Дж/см²) – у пациентов с экзофитными формами опухолей, при выраженной инфильтрации подлежащих тканей и при лечении рецидивов.

После проведения ФДТ ранее не леченного БКРК полная регрессия (ПР) опухолевых очагов была зарегистрирована у 151 из 156 больных (96,8%), частичная регрессия (ЧР) – у 5 (3,2%) пациентов, отсутствие эффекта не отмечалось. Проведение ФДТ начальных стадий ($T_{1-2}N_0M_0$) базальноклеточного рака кожи только в 3,4–4,9% случаев сопровождалось развитием рецидивов заболевания. После ФДТ распространенных форм ($T_{3-4}N_0M_0$) БКРК у 37,7% пациентов развились рецидивы заболевания, которые, как правило, были краевые и небольших размеров (до 2,0 см). Проведение последующих процедур ФДТ в таких ситуациях позволило достичь полной излеченности или стабилизации процесса.

После проведения ФДТ рецидивного БКРК полная регрессия опухолевых очагов была зарегистрирована у 97 из 127 больных (76,4%), частичная регрессия – у 30 (23,6%) пациентов. У больных с рецидивами БКРК в срок от 6 мес. до 5 лет без рецидива наблюдаются 87 (68,5%) пациентов, а повторные рецидивы заболевания были диагностированы у 40 (31,5%) из 127 человек. Проведение ФДТ рецидивных новообразований небольших размеров (до 2,0 см) только в 9,4% случаев сопровождалось развитием повторных рецидивов заболевания, а если лечение проводилось по поводу более обширных образований, то процент повторных рецидивов возрастал от 29,7% (при лечении образований от 2,0 до 5,0 см) до 71,4% (при лечении образований более 5,1 см).

Анализ зависимости результатов лечения рецидивов БКРК методом ФДТ от предшествующего вида лечения продемонстрировал следующее: наиболее

низким процент повторных рецидивов был, если ранее проводилось лучевое лечение или фотодинамическая терапия (20,5% и 25,0%, соответственно), после крио-, электро-, лазерокоагуляции и хирургического лечения процент повторных рецидивов возрос до 28,6–30,8%, а после предшествующего комбинированного лечения повторные рецидивы диагностированы в 47,2% случаев.

Повторные рецидивы чаще регистрировались у пациентов в срок наблюдения от 3 до 12 мес. (у 24 из 40 больных), продолжительность безрецидивного периода составила $11,0 \pm 1,5$ мес. Проведение последующих курсов ФДТ, хирургического лечения или лучевой терапии позволило достичь ПР у 19 из 40 больных (47,5%), Ст – у 16 (40,0%), у 5 (12,5%) больных отмечалось дальнейшее прогрессирование заболевания.

После проведения ФДТ больных с ранее не леченым ПКРК ПР опухолевых очагов была получена у 22 из 24 больных (91,7%), ЧР – у 2 (8,3%), отсутствие эффекта не отмечалось.

При лечении рецидивов ПКРК в 59,3% случаев (у 16 из 27 пациентов) была получена ПР, ЧР – в 33,3% (у 9 из 27 больных), отсутствие эффекта – в 7,4% (у 2 из 27 человек).

В срок наблюдения от 6 мес. до 5 лет рецидивы ПКРК были диагностированы у 16 из 51 пациента (31,4%). Большая часть рецидивов (в 13 случаях) была отмечена у тех больных, которым проводилась ФДТ по поводу рецидива заболевания и, как правило, неоднократного. У этих пациентов в анамнезе имелись тяжелые сопутствующие заболевания, такие как хронический лимфолейкоз, хронический миелолейкоз, распространенный псориаз, сахарный диабет в стадии декомпенсации. Проведение последующих курсов ФДТ в некоторых ситуациях позволило достичь стабилизации процесса и улучшения качества жизни.

ФДТ интра- и субдермальных метастазов меланомы кожи и рака молочной железы

Клинические исследования проведены с участием 62 больных с интра- и субдермальными метастазами меланомы кожи. Среди них было 29 мужчин (46,8%) и 33 женщины (53,2%) в возрасте от 18 до 76 лет, средний возраст больных составил 49 лет. У всех 62 больных диагноз был морфологически верифицирован и соответствовал IV стадии заболевания по классификации AJCC (клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при меланоме кожи, 2002 г.). При этом у 26 больных (42%) была стадия IV-M1a, у 13 (21%) – IV-M1b, у 23 (37%) – IV-M1c.

Первую группу составили пациенты с интрадермальными метастазами, которые располагались в эпидермисе (при экзофитном росте) и дерме (до 0,5 см от поверхности кожи) – 59 очагов.

Вторую группу составили пациенты с субдермальными метастазами, которые располагались на границе ретикулярного слоя дермы и подкожно-жировой клетчатки, в собственно подкожно-жировой клетчатке, на границе подкожно-жировой клетчатки и мышечной ткани (на глубине 0,5–2,0 см от поверхности кожи) – 21 очаг.

Непосредственные результаты оценивали по принятым критериям ВОЗ через 1–2 мес. после окончания лечения.

При анализе непосредственных результатов лечения метастатических интрадермальных очагов при диссеминированной форме меланомы кожи контактными методиками ФДТ с использованием фотосенсибилизатора фотолон ПР была получена в 33,9%, ЧР – в 39,0%, Ст – в 25,4%, прогрессирование – в 1,7% наблюдений. При этом объективный ответ (ПР+ЧР) составил 72,9%, а лечебный эффект (ПР+ЧР+Ст) – 98,3%.

Лечение субдермальных метастатических очагов в исследуемой группе привело к следующим результатам: ПР получена в 9,5% наблюдений, ЧР – в 19,0%, Ст – в 66,7%, прогрессирование – в 4,8%. При этом объективный ответ был получен в 28,5% случаев, лечебный эффект – в 95,2%.

Таким образом, лечение интрадермальных метастазов оказалось более эффективно, чем лечение субдермальных, так как процент полной регрессии опухолей в данных группах составил 33,9% и 9,5% соответственно ($\chi^2=4,40$, $p=0,05$). В тоже время различий результатов по анализу лечебного эффекта (ПР+ЧР+Ст) не получено ($\chi^2=0,598$, $p>0,05$).

ФДТ по поводу метастазов в кожу рака молочной железы была проведена 46 пациенткам. На момент лечения у 25 (54,3%) больных были выявлены только внутрикожные метастазы, у 21 больных (45,7%) помимо поражения кожи имелись и органые метастазы (в лимфатические узлы, кости, печень, легочную ткань, вторую молочную железу). Внутрикожные образования локализовались на передней грудной стенке, в зоне операционного рубца, на волосистой части головы, также отмечалось распространение на несколько зон: кожа передней грудной стенки, брюшной стенки, спины. Суммарно у больных, включенных в исследование, проведено лечение 535 очагов внутрикожных метастазов рака молочной железы.

Всем больным вводили фотолон в дозе 0,9–1,6 мг/кг, размер полей облучения варьировал от 1 до 6 см, число полей от 1 до 30, плотность мощности (Ps) от 0,11 до 0,56 Вт/см², плотность энергии (E) от 50 до 600 Дж/см². Визуально непосредственно после сеанса ФДТ отмечалось более выраженное побледнение очага за счет спазма и стаза в сосудах тканей, а через 1–2 сут. в зоне лечения наблюдались гиперемия, отек, болезненность при пальпации. Через 2–3 недели на месте метастатического очага формировался геморра-

гический некроз с последующим формированием плотного струпа. При множественных очагах применяли антибактериальное лечение, при болевом синдроме использовали ненаркотические анальгетики.

Из 535 очагов ПР получена в 33,6% (n=180) наблюдений, ЧР – в 39,4% (n=211), Ст – в 22,6% (n=121), Пр – в 4,4% (n=23). Объективный ответ (ПР+ЧР) получен в 73,0% случаев, лечебный эффект (ПР+ЧР+Ст) – в 95,6%.

ФДТ рака верхней и нижней губы

Исследование по изучению эффективности ФДТ у больных раком верхней и нижней губы проведено в группе из 43 пациентов. У 35 (81,4%) пациентов был диагностирован плоскоклеточный рак нижней губы, у 3 (7,0%) – базальноклеточный рак нижней губы, у 5 (11,6%) – базальноклеточный рак верхней губы.

Во всех наблюдениях диагноз был морфологически верифицирован. Стадия T1N0M0 была у 14 (32,6%) больных, T2N0M0 – у 23 (53,5%), T3N0-1M0 – у 5 (11,6%), T4N1M0 – у 1 (2,3%). Регионарное метастазирование было выявлено у 3 больных, данных за наличие отдаленных метастазов не было.

У 13 (30,2%) из 43 пациентов имелся продолженный рост или рецидив опухоли после лучевой терапии, хирургического иссечения, криодеструкции или комплексного лечения.

При проведении ФДТ в качестве фотосенсибилизаторов были использованы отечественные препараты: фотосенс – у 5 больных, фотолон – у 30, фотодитазин – у 8. Фотосенсибилизаторы вводили внутривенно капельно: фотосенс в дозе 2,0 мг/кг массы тела, фотолон – в дозе 1,2–2,5 мг/кг, фотодитазин – в дозе 0,7–0,8 мг/кг.

Сеанс локального облучения опухоли проводили: через 24 ч после введения фотосенса с использованием лазерного аппарата «ЛД 680-2000» (670 нм), через 2–3 ч после введения фотолона и фотодитазина с использованием лазерных аппаратов «Аткус-2» (662 нм) и «Латус-2» (662 нм) с плотностью мощности 200-400 мВт/см² с помощью гибких моноволоконных торцевых световодов и световодов с линзой.

К опухолям подводилась световая энергия от 300 до 600 Дж/см² в течение одного сеанса облучения с одного или нескольких полей, в зависимости от клинической и морфологической формы, глубины инфильтрации опухоли. У большинства пациентов проводили один сеанс ФДТ, у 5 пациентов было проведено 2 сеанса и у 1 – 3 сеанса с интервалом в 2–6 недель.

В процессе ФДТ больные ощущали жжение, от незначительного до выраженного, и боль различной степени, которые купировали приемом наркотических и ненаркотических анальгетиков, кроме того, некоторым больным назначали иглорефлексотерапию для потенцирования действия анальгетиков.

Впоследствии у всех больных в зоне облучения через 7–10 дней формировался сухой струп, который самостоятельно отторгался через 3–4 недели с дальнейшим формированием рубца.

ПР опухолевых очагов после проведения ФДТ была зарегистрирована у 37 из 43 больных (86,0%), ЧР – у 6 (14,0%), отсутствие эффекта не отмечалось.

Более высокий уровень ПР (100%) был получен при лечении базальноклеточного рака, хотя в группе больных плоскоклеточным раком процент ПР также был достаточно высок и составил 82,9%.

При лечении рецидивных опухолей процент ПР составил 69,2%, ЧР – 30,8%, что свидетельствует о достаточно успешном применении метода ФДТ у больных, ранее получавших другие виды лечения по поводу рака губы.

После проведения ФДТ двум больным с наличием регионарных метастазов проводили следующее лечение: лучевая терапия или хирургическое иссечение лимфатических узлов шеи (операция Крайля). Остальным пациентам исследуемой группы дополнительного лечения не проводили, у данных больных в срок наблюдения от 3 мес. до 6 лет не было диагностировано регионарного и отдаленного метастазирования.

После курса ФДТ больные проходили контрольные осмотры через 3, 6, 12 мес. и далее ежегодно. Прослежены 41 из 43 больных со сроками наблюдения от 3 мес. до 6 лет, 2 больных выбыли из-под наблюдения. У 2 пациентов диагностирован продолженный рост плоскоклеточного рака нижней губы через 3 мес. после ФДТ (дальнейшее лечение не было проведено из-за тяжелой сопутствующей патологии), еще у 1 больного был выявлен рецидив базальноклеточного рака верхней губы с распространением на кожу носогубного треугольника через 4,5 года после ФДТ.

В срок наблюдения от 1 года до 6 лет умерло 4 больных: 3 – от сопутствующих заболеваний, 1 – от прогрессирования заболевания, при этом ни в одном случае не было диагностировано местного рецидива.

Таким образом, общая эффективность лечения больных базальноклеточным и плоскоклеточным раком губы составила 100%, включая полную регрессию в 86,0% наблюдений и частичную – в 14,0%. Местные рецидивы после ФДТ выявлены у 3 из 41 пациента (7,3%). Анализ отдаленных результатов выявил прогрессирование заболевания у 1 больного (2,4%) в виде метастазирования в регионарные лимфатические узлы, даже после проведения хирургического иссечения и дистанционной лучевой терапии на лимфатические узлы шеи, но, в то же время, признаков местного рецидива заболевания не было диагностировано.

5-летняя безрецидивная выживаемость после ФДТ базальноклеточного и плоскоклеточного рака губы в исследуемой группе пациентов составила 79,3±11,1%.

Заключение

Таким образом, на сегодняшний день ФДТ – это эффективный органосохраняющий метод лечения злокачественных новообразований кожи и слизистой оболочки, особенно при неблагоприятной локализации новообразования и в тех случаях, когда возможности традиционных методов ограничены. Полная регрессия опухоли может быть достигнута при однократном или поэтапном воздействии без развития побочных эффектов с максимальным сохранением жизнеспособности окружающих здоровых тканей.

Кроме того, ФДТ расширила возможности оказания паллиативной медицинской помощи больным с часто рецидивирующим течением заболевания, так как обладает таким преимуществом, как возможность повторного и многократного проведения без рисков развития местных и системных осложнений.

Риск развития повторного рецидива после проведения ФДТ зависит от размеров новообразования и от наличия или отсутствия предшествующего лече-

ния, т.е. повторные рецидивы чаще развиваются в тех ситуациях, когда размер опухоли более 2,0 см и у тех пациентов, которым ранее проводилось неоднократное лечение.

Технически процедура ФДТ не требует анестезиологического пособия, может применяться у пожилых пациентов и у соматически ослабленных больных. Сеанс ФДТ локализованных форм рака длится не более 2–3 ч, в стационаре больные находятся в течение 7–10 дней, соблюдая непродолжительный, в течение 2–3 сут., световой режим.

Эффективным также является использование ФДТ в сочетании с лучевой терапией и/или химиотерапией. Идут активные разработки внутритканевой ФДТ в сочетании с дистанционным лазерным облучением, брахитерапией. Перспективным является направление по созданию фотосенсибилизаторов поглощающих в инфракрасной области, что позволит, в комбинации с лучевой терапией, лечить глубоко расположенные опухоли.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pass H.J. Photodynamic therapy in oncology: mechanisms and clinical use // J. Nat. Cancer Inst. – 1993. – V. 85. – № 6. – P. 443–456.
2. Kohen E., Santus R., Hirschberg J.G. Photobiology – San Diego, London: Academic Press, 1995. – P. 506.
3. Ochsner M. Photophysical and photobiological processes in the photodynamic therapy of tumours // J. Photochem Photobiol. – 1997. – V. 39. – P. 1–18.
4. Странадко Е.Ф. Применение низкоинтенсивных лазеров в клинической практике /Под ред. акад. Скобелкина О.К. – М., 1997. – С. 173–184.
5. Лукьянец Е.А. Поиск новых фотосенсибилизаторов для фотодинамической терапии // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2013. – №3. – С. 3–16.
6. Jori G., Tommo L., Reddi E. et al. Preferential delivery of liposome-incorporated porphyrin to neoplastic cells in tumor-bearing rats // Br. J. Cancer. – 1983. – V. 48. – P. 307–309.
7. Мачинская Е.А., Иванова-Радкевич В.И. Обзор механизмов селективного накопления фотосенсибилизаторов различной химической структуры в опухолевой ткани // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2013. – №4. – С. 19–23.
8. Henderson B.W., Busch T.M., Vaughan L. et al. Photofrin photodynamic therapy can significantly deplete or preserve oxygenation in human basal cell carcinomas during treatment, depending on fluence rate // Cancer Res. – 2000. – V. 60 (3), №2. – P. 525–529.
9. Dougherty T.J., Henderson B.W., Schwartz S., Winkelman J.W., Lipson R.L. Historical perspective. Photodynamic therapy. – New York: Marcel Dekker, 1992. – P. 1–15.
10. Ben-Hur E., Orenstein A. The endothelium and red blood cells as potential targets in PDT-induced vascular stasis // Int. J. Rad. Biol. – 1991. – № 60. – P. 293–301.
11. Титова В.А. Роль и место фотодинамической терапии в мульти-модальных программах лечения злокачественных опухолей // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2012. – №1. – С. 3–5.
12. Каплан М.А., Пономарев Г.В., Баум Р.Ф. и др. Изучение специфической фотодинамической активности Фотодитазина при фотодинамической терапии у экспериментальных животных-опухоле-носителей // Росс. биотерапевтический журнал. – 2003. – Т. 2, №4. – С. 23–30.
13. Цыб А.Ф., Каплан М.А., Романко Ю.С., Попучиев В.В. Влияние фотодинамической терапии с Фотодитазинном на морфофункциональные характеристики саркомы М-1 // Бюлл. экпер. биологии и медицины. – 2004. – №12. – С. 658–664.
14. Ярославцева-Исаева Е.В., Каплан М.А., Романко Ю.С., Сокол Н.И. Разработка методики фотодинамической терапии экспериментальной опухоли (саркома М-1) при локальном введении фотосенсибилизатора // Росс. биотерапевтический журнал. – 2003. – Т. 2, № 4. – С. 19–23.
15. Экспериментальные аспекты фотодинамической терапии / под ред. А.Ф. Цыба и М.А. Каплана. – Калуга: Издательство научной литературы Н.Ф. Бочкаревой, 2010. – 108 с.
16. Каплан М.А., Никитина Р.Г., Романко Ю.С. и др. Фотодинамическая терапия саркомы М-1 у экспериментальных животных // Лазерная медицина. – 1998. – № 2. – С. 38–42.
17. Каплан М.А., Романко Ю.С., Попучиев В.В. Действие фотодинамической терапии с фотодитазинном на рост и функциональную морфологию саркомы М-1 // Лазерная медицина. – 2005. – Т. 9, №4. – С. 41–47.
18. Каплан М.А., Романко Ю.С., Попучиев В.В. Влияние плотности световой энергии на противоопухолевую активность фотодинамической терапии с фотодитазинном // Лазерная медицина. – 2005. – Т. 9, № 2. – С. 46–53.
19. Капинус В.Н., Каплан М.А., Спиченкова И.С. и др. Фотодинамическая терапия с фотосенсибилизатором фотолон плоскоклеточного рака кожи // Лазерная медицина. – 2012. – Т. 16, Вып. 2. – С. 25–31.
20. Скугарева О.А., Попучиев В.В., Сухова Т.Е. и др. Фотодинамическая терапия с интерстициальным облучением опухоли // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2012. – №2. – С. 4–6.
21. Цыб А.Ф., Каплан М.А., Романко Ю.С., Попучиев В.В. Клинические аспекты фотодинамической терапии. – Калуга: Издательство научной литературы Н.Ф. Бочкаревой, 2009. – 204 с.

PHOTODYNAMIC THERAPY: DEVELOPMENT OF METHODS AND CLINICAL APPLICATIONS IN FSI MRRC MOH

M.A. Kaplan, V.N. Kapinus, E.V. Yaroslavtseva-Isayeva, I.S. Spichenkova, A.M. Shubina, O.V. Borgul, E.V. Goranskaya.

Federal State Institution «Medical Radiological Research Center» Ministry of Healthcare of Russia, Obninsk

This article is dedicated to clinical experience of photodynamic therapy (PDT) in Medical Radiological Research Center. Authors represent the results of treatment in 156 patients with primary untreated tumors of different localizations as follows: basal cell skin cancer (BCSC) in 156 patients, squamous cell carcinoma of the skin (SCCS) in 24 patients, cancer of upper and lower lips in 30 patients. The other group of patients included recurrent and metastatic diseases: recurrent BCSC were in 127 patients, recurrent or continued growth of SCCS – in 27, recurrent or continued growth of lip cancer – in 13, intracutaneous metastases of skin melanoma (62 patients) and breast cancer (46) – in 108. PDT was performed with photosensitizers Photosense (2.0 mg/kg), Photolon (0.9–2.5 mg/kg), and Photoditazine (0.7–0.8 mg/kg). The light irradiation dose was 100–600 J/cm². After PDT of previously untreated BCSC the complete regression (CR) of tumor lesions was in 96.8% of patients, partial regression (PR) – in 3.2% of patients; for PDT of recurrent BCSC in 76.4% and 23.6%, respectively. After PDT treatment in patients with previously untreated SCCS CR of tumor lesions was achieved in 91.7% of patients, PR – in 8.3% of patients. For treatment of relapses in SCCS CR was achieved in 59.3% of cases, PR – in 33.3%, absence of regression was reported in 7.4% of cases. PDT of intracutaneous metastases of skin melanoma and breast cancer provided positive treatment effect (CR + PR + stabilizing) in 95 and 98% of cases, respectively. CR in primary lip cancer after PDT was reported in 86.0% of patients, PR – in 14.0%. For PDT of recurrent lip cancer CR accounted for 69.2%, PR – 30.8%.

Keywords: photodynamic therapy, photosensitizer, basal cell cancer, squamous cell cancer, Photosense, Photoditazine, Photolon.

Контакты: Капинус В.Н., e-mail: kapinusv@rambler.ru

EVIS EXERA III

идеальная эндоскопическая система

**ЛУЧШИЙ ОБЗОР
ЛУЧШАЯ УПРАВЛЯЕМОСТЬ
ЛУЧШАЯ СОВМЕСТИМОСТЬ**



OLYMPUS®
Your Vision, Our Future

107023 Москва, ул. Электрозаводская, д. 27, стр. 8
телефон: +7 (495) 730-21-57
факс: +7 (495) 663-84-86
www.olympus.com.ru

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И РАЗРАБОТКА ОБОРУДОВАНИЯ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

³ФГБУ «МРНЦ» МЗ РФ, Обнинск, Россия

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

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

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

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

Результаты. Показана высокая фотоиндуцированная активность полученных соединений в отношении опухолевых клеток НЕР2 и А549 при наномолярных концентрациях ФС. В экспериментах *in vivo* обнаружена высокая дозозависимая противоопухолевая активность, приводящая при дозах ФС 2,5–5 мг/кг и дозе света 300 Дж/см² к 100% торможению роста опухоли и 100% излеченности животных. Все ФС бактериохлороинового ряда быстро накапливаются в опухоли и выводятся из организма за 24–48 ч.

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

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

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

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

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

³ФГУП «ГНЦ «НИОПИК», Москва, Россия

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

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

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

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

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

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

Фотофизические свойства препарата димегин и его доклинические исследования

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Работа выполнена по Гос. заказу ФМБА России.

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

Пономарев Г.В.

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

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

Цель. Разработка метода синтеза амидохлоринов.

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

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

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

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

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

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

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

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

³ФГУП «ГНЦ «НИОПИК», Москва, Россия

Введение. Задача дальнейшего развития и совершенствования фотодинамической терапии (ФДТ) как метода лечения злокачественных новообразований делает актуальным создание новых фотосенсибилизаторов (ФС) с высокой противоопухолевой эффективностью.

заторов (ФС) с высокой противоопухолевой эффективностью.

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

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

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

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

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

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

ФГУП «ГНЦ «НИОПИК», Москва, Россия

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

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

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

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

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

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

Исследование фотодинамического воздействия на ростковые зоны длинных трубчатых костей растущих животных

Шашко А.А., Курченко С.Н.

ГБУЗ ВЦДОиТ «Огонек», Санкт-Петербург, Россия

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

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

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

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

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



ICG флуоресценция в околоинфракрасном диапазоне (NIR):

Новый источник света D-LIGHT P от KARL STORZ



Исследование в белом свете — ICG перфузия



STORZ
KARL STORZ – ENDOSKOPE
THE DIAMOND STANDARD

PDO 9/02/2012/A-RU

ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВО KARL STORZ GmbH & Co. KG
Россия, 115114, Москва, Дербеневская наб. д. 7, стр. 4. Тел.: +7 495 983 02 40. Факс: +7 495 983 02 41. E-mail: info@karlstorz.ru, www.karlstorz.com
ООО KARL STORZ – Endoscopy WOSTOK. E-mail: kste-wostok@karlstorz.ru, www.karlstorz.ru
KARL STORZ GmbH & Co. KG, Mittelstrasse 8, D-78532 Tuttlingen/Germany, Phone: +49 (0)7461 708-0, Fax: +49 (0)7461 708-105, E-Mail: info@karlstorz.de
www.karlstorz.com

Сравнительная оценка накопления препаратов фотодитазин и талапорфин

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

¹ФГБУ «МРНЦ» МЗ РФ, Обнинск, Россия

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

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

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

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

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

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

Каплан М.А., Осипчук Ю.С.

ФГБУ «МРНЦ» МЗ РФ, Обнинск, Россия

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

³Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия

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

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

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

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

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

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

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

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

²ФГУП «ГНЦ «НИОПИК», Москва, Россия

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

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

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

Результаты. Установлено, что эффективность ИЛГ и ФДТ зависела от структуры НЧ, их дозы, а также от параметров импульсного и непрерывного облучения. Наилучшие результаты были получены с наночастицами PcZn: ИЛГ у мышей с опухолевыми моделями C-26, LLC, S-37, РШМ5 и ОЭ приводила к длительному (от 14 до 21 суток после лечения) ингибированию роста опухоли на 70–100% и увеличению продолжительности жизни мышей на 25–50%. У животных с LLC, S-37 и C-26 отмечена излеченность от опухоли в 10–60% случаев. При оценке влияния ИЛГ на метастазы S-37 в регионарные лимфатические узлы наблюдали ингибирование роста метастазов на 23–73%. При ФДТ наблюдали сопоставимое (по степени выраженности) противоопухолевое действие, однако терапевтическая эффективность этой лечебной процедуры была достижима при использовании НЧ ZnPc в существенно меньших дозах (в 2–3 раза). При этом наличие мономерной формы PcZn зарегистрировано только в зоне импульсного облучения, т.е. в опухолевом узле.

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

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

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

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

²ФГУП «ГНЦ «НИОПИК», Москва, Россия

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

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

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

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

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

шении опухолевых клеток человека различного генеза. Чувствительность возростала в ряду: $HT29 < T24 < A549 < HEp2$ (величина ИК50 составляет $2,00 \pm 0,13$; $1,07 \pm 0,12$; $0,48 \pm 0,09$; $0,20 \pm 0,10$ мкМ, соответственно). В системе *in vivo* показано, что нормированная флуоресценция (ФН) холосенса-лио в опухолевых тканях достигает максимального значения через 15–30 мин. после внутривенного введения и сохраняется на достигнутом уровне до 60 мин. Максимальные значения флуоресцентной контрастности относительно кожи ($2,0$ – $4,4$ усл.ед.) регистрируются в интервале от 5 с. до 30 мин., относительно мышцы ($2,8$ – $4,3$ усл.ед.) в интервале от 30 мин. до 24 ч. При использовании эффективных режимов ФДТ (доза ФС – $0,5$ мг/кг, интервал 15 мин., параметры облучения 100 мВт/см², 90 Дж/см²) установлена высокая противоопухолевая активность: значения торможения роста опухоли (ТРО) составляли 51–99%, увеличения продолжительности жизни (УПЖ) – 7–115%, коэффициента излеченности (КИ) – 0–67% в зависимости от опухоли. Исследования фармакокинетики, проведенные методом локальной флуоресцентной спектроскопии у мышей, показали, что холосенс-лио мгновенно поступает во внутренние органы и ткани организма, а затем его ФН снижается с различной скоростью. Флуоресценция холосенса-лио на уровне фона регистрируется в коже в течение 1,5 мес., печени и селезенки – более 3 мес. Основные пути элиминирования – через почки с мочой и печень с желчью. Оценка кожной фототоксичности показала, что на 7-е сутки после введения холосенса-лио у мышей зафиксирована минимальная реакция кожи, что коррелирует с уровнем его ФН. В ходе исследований выявлено также, что ФДТ с препаратом холосенс-лио не приводит к стимуляции процесса метастазирования карциномы LLC (ИТМ составляет $12,8 \pm 3,8\%$, что биологически незначимо).

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

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

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

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

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

ФГУП «ГНЦ «НИОПИК», Москва, Россия

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

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

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

Выводы. Разработаны основы технологии получения лекарственного средства для лечения

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

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

Новые липофильные конъюгаты хлоринов – потенциальные агенты для фотодинамической терапии

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

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

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

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

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

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

Фотодинамическая терапия бактериальных биопленок с использованием холосенса

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

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

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

³ФГУП «ГНЦ «НИОПИК», Москва, Россия

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

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

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

способных бактерий в биопленке снижается более чем в 105 раз.

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

Фотодинамическая терапия и флюоресцентная диагностика: от эксперимента к клинике

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

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

²ФГУП ГНЦ «НИОПИК», Москва, Россия

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Сравнительная оценка фотосенсибилизаторов и нанопотосенсибилизаторов для флюоресцентной диагностики и фотодинамической терапии

Лощенов В.Б.^{1,2}

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

²ЗАО «БИОСПЕК», Москва, Россия

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

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

Основные направления исследований:

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

Результаты прикладных исследований в эксперименте:

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

Перспективы комбинированного применения фотодинамической и сонодинамической терапии в лечении онкологических заболеваний

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

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

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

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

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

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

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анатомическое обоснование
микрохирургической аутоотранс-
плантации паращитовидных желёзРешетов И.В.¹, Голубцов А.К.¹, Севрюков Ф.Е.¹,
Крехно О.Н.², Кирпа Е.А.¹¹ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» МЗ РФ,
Москва, Россия²Онкологический диспансер, Тольятти, Россия

Введение. Доля рака щитовидной железы в структуре онкологической заболеваемости мужского населения стран СНГ достигает 0,5–1%, женского – 1–4,6%. Основным методом лечения рака щитовидной железы является хирургический. Особое место среди осложнений хирургического лечения рака щитовидной железы по тяжести проявления и сложности профилактики занимает послеоперационный гипопаратиреоз, который развивается при удалении или повреждении паращитовидных желёз во время хирургического вмешательства на щитовидной железе. Применяемые в настоящее время методы профилактики и лечения послеоперационного гипопаратиреоза как следствия тиреоидэктомии по поводу рака щитовидной железы недостаточно эффективны.

Цель. Обосновать с точки зрения сосудистой анатомии паращитовидных желёз методику профилактики и лечения паратиреоидной недостаточности у больных раком щитовидной железы, основанную на микрохирургической аутоотрансплантации паращитовидных желёз, дающую надёжные стабильные результаты.

Материалы и методы. Нами применен метод оценки кровоснабжения 14 паращитовидных желёз (4 правых верхних, 5 правых нижних, 2 левых верхних и 3 левых нижних) у 7 пациентов (6 женщин, 1 мужчина), прооперированных по поводу рака щитовидной железы (6 тиреоидэктомий 1 гемитиреоидэктомия справа с истмусэктомией). В день операции за 2,5–3 ч до интубации перорально вводили препарат аласенс в дозе 30 мг/кг. Затем интраоперационно выполнялась флуоресцентная навигация паращитовидных желёз. При обнаружении флуоресцирующих участков проводили срочное цитологическое исследование

с целью подтверждения того, что участок – ткань паращитовидной железы. Далее с помощью оптического увеличения и микрохирургических инструментов изучали кровоснабжение паращитовидных желёз: оценивали основной и возможные дополнительные источники кровоснабжения, их длину и диаметр, тип ветвления. Далее оценивали количество артерий и вен, отходящих от основного питающего сосуда, их длину от ответвления непосредственно до паращитовидной железы, диаметр, отношение друг к другу.

Результаты. В результате применения описанной методики обнаружено, что верхние паращитовидные железы кровоснабжаются сосудами чуть меньшего диаметра, чем нижние. Диаметр верхних артериол – от 0,4 мм до 0,8 мм, диаметр верхних венул – от 0,5 мм до 0,9 мм, в то время как диаметр нижних артериол – от 0,6 мм до 1,0 мм, диаметр нижних венул – от 0,6 мм до 1,1 мм. Нижние питающие артериолы и венулы отличаются параллельным расположением в едином сосудистом пучке, верхние артериолы и венулы чаще огибают паращитовидную железу с двух сторон. В большинстве случаев от щитовидных артерий отходит по одному основному питающему сосуду к паращитовидным железам, и только в одном случае ветвь от нижней правой щитовидной вены сливалась из двух полноценных параллельных друг другу венул. Что касается основных питающих сосудов, то по отношению к верхним паращитовидным железам это были верхние щитовидные сосуды диаметром от 0,9 мм до 1,0 мм (артерии) и от 1,0 мм до 1,1 мм (вены), по отношению к нижним паращитовидным железам это нижние паращитовидные сосуды: вены диаметром от 1,0 мм до 1,2 мм и артерии диаметром от 1,0 мм до 1,1 мм.

Выводы. Исходя из полученных данных, можно предположить, что аутоотрансплантация паращитовидных желёз возможна с использованием сосудистых пучков щитовидных сосудов, а не артериол и венул, непосредственно питающих паращитовидные железы, ибо они обладают большим диаметром (от 1 мм), а это более благоприятный фактор для успешного сосудистого анастомоза. Также возможно предположить, что нижние паращитовидные железы более подходят для аутоотрансплантации на сосудистых ножках из-за особенностей их кровоснабжения – большего диаметра питающих сосудов и их расположения в одном сосудистом пучке.

Фотодинамическая терапия гнойных ран с фотосенсибилизатором фотосенс у онкологических больных

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

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

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

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

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

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

Фотодинамическая терапия в комбинированном лечении больных меланомой кожи

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

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

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

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

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

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

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

Комбинированное лечение холангиокарциномы печени у пациентов с механической желтухой

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

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

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

Цель. Улучшение результатов лечения нерезектабельной холангиокарциномы печени.

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

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

Выводы. Применение комбинированных минимально инвазивных технологий при лечении больных с нерезектабельной холангиокарциномой печени, включающих чрескожные желчеотводящие методики под контролем УЗИ и рентгеноскопии с последующим стентированием, позволяет улучшить результаты лечения.

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

Эффективность лечения дистрофических заболеваний вульвы методом фотодинамической терапии

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

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

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

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

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

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

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

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

Использование современных высокотехнологичных методов подготовки к протоколам ВРТ

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

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

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

³ФГБУЗ «ЦКБ» РАН, Москва, Россия

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Творогов Д.А.¹, Дваладзе Л.Г.²

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Материалы и методы. За период с 1984 по 2014 гг. в МНИОИ им. П.А. Герцена МЗ РФ разработаны и применены в клинике эндобронхиальные методы хирургии и фотодинамической терапии (ФДТ) у 125 больных РЦРЛ (172 опухоли). Ранний рак бронха был единственной злокачественной опухолью у 36 (29%) больных, два и более РЦРЛ были у 89 (71%) больных. Метахронный РЦРЛ был выявлен в 75%, синхронный рак – в 25% случаев. РЦРЛ был рентгенонегативным у 96% больных. У всех пациентов диагностирован плоскоклеточный тип рака. У 42 больных РЦРЛ был в стадии 0 (TisNOM0) и у 89 – в стадии I (T₁N₀M₀). Всем больным было отказано в проведении традиционного хирургического лечения из-за тяжелой сопутствующей патологии. В 1984–1991 гг. для эндоскопического удаления 91 очага РЦРЛ у 73 пациентов была применена электролазерная деструкция. В 1992–2014 гг. для эндобронхиального лечения 52 больных с солитарным и первично-множественным РЦРЛ (81 опухоль) применен метод ФДТ (с препаратами фотогем, фотосенс, радахлорин). В ряде случаев ФДТ сочеталась с аргонплазменной коагуляцией. Плотность мощности лазерного излучения во время сеанса ФДТ в среднем составила 250 мВт/см², плотность энергии 120–200 Дж/см².

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

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

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

Гюлов Х.Я., Важенин А.В.

ГБУЗ «ЧОКОД», Челябинск, Россия

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

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

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

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

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

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

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

Результаты лечения раннего рака желудка методом фотодинамической терапии

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

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

²ФГБУ «ГНЦ лазерной медицины ФМБА Рос-
сии», Москва, Россия

³ООО «АРЕВ ФАРМ», Москва, Россия

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

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

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

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

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

Транспупиллярная фотодинамическая терапия в лечении внутриглазных новообразований

Панова И.Е.^{1,2}, Гюнтнер Е.И.^{1,2}

¹ГБУЗ «ЧОКОД», Челябинск, Россия

²ГБОУ ВПО «ЮУГМУ», Челябинск, Россия

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Фотодинамическая терапия в лечении поверхностного рака мочевого пузыря

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

ГБУЗ «ЧОКОД», Челябинск, Россия

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Мультимодальный неинвазивный мониторинг ФДТ

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

¹ФГБУН «ИПФ» РАН, Н. Новгород, Россия

²Нижегородский областной онкологический диспансер, Н. Новгород, Россия

³Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород, Россия

⁴Нижегородский государственный универ-

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

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

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

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

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

Фотодинамическая терапия новообразований кожи и слизистых оболочек с аппликационным применением фотосенсибилизаторов

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

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

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

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

⁴Клиника «Столица», Москва, Россия

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

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

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

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

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

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

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

Капинус В.Н., Каплан М.А.

ФГБУ «МРНЦ» МЗ РФ, Обнинск, Россия

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Цель. Изучить эффективность интраоперационной визуализации сигнальных лимфатических узлов.

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

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

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

поражения регионарных лимфатических узлов при НМКРЛ.

Неоадьювантная и интраоперационная фотодинамическая терапия при местнораспространенном немелкоклеточном раке легкого

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

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

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

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

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

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

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

Отдаленные результаты фотодинамической терапии недиссеминированной меланомы кожи

Попов П.Б.

Специализированная клиника лазерной и фотодинамической терапии, Краснодар, Россия

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

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

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

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

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

Видеофлюоресцентная навигация при артроскопической фотодинамической терапии артрозов крупных суставов человека

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

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

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

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

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

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

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

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

Фотодинамическая терапия рака кожи с применением фотосенсибилизатора радахлорин

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

ГБУЗ КО «ОКОД», Кемерово, Россия

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

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

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

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

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

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

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

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

²ГКБ №1, Новосибирск, Россия

³ООО «Рада-Фарма», Москва, Россия

⁴Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия

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

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

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

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

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

профилактику рецидивов и отдаленного метастазирования при РМЖ.

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

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

¹ООО Клиника Пасман, Новосибирск, Россия

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

³ООО «Рада-Фарма», Москва, Россия

⁴Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия

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

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

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

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

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

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

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

ФГБУЗ «СОМЦ» ФМБА, Новосибирск, Россия

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Филоненко Е.В.¹, Лощенов В.Б.²

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Флюоресцентная гистероскопия в ранней диагностике патологии эндометрия

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

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

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

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

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

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

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

Фотодинамическая терапия рака вульвы

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

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

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

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

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

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

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

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

Науменко Л.В., Церковский Д. А.

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

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

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

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

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

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

Фотодинамическая терапия в реабилитации онкологических больных с послеоперационными инфекционными осложнениями

Филоненко Е.В., Ерастова Е.И.

ФГБУ «МНИОИ им. П.А.Герцена» МЗ РФ

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

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

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

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

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

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

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

Возможности ФДТ в лечении распространенного первичного и упорно рецидивирующего рака кожи

Странадко Е.Ф.¹, Малова Т.И.²

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

²ООО «Вета-Гранд», Москва, Россия

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

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

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находилась большая группа больных ПКРК и БКРК с УРТ, которые перенесли по 3–5 и более процедур различных видов лечения (близкофокусная рентгенотерапия, криодеструкция, электрокоагуляция, лазерная вапоризация и пр.). У 6 больных было более 10 лечебных вмешательств. Основная масса больных поступила с распространенными рецидивами, соответствующими стадиям T_3 – T_4 международной классификации. Так как возможности традиционных методов лечения у этой категории больных были исчерпаны, мы применяли повторные курсы ФДТ с повышенными дозами фотосенсибилизаторов и плотности энергии светового воздействия и различными вариантами подведения света (фракционное поверхностное облучение, внутритканевое и внутрисполостное подведение света). В процессе динамического наблюдения у больных с рецидивами размерами до 5–10 мм выполняли лазерную вапоризацию. При обширных и множественных рецидивах проводили повторные курсы ФДТ.

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

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

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

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

ФГБУ «НИИКИ» СО РАМН, Новосибирск, Россия

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

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

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

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

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

дит к клинически положительным сдвигам в течении основного заболевания.

Лечение опухолей полости носа и придаточных пазух

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

«НИИ онкологии» СО РАМН, Томск, Россия

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

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

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

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

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

Фотодинамическая терапия рецидивного базальноклеточного рака кожи лица

Петровский В.Ю., Титова В.А.

ФГБУ «РНЦР» МЗ РФ, Москва, Россия

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

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

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

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

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

носохраняющее лечение в полном объеме с хорошими отдаленными результатами лечения.

Фотодинамическая терапия при лечении рецидивов базальноклеточного рака кожи

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

¹ГБОУ ДПО «ИГМАПО», Иркутск, Россия

²ГОУ ВПО «ИГМУ», Иркутск, Россия

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

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

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

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

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

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

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

Странадко Е.Ф.

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

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

Основными этапами внедрения ФДТ являются:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Интраоперационная фотодинамическая терапия при распространенных формах рака яичников

Саевец В.В., Гюлов Х.Я., Чернова Л.Ф.

ГБУЗ «ЧОКОД», Челябинск, Россия

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

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

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

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

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

Эффективность фотодинамической терапии в лечение стенозирующих злокачественных новообразований легкого и пищевода

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

ГБУЗ «ЧОКОД», Челябинск, Россия

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

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

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

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

Фотодинамическая терапия в лечении дисплазии шейки матки

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

ГБУЗ «ЧОКОД», Челябинск, Россия

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

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

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

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

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

Применение фотодинамической терапии для омоложения и профилактики рака кожи

Пурцхванидзе В.А. Орлова П.Г.

Медицинский центр высоких технологий «ЛазерВита», Москва, Россия

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

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

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

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

Фотодинамическая терапия ВПЧ-ассоциированного интраэпителиального рака шейки матки

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

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

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

ходов к фотодинамической терапии (ФДТ) с отечественными фотосенсибилизаторами.

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

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

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

Фотодинамическая терапия раннего рака пищевода и желудка

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

¹МГОб № 62, Москва,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ТРЕБОВАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ СТАТЕЙ

Настоящие правила разработаны в соответствии с «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», которые разработаны Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors).

Каждая статья должна сопровождаться официальным направлением учреждения, в котором выполнена работа.

Представленные в работе данные должны быть оригинальными. Не допускается направление в редакцию работ, которые уже напечатаны в других изданиях или посланы для публикации в другие редакции.

Рукопись представляется в редакцию в распечатанном виде в 2-х экземплярах (статья должна быть напечатана на одной стороне листа и подписана всеми авторами) и в электронном виде на носителе типа CD-R (RW), DVD-R (RW), USB-flash или по e-mail (в последнем случае к материалам, подаваемым в редакцию, должна быть приложена распечатка отправленного письма). Представляемая в редакцию распечатка статьи, включая иллюстративный материал, должна быть полностью идентичной электронному варианту. Носители автору не возвращаются.

Текст статьи набирается в текстовом редакторе (тип файла формата MS Word 97/2003/XP/2007) с расширением «.doc» кеглем 12 пунктов через 1,5 интервала, желательным шрифтом Times New Roman Cyr, перенос слов не делается. Размеры полей: верхнее и нижнее – 20 мм, левое – 30 мм, правое – 20 мм. Рекомендуемый объем статьи, включая таблицы и литературу – в пределах 12 страниц формата А4. Все страницы должны быть пронумерованы (нумерация страниц начинается с титульной).

Оригинальные статьи согласно общепринятым международным правилам должны содержать следующие разделы: титульная страница, вступление, материалы и методы, результаты исследования, обсуждение, литература.

Титульная страница должна содержать: название статьи; фамилию и инициалы каждого автора с указанием должности, ученой степени и звания, названия организации, а также отделения, кафедры или лаборатории, города и страны; контактную информацию для общения читателей с автором для публикации в свободном доступе (почтовый адрес, телефон, e-mail); аннотацию объемом до 150 слов; ключевые слова на русском языке. На английском языке необходимо продублировать: фамилию и инициалы автора(ов), название статьи, аннотацию, ключевые слова.

Дополнительно следует указать фамилию, имя и отчество автора, ответственного за контакты с редакцией, его телефон и адрес электронной почты.

В тексте следует использовать только общепринятые сокращения (аббревиатуры). Не следует применять сокращения в названии статьи. Полный термин, вместо которого вводится сокращение, следует расшифровывать при первом упоминании его в тексте (не требуют расшифровки стандартные единицы измерения и символы).

При представлении результатов статистического анализа данных обязательным является указание использованного программного пакета и его версии, названий использованных статистических методов, приведение описательной статистики и точных уровней значимости при проверке статистических гипотез. Для основных результатов исследования рекомендуется рассчитывать доверительные интервалы.

Единицы измерения физических величин, гематологические, биохимические и другие показатели величин, применяемые в медицине, должны представляться в единицах метрической системы (Международной системы единиц – СИ). При названии различных соединений необходимо использовать терминологию ИЮПАК.

Таблицы, рисунки и текст должны дополнять друг друга, а не дублировать.

Иллюстративный материал (фотографии, рисунки, чертежи, диаграммы) представляются в 2-х экземплярах, каждый – на отдельном листе. Приемлемыми для верстки журнала являются форматы – TIFF,

EPS, CDR или JPEG с коэффициентом сжатия не менее 8 с разрешением 300 dpi при размере не менее 6 x 9 см. Если рисунки подготовлены в CorelDraw, шрифты необходимо перевести в кривые. Единой считается версия CorelDraw 9.0 со шрифтами в кривых. Фотографии должны быть контрастными, рисунки – четкими. На микрофотографиях необходимо указать метод окраски, увеличение. На оборотной стороне каждого рисунка ставится его номер, фамилия первого автора статьи и название статьи. Подписи к рисункам приводятся на отдельном листе (также 2 экземпляра) с указанием названия статьи и фамилии автора.

Таблицы нумеруются в соответствии с порядком их цитирования в тексте. Каждая таблица должна иметь краткое название и иметь ссылки в тексте. Заголовки граф должны точно соответствовать их содержанию. Использованные в таблице сокращения подлежат расшифровке в конце таблицы.

Библиография должна быть приведена в конце статьи и оформлена в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5-2008, в самом же тексте следует указывать только номер ссылки в квадратных скобках цифрами. Ссылки нумеруются в порядке цитирования. В список литературы не включают неопубликованные работы. Не допускаются ссылки на диссертации, тезисы, сборники конференций и авторефераты диссертаций.

За точность библиографии несет ответственность автор. Не рекомендуется указывать более 30 источников.

Пример оформления списка литературы:

1. Миронов А.Ф. Фотодинамическая терапия – новый эффективный метод диагностики и лечения злокачественных опухолей // Сороковский образовательный журнал. – 1996. – № 8. – С. 32–40.
2. Кармакова Т.А., Филоненко Е.В., Феофанов А.В. и соавт. Динамика накопления и распределение АЛК-индуцированного протопорфирина IX в ткани базальноклеточного рака // Российский биотерапевтический журнал. – 2006. – Т. 5, № 1. – С. 26.
3. Фут К. Свободные радикалы в биологии // пер. с англ. – М.: Мир, 1979. – Т. 2. – С. 96–150.
4. Castano A.P. et al. Mechanisms in photodynamic therapy: part one – photosensitizers, photochemistry and cellular localization // Photodiag. Photodynam. Ther. – 2004. – Vol. 1. – P. 279–293.
5. Redmond R.W. and Kocheva I.E. Symposium-in-print: singlet oxygen invited review spatially resolved cellular responses to singlet oxygen // Photochemistry and photobiology. – 2006. – 82. – P. 1178–1186.

Все статьи, поступающие в редакцию, проходят многоступенчатое рецензирование, замечания рецензентов направляются автору без указания имен рецензентов. После получения рецензий и ответов автора редколлегия принимает решение о публикации (или отклонении) статьи.

Редакция оставляет за собой право отклонить статью с направлением автору мотивированного отказа в письменной форме. Отклоненные рукописи авторам не возвращаются. Очередность публикации статей устанавливается в соответствии с редакционным планом издания журнала.

Редакция журнала оставляет за собой право сокращать и редактировать материалы статьи. Небольшие исправления стилистического, номенклатурного или формального характера вносятся в статью без согласования с автором. Если статья перерабатывалась автором в процессе подготовки к публикации, датой поступления считается день поступления окончательного текста.

Публикация статей в журнале бесплатная.

Обращаем внимание авторов: аннотации и ключевые слова публикуются в переводе на английский язык и распространяются в российских и международных информационных базах.

Статьи следует направлять по адресу:

pdt-journal@mail.ru

Примечание. Представление статьи для публикации в журнале подразумевает согласие автора(ов) с опубликованными правилами.



ФОТОЛОН®

ОРИГИНАЛЬНОЕ
ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО,
РАЗРАБОТАННОЕ
БЕЛОРУССКИМИ УЧЕНЫМИ

ФОТОЛОН® предназначен для
фотодинамической терапии
злокачественных опухолей и их
диагностики спектрофлуоресцентным
методом.

Активное вещество – тринатриевая соль хлорина E₆ – избирательно накапливается в патологической ткани злокачественных опухолей и при локальном воздействии света с длиной волны 660–670 нм обеспечивает фотосенсибилизирующий эффект, приводящий к повреждению опухолевой ткани.

ПОКАЗАНИЯ

В онкологии:

Фотодинамическая терапия злокачественных новообразований:

- ☐ рак кожи (плоскоклеточный и базальноклеточный);
- ☐ меланома, внутрикожные и подкожные метастазы меланомы;
- ☐ рак молочной железы и его внутрикожные метастазы;
- ☐ рак слизистых оболочек, в том числе полых органов (пищевода, прямой кишки, вульвы, шейки матки, в том числе цервикальные неоплазии I–III ст.)

Диагностика злокачественных новообразований спектрофлуоресцентным методом.

В офтальмологии:

Фотодинамическая терапия у пациентов с центральной инволюционной хориоретинальной дистрофией с классической хориоидальной инволюционной неоваскуляризацией, с субфовеальной хориоидальной неоваскуляризацией при миопии.



ЗАО «Компания «Интермедсервис»
Основана в 1991 году
www.intermedservice.ru



Система менеджмента качества ЗАО «Компания «Интермедсервис»
сертифицирована на основании требований стандартов
ГОСТ ISO 9001–2011 (ISO 9001:2008)



Коммерческая
служба

г. Москва, ул. Малая Калужская, д.15, стр. 16
тел./факс: +7 (495) 544 40 44, +7 (495) 544 40 41

Филиалы

Красноярск
Иркутск
Хабаровск
Владивосток
Новосибирск
Москва
Нижний Новгород

+7 (391) 247 86 25
+7 (3952) 50 38 78
+7 (4212) 42 08 96
+7 (423) 245 68 55
+7 (383) 227 64 60
+7 (495) 544 40 44
+7 (831) 243 00 43

Санкт-Петербург
Петрозаводск
Челябинск
Екатеринбург
Липецк
Ростов-на-Дону
Краснодар

+7 (812) 644 41 39
+7 (8142) 72 21 06
+7 (351) 247 96 24
+7 (343) 272 41 49
+7 (4742) 51 56 34
+7 (863) 292 35 62
+7 (861) 279 74 03

Представительство
Беларусь/Минск

+375 (17) 268 47 80



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* злокачественных опухолей** различных локализаций и патологий неонкологического характера в следующих областях медицины:

- гинекология
- урология
- травматология
- офтальмология
- дерматология
- стоматология

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 «БЕТА-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