

А. Ф. Цыб, М. А. Каплан,
Ю. С. Романко, В. В. Попучиев

**КЛИНИЧЕСКИЕ
АСПЕКТЫ
ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ
ТЕРАПИИ**

А. Ф. Цыб, М. А. Каплан,
Ю. С. Романко, В. В. Попучиев

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Издательство научной литературы Н.Ф. Бочкаревой
Калуга
2009

УДК 616–073: 535.371+615.849.19

ББК 53.6 Р 51

К49

Цыб А.Ф. и др.

К49 **Клинические аспекты фотодинамической терапии.** — Калуга: Издательство научной литературы Н.Ф. Бочкаревой, 2009. — 204 с., 265 ил.

ISBN 978-5-89552-367-4

В коллективной монографии обобщены данные литературы и собственные наблюдения авторов по клиническому применению фотодинамической терапии. Впервые систематизированы результаты многолетнего применения фотодинамической терапии в клинике с использованием различных отечественных фотосенсибилизаторов и технических средств. Подробно описаны оригинальные методики применения фотодинамической терапии онкологических заболеваний. Работа содержит конкретные клинические примеры, практические рекомендации, многочисленные таблицы и фотографии, которые иллюстрируют различные аспекты применения фотодинамической терапии.

Книга может быть использована дерматологами, онкологами, пульмонологами, гинекологами, офтальмологами и врачами других специальностей, интересующимися фотодинамической терапией, а также слушателями курсов повышения квалификации.

УДК 616–073: 535.371+615.849.19

ББК 53.6 Р 51

ISBN 978-5-89552-367-4

© Коллектив авторов, 2009

© Издательство Н.Ф. Бочкаревой, 2009

ГУ Медицинский радиологический научный Центр РАМН

22 августа 1958 года было принято специальное правительственное постановление об организации и строительстве Института медицинской радиологии Академии медицинских наук СССР (ИМР АМН СССР) в городе Обнинске. Первым директором института был назначен академик АМН СССР, профессор *Георгий Артемьевич ЗЕДГЕНИДЗЕ* — человек разносторонне одаренный, сочетавший в себе глубину исследователя и широту эрудита, искусство врача и талант педагога, организаторские способности и высокие нравственные качества.

С декабря 1978 года по настоящее время институт возглавляет *Анатолий Федорович ЦЫБ* — известный ученый, крупный специалист, в области радиационной медицины, онкологии, радиологии, лауреат Государственной премии и премии Правительства РФ, заслуженный деятель науки РФ, награжден орденами «Знак Почета», Мужества и «За заслуги перед Отечеством» III степени.

Клиника Центра рассчитана на 400 коек. Каждое из клинических подразделений является научно-методическим центром по профилю своей деятельности и разработке оригинальных технологий.

Отдел лазерной и фотодинамической терапии организован 20 августа 1998 года. Возглавляет отдел д.м.н., профессор *Михаил Александрович КАПЛАН*. Под его руководством в отделе разрабатывается новое направление лазерной медицины — фотодинамическая терапия и флюоресцентная диагностика. При его непосредственном участии создан ряд лазерных аппаратов, и фотосенсибилизаторы для фотодинамической терапии и флюоресцентной диагностики. Отдел включает экспериментальную лабораторию и клинический отделение на 26 коек. В настоящее время в отделе работает 4 доктора и 12 кандидатов медицинских наук, а также 4 врача. Отдел оснащен современной медицинской аппаратурой. Профессор М.А. Каплан является автором более 350 научных работ, 77 из которых опубликованы в центральных профильных отечественных и зарубежных журналах, в том числе соавтором 3 монографий по лазерной терапии. Является автором 46 патентов по лазерной и фотодинамической терапии. Профессор М.А. Каплан является научным руководителем 22 диссертационных работ, в том числе научным консультантом 4 докторских диссертации. Результаты научно-практической деятельности М.А. Каплана были отмечены в 2001 году правительством Российской Федерации, он был награжден медалью ордена «За заслуги перед отечеством» II степени. М.А. Каплан является академиком Лазерной академии наук РФ и ее вице-президентом научным редактором журнала «Физическая медицина».

Авторский коллектив	7
Список сокращений	11
Предисловие	12

Глава 1.

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ: ЭВОЛЮЦИЯ ВЗГЛЯДОВ

1.1. Краткая история развития фотодинамической терапии	13
1.2. Структурно-метаболические механизмы фотодинамической терапии	14
1.3. Клиническое применение фотодинамической терапии	19

Глава 2.

**ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРЫ ДЛЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ
И ДИАГНОСТИКИ**

2.1. Особенности фотосенсибилизаторов	26
2.2. Характеристика отечественных фотосенсибилизаторов	27

Глава 3.

**ПРИБОРНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ
И ФЛЮОРЕСЦЕНТНОЙ ДИАГНОСТИКИ**

3.1. Характеристика источников лазерного излучения	35
3.2. Флюоресцентная спектроскопия опухолей кожи	41
3.3. Поля облучения	44

Глава 4.

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В ДЕРМАТОЛОГИИ

4.1. Клиническая характеристика и методики фотодинамической терапии больных базально-клеточным раком кожи	46
4.1.1. Результаты фотодинамической терапии больных базально- клеточным раком кожи с использованием фотосенсибилизаторов «Фотогем», «Фотосенс», «Фотолон», «Фотодитазин»	50
4.1.2. Сравнительные результаты фотодинамической терапии больных базально-клеточным раком кожи с использованием различных фотосенсибилизаторов	66
4.1.3. Побочные реакции и осложнения после фотодинамической терапии	69

4.2. Фотодинамическая терапия рака кожи при локальном применении фотосенсибилизатора	70
4.2.1. Результаты фотодинамической терапии больных базально-клеточным раком кожи с внутритканевым введением фотосенсибилизатора	71
4.2.2. Результаты фотодинамической терапии с аппликационным введением фотосенсибилизатора	76
4.2.3. Результаты лечения больных базально-клеточным раком кожи с аппликационным введением фотосенсибилизатора после лазерной деструкции образования	80
4.2.4. Сравнительный анализ результатов лечения больных различными клиническими формами базально-клеточного рака кожи	82
4.3. Фотодинамическая терапия кожных метастазов при диссеминированной меланоме кожи	87
4.3.1. Клиническая характеристика больных	88
4.3.2. Разработка методик фотодинамической терапии	90
4.3.3. Результаты клинического применения контактных методик фотодинамической терапии	96
4.4. Фотодинамическая терапия псориаза	104
4.4.1. Современное состояние проблемы	104
4.4.2. Клиническая характеристика больных и методики лечения	105
4.4.3. Результаты фотодинамической терапии больных псориазом	106

Глава 5.

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В ОНКОПУЛЬМОНОЛОГИИ

5.1. Теоретические предпосылки и современное состояние проблемы	113
5.2. Фотодинамическая терапия злокачественных эндобронхиальных опухолей	121

Глава 6.

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ РАКА ВУЛЬВЫ

6.1. Теоретические предпосылки	127
6.2. Результаты фотодинамической терапии рака вульвы	134

Глава 7.

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В ОФТАЛЬМОЛОГИИ

7.1. Теоретические предпосылки	139
7.2. Механизм действия фотодинамической терапии, локализация фотосенсибилизаторов, параметры лечения	140
7.3. Фотосенсибилизаторы для фотодинамической терапии в офтальмологии	143

7.4. Аппаратура для проведения фотодинамической терапии в офтальмологии. . .	144
7.5. Фотодинамическая терапия сосудистых (неоваскулярных) заболеваний органа зрения.	147
7.5.1. Фотодинамическая терапия неоваскуляризации роговицы глаза. . . .	147
7.5.2. Фотодинамическая терапия неоваскуляризации радужной оболочки глаза.	151
7.5.3. Фотодинамическая терапия неоваскуляризации сосудистой оболочки глаза (хориоидеи)	154
7.6. Фотодинамическая терапия внутриглазных опухолей.	165
7.6.1. Меланома радужки и цилиарного тела.	165
7.6.2. Меланома хориоидеи	167
7.6.3. Ретинобластома	177
7.7. Перспективные направления использования фотодинамической терапии в офтальмологии	178
Заключение	187
Иллюстрации результатов фотодинамической терапии	188

1. **Белый Ю.А.**, д.м.н., заслуженный врач РФ, заслуженный деятель науки и техники Калужской области, зам. директора по научной работе Калужского филиала ФГУ МНТК «Микрохирургия глаза».
2. **Боргуль О.В.**, к.м.н. научный сотрудник отдела лазерной и фотодинамической терапии ГУ МРНЦ РАМН.
3. **Бурмистрова Н.В.**, к.б.н., научный сотрудник отдела лазерной и фотодинамической терапии ГУ МРНЦ РАМН.
4. **Володин П.Л.**, к.м.н., зав. отделением лазерной хирургии (донной патологии) Калужского филиала ФГУ МНТК «Микрохирургия глаза».
5. **Евстигнеев А.Р.**, д.т.н., профессор, заслуженный деятель науки и техники РФ, директор Калужского медико-технического лазерного центра.
6. **Капинус В.Н.**, к.м.н., врач отдела лазерной и фотодинамической терапии ГУ МРНЦ РАМН.
7. **Каплан М.А.**, д.м.н., профессор, зав. отделом лазерной и фотодинамической терапии ГУ МРНЦ РАМН.
8. **Крикунова Л.И.**, д.м.н., профессор, зав. отделом гинекологии ГУ МРНЦ РАМН.
9. **Медведев В.Н.**, к.м.н., зав. отделением лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области ГУ МРНЦ РАМН.
10. **Петерс В.В.**, врач отделения эндоскопии ГУ МРНЦ РАМН.
11. **Попучиев В.В.**, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела лазерной и фотодинамической терапии ГУ МРНЦ РАМН.
12. **Рагулин Ю.А.**, к.м.н., научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области ГУ МРНЦ РАМН.
13. **Романко Ю.С.**, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела лазерной и фотодинамической терапии ГУ МРНЦ РАМН.
14. **Спиченкова И.С.**, к.м.н., научный сотрудник отдела лазерной и фотодинамической терапии ГУ МРНЦ РАМН.
15. **Терещенко А.В.**, к.м.н., заслуженный врач РФ, директор Калужского филиала ФГУ МНТК «Микрохирургия глаза».
16. **Цыб А.Ф.**, д.м.н., профессор, академик РАМН, директор ГУ МРНЦ РАМН.
17. **Шубина А.М.**, к.м.н., научный сотрудник отдела лазерной и фотодинамической терапии ГУ МРНЦ РАМН.
18. **Ярославцева-Исаева Е.В.**, к.м.н., научный сотрудник отдела лазерной и фотодинамической терапии ГУ МРНЦ РАМН.

«ФОТОЛОН®»

лиофилизат для инфузий 100 мг во флаконах

зарегистрирован и разрешен к применению в РФ с 2004 года

(Регистрационное удостоверение П №015948/01 от 17.09.2004)

Препарат ФОТОЛОН® обладает следующими характеристиками:

- Быстрое и избирательное накопление препарата в опухолевой ткани в течении двух часов, время полного выведения из организма – 24–36 часов;
- Высокий коэффициент накопления в опухоли;
- Низкая фототоксичность;
- Полоса поглощения в красной длинноволновой области спектра – 663–670 нм;
- Высокий квантовый выход генерации синглетного кислорода;
- Отсутствие гепато- и нефротоксичности;
- Отсутствие аллергических реакций;
- Стабильность препарата в течение всего срока годности (2 года);
- Большая разрешенная область применения.

Клинические испытания препарата ФОТОЛОН® были успешно проведены в Медицинском радиологическом научном центре РАМН под руководством заведующего отделом лазерной и фотодинамической терапии, профессора, д. м. н. М.А. Каплана и ГНЦ Лазерной медицины Росздравнадзора РФ под руководством директора центра, профессора, д. м. н. А.В. Гейница.

**С момента разрешения к применению в клиниках
Российской Федерации пролечено более 2000 человек.**

Достоверные результаты наблюдений за 3–5 лет.

Способы введения:

- внутривенно капельно из расчета 1,5–2,5 мг/кг;
- непосредственно в опухоль из расчета 1–1,5 мг/кг;
- аппликационно.

По вопросам предоставления дополнительной информации и приобретения
обращаться по телефонам в Москве: (095) 726-26-98

E-mail: fotolon2007@yandex.ru

www.molnlycke.com



MÖLNLYCKE
HEALTH CARE

Область хирургии

Уход за ранами



**EXTEN[®]
MEDICAL**

Группа
«Технопроект»

www.extenmedical.ru

Официальный дистрибьютор
"Мёлнликс Хелс Кэа" в России:
"ЭкстенМедикал" -
группа компании "Технопроект"

Санкт-Петербург:
(812) 318-50-70
(812) 318-50-80

Москва:
(495) 645-24-26
(495) 645-24-12





**EXTEN
MEDICAL**

Группа
«Технопроект»

**ВСЕ ДЛЯ
ЭНДОВАСКУЛЯРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ,
КАРДИОХИРУРГИИ**

и много больше



**Ангиопластика
и
стентирование**



Нейрорадиология



Кардиохирургия



Эмболизация

**Магнито-
кардиография**



**Рентгенозащитная
одежда**



Операционное белье

Перевязочные средства

С. Петербург: (812) 272-97-87
Москва: (495) 645-24-26
Самара: (906) 344-01-73
Н. Новгород: (905) 661-13-45
Новосибирск: (383) 218-83-52
Оренбург: (912) 844-56-75

www.extenmedical.ru

ООО «Технопроект» – официальный дистрибутор в России компаний
Abbott Vascular, ELLA CS, BALT Extrusion, Micrus Endovascular, Biosphere Medical,
CardioMag Imaging, Molnlycke Health Care, MDT.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АИ	– апоптотический индекс
АЛТ	– аланинаминотрансфераза
АСТ	– аспартатаминотрансфераза
БКРК	– базально-клеточный рак кожи
БЭ	– отсутствие эффекта
ВГД	– внутриглазное давление
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
КРО	– коэффициент роста/регрессии опухоли
КТ	– компьютерная томография
МИ	– митотический индекс
МК	– меланома кожи
МХ	– меланома хориоидеи
ОЕ	– относительные единицы
ОКТ	– оптическая когерентная томография
ПКРК	– плоскоклеточный рак кожи
ПР	– полная регрессия
СОД	– суммарная очаговая доза
ТИАБ	– тонкоигольная аспирационная биопсия
УЗИ	– ультразвуковое исследование
УФ	– ультрафиолетовый
ФАГ	– флюоресцентная ангиография
ФД	– флюоресцентная диагностика
ФДТ	– фотодинамическая терапия
ФК	– функциональный класс
ФС	– фотосенсибилизатор
ХНВ	– хориоидальная неоваскуляризация
ХНВМ	– хориоидальная неоваскулярная мембрана
ЦДК	– цветное доплеровское картирование
ЧР	– частичная регрессия
ЩФ	– щелочная фосфатаза
ЭДК	– энергетическое доплеровское картирование
ЭКГ	– электрокардиография
ЭРГ	– электроретинография
ЯО	– ядрышковый организатор
ALA	– аминоклевудиновая кислота
<i>E</i>	– плотность энергии лазерного излучения
<i>P</i>	– мощность
<i>P_s</i>	– плотность мощности

ПРЕДИСЛОВИЕ

Фотодинамическая терапия является результатом комбинированного действия трех нетоксичных компонентов — фотосенсибилизатора, света и кислорода. Противоопухолевые эффекты данного вида лечения обусловлены комбинацией прямого фотоповреждения клеток, разрушения сосудистой сети опухоли и активации иммунного ответа.

В отличие от традиционных методов лечения фотодинамическая терапия характеризуется малой инвазивностью, высокой избирательностью поражения, низкой токсичностью вводимых препаратов и отсутствием риска тяжелых местных и системных осложнений лечения. Несмотря на многочисленные публикации, посвященные различным клиническим аспектам применения фотодинамической терапии, данный метод лечения остается недостаточно изученным. В книге представлены результаты многолетних клинических наблюдений, выполненные сотрудниками отдела лазерной и фотодинамической терапии ГУ МРНИЦ РАМН города Обнинска.

Каждой главе предшествует краткое описание состояния вопроса по данной теме или теоретическое обоснование причин, побудивших к проведению фотодинамической терапии. Первая глава знакомит с этапами развития метода, механизмами действия и современными клиническими направлениями применения фотодинамической терапии. Вторая и третья главы дают представление о фотосенсибилизаторах и оборудовании, необходимом для проведения флюоресцентной диагностики и фотодинамической терапии. В последующих главах представлены подробные описания методик и результатов лечения онкологических и неонкологических заболеваний кожи, рака легкого, рака вульвы, а также результаты использования ФДТ в офтальмологии. Раздел, посвященный фотодинамической терапии в офтальмологии, подготовлен специалистами Калужского филиала ФГУ МНТК «Микрохирургия глаза».

Книга будет полезна специалистам различного профиля: онкологам, дерматологам, гинекологам, хирургам, окулистам и врачам других специальностей.

А. Ф. Цыб,
*директор ГУ МРНИЦ РАМН,
академик РАМН, профессор*

1.1. Краткая история развития фотодинамической терапии

История развития современных представлений о ФДТ включает ряд принципиальных открытий, которые стали своеобразными ориентирами для дальнейших научных поисков. В многочисленных обстоятельных обзорах содержатся подробные описания исторических событий, происходивших в данной области [8; 10; 26; 34]. Поэтому остановимся лишь на работах, которые, на наш взгляд, в настоящее время можно считать определяющими.

Начальный период становления современных представлений неразрывно связан с именем датского физиотерапевта Нильса Рюберга Финсена. Статьи об использовании красного света для лечения последствий оспы, опубликованные им в 1893–1894 годах, принесли автору международную известность. Важным событием стало основание в Копенгагене в 1896 году института светолечения, директором которого стал Финсен. В этот же период студент Мюнхенского университета О. Raab описал способность видимого света повреждать живую ткань в присутствии фотосенсибилизатора. В результате опытов с парameциями (семейство простейших), которые, находясь в растворе красителя акридинового кислого, погибали после экспозиции солнечным светом. Результаты этих наблюдений позволили высказать предположение о том, что некоторые флюоресцирующие субстраты способны трансформировать световую активность в химическую энергию. Значительной вехой в развитии фотодинамической терапии стало присуждение Финсену в 1903 году Нобелевской премии за заслуги в деле лечения болезней — особенно туберкулезной волчанки — с помощью концентрированного светового излучения. В этом же году впервые была проведена фотодинамическая терапия рака кожи с использованием эозина в качестве фотосенсибилизатора. Вскоре появились и первые сообщения о фототерапии рака [53; 89].

В эти же годы был введен термин — «фотодинамический эффект» [90], означающий фундаментальный фотобиологический процесс, включенный в фотодинамическую терапию. Вскоре было установлено, что хлорофилл вызывает гемолиз эритроцитов в присутствии света, и доказана необходимость кислорода для развития фотогемолита [47; 48]. С именем Хаусмана связаны первые работы с использованием в качестве фотосенсибилизатора гематопрорфина [49]. Несколько позже Н. Fischer и его коллеги исследовали на мышах фотодинамическое влияние порфиринов, имеющих разную структуру, и провели их сравнительную оценку [38; 39].

Диагностическое значение флюоресценции в ультрафиолетовом свете эндогенных порфиринов было показано в 1924 году и свидетельствовало об их накоплении в ткани экспериментальных опухолей [77]. Вместе с тем первые хорошо аргументированные данные о «фотонекрозе» опухолей были получены лишь в 1942 году. Животным с опухолью вводили гематопорфирин, одновременно облучая их кварцевой лампой, а наличие порфиринов контролировалось спектроскопически. Наряду с известными в тот период симптомами, такими как световая эритема и отек, у экспериментальных животных развивались некроз и отторжение опухолевых тканей [20]. После этого началось интенсивное исследование и расширение представлений о первом поколении фотосенсибилизаторов, представленном производными гематопорфирина, благодаря чему появились новые возможности лечения, а также сведения о механизмах действия. На данном этапе была продемонстрирована способность быстро пролиферирующих тканей поглощать гематопорфирин и его цинкпорфириновые комплексы и высказано предположение о возможности проведения фототерапии рака с использованием порфиринов [37]. Важным событием, предопределившим развитие ФДТ на долгие годы, явилась также разработка нового фотосенсибилизатора — производного гематопорфирина с улучшенными свойствами, получившего название «HrD» [81]. Было установлено, что при введении этого вещества оно накапливалось в различных опухолях, которые при этом флюоресцировали в красном диапазоне при облучении ультрафиолетом, что в последующем позволило предложить использовать «HrD» с диагностической целью [64]. Позднее эти наблюдения привели к созданию флюоресцентной эндоскопии, а индуцированная флюоресценция после облучения лазером и в настоящее время остается ценной методикой визуализации новообразований при использовании порфиринов в качестве флюоресцирующих агентов [24; 93]. Переломной стала экспериментальная работа, открывшая возможность использования гематопорфирина с терапевтической целью при условии смены облучающего света с ультрафиолета на видимый свет [33]. В этой работе также был впервые использован термин «фотодинамическая терапия».

В целом, *период 40–80-х годов XX века* можно назвать временем формирования аргументированных представлений о механизмах действия и возможностях использования ФДТ в лечебных и диагностических целях. Основными сенсибилизаторами в данный период были производные гематопорфирина, не утратившие своего значения и сейчас.

Современные успехи данного вида лечения во многом обязаны фундаментальным открытиям в биологии и медицине.

1.2. Структурно-метаболические механизмы фотодинамической терапии

В настоящее время фотохимические реакции, при которых используется кислород, названные процессами фотосенсибилизации, разделяют на два типа, в зависимости от первичного вовлечения радикальных посредников.

Фотохимическая реакция *первого типа* включает прямое взаимодействие возбужденного светом сенсibilизатора с субстратом и образование переходных радикалов, которые затем вступают в реакцию с кислородом. Поглощая кванты света, молекула фотосенсibilизатора переходит из основного состояния в возбужденное. В последующем либо может происходить обратный переход в основное состояние с излучением кванта света (флюоресценцией), либо триплетная форма фотосенсibilизатора начинает взаимодействовать с биологическими молекулами и, отнимая у них электроны или атомы водорода, инициирует образование свободных радикалов, вызывающих окисление. Этот тип реакции, по существу, представляет собой фотоницированную аутооксидацию [26; 34].

В фотохимической реакции *второго типа* происходит перенос энергии из возбужденного триплетного состояния фотосенсibilизатора на молекулярный кислород с образованием синглетной формы кислорода. В настоящее время реакции синглетного кислорода достаточно хорошо изучены [5; 40]. Несмотря на то что в биологических системах $^1\text{O}_2$ имеет короткий период жизни ($< 0,04$ мкс) и, соответственно, небольшой радиус действия ($< 0,02$ мкм), он быстро и очень активно реагирует с многочисленными биомолекулами (например, с ненасыщенными липидами, холестерином, β -аминокислотными боковыми цепочками и др.), которые входят в состав клеточных мембран [70]. Следовательно, не случайно биологические мембраны расцениваются как основные мишени, повреждение которых при ФДТ ведет к гибели клеток [26].

Как уже отмечалось, в качестве фотосенсibilизаторов длительное время использовали гематопорфирин и его производные, представляющие смесь веществ с порфириновой структурой. Эти препараты наряду с определенными преимуществами имели целый ряд существенных недостатков и/или неудобств [57]. К преимуществам обычно относят простоту получения ФС из доступных веществ, а также сравнительную безопасность и эффективность в качестве фотосенсibilизаторов для ФДТ, доказанную большим опытом их клинического использования. Вместе с тем препараты, основанные на гематопорфирине, представляют сложную смесь, состав которой трудно воспроизводить; они недостаточно селективно накапливаются в опухолевой ткани, а кожная фотосенсibilизация может сохраняться на протяжении нескольких недель. Кроме того, даже такие признанные коммерческие сенсibilизаторы, как «Фотофрин», «Фотосан», «Фотогем» и «HrD» малоэффективно преобразуют энергию света в цитотоксические продукты и имеют полосу поглощения в красном спектре длины волны (приблизительно 630 нм), недостаточно глубоко проникающей в ткани (максимум на 1 см). Последнее обстоятельство требует использования высоких доз препарата и световой энергии.

Накопление препарата в определенных тканевых структурах и его фармакокинетика имеют особое значение в реализации механизма фотосенсibilизации при ФДТ [79]. Туморотропность и индекс контрастности «опухоль – здоровая ткань» фотосенсibilизаторов определяется избирательностью их накопления, более длительной задержкой в тканевых структурах новообразования и более быстрым выведением из окружающей нормальной ткани. Причина избирательности накопления сенсibilизирующих веществ в опухолях окончательно не вы-

яснена. Предполагается, что некоторые физиологические особенности опухолевой ткани могут способствовать такой избирательности [34].

Известно, что неполноценность опухолевого ангиогенеза с формированием сети структурно и функционально aberrантных сосудов создает предпосылки уникальной физиологии базально-клеточного рака кожи, включающей низкий уровень содержания кислорода, низкий внеклеточный pH, высокое содержание лактата и низкий уровень глюкозы. Аномальный характер строения стромы с обширными интерстициальными пространствами, не плотная стенка сосудистой сети, большое количество синтезируемого коллагена [74] и липидов, имеющих высокое сродство с липофильными препаратами [41], создают предпосылки для накопления фотосенсибилизаторов.

Кроме того, повышенное содержание в опухолевой ткани липопротеинов низкой плотности, с которыми взаимодействуют фотосенсибилизаторы, также благоприятствует их накоплению в опухолевых клетках [17; 18; 19].

Есть данные, что многие типы опухолевых клеток экспрессируют большое количество мембранных рецепторов, которые связывают этот тип липопротеинов. В свою очередь, комплексы, образованные липопротеинами и фотосенсибилизаторами, накапливаются на цитоплазматических мембранах клеток и, проникая в цитоплазму путем эндоцитоза, могут локализоваться на мембранах митохондрий, лизосом, пластинчатого комплекса Гольджи, гранулярной эндоплазматической сети и ядра [68; 85]. Такое накопление имеет очевидное вовлечение в механизмы, с помощью которых ФДТ индуцирует повреждение опухолей. Например, сенсибилизаторы, транспортируемые альбуминами, вызывают повреждение сосудистой сети. ФС, связанные с легкими белками, индуцируют повреждение клеток путем формирования некротических и апоптотических процессов [34; 92]. Существование многочисленных клеточных и субклеточных мишеней для фотосенсибилизаторов длительное время не давало возможности произвести точную оценку критических событий, ведущих к прямой гибели опухолевых клеток после ФДТ. Однако появление более чувствительных методов выявления внутриклеточной локализации фотосенсибилизаторов, выделение чувствительных и устойчивых к ФДТ мутантных линий клеток и использование передовых молекулярных и биохимических технологий позволяют регистрировать ту последовательность клеточных событий, которые формируются в процессе и после фотоактивационных реакций в биологических тканях [71]. Так, субклеточная локализация многих фотосенсибилизаторов и ранние ответы на световую активацию свидетельствуют, что для запуска фотодинамической гибели клеток одну из главных ролей могут играть лизосомы [72] и митохондрии [62].

Следовательно, в клетках фотодинамическая терапия вызывает сложный комплекс изменений [34; 66]. Кроме лизосом и митохондрий, мишенями фотохимического действия могут быть разные клеточные структуры: цитоплазматические мембраны, ДНК, микротрубочки и микрофиламенты. Установлено, что для лизосом наиболее высокоселективным сенсибилизатором является лизилхлорин р6, для мембран — монокатионный порфирин [60] и для митохондрий — порфициновый мономер [58]. Сенсибилизаторы, которые накапливаются в митохондриях, по-видимому, индуцируют апоптоз, в то время как локализация препаратов в плаз-

матической мембране способствует развитию некроза во время воздействия светом [34]. Накопление красителя в цитозоле sensibilизирует к фотоповреждению тубулин [22], а повреждение микротрубочек ведет к накоплению клеток в митозе с последующей их гибелью [23].

Методы молекулярной биологии и биохимические исследования дали обширную информацию о субклеточных мишенях, вовлеченных в цитотоксичность, индуцированную оксидативным стрессом после ФДТ [45]. Повреждение плазматических мембран при ФДТ выявляется в течение нескольких минут после воздействия светом [34]. Повреждение мембран сопровождается быстрым ингибированием активности ряда ферментов, таких как Na^+K^+ -АТФаза и Mg^{2+} -АТФаза [42], ингибированием или активацией поверхностных антигенов, перекисным окислением липидов [87] и повреждением транспортных систем клетки [60]. Сразу после светового воздействия в клетках повышается содержание ионов кальция [54]. Одновременно с этим или несколько позже по мере прогрессирования повреждения клеточных мембран наблюдаются и другие электролитные нарушения. Кроме того, сублетальное повреждение клеток может включать пути сигнальной трансдукции, инициирующие или вызывающие апоптоз [15; 28; 43].

Длительное время считалось, что основным механизмом тумороцидного действия ФДТ является некроз опухолей. Вместе с тем многочисленные исследования последних лет показали, что сублетальные повреждения, инициируемые цитотоксическими продуктами фотохимических реакций, могут вести к апоптозу опухолевых клеток.

Апоптоз представляет механизм, с помощью которого клетка инициирует «самоуничтожение» через процессы, «запрограммированные» генетическим аппаратом [56; 80; 88]. Апоптозу отводится ведущее место в поддержании клеточного баланса, как в физиологических условиях, так и при действии разных токсических стимулов. Установлено, что апоптоз клеток может быть инициирован токсическими стимулами очень низкой интенсивности [31].

Достаточно хорошо изучены факторы, присутствие или отсутствие которых инициирует запуск генетически запрограммированной смерти клеток [1; 84]. К их числу относятся и такие неспецифические факторы, как температура, гипоксия, свободные радикалы, ионизирующее и УФ-излучение. При их действии может происходить индукция апоптоза, однако при увеличении дозы соответствующего фактора развивается некроз клетки. Есть данные, что в запуске апоптоза принимает участие и синглетный кислород [44]. Резистентность опухолевых клеток к индукции апоптоза может быть одним из проявлений множественной лекарственной устойчивости [14].

Сообщение о том, что ФДТ может быстро индуцировать апоптоз опухолевых клеток, позволило глубже понять природу фотохимической гибели опухолевых клеток и существенно повысить интерес к этому методу в практической онкологии [15].

Специфическим свойством апоптоза после ФДТ является высокая скорость его инициации (менее 30 мин) после фотоповреждения [34].

Механизм запуска апоптоза после ФДТ был выяснен в серии исследований, согласно которым высвобождение цитохрома *C* и некоторых других митохондри-

альных факторов из поврежденных митохондрий в цитоплазму инициирует апоптотический ответ [58; 59; 65]. Изучение митохондриального пути апоптоза после ФДТ показало, что высвобождение цитохрома *C* имеет дозовый ответ, аналогичный клонотипной гибели клеток, с почти идентичными пороговыми дозами. При этом в индивидуальных клетках высвобождение цитохрома *C* соответствует принципу «все или ничего» и, по мнению авторов, представляет ключевой детерминант апоптотического ответа опухолевых клеток [62]. Используя сканирующую лазерную конфокальную микроскопию, ученые убедительно доказали, что критическим событием в инициации нарушения проницаемости внутренних мембран митохондрий, их набухании, высвобождении цитохрома *C* в цитозоль и апоптотической гибели клеток после ФДТ являются реактивные виды кислорода, образующиеся в митохондриальных местах локализации кремниевого фталоцианина. По-видимому, ФДТ может инициировать и другие пути развития апоптоза. Исследования, выполненные на эпидермоидных клетках карциномы человека, свидетельствуют, что в апоптотический путь вовлечена модуляция регуляторных событий клеточного цикла [16]. По мнению авторов, индукция ингибитора циклинкиназы WAF1/CIP1/p21, опосредованная ФДТ, ведет к появлению искусственной проверочной точки при переходе клеток из G1 в S, что приводит к задержке клеток в G0–G1-стадии клеточного цикла через ингибирование *cdk2*, *cdk6*, циклина *D1* и циклина *E*. Не исключено, что эта задержка представляет необратимый процесс, и клетки, не способные репарировать повреждение, подвергаются апоптозу. При изучении цитотоксических эффектов *D*-аминолевулиновой кислоты было показано, что в клеточных линиях гепатокарциномы человека индукция апоптоза, опосредованная оксидативным стрессом, также обусловлена ингибированием регуляторов клеточного цикла — циклинзависимых киназ (*cdk2* и *cdk4*) и не зависит от p53 [32].

Выраженность апоптоза, индуцированного ФДТ, в значительной степени зависит от используемого фотосенсибилизатора. Так, при изучении апоптотического ответа нормальной ткани мозга и внутричерепной опухоли мозга VX2 на ФДТ с применением пяти фотосенсибилизаторов («Фотофрина», 5-аминолевулиновой кислоты, хлоралюминиевого фталоцианина, этиопурпурина и метатетра-гидроксифенил-хлорина) было установлено, что при использовании фталоцианина через 24 ч после ФДТ индуцированный апоптоз не выявляется, в то время как другие фотосенсибилизаторы вызывают разный по интенсивности апоптотический ответ [63]. Определение локальной выраженности апоптоза и его пространственного распределения в тканях мозга с применением конфокальной лазерной сканирующей микроскопии показало, что апоптотические клетки локализуются рядом с зонами коагуляционного некроза. По данным авторов, выраженность апоптоза не была связана с дозой фотосенсибилизатора.

Многочисленные исследования, проведенные за последние два десятилетия, показали, что ФДТ вызывает активацию нескольких путей сигнальной трансдукции в клетках [66; 75; 76]. Некоторые из этих путей являются стрессовыми ответами, направленными на мобилизацию клеточной защиты, в то время как другие пути активируют процессы клеточной смерти. По данным литературы, большинство фотосенсибилизаторов, которые наиболее широко используются в клинической

практике, связываются с различными цитоплазматическими мишенями, но не выявляются в ядрах клеток и, по-видимому, не оказывают прямого влияния на ДНК [34]. Поэтому считается, что в целом фотодинамическая терапия имеет низкий потенциал для повреждения ДНК, мутаций и канцерогенеза [69]. Следует отметить, что для фотосенсибилизаторов второго поколения этот вопрос пока не решен.

Таким образом, несмотря на генерацию некоторых ответов, общих для разных факторов оксидативного стресса, ФДТ рассматривается как уникальный метод лечения в онкологии и по характеру, и по субклеточной локализации повреждений, активации и комбинации сигнальных путей и быстрой кинетике индукции процессов клеточной смерти [75].

ФДТ может инициировать апоптотический ответ прямо, минуя промежуточные пути передачи внутриклеточных сигналов, которые могут отсутствовать в ряде опухолей с множественной лекарственной устойчивостью. Предполагается, что быстрое развитие апоптоза опухолевых клеток после ФДТ не зависит от состояния клеточного цикла или статуса генетических факторов, например онкогена p53, которые могут оказывать влияние на эффективность стандартных схем химио- и лучевой терапии [34].

Таким образом, в настоящее время признается, что фотодинамическая терапия 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.

1.3. Клиническое применение фотодинамической терапии

Современные клинические достижения ФДТ достаточно полно представлены в обстоятельных обзорах [2; 34; 52; 91]. В настоящее время, благодаря доступности к фотосенсибилизатору и внешнему свету, наиболее широкое клиническое применение ФДТ нашла при лечении заболеваний кожи.

Первая крупная клиническая работа, включавшая 113 злокачественных новообразований разной локализации и гистогенеза, показала, что после внутривенного введения производного гематопорфирина и последующего местного облучения красным светом от ксеноновой дуговой лампы положительный результат был зарегистрирован в 111 случаях [36]. На современном этапе за рубежом для лечения рака кожи головы и шеи широко используются фотосенсибилизаторы «Фотофрин» и «Фоскан».

В нашей стране эффективность фотодинамической терапии с использованием отечественных сенсibilизаторов «Фотогема» и «Фотосенса» впервые была убедительно продемонстрирована на 146 больных с первичными, рецидивными и метастатическими опухолями различных локализаций [11]. Положительный эффект ФДТ был отмечен у 92,4 % больных, включая полную резорбцию опухолей у 62,3 % пациентов, частичную — у 30,1 %, а лечение не сопровождалось осложнениями. Современный этап характеризуется накоплением значительного опыта

использования ФДТ злокачественных заболеваний кожи [4; 6; 11; 13]. Наряду с лечением злокачественных заболеваний по всему миру проводятся клинические исследования возможностей ФДТ в лечении таких заболеваний кожи, как псориаз, вирусные бородавки, угревая болезнь [50; 78; 86].

Хорошие перспективы связывают с ФДТ заболеваний легких. Первые работы, выполненные в середине 80-х годов прошлого века в Японии, показали ее высокую эффективность при лечении с «HrD» бронхогенной карциномы [55]. Современные мировые данные свидетельствуют, что бронхоскопическая ФДТ является наиболее эффективной для малых (менее 1 см), поверхностных и ранних стадий немелкоклеточного рака легкого, а также в качестве паллиативной терапии при обструктивных раках трахеобронхиального дерева [67]. В некоторых странах ФДТ с «Фотофрином» используется в качестве адьювантного интраоперационного метода лечения злокачественной плевральной мезотелиомы. Хорошие результаты выживаемости получены при I и II стадиях плевральной мезотелиомы. Вместе с тем для пациентов III и IV стадий ФДТ существенно не удлиняет выживаемость больных [27; 51; 73].

В гинекологической практике ФДТ с «Фотофрином» успешно используется для лечения карциномы *in situ* и дисплазии шейки матки. Определенные надежды в последние годы возлагают также на применение ФДТ с ALA благодаря хорошей переносимости лечения пациентами [21].

В гастроэнтерологии объектами ФДТ стали эндоскопически доступные предопухолевые или злокачественные поражения, локализующиеся внутри пищевода, желудка, желчного протока или ободочной и прямой кишки. Имеется положительный опыт использования эндоскопической фотодинамической терапии при лечении дуоденальных язв [3; 8].

Фотодинамическая терапия с «Вертерпорфином» с 2000 года получила широкое распространение в офтальмологии для лечения возрастной дегенерации макулы.

В урологии ФДТ используется при лечении рака мочевого пузыря, рака простаты, доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Наибольшее распространение в качестве фотосенсибилизаторов в урологической практике в настоящее время за рубежом получили «Фотофрин», «Фоскан» и ALA. В нашей стране при лечении поверхностного рака мочевого пузыря использовались «Фотогем», «Фотосенс» и «Аласенс» [7].

Многочисленные исследования демонстрируют возможность использования ФДТ и в других областях медицины, в частности при лечении атеросклероза, инфекционных заболеваний, ревматоидного артрита, некоторых гематологических заболеваний.

Клиническое использование ФДТ в последние годы существенно расширилось благодаря несомненным достоинствам метода: малая инвазивность, избирательность поражения, возможность многократного применения, отсутствие токсических и иммунодепрессивных реакций. Важным ограничивающим фактором в использовании ФДТ является недостаточная и непредсказуемая глубина некроза опухоли при использовании различных фотосенсибилизаторов, поэтому поиски новых фотосенсибилизаторов и изучение их молекулярных свойств остаются приоритетным направлением развития данного вида терапии.

Литература

1. *Белушкина Н.Н., Северин С.Е.* Молекулярные основы патологии апоптоза // Арх. патологии. — 2001. — № 1. — С. 51–60.
2. *Гейниц А.В., Цыганова Г.И.* Аналитический обзор научно-исследовательских работ, выполненных в 2005 г. в учреждениях здравоохранения Российской Федерации по проблемам лазерной медицины // Лазерная медицина. — 2006. — Т. 10. — Вып. 2. — С. 47–60.
3. *Дуванский В.А., Елисеенко В.И.* Эндоскопическая фотодинамическая терапия дуоденальных язв // Лазерная медицина. — 2006. — Т. 10. — Вып. 2. — С. 10–14.
4. *Маркичев Н.А., Елисеенко В.И., Алексеев Ю.В., Армичев А.А.* Фотодинамическая терапия базально-клеточного рака кожи с применением фотосенсибилизатора хлоринового ряда // Лазерная медицина. — 2005. — Т. 9. — Вып. 1. — С. 16–20.
5. *Оситов А.Н., Азизова О.А., Владимиров Ю.А.* Активные формы кислорода и их роль в организме // Успехи биол. химии. — 1990. — Т. 31. — С. 180–208.
6. *Рябов М.В., Странадко Е.Ф., Волкова Н.Н.* Фотодинамическая терапия местно-распространенного рака кожи // Лазерная медицина. — 2002. — Т. 6. — Вып. 1. — С. 18–25.
7. *Сорокатый А.Е., Язудаев Д.М., Маркова М.В.* Фотодинамическая терапия в урологии // Лазерная медицина. — 2006. — Т. 10. — Вып. 3. — С. 58–61.
8. *Странадко Е.Ф.* Гастродуоденальный геликобактериоз и ассоциированные с ним заболевания как объекты фотодинамической терапии // Лазерная медицина. — 2002. — Т. 6. — Вып. 1. — С. 53–58.
9. *Странадко Е.Ф.* Исторический очерк развития фотодинамической терапии // Лазерная медицина. — 2002. — Т. 6. — Вып. 1. — С. 4–8.
10. *Странадко Е.Ф.* Механизмы действия фотодинамической терапии // III Всероссийский симпозиум «Фотодинамическая терапия»: Сб. — М., 1999. — С. 3–15.
11. *Странадко Е.Ф.* Фотодинамическая терапия // Применение низкоинтенсивных лазеров в клинической практике / Под ред. О.К. Скобелкина. — М., 1997. — С. 173–184.
12. *Странадко Е.Ф.* Исторический очерк развития фотодинамической терапии: Обзор // Лазерная медицина. — 2002. — № 4. — С. 4–8.
13. *Сухова Т.Е.* Особенности клиники и течения базалиомы в Московской области и разработка метода фотодинамической терапии базалиомы на основе отечественного фотосенсибилизатора «Фотосенса» // Автореф. канд. дис. — М., 2001. — 25 с.
14. *Фильченков А.А.* Современные представления о роли апоптоза в опухолевом росте и его значении для противоопухолевой терапии // Экспериментальная онкология. — 1998. — Т. 20. — С. 259–270.
15. *Agarwal M.L., Clay M.E., Harvey E.J., Evans H.H., Antunez A.R., Oleinick N.L.* Photodynamic therapy induces rapid cell death by apoptosis in L5178 Y mouse lymphoma cells // Cancer Res. — 1991. — V. 51. — № 21. — P. 5993–5996.
16. *Ahmad N., Feyes D.K., Agarwal R., Mukhtar H.* Photodynamic therapy results in induction of WAF1/CIP1/P21 leading to cell cycle arrest and apoptosis // Proc. Natl. Acad. Sci., U S A. — 1998. — V. 95. — № 12. — P. 6977–6982.
17. *Allison B.A., Pritchard P.H., Levy J.G.* Evidence for low-density lipoprotein receptor-mediated uptake of benzoporphyrin derivative // Br. J. Cancer. — 1994. — V. 69. — P. 833–839.
18. *Allison B.A., Pritchard P.H., Richter A.M., Levy J.G.* The plasma distribution of benzoporphyrin derivative and the effects of plasma lipoproteins on its biodistribution // Photochem. Photobiol. — 1990. — V. 52. — P. 501–507.
19. *Allison B.A., Waterfield E., Richter A.M., Levy J.G.* The effects of plasma lipoproteins on *in vitro* tumor cell killing and *in vivo* tumor photosensitization with benzoporphyrin derivative // Photochem. Photobiol. — 1991. — V. 54. — P. 709–715.
20. *Auler H., Banzer G.* Investigations on the role of porphyrins in tumourbearing humans and animals // Z. Krebsforsch. — 1942. — V. 53. — P. 65–68.

21. Barnett A.A., Haller J.C., Cairnduff F., Lane G., Brown S.B., Roberts D.J. A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Photodynamic Therapy using 5-aminolaevulinic Acid for the Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia // *Int. J. Cancer.* – 2003;103:829–832.
22. Berg K., Moan J. Lysosomes and microtubules as targets for photochemotherapy of cancer // *Photochem. Photobiol.* – 1997. – V. 65. – P. 403–409.
23. Berg K., Steen H.B., Winkelman J.W., Moan J. Synergistic effects of photoactivated tetra (4-sulfonatophenyl)porphine and nocodazole on microtubule assembly, accumulation of cells in mitosis and cell survival // *J. Photochem. Photobiol. B.* – 1992. – V. 13. – P. 59–70.
24. Bissonnette R., Zeng H., McLean D.I., Korbelik M., Lui H. Oral aminolevulinic acid induces protoporphyrin IX fluorescence in psoriatic plaques and peripheral blood cells // *Photochem. Photobiol.* – 2001. – V. 74. – № 2. – P. 339–345.
25. Bissonnette R., Zeng H., McLean D.I., Korbelik M., Lui H. Oral aminolevulinic acid induces protoporphyrin IX fluorescence in psoriatic plaques and peripheral blood cells // *Photochem. Photobiol.* – 2001. – V. 74. – № 2. – P. 339–345.
26. Bonnett R. Photodynamic therapy in historical perspective // *Rev. Contemp. Pharmacother.* – 1999. – V. 10. – № 1. – P. 1–17.
27. Bonnette P., Heckly G.B., Villette S., Fragola A. Intraoperative Photodynamic Therapy After Pleuropneumectomy for Malignant Pleural Mesothelioma // *Chest.* – 2002. – Vol. 122. – P. 1866–1867.
28. Boutin J. Tyrosine protein kinase inhibition and cancer // *Int. J. Biochem.* – 1994. – V. 26. – № 10–11. – P. 1203–1226.
29. Chen Q., Huang Z., Chen H., Shapiro H., Beckers J., Hetzel F.W. Improvement of Tumor Response by Manipulation of Tumor Oxygenation During Photodynamic Therapy // *Photochem. Photobiol.* – 2002. – Vol. 76. – P. 197–203.
30. Chiu S., Evans H.H., Lam M., Nieminen A., Oleinick N.L. Phthalocyanine 4 photodynamic therapy-induced apoptosis of mouse L5178 Y-R cells results from a delayed but extensive release of cytochrome c from mitochondria // *Cancer Lett.* – 2001. – V. 165. – № 1. – P. 51–58.
31. Columbano A., Ledda-Columbano G.M., Rao P.M., Rajalakshmi S., Sarma D.S.R. The occurrence of cell death (apoptosis) in preneoplastic and neoplastic liver cells: a sequential study // *Amer. J. Pathol.* – 1984. – V. 116. – P. 441–446.
32. De Servi A., Vazquez E.S., Rezaval C. et al. *d*-Aminolevulinic acid cytotoxic effects on human hepatocarcinoma cell lines // *BMC Cancer.* – 2002. – V. 2. – № 1. – P. 6–11.
33. Diamond I., Granelli S., McDonagh A.F., Nielsen S., Wilson C.B., Jaenicke R. Photodynamic therapy of malignant tumours // *Lancet.* – 1972. – V. 2. – № 7788. – P. 1175–1177.
34. Dougherty T.J., Gomer C.J., Henderson B.W., Jori G., Kessel D., Korbelik M., Moan J., Peng Q. Photodynamic Therapy // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1998. – Vol. 90. – P. 889–905.
35. Dougherty T.J., Gomer C.J., Henderson B.W., Jori G., Kessel D., Korbelik M., Moan J., Peng Q. Photodynamic therapy // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1998. – V. 90. – P. 889–905.
36. Dougherty T.J., Kaufman J.E., Goldfarb A., Weishaupt K.R., Boyle D., Mittleman A. Photoradiation therapy for the treatment of malignant tumours // *Cancer Res.* – 1978. – V. 38. – P. 2628–2635.
37. Figge F.H., Weiland G.S., Manganiello L.O. Cancer detection and therapy. Affinity of neoplastic, embryonic, and traumatized tissues for porphyrins and metalloporphyrins // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* – 1948. – V. 68. – P. 640–641.
38. Fischer H., Meyer-Betz F. Formation of porphyrins // *Z. Physiol. Chem.* – 1912. – V. 82. – P. 96–108.
39. Fischer H. Toxicity, sensitising power and spectroscopic behaviour of the natural porphyrins // *Z. Physiol. Chem.* – 1916. – V. 97. – P. 109–127.
40. Foote C.S., Cleman E.L. Properties and reactions of singlet dioxygen // In: Foote C.S., Valentine J.S., Greenberg A., Liebman J.F., eds. *Active oxygen in chemistry.* – Oxford: Blackie Academic and Professional, 1995. – P. 105–140.

41. Freitas I. Lipid accumulation: the common feature to photosensitizer retaining normal and malignant tissues // J. Photochem. Photobiol. B. — 1990. — V. 7. — № 2-4. — P. 359-361.
42. Gibson S.L., Murrant R.S., Hilf R. Photosensitizing effects of hematoporphyrin derivative and Photofrin II on the plasma membrane enzymes 5'-nucleotidase, Na⁺ K⁺-ATPase, and Mg²⁺-ATPase in R3230 AC rat mammary adenocarcinomas // Cancer Res. — 1988. — V. 48. — P. 3360-3366.
43. Gjertsen B.T., Doskeland S. O. Protein phosphorylation in apoptosis // Biochim. Biophys. Acta. — 1995. — V. 1269. — P. 187-199.
44. Godar D.E. Singlet oxygen-triggered immediate preprogrammed apoptosis // Methods Enzymol. — 2000. — V. 319. — P. 309-330.
45. Gomer C.J. Preclinical examination of first and second generation photosensitizers used in photodynamic therapy // Photochem. Photobiol. — 1991. — V. 54. — P. 1093-1107.
46. Hahn S.M., Smith R.P., Friedberg J. Photodynamic Therapy for Mesothelioma // Curr Treat Options Oncol. — 2001. — Vol. 2. — P. 375-383.
47. Hasselbach K.A. The action of light on blood-pigments and blood corpuscles and the optical sensitization of the action // Biochem. Z. — 1909. — V. 19. — P. 435-493.
48. Hausmann W. The photodynamic action of plant extracts containing chlorophyll // Biochem. Z. — 1907. — V. 12 — P. 331-334.
49. Hausmann W. The sensitizing action of haematoporphyrin // Biochem. Z. — 1911. — V. 30. — P. 276-316.
50. Hongcharu W., Taylor C.R., Chang Y., Aghassi D., Suthamjariya K., Anderson R.R. Topical ALA-photodynamic Therapy for the Treatment of Acne Vulgaris // J. Investig. Dermatol. — 2000. — Vol. 115. — P. 183-192.
51. Huang Z., Chen Q., Shakil A., Chen H., Beckers J., Shapiro H., Hetzel F.W. Hyperoxygenation Enhances the Tumor Cell Killing of Photofrin-mediated Photodynamic Therapy // Photochem. Photobiol. — 2003. — Vol. 78. — P. 496-502.
52. Huang Z. A Review of Progress in Clinical Photodynamic Therapy // Technol. Cancer Res. Treat. — 2005. — V. 4. — № 3. — P. 283-293.
53. Jesionek A., von Tappeiner H. On the treatment of skin cancers with fluorescent substances // Arch. Klin. Med. — 1905. — V. 82. — P. 223-227.
54. Joshi P.G., Joshi K., Mishra S., Joshi N.B. Ca²⁺ influx induced by photodynamic action in human cerebral glioma (U-87 MG) cells: possible involvement of a calcium channel // Photochem. Photobiol. — 1994. — V. 60 — P. 244-248.
55. Kato H., Konaka C., Ono J., Kawate N., Nishimiya K., Shinohara H., Saito M., Sakai H., Noguchi M., Kito T. Preoperative Laser Photodynamic Therapy in Combination with Operation in Lung Cancer // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 1985. — Vol. 90. — P. 420-429.
56. Kerr J.F.R., Winterford C.M., Harmon B.V. Apoptosis: its significance in cancer and cancer therapy // Cancer. — 1994. — V. 73. — P. 2013-2026.
57. Kessel D., Dougherty T.J. Agents used in photodynamic therapy // Rev. Contemp. Pharmacother. — 1999. — V. 10. — P. 19-24.
58. Kessel D., Luo Y. Mitochondrial photodamage and PDT-induced apoptosis // J. Photochem. Photobiol. B. — 1998. — V. 42. — P. 89-95.
59. Kessel D., Luo Y., Deng Y., Chang C.K. The role of subcellular localization in initiation of apoptosis by photodynamic therapy // Photochem. Photobiol. — 1997. — V. 65. — P. 422-426.
60. Kessel D., Woodburn K., Gomer C.J., Jagerovic N., Smith K.M. Photosensitization with derivatives of chlorin p6 // J. Photochem. Photobiol. B. — 1995 a. — V. 28. — P. 13-18.
61. Kessel D., Woodburn K., Henderson B.W., Chang C.K. Sites of photodamage *in vivo* and *in vitro* by a cationic porphyrin // Photochem. Photobiol. — 1995 b. — V. 62. — P. 875-881.

62. Lam M., Oleinick N.L., Nieminen A-L. Photodynamic therapy-induced apoptosis in epidermoid carcinoma cells. Reactive oxygen species and mitochondrial inner membrane permeabilization // *J. Biol. Chem.* – 2001. – V. 276, Issue 50. – P. 47379–47386.
63. Lilge L., Portnoy M., Wilson B.C. Apoptosis induced *in vivo* by photodynamic therapy in normal brain and intracranial tumour tissue // *Br. J. Cancer.* – 2000. – V. 83. – № 8. – P. 1110–1117.
64. Lipson R.L., Pratt J.H., Baldes E.J., Dockerty M.B. Hematoporphyrin derivative for the detection of cervical cancer // *Obstet. Gy-necol.* – 1964. – V. 26. – P. 78–84.
65. Luo Y., Chang C.K., Kessel D. Rapid initiation of apoptosis by photodynamic therapy // *Photochem. Photobiol.* – 1996. – V. 63. – P. 528–534.
66. Mason M.D. Cellular aspects of photodynamic therapy for cancer // *Rev. Contemp. Pharmacother.* – 1999. – V. 10. – P. 25–37.
67. Mathur P.N., Edell E., Sutedja T., Vergnon J. Treatment of Early Stage Non-small Cell Lung Cancer // *Chest.* – 2003. – Vol. 123. – P. 176–180.
68. Maziere J.C., Santus R., Morliere P. P. Cellular uptake and photosensitizing properties of anticancer porphyrins in cell membranes and low and high density lipoproteins // *Photochem. Photobiol. B.* – 1990. – V. 6. – № 1–2. – P. 61–68.
69. Moan J. Porphyrin photosensitization and phototherapy // *Photochem. Photobiol.* – 1986. – V. 43. – P. 681–690.
70. Moan J., Berg K. The photodegradation of porphyrins in cells can be used to estimate the lifetime of singlet oxygen // *Photochem. Photobiol.* – 1991. – V. 53. – P. 549–553.
71. Morgan J., Oseroff A.R. Mitochondria-based photodynamic anti-cancer therapy // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 2001. – V. 49. – № 1–2. – P. 71–86.
72. Mori M., Kuroda T., Obana A., Sakata I., Hirano T., Nakajima S., Hikida M., Kumagai T. *In vitro* plasma protein binding and cellular uptake of ATX-S10 (Na), a hydrophilic chlorin photosensitizer // *Jpn. J. Cancer Res.* – 2000. – V. 91. – № 8. – P. 845–852.
73. Moskal T.L., Dougherty T.J., Urschel J.D., Antkowiak J.G., Regal A.M., Driscoll D.L., Takita H. Operation and Photodynamic Therapy for Pleural Mesothelioma: 6-year Follow-up // *Ann Thorac. Surg.* – 1998. – Vol. 66. – P. 1128–1133.
74. Musser D.A., Wagner J.M., Weber F.J., Datta-Gupta N. The binding of tumor localizing porphyrins to a fibrin matrix and their effects following photoirradiation // *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* – 1980. – V. 28. – P. 505–525.
75. Oleinick N.L., Evans H.H. The photobiology of photodynamic therapy: cellular targets and mechanism // *Radiat. Res.* – 1998. – V. 150. – № 5 (Suppl.). – P. S146–S156.
76. Oleinick N.L., Morris R.L., Belichenko I. The role of apoptosis in response to photodynamic therapy: what, where, why, and how // *Photochem. Photobiol. Sci.* – 2002. – V. 1. – P. 1–21.
77. Policard A. Studies of experimental tumours under Wood's light // *Comp. Rend. Soc. BW.* – 1924. – V. 91. – P. 1423–1428.
78. Robinson D.J., Collins P., Stringer M.R., Vernon D.I., Stables G.I., Brown S.B., Sheehan-Dare R.A. Improved Response of Plaque Psoriasis after Multiple Treatments with Topical 5-aminolae-vulinic Acid Photodynamic Therapy // *Acta Dermato-Venereol.* – 1999. – Vol. 79. – P. 451–455.
79. Ronn A.M. Pharmacokinetics in photodynamic therapy // *Rev. Contemp. Pharmacother.* – 1999. – V. 10. – № 1. – P. 39–46.
80. Samali A., Gorman A.M., Cotter T.G. Apoptosis – the story so far... *Experientia.* – 1996. – V. 52. – № 10–11. – P. 933–941.
81. Schwartz S., Absolon K., Vermund H. Some relationships of porphyrins, X-rays and tumours // *Univ. Minesota Med. Bull.* – 1955. – V. 27. – P. 7–13.
82. Schouwink H., Rutgers E.T., van der Sijp J., Oppelaar H., van Zandwijk N., van Veen R., Burgers S., Stewart F.A., Zoetmulder F., Baas P. Intra-operative Photodynamic Therapy After

- Pleuropneumonectomy in Patients with Malignant Pleural Mesothelioma: Dose Finding and Toxicity Results // *Chest*. — 2001. — Vol. 120. — P. 1167–1174.
83. *Schwartz S., Absolon K., Vermund H.* Some relationships of porphyrins, X-rays and tumours // *Univ. Minnesota Med. Bull.* — 1955. — V. 27. — P. 7–13.
84. *Schwartzman R.A., Cidlowski J.A.* Apoptosis: the biochemistry and molecular biology of programmed cell death // *Endocrine Reviews*. — 1993. — V. 14. — № 2. — P. 133–151.
85. *Soncin M., Polo L., Reddi E., Jori G., Kenney M.E., Cheng G., et al.* Effect of axial ligation and delivery system on the tumor-localising and -photosensitising properties of Ge (IV)-octabutoxy-phthalocyanines // *Br. J. Cancer*. — 1995. — V. 71. — P. 727–732.
86. *Stender I.M., Na R., Fogh H., Gluad C., Wulf H.C.* Photodynamic Therapy with 5-aminolaevulinic Acid or Placebo for Recalcitrant Foot and Hand Warts: Randomised Doubleblind Trial // *Lancet*. — 2000. — Vol. 355. — P. 963–966.
87. *Thomas J.P., Girotti A.W.* Role of lipid peroxidation in hematoporphyrin derivative-sensitized photokilling of tumor cells: protective effects of glutathione peroxidase // *Cancer Res.* — 1989. — V. 49. — P. 1682–1686.
88. *Vaux D.L., Strasser A.* The molecular biology of apoptosis // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* — 1996. — Vol. 93. — P. 2239–2244.
89. *Von Tappeiner H., Jesionek A.* Therapeutic experiments with fluorescent substances // *Miinch. Med. Wochenschr.* — 1903. — V. 47. — P. 2042–2044.
90. *Von Tappeiner H., Jodlbauer A.* On the effect of photodynamic (fluorescent) substances on protozoa and enzymes // *Arch. Klin. Med.* — 1904. — V. 80. — P. 427–487.
91. *Webber J., Herman M., Kessel D., Fromm D.* Current Concepts in Gastrointestinal Photodynamic Therapy // *Ann Surg.* — 1999. — V. 230. — № 1. — P. 12–23.
92. *Zaidi S.I., Oleinick N.L., Zaim M.T., Mukhtar H.* Apoptosis during photodynamic therapy-induced ablation of RIF-1 tumors in C3 H mice: electron microscopic, histopathologic and biochemical evidence // *Photochem. Photobiol.* — 1993. — V. 58. — P. 771–776.
93. *Zeng H., Korbelik M., McLean D.L., MacAulay C., Lui H.* Monitoring photoproduct formation and photobleaching by fluorescence spectroscopy has the potential to improve PDT dosimetry with a verteporfin-like photosensitizer // *Photochem. Photobiol.* — 2002. — V. 75. — № 4. — P. 398–405.

Глава 2. ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРЫ ДЛЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ И ДИАГНОСТИКИ

2.1. Особенности фотосенсибилизаторов

Фотосенсибилизатор является ключевым элементом в процедурах ФДТ. Фундаментальной предпосылкой для оптимального ответа на фотосенсибилизацию является способность клеток/тканей мишеней накапливать и селективно удерживать фотосенсибилизирующие соединения.

Большинство фотосенсибилизаторов для ФДТ обладает гетероциклической кольцевой структурой, подобной структуре хлорофилла или гема в гемоглобине. При захвате световой энергии фотосенсибилизатором, передача и преобразование световой энергии в химическую реакцию в присутствии молекулярного кислорода приводит к образованию синглетного кислорода ($^1\text{O}_2$) или супероксида (O_2^-), что вызывает прямое и не прямое цитотоксическое действие.

Фотосенсибилизаторы могут быть разделены на три широких семейства: 1) на основе порфирина (например, «Фотофрин», ALA/PrIX), 2) хлорофилл-основанные фотосенсибилизаторы (например, хлорины, пурпурины, бактериохлорины), и 3) красители (например, фталоцианин, нафталоцианин). Большинство, используемых в настоящее время фотосенсибилизаторов принадлежит к порфириновому семейству.

Традиционно порфирины называются первым поколением фотосенсибилизаторов (например, «Фотофрин»). Производные «Фотофрина» или синтетически изготовленные с конца 1980-х годов называются вторым поколением фотосенсибилизаторов (например, ALA). Третье поколение фотосенсибилизаторов обычно относится к модификациям, таким как биологические конъюгаты (например, конъюгат антител, конъюгат лизосом) и пр. [7]. Следует помнить, что, несмотря на распространенность, такое разделение на поколения является достаточно условным, а утверждение, что препараты более нового поколения лучше предыдущих, не всегда оправдано [1; 3].

Идеальный фотосенсибилизатор должен удовлетворять критериям, которые были сформулированы в конце прошлого века, но не утратили актуальности до настоящего времени. К ним относятся: 1) низкая или нулевая «темновая» токсичность; 2) высокая селективность накопления в опухоли и быстрое выведение из организма после ФДТ; 3) фотосенсибилизатор должен иметь постоянный состав и быть предпочтительно простым веществом; 4) желательно, чтобы фотосенсибилизатор имел высокий триплетный квантовый выход и эффективный энергетический перенос для генерирования синглетного кислорода; 5) максимальная абсорбция должна происходить в той красной области спектра, где ткань наиболее «прозрачна» для используемого света [2; 3; 5].

Фотосенсибилизаторы и их предшественники, наиболее часто используемые при ФДТ (по Kalka K. et al., 2000)

Porphyrins

Hematoporphyrin derivative Dihematoporphyrin ether/ester Porfimer sodium
 Tetrasodium-meso-tetraphenylporphyrin-sulphonate Metallotetra-azaporphyrin
 Porphyrin precursors
 8-Aminolevulinic acid (ALA)
 5-Aminolevulinic acid (ALA)-methyl-, propyl-, hexyl-esters

Phthaalocyanines

Chloroaluminum tetra-sulfonated phthalocyanine Zinc (II)phthalocyanine Silicone
 naphthalocyanine Aluminum sulfonated phthalocyanine

Porphycenes

9-Acetoxy-2,7,12,17-tetra-N-propylporphycene 2-Hydroxyethyl 1-7,12,17-tris
 (methoxyethyl)por-phycene
 23-carboxy-24-methoxycarbonylbenzo (2, 3)-7,12, 17-tri-(methoxyethyl)-porphycene

Chlorines

Monoaspartyl chlorine e₆, diaspartyl chlorine e₆ Chlorine e₆ sodium, bacteriochlorin a
 Benzoporphyrin derivative monoacid ring A

Pheophorbides

Pheophorbide a, bacteriopheophorbide

Others

Fluoresceins (fluorescein sodium, tetrabromofluorescein-eosin)
 Anthracenes (anthraquinone, acridine orange, yellow)
 Hypericin
 Furocoumarin (5-methoxypsoralen, 8-methoxyp-soralen)
 Chlorophyll derivatives
 Purpurins (metallopurpurin, tin etiopurpurin Sn ET2)
 Phenothiazines Methylene blue, violet green Azure C,
 thionine, Nile blue A Hypocrellin Rose Bengal
 Rhodamine 123 Lutetium texaphyrin

Несмотря на то что идеальный фотосенсибилизатор пока не создан, эти критерии представляют общие принципы для сравнения и дальнейших исследований. В нашей работе используются преимущественно отечественные фотосенсибилизаторы, характеристика которых представлена ниже.

2.2. Характеристика отечественных фотосенсибилизаторов

«*Фотогем*» — первый отечественный фотосенсибилизатор, является производным гематопорфирина IX, полученным из дефибринированной крови на кафедре химии и технологии тонких органических соединений Московской госу-

дарственной академии тонкой химической технологии им. В. М. Ломоносова. «Фотогем» является аналогом выпускаемых за рубежом препаратов Photofrin, Photosan, HpD. Приказом Минздрава Российской Федерации № 47 от 10.02.99 препарат «Фотогем» зарегистрирован в Российской Федерации и разрешен для клинического применения и промышленного выпуска.

Этот фотосенсибилизатор обладает высокой селективностью накопления в опухолевых тканях, большой терапевтической широтой, низкой токсичностью, оказывает умеренно выраженное иммуностимулирующее действие. Химическая формула этого ФС представлена на рис. 2.1.1.

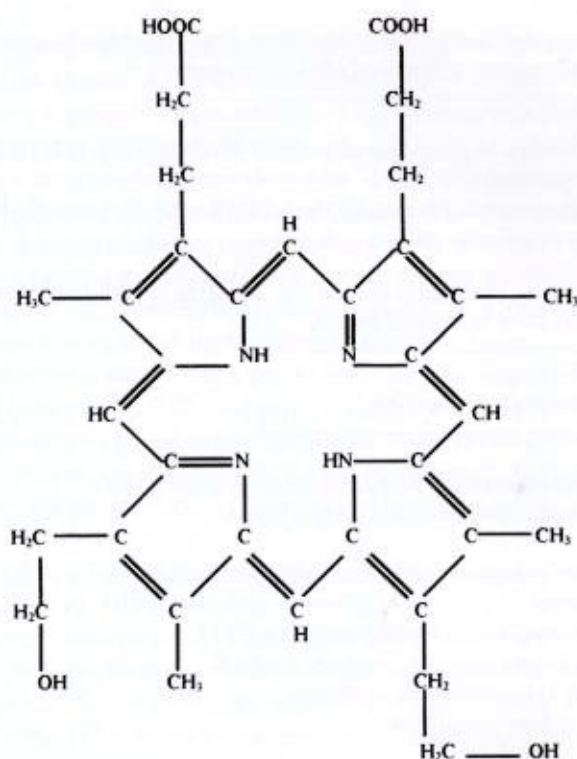


Рис. 2.1.1. Химическая формула «Фотогема»

«Фотогем» имеет следующие максимумы поглощения в изотоническом растворе: 507, 540, 570, 620 нм, в клетке — 630 нм (рис. 2.1.2), но максимально он поглощается при 400 нм, однако за счет ткани в этой полосе свет быстро затухает. Поэтому ФДТ с использованием гема-топорфиринов осуществляется в диапазоне 620–630 нм, где поглощение света тканями минимально. Максимальные уровни этого фотосенсибилизатора в ткани наблюдаются через 5–10 часов, и 1% «Фотогема» активно участвует в циркуляции через 24 часа, а 0,01% можно обнаружить через 75 дней. После введения «Фотогема» лишь немногие ткани имеют пониженные по сравнению

с опухолью уровни накопления фотосенсибилизатора, к ним относятся мышцы, мозг и кожа. «Фотогем» аккумулируется в опухолях моноцитами, фагоцитами, эндотелиальными и стромальными клетками, клетками системы мононуклеарных фагоцитов. Липопротеин низкой плотности — основной носитель «Фотогема» на ранней стадии, позднее сенсибилизатор связан исключительно с липопротеинами высокой плотности. «Фотогем» аккумулируется и удерживается эндотелием сосудов в ходе эндцитоза. На внутриклеточное аккумулирование сенсибилизатора влияют концентрация растворимых и структурных белков, таких как коллаген, а также может влиять ухудшение местного лимфодренажа в опухолях.

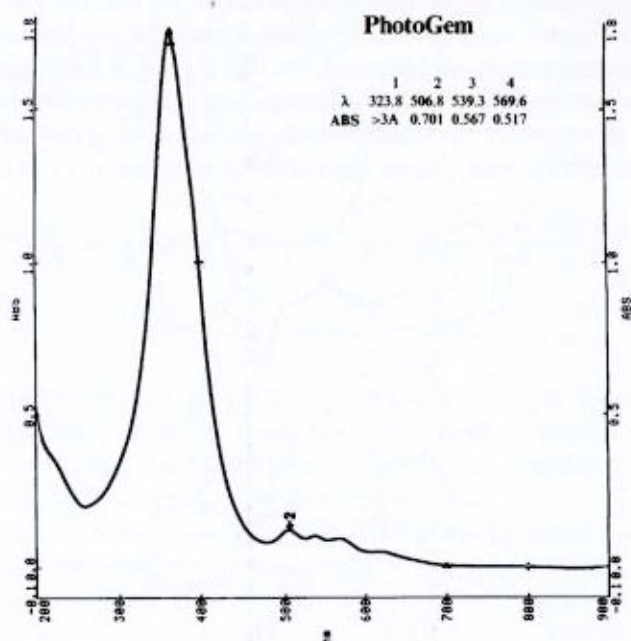


Рис. 2.1.2. Спектр «Фотогема»

«Фотогем» — кристаллический порошок темно-фиолетового цвета, без запаха, растворим в воде и изотоническом растворе. Содержание препарата (производного гематопорфирина) в одном флаконе — 200 мг стерильного порошка. Для инъекций содержимое флакона растворяют в 40 мл стерильного изотонического раствора и используют в течение не более 24 часов. «Фотогем» вводится внутривенно капельно на 200,0 мл физиологического раствора из расчета 2,0 мг/кг веса за 24 часа до проведения фотодинамической терапии.

После введения «Фотогема» фотосенсибилизирующий компонент присутствует в коже на низких уровнях в течение 4–6 недель, что требует от пациентов в течение этого периода соблюдения мер предосторожности, т.е. соблюдения светового режима (необходимо избегать контакта открытых участков тела с солнечным или электрическим светом).

Эмбриотоксического и тератогенного действия у препарата «Фотогем» не выявлено.

Наряду с «Фотогемом» нами применялся и «Фотосенс», являющийся фотосенсибилизатором второго поколения для фотодинамической терапии и флюоресцентной диагностики злокачественных заболеваний. Синтезирован этот препарат в Государственном научном центре Российской Федерации «НИОПИК» под руководством члена-корреспондента РАН профессора Г.Н. Ворожцова и профессора Е.А. Лукьянца. «Фотосенс» — синтетический порфирин, который образует хелатный комплекс с алюминием (рис. 2.1.3). Электронный спектр поглощения препарата в физиологическом растворе имеет максимумы поглощения: 670, 676, 701 нм, что обеспечивает более глубокое проникновение лазерного излучения в ткани и тем самым способствует повышению терапевтической эффективности ФДТ (рис. 2.1.4). Замещение в ядре фталоцианинов делает их более липофильными, чем сенсибилизаторы первого поколения, приводит к лучшему проникновению в мембрану и большей активности. Фталоцианины входят в клетку через эндоцитоз, локализуются в лизосомах.

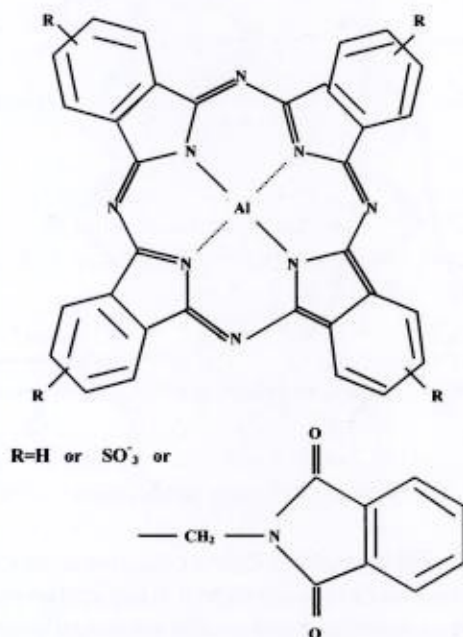


Рис. 2.1.3. Химическая формула «Фотосенса»

«Фотосенс» представляет собой кристаллический порошок темно-синего цвета, без запаха. Лекарственная форма — прозрачная жидкость интенсивно-синего цвета — представляет собой 0,2%-й раствор препарата в физиологическом растворе. Всем пациентам препарат «Фотосенс» вводили внутривенно капельно в разведении 1:3–1:4 на физиологическом растворе из расчета 0,5–0,8–1,0 мг/кг веса тела за 24–48 часов до сеанса облучения.

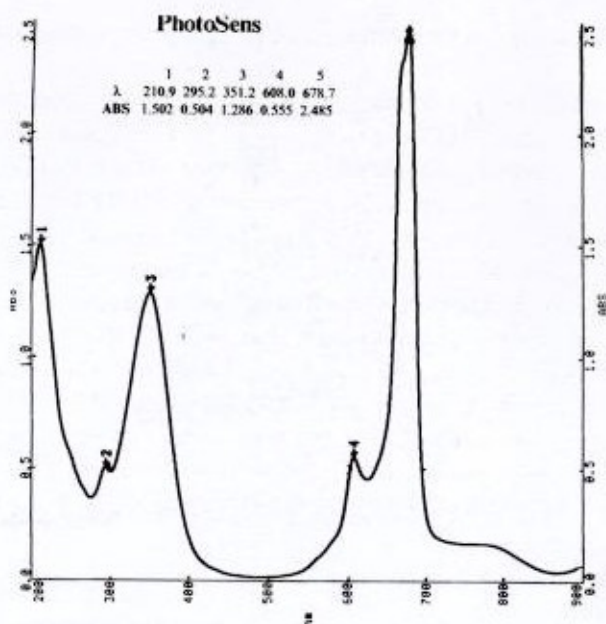


Рис. 2.1.4. Спектр «Фотосенса»

Как при использовании «Фотогема», так и после внутривенного введения «Фотосенса» отмечается повышенная чувствительность кожи пациентов, однако продолжительность периода кожной фототоксичности у фталоцианина алюминия более выражена и составляет от 2 до 9 месяцев.

Представителем нового класса сенсibilизаторов, производных хлорина E_6 , является препарат «Фотолон», разработанный АО «Белмедпрепараты» совместно с НПО «Биотехновация» (г. Москва). Он представляет собой комплекс натриевой соли хлорина E_6 и низкомолекулярного медицинского поливинилпирролидона. Химическая формула этого ФС представлена на рис. 2.1.5. В экспериментах *in vitro* при изучении спектров поглощения в этаноле было установлено, что спектр хлорина E_6 содержит характерную полосу Soret в области 405 ± 2 нм и четыре пика в области 506 ± 2 , 536 ± 2 , 610 ± 2 , 666 ± 2 нм (рис. 2.1.6). Смещение спектра хлорина E_6 в длинноволновую область позволяет повысить проницаемость тканей для видимого света и снизить поглощение света гемоглобином крови в области 500–600 нм, что играет существенную роль для повышения эффективности фотодинамической терапии опухолей.

Фотосенсибилизатор «Фотолон» проявляет избирательное накопление в злокачественных клетках. Интенсивность люминесценции «Фотолон» в опухоли в 2–4 раза выше, чем в мышце, причем максимальное различие отмечается через 10 и 14 часов после введения [6].

В целом, основное количество введенного «Фотолон» выводится в первые 10–12 часов, а через 24 часа в организме остается не более 4–6% от первичной максимальной величины.

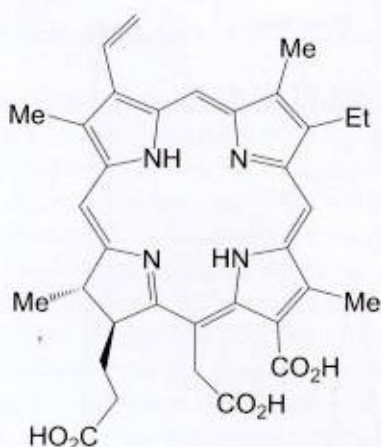


Рис. 2.1.5. Химическая формула «Фотолона»

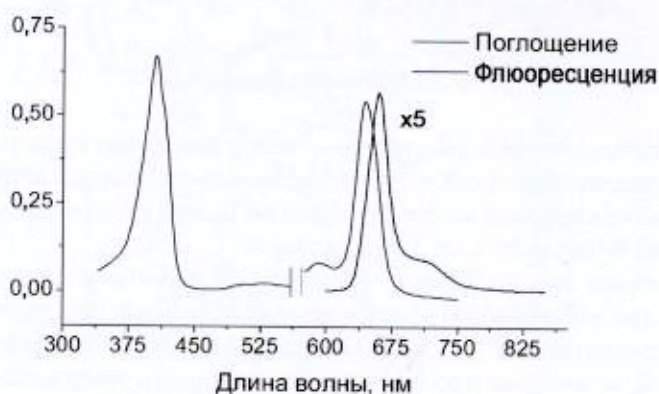


Рис. 2.1.6. Спектр «Фотолона»

Для производных хлорина E_6 характерно связывание с альбумином и проникновение в клетку через эндоцитоз с последующей аккумуляцией в лизосомах.

Препарат «Фотолон» представляет собой пористую массу зеленовато-черного цвета, без запаха, растворимую в воде. Пациентам «Фотолон» вводили внутривенно капельно на 200,0 мл физиологического раствора из расчета 2,5 мг/кг веса в затемненном помещении за 3 часа до начала сеанса облучения.

«Фотодитазин». Разработан в научно-производственной фирме «Вета-Гранд» профессором Г. В. Пономаревым и представляет собой *N*-метилглюкаминую соль хлорина E_6 (рис. 2.1.7). «Фотодитазин» обладает мощной полосой поглощения в красной области спектра л максимално равной 662 нм, где биоткани характеризуются большим пропусканием и флюоресценцией в полосе 660–680 нм (по полуширине) (рис. 2.1.8).

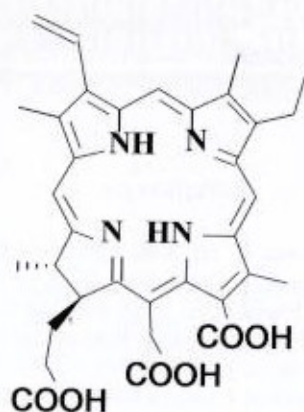


Рис. 2.1.7. Химическая формула «Фотодитазина»

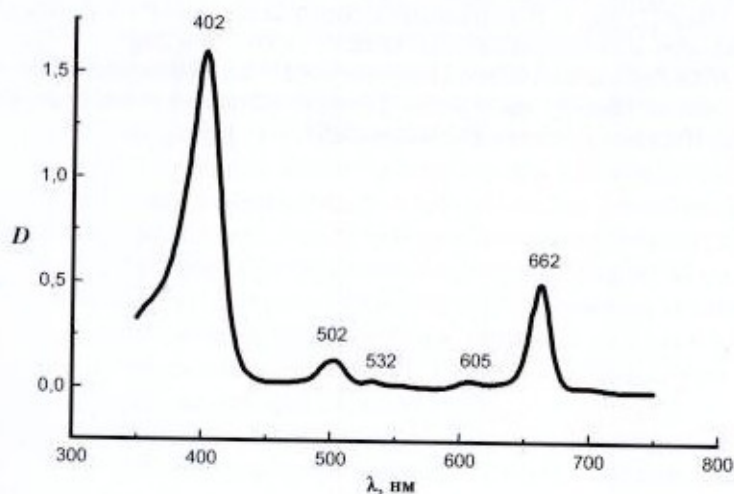


Рис. 2.1.8. Спектр «Фотодитазина»

«Фотодитазин» — кристаллический порошок темно-зеленого цвета, без запаха. Лекарственная форма — прозрачная жидкость интенсивно-темно-зеленого цвета — 0,5%-й раствор препарата в физиологическом растворе.

При введении «Фотодитазина» в организм максимум накопления в опухоли наступает через 1,5–2,0 часа при индексе контрастности по отношению к окружающей нормальной ткани более 10 и практически полном выведении из организма в течение 28 часов. «Фотодитазин» вводится внутривенно капельно на физиологическом растворе 0,5–0,8 мг/кг веса тела за 1,5 часа до сеанса облучения. Время введения препарата не менее 40 мин.

Для производных хлоринов характерна высокая избирательность, достаточная эффективность лечения и очень незначительная сенсibilизация кожи (больным необходимо ограничивать контакт с ярким светом только в течение 2–4 суток).

Литература

1. Allison R.R., Downie G.H., Cuenca R., Hu X.H., Childs C.J.H., Sibata C.H. Photosensitizers in Clinical PDT // Photodiag. Photodyn. Therapy. – 2004. – Vol. 1. – P. 27–42.
2. Bonnett R., Berenbaum M.C. Porphyrins as photosensitizers // In: Bock G., Harriett S., eds. Photosensitizing compounds: their chemistry, biology and clinical use. Ciba Foundation Symp. Chichester. – UK: Wiley, 1989. – P. 40–53.
3. Huang Z. A Review of Progress in Clinical Photodynamic Therapy // Technol. Cancer Res. Treat. – 2005. – Vol. 4. – № 3. – P. 283–293.
4. Kalka K., Merk H., Mukhtar H. Photodynamic therapy in dermatology // J. Am. Acad. Dermatol. – 2000. – Vol. 42. – № 3. – P. 389–413.
5. Luksiene Z. Photodynamic therapy: mechanism of action and ways to improve the efficiency of treatment // Medicina. – 2003. – Vol. 39. – № 12. – P. 1137–1150.
6. Moan J., Peng Q., Iani V. et al. Biodistribution, pharmacokinetic and *in vivo* fluorescence spectroscopic studies of photosensitizers // SPIE. – 1995. – Vol. 2625. – P. 234–248.
7. Moser J.G. Definitions and General Properties of 2nd & 3rd Generation Photosensitizers // In: Moser J.G., editor. Photodynamic Tumor Therapy – 2nd & 3rd Generation Photosensitizers. – London: Harwood Academic Publishers, 1997. – P. 3–8.

Глава 3. ПРИБОРНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ И ФЛЮОРЕСЦЕНТНОЙ ДИАГНОСТИКИ

Первоначально фотосенсибилизация выполнялась с использованием традиционных газоразрядных ламп. Однако оптимальное освещение обеспечивается лазерным светом, обладающим важными характеристиками, которые отличают его от других источников света, в частности когерентностью и монохроматичностью [1; 3]. Введение лазеров, оборудованных оптоволоконными световодами, расширило диапазон их применения в медицине, делая возможной эндоскопическую доставку света практически к любому участку человеческого тела.

Длины волн, используемые для ФДТ, находятся в красном или инфракрасном диапазоне электромагнитных волн. Для клинического использования активирующий свет обычно находится в диапазоне между 600 и 900 нм. Эффективность ФДТ определяется глубиной проникновения света через ткани, которая зависит от нескольких процессов, включая: отражение, рассеивание, поглощение, или какую-либо комбинацию из них. Следовательно, активация фотосенсибилизатора во многом зависит от общих характеристик ткани, а также ее толщины. Глубина проникновения ткани также находится под влиянием длины волны света. Чем длиннее волны видимого света, тем лучше они проникают в ткани, и для наибольшего применения ФДТ нижним лимитом является 580 нм из-за сильного поглощения гемоглобином [6]. Локально глубина проникновения составляет от 3 до 8 мм для света в диапазоне от 630 до 800 нм. Опухоли до 1 см в глубину также могут быть уничтожены с помощью ФДТ, а эффект в этом случае объясняется активацией локального иммунного ответа [5].

Нередко источники света, используемые в экспериментальных исследованиях, оснащены относительно недорогими некогерентными лампами, включая галогеновую, флюоресцентную, вольфрамовую или ксеноновую лампы. Широкий пучок света, производимый некогерентными лампами, может быть эффективен при лечении обширных повреждений [2].

3.1. Характеристика источников лазерного излучения

В качестве источника лазерного излучения нами использовались следующие лазерные установки:

«*Ауран*» — лазерная установка на парах золота (627,8 нм) с мощностью излучения на конце световода 0,8 Вт (Физический институт им. П. Н. Лебедева) (рис. 3.1.1).



Рис. 3.1.1. Лазерный аппарат для фотодинамической терапии «Ауран»

«Металаз» — лазерная установка на парах золота (627,8 нм) с мощностью излучения на конце световода 0,8 Вт (НПО «Мехатрон»), (рис. 3.1.2).



Рис. 3.1.2. Лазерный аппарат для фотодинамической терапии «Металаз»

«*Металаз-М-1*» — лазерная установка на красителе с накачкой лазером на парах меди (620–680 нм) и с мощностью излучения на конце световода 1,4 Вт (НПО «Мехатрон») (рис. 3.1.3).

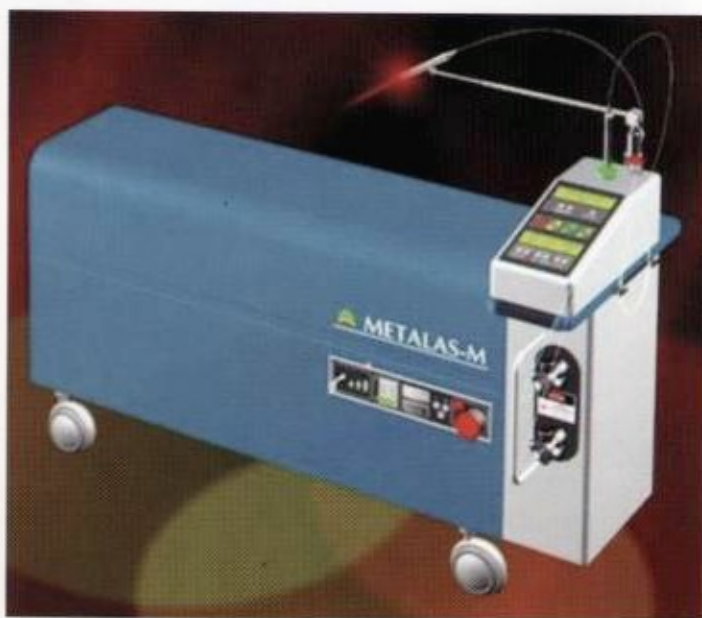


Рис. 3.1.3. Лазерный аппарат для фотодинамической терапии «Металаз-М-1»

«*LD-680-2000*» — полупроводниковый лазерный аппарат (670 нм) с мощностью излучения на конце световода 1,2 Вт (ООО «БИОСПЕК») (рис. 3.1.4).



Рис. 3.1.4. Лазерный аппарат для фотодинамической терапии «LD-680-2000»

«*Ламеда*» — полупроводниковый лазерный аппарат (666 нм) с мощностью излучения на конце световода 2,4 Вт (ООО «ЭММИ») (рис. 3.1.5).



Рис. 3.1.5. Лазерный аппарат для фотодинамической терапии «Ламеда»

С целью оптимизации режима фотохимического воздействия применялась лазерная компьютеризированная спектрофотометрия на аппарате «*Камин-Видео-3*» (ООО «БИОСПЕК»): λ — 665 нм, P — 500 mW (рис. 3.1.6).



Рис.3.1.6. Лазерный компьютеризированный спектрофотометр «Камин-Видео-3»

Установка позволяет корректировать клинические данные по топографии опухолей, отслеживать кинетику накопления фотосенсибилизатора в новообразовании и его разрушение в процессе сеансов ФДТ и последующего выведения из тканей. С помощью спектрофотометрии определяется оптимальный срок проведения лазерного облучения. Дополнительные сеансы облучения проводятся при сохранении высокого уровня флюоресценции новообразования после предыдущего сеанса облучения.

Лазерный аппарат «Аткус-2» (ЗАО «Полупроводниковые приборы», Санкт-Петербург). Длина волны излучения аппарата 661 ± 1 нм, что соответствует максимуму спектрального поглощения препарата «Фотодитазин». Диапазон регулирования выходной мощности лазерного излучения в непрерывном режиме от 0,01 до 2,00 Вт. Оптическое волокно: кварц-полимерное, с диаметром световода 600 мкм и числовой апертурой 0,35 (рис. 3.1.7).



Рис. 3.1.7. Лазерный аппарат «Аткус-2»

С целью измерения мощности лазерного излучения нами применялся дозиметр мощности (рис. 3.1.8).



Рис. 3.1.8. Измеритель мощности излучения ДИ-6 А

Для подведения света нами использовались гибкие кварцевые **моноволоконные световоды** (ООО «БИОСПЕК») (рис. 3.1.9).



ТС-С5/10/20/40

Световод для фотодинамической терапии с цилиндрическим рассеивателем длиной 5/10/20/40 мм для внутрисполостного облучения



ТС-S

Световод для фотодинамической терапии со сферическим рассеивателем для внутрисполостного облучения



ТС-D

Световод для фотодинамической терапии без рассеивателя для внутрисполостного и поверхностного облучения



ТС-A

Световод для фотодинамической терапии с рассеиванием вбок для внутрисполостного и поверхностного облучения



ТС-L

Световод для фотодинамической терапии с линзовой системой для поверхностного облучения



ТС-I

Световод для фотодинамической терапии с тонкой рабочей частью для внутритканевого облучения



Зонды для систем ЛЭСА

DC-R-1-6

Волоконно-оптическая система для измерения флюоресценции и отражения

Рис. 3.1.9. Световоды для фотодинамической терапии

3.2. Флюоресцентная спектроскопия опухолей кожи

Использование нами фотосенсибилизаторов «Фотосенс» и «Фотолон» позволяло проводить диагностическое исследование — флюоресцентную спектроскопию с дополнительной визуализацией опухолевых поражений кожи.

Флюоресцентную спектроскопию проводили на специальном техническом комплексе «Les-6» (производитель — фирма «БИОСПЕК», Москва). В качестве источника излучения, возбуждающего флюоресценцию фотосенсибилизатора в биологических тканях, использовалось излучение He-Ne-лазера (633 нм). Средняя мощность лазерного излучения 2 мВт, плотность энергии локального лазерного излучения на поверхности тканей в процессе одного обследования не более 1 Дж/см², что существенно ниже уровня индуцирования необратимых фотодинамических повреждений тканей, нежелательных при диагностических обследованиях.

Исследования проводили под прямым углом к объекту и при легком касании торцом оптоволоконного световода ткани. Процедура регистрации флюоресцентного спектра (время экспозиции) занимала 1–2 с. Полученные путем точечных измерений спектры тканей центра и периферии опухоли, а также визуально здоровой кожи анализировали по форме, величине и амплитуде сигнала. Помимо этого определяли площадь интенсивности флюоресценции (S_2) и площадь отраженного от тканей лазерного излучения (S_1), а также их отношение (S_2/S_1). По отношению показателей S_2/S_1 , оценивали уровень флюоресценции различных участков кожи (центр и периферия опухоли, здоровая кожа), что позволяло определять накопление фотосенсибилизатора в тканях и распространение опухолевого процесса.

У пациентов при флюоресцентной спектроскопии после введения «Фотосенса» в дозе 0,8 мг/кг веса наблюдали наиболее высокий уровень интенсивности флюоресценции в опухолевых тканях по отношению к здоровой коже через 24 часа (рис. 3.2.1), и, соответственно, через 3 часа — после введения «Фотолона» в дозе 2,5 мг/кг веса (рис. 3.2.2).

Учитывая вышесказанное, сеанс ФДТ проводили через 3 часа после введения «Фотолона» и через 24 часа после введения «Фотосенса», т.е. при достаточно высоком градиенте накопления фотосенсибилизаторов в пораженных тканях.

При проведении контрольной спектроскопии опухолевых поражений через 24–48 часов после сеанса фотодинамической терапии отмечали снижение уровня флюоресценции, как при использовании «Фотосенса» (рис. 3.2.1), так и при использовании «Фотолона» (рис. 3.2.2). Это служило подтверждением протекающих в опухоли во время сеанса ФДТ фотохимических реакций, сопровождающихся некрозом опухолевых тканей и снижением концентрации фотосенсибилизатора. Кроме того, определение уровня флюоресценции здоровой кожи позволяло оценить продолжительность периода кожной фототоксичности.

Всем пациентам после введения ФС «Фотосенс» и «Фотолон» проводили визуализацию и мониторинг всей области поражения. Для этой диагностической процедуры использовали матричный светодиодный облучатель (длина волны 665 нм, мощность излучения 40 мВт/см²) с встроенной специальной высокочувствительной

видеокамерой — «Камин-видео-3» (фирма «БИОСПЕК», Москва). Контроль изображения и границ опухолевого процесса осуществляли в флуоресцентном и рассеянном свете в технике сканирования, в том числе и поиск новых областей с сильной флуоресценцией (визуально не наблюдаемых патологических очагов).

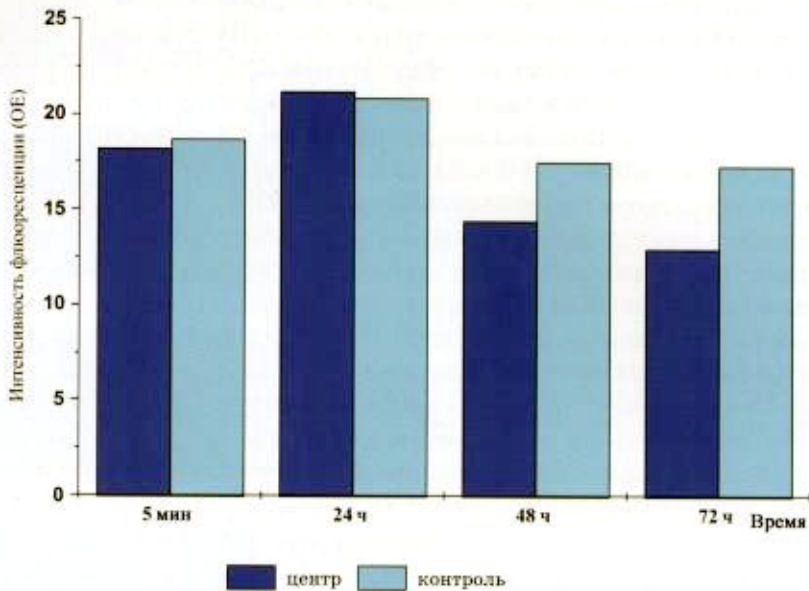


Рис. 3.2.1. Динамика накопления фотосенсибилизатора «Фотосенс»

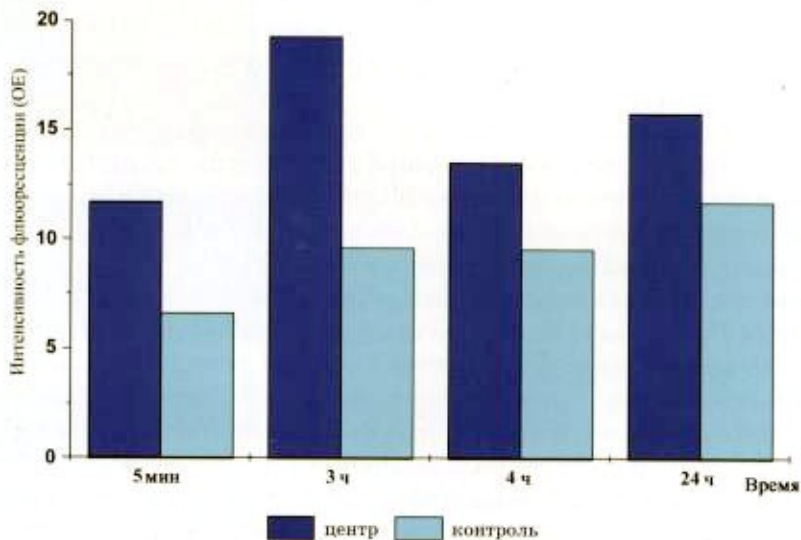


Рис. 3.2.2. Динамика накопления фотосенсибилизатора «Фотолон»

После введения фотосенсибилизатора опухолевая ткань выглядит на экране как ярко светящийся очаг на темном фоне здоровых тканей.

На рис. 3.2.3 представлено флюоресцентное изображение, полученное у пациента Г. после введения «Фотосенса» в дозе 0,8 мг/кг веса до (рис. 3.2.3 а) и после ФДТ (рис. 3.2.3 в). После сеанса ФДТ зона облучения, соответствующая опухоли, визуализируется как более темное пятно на фоне здоровых тканей.

Таким образом, визуализация уровня флюоресценции предоставляет возможность для определения границ, пораженных опухолевым процессом. Это возможно благодаря тому, что накопление фотосенсибилизатора в тканях злокачественных новообразований в несколько раз выше, чем в здоровых тканях. И часто область поражения, видимая на экране, больше, чем мы можем видеть у больного или даже определить пальпаторно. А при множественных поражениях кожи можно получить дополнительную достоверную информацию о количестве опухолевых очагов.

Таким образом, флюоресцентная спектроскопия с дополнительной визуализацией помогает определить границы опухолевого поражения, что позволяет провести более радикальный курс лечения и уменьшить число так называемых краевых рецидивов, выявить скрытые опухолевые очаги, контролировать содержание препарата в коже и процесс проводимого лечения, а также оценить продолжительность периода кожной фототоксичности.



а



б



в

Рис. 3.2.3. Пациент Г. *Ds*: плоскоклеточный рак кожи левой ушной раковины:
а — до введения ФС; б — после введения ФС;
в — после ФДТ

3.3. Поля облучения

С учетом данных, полученных при спектрофлюоресцентном обследовании больных, а также на основании распространенности опухолевого процесса и соматического состояния больного планировался сеанс ФДТ.

Границы полей облучения обозначали метками (чернилами) с отступлением не менее 0,5 см от видимых границ опухоли (при наличии инфильтрации не менее 1,0 см).

Воздействие световым излучением производилось методом кругового поля или с использованием фигурных масок из светонепроницаемого материала. Обязательно производилась защита окружающих здоровых тканей с использованием экранов из светонепроницаемых материалов.

При поверхностном облучении световая доза подводилась перпендикулярно поверхности опухоли с помощью кварцевых моноволоконных торцевых световодов или световодов с линзой. При облучении экзофитных опухолевых образований использовались дополнительные (тангенциальные) поля облучения. При этом подводимая с дополнительных полей на одну опухоль световая энергия суммировалась.

Обширные опухоли облучали несколькими круговыми полями диаметром 2,0–3,0 см в течение одного сеанса ФДТ.

К опухолям подводилось лазерное излучение с плотностью энергии 100–300–600–900 Дж/см², в зависимости от клинической и морфологической формы опухоли, глубины инфильтрации. В большинстве случаев применяли световые дозы с плотностью энергии 300–600 Дж/см². Для первичных поверхностно-стелющихся базалиом использовали дозу световой энергии 100–200 Дж/см², для первичных экзофитных и инфильтративно-язвенных базалиом — 250–300 Дж/см², а при лечении плоскоклеточного рака кожи, рецидивов рака после хирургического и лучевого лечения доза светового воздействия составляла 300–600 Дж/см².

Плотность мощности (P_s , Вт/см²) рассчитывали путем деления величины мощности на выходе световода (P_n , Вт) на площадь облучения (см²):

$$P_s = P_n / S,$$

где P_s — плотность мощности; P_n — выходная мощность; S — площадь светового пятна.

При проведении ФДТ использовалась плотность мощности светового излучения 200–300 мВт/см². Время облучения T (с) определяли путем деления заданной величины плотности энергии (E , Дж/см²), которую необходимо подвести к опухоли на рассчитанную плотность мощности:

$$T = E / P_s.$$

После введения фотосенсибилизатора «Фотолон» опухоль облучали, как правило, через 3 часа после внутривенного введения и в течение одного сеанса, так как через 24 часа и более по данным спектрофлюоресцентной диагностики не определялось достаточного накопления препарата в опухолевых тканях.

После введения сенсibilизаторов «Фотогем» и «Фотосенс» облучение проводили через 24–48 часов после внутривенной инфузии препаратов, а при наличии большого объема опухоли, множественного поражения или при общем тяжелом состоянии больного облучение продолжалось на четвертые и пятые сутки после введения фотосенсibilизатора. При этом продолжительность последующих сеансов облучения увеличивалась на 20–30%, так как количество накопленного фотосенсibilизатора в тканях уменьшалось с течением времени.

Литература

1. *Hsi R.A., Rosenthal D.J., Glatstein E.* Photodynamic therapy in the treatment of cancer: current state of the art. *Drugs*. – 1999. – Vol. 57. – P. 725–734.
2. *Luksiene Z.* Photodynamic therapy: mechanism of action and ways to improve the efficiency of treatment // *MEDICINA*. – 2003. – Vol. 39, 12. – P. 1137–1150.
3. *Mang T.S.* Lasers and light sources for PDT: past, present and future // *Photodiagn. Photodyn. Ther.* – 2004. – Vol. 1. – P. 43–48.
4. *Martinez-Cayuela M.* Oxygen free radicals and human disease // *Biochimie*. – 1995. – Vol. 77. – P. 147–161.
5. *Moan J., Peng Q.* An outline of the hundred-year history of PDT // *Anticancer Res.* – 2003. – Vol. 23. – P. 3591–3600.
6. *Moore J.V., West C.M., Whitehurst C.* The biology of photodynamic therapy // *Phys. Med. Biol.* – 1997. – P. 42. – P. 913–935.
7. *Nowis D., Makowski M., Stokiosa T., Legat M., Issat T., Goib J.* Direct tumor damage mechanisms of photodynamic therapy // *Acta Biochimica Polonica*. – 2005. – Vol. 52. – № 2. – P. 339–352.

4.1. Клиническая характеристика и методики фотодинамической терапии больных базально-клеточным раком кожи

Настоящая работа выполнена на основании экспериментального изучения эффективности фотодинамической терапии и анализа результатов клинического обследования и лечения 139 больных солитарным и множественным базально-клеточным раком кожи. Пациенты находились на лечении и диспансерном наблюдении в МРНЦ РАМН города Обнинска и МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского.

Всем больным проводилось клинико-лабораторное обследование, включавшее исследование периферической крови, общий анализ мочи и ЭКГ. При необходимости проводилась рентгенография органов грудной клетки. По показаниям больные были консультированы различными специалистами.

В каждом случае диагноз БКРК устанавливался на основании анамнестических сведений, клинической картины патологического процесса, результатов цитологического и гистологического исследований, которые выполнялись в клинико-морфологическом отделе МРНЦ РАМН города Обнинска, цитологической лаборатории и отделении патоморфологии МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского. Все диагнозы были морфологически верифицированы.

Сведения о больных мы получали из историй болезни, амбулаторных карт, регистрационных журналов, журнала консультаций больных.

Все больные после лечения находились на диспансерном наблюдении. В связи с тем, что непосредственное длительное наблюдение за отдельными больными не всегда было возможно, лично пациентам или в районные кожно-венерологические и онкологические диспансеры рассылались письма, содержащие напоминание об очередном контрольном осмотре.

В исследование включены больные БКРК I–IV стадии (T_{1-4}), не имеющие регионарных метастазов в лимфатические узлы (N_0) и отдаленных метастазов (M_0). Распределение опухолей по стадиям проводилось в соответствии с Международной клинической классификацией TNM (1978):

T_1 – опухоль ограничена кожей, не более 2 см в диаметре.

T_2 – опухоль ограничена кожей, от 2 до 5 см в диаметре.

T_3 – опухоль ограничена кожей, более 5 см в диаметре.

T_4 – опухоль любого диаметра с прорастанием в подлежащие структуры (подкожно-жировая клетчатка, мышцы, хрящи, кости).

Как видно из табл. 4.1.1, половина больных (51,4%) относится к возрастной группе старше 60 лет.

Таблица 4.1.1

Общее количество больных БКРК в зависимости от возраста

Возраст (лет)	Всего больных	
	абс.	%
30–39	7	5,0
40–49	19	13,6
50–59	42	30,0
60–69	45	32,9
70–79	5	3,5
Старше 80 лет	21	15,0
Итого:	139	100,0

Больные БКРК не всегда своевременно обращались за медицинской помощью, что, в свою очередь, влияло на течение заболевания, эффективность лечения и дальнейший прогноз.

В табл. 4.1.2 представлены данные о количестве пациентов БКРК в зависимости от распространенности опухолевого процесса.

Таким образом, 22,2% пациентов имели распространенный характер поражения кожи (стадии $T_3 - T_4$). Самую многочисленную группу составили больные с распространенностью опухолевого процесса T_2 (46,4%).

Больше всего были поражены у пациентов БКРК открытые участки кожи, и в 106 случаях (76,2%) опухоли поражали область лица. Закрытые участки тела были поражены опухолевым процессом у 11,5% больных БКРК.

Таблица 4.1.2

Общее количество больных БКРК в зависимости от распространенности опухолевого процесса

Распространенность опухолевого процесса	Всего больных	
	абс.	%
T_1	44	31,4
T_2	65	46,4
T_3	10	7,2
T_4	20	15,0
Итого:	139	100,0

Локализация опухолей у больных базально-клеточным раком кожи отражена в табл. 4.1.3.

Таблица 4.1.3

**Распределение больных БКРК, получавших ФДТ,
в зависимости от распространенности и локализации опухолевого поражения**

Локализация опухолевого процесса	Распространенность опухолевого поражения				
	T_1	T_2	T_3	T_4	
Лицо	36	51	5	14	106 (76,2%)
Волос. часть головы	4	3	–	2	9 (6,5%)
Ушная раковина	1	–	–	3	4 (2,9%)
Шея	1	2	–	1	4 (2,9%)
Тело	3	8	5	–	16 (11,5%)
Итого:	45	64	10	20	139 (100,0%)

При лечении больных базально-клеточным раком кожи нами было использовано четыре методики фотодинамической терапии. Каждая методика выделялась, прежде всего, по примененному во время ФДТ фотосенсибилизатору.

Первая методика была основана на использовании фотосенсибилизатора «Фотогем» и применена при лечении 32 пациентов БКРК. Данный ФС вводился из расчета 1,5–2,0 мг/кг веса пациента. Лазерное облучение начинали через 18–24 часа после введения препарата.

Вторая методика основывалась на использовании ФС «Фотосенс» (0,5–0,8 мг/кг веса пациента). В исследование было включено 25 больных БКРК. Облучение опухоли проводили через 24 часа после введения ФС.

ФС «Фотолон» использовался нами у 62 больных при проведении третьей методики ФДТ. ФС вводился из расчета 2,0–2,5 мг/кг веса пациента. Через 3 часа начинали сеанс фотодинамической терапии.

И, наконец, четвертая методика основывалась на использовании фотосенсибилизатора «Фотодитазин» (из расчета 0,5–0,8 мг/кг веса пациента). В исследование было включено 20 пациентов БКРК. Сеанс фотодинамической терапии начинали через 1,5–2,0 часа после введения ФС.

Общее количество пациентов в зависимости от примененной методики ФДТ и распространенности опухолевого процесса представлено в табл. 4.1.4.

Сто десять пациентов (79,1%) ранее не получали предшествующего лечения, 29 больных (20,9%) поступили для проведения ФДТ с рецидивами БКРК после различных видов лечения.

Обращает на себя внимание группа пациентов, которой проводилась ФДТ с использованием ФС «Фотодитазин»: первичных пациентов было лишь 40,0%.

В табл. 4.1.5 представлены данные о количестве пациентов БКРК в зависимости от примененной методики фотодинамической терапии и предшествующего лечения.

Таблица 4.1.4

Общее количество больных раком кожи в зависимости от примененной методики фотодинамической терапии и распространенности опухолевого процесса

Распространенность БКРК	Всего больных	ФДТ с «Фотогомом»	ФДТ с «Фотосенсом»	ФДТ с «Фотолоном»	ФДТ с «Фотодитазином»
T_1	44	9	6	21	8
T_2	65	10	10	35	10
T_3	10	2	3	3	2
T_4	20	11	6	3	—
Итого:	139	32	25	62	20

Таблица 4.1.5

Общее количество больных базально-клеточным раком кожи в зависимости от примененной методики фотодинамической терапии и предшествующего лечения

Методики проведения ФДТ (примененные ФС)	Всего больных	Количество пациентов в зависимости от предшествующего лечения	
		с первичными опухолями	с рецидивными опухолями
С «Фотогомом»	32	20	12
С «Фотосенсом»	25	16	9
С «Фотолоном»	62	43	19
С «Фотодитазином»	20	8	12
Итого:	139	110 79,1%	29 20,9%

Основным критерием оценки эффективности лечения онкологических больных является выживаемость (общая или продолжительность жизни без рецидивов и метастазов). Сравнительный анализ этих показателей дает важную информацию для целенаправленного совершенствования организации противораковой борьбы,

выявления наиболее эффективных видов лечения и его индивидуализации, разработки новых методов терапии.

Полученные результаты нашего исследования были подвергнуты статистической оценке эффективности лечения онкологических больных методом построения таблиц дожития.

4.1.1. Результаты фотодинамической терапии больных базально-клеточным раком кожи с использованием фотосенсибилизаторов «Фотогем», «Фотосенс», «Фотолон», «Фотодигазин»

В 1992 году впервые в России в ГНЦ лазерной медицины МЗ РФ были начаты клинические испытания по изучению эффективности фотодинамической терапии при лечении больных со злокачественными новообразованиями кожи с использованием фотосенсибилизатора первого поколения «Фотогем». Такая методика фотодинамической терапии с использованием данного ФС применяется в ГУ «Медицинский радиологический научный центр РАМН» города Обнинска с 1997 года и к настоящему времени использована при лечении 32 больных базально-клеточным раком кожи. Распространенность опухоли T_1 была диагностирована у девяти пациентов (28,1%), T_2 выявлено у десяти (31,2%), T_3 — у двух (6,3%) и T_4 — у одиннадцати (34,4%). Возраст больных составил в среднем 58 лет и колебался от 31 до 78 лет. Восемнадцать пациентов (56,2%) находились в работоспособном возрасте до 60 лет. У четырнадцати (43,8%) возраст был старше 60 лет. Распределение пациентов в зависимости от распространенности опухоли и возраста представлено в табл. 4.1.6. 40,6% пациентов имели распространенный опухолевый процесс (T_3-T_4), что, несомненно, сыграло свою отрицательную роль на эффективности лечения этой группы больных.

Таблица 4.1.6

Распространенность БКРК и возраст больных, получивших ФДТ с использованием ФС «Фотогем»

Распространенность БКРК	Всего больных	Возраст, лет				
		до 40	40–49	50–59	60–69	70–79
T_1	9 28,1%	2	2	3	1	1
T_2	10 31,3%	–	3	3	2	2
T_3	2 6,2%	–	–	1	1	–
T_4	11 34,4%	–	1	3	4	3
Итого:	32 100,0%	2	6	10	8	6

Локализация БКРК у больных данной группы отражена в табл. 4.1.7.

Таблица 4.1.7

Распределение больных БКРК, получавших ФДТ с использованием «Фотогема», в зависимости от распространенности и локализации опухолевого поражения

Локализация опухолевого процесса	Распространенность опухолевого поражения				
	T_1	T_2	T_3	T_4	Всего больных
Лицо	5	9	–	7	21 (65,6%)
Волос. часть головы	1	–	–	2	3 (9,4%)
Ушная раковина	–	–	–	2	2 (6,3%)
Шея	1	–	–	–	1 (3,1%)
Тело	2	1	2	–	5 (15,6%)
Итого:	9	10	2	11	32 (100,0%)

Из представленных в таблице сведений следует, что у большинства пациентов (21) первичная опухоль локализовалась в области лица. У трех пациентов (9,4%) опухоль находилась в области волосистой части головы; у двух (6,3%) – в области ушной раковины; у одного больного – в области шеи; у пяти (15,6%) было поражено тело.

У нескольких пациентов поражения кожи носили множественный характер. Эти сведения представлены в табл. 4.1.8.

Таблица 4.1.8

Распределение количества опухолевых очагов и больных БКРК, получивших ФДТ с использованием «Фотогема», в зависимости от локализации опухолевого процесса

Локализация опухолевого процесса	Количество пациентов	Количество опухолевых очагов
Лицо	21 (65,6%)	63 (61,7%)
Волос. часть головы	3 (9,4%)	5 (4,9%)
Ушная раковина	2 (6,3%)	2 (2,0%)
Шея	1 (3,1%)	1 (1,0%)
Тело	5 (15,6%)	31 (30,4%)
Итого:	32 (100,0%)	102 (100,0%)

Абсолютное большинство опухолей располагалось в области лица (61,7%) и тела (30,4%); 4,9% опухолей находилось в области волосистой части головы; 2,0% новообразований — в области ушной раковины; 1,0% — в области шеи.

Оценка непосредственных результатов лечения больных раком кожи осуществлена в зависимости от степени регрессии опухоли. Сведения о непосредственных результатах лечения больных БКРК представлены в табл. 4.1.9.

Таблица 4.1.9

Степень регрессии опухоли в зависимости от распространенности опухолевого процесса непосредственно после лечения больных БКРК, получавших ФДТ с «Фотогемом»

Распространенность БКРК	Всего больных	Степень регрессии опухоли	
		полная	частичная
T_1	9	5	4
T_2	10	8	2
T_3	2	—	2
T_4	11	6	5
Итого:	32 (100,0%)	19 (59,4%)	13 (40,6%)

Таким образом, по нашим данным, показатель полной регрессии опухолей после ФДТ рака кожи с использованием фотосенсибилизатора «Фотогем» равен 59,4%, что согласуется с данными литературы — 66% [23]. Отдаленные результаты проведенного лечения оценивали по безрецидивной выживаемости больных не менее трех лет. Сведения об отдаленных результатах лечения этой группы больных представлены на рис. 4.1.1. Из него видно, что трехлетняя безрецидивная выживаемость пациентов с БКРК после фотодинамической терапии с «Фотогемом» составляет 54,7%.

Для иллюстрации благоприятного результата лечения больных БКРК с использованием ФС «Фотогем» при фотодинамической терапии приводим выписку из амбулаторной карты:

Больной С., а/к 1355/94, 56 лет, журналист. Обратился в отдел лазерной и фотодинамической терапии МРНЦ РАМН г. Обнинска 24.06.98 г. с жалобами на новообразование в области волосистой части головы. Пациент впервые обратился в МРНЦ РАМН 08.07.94., был диагностирован базально-клеточный рак кожи волосистой части головы. Диагноз был подтвержден морфологически. Предложен курс лучевой терапии, от которого пациент отказался. Больной на лечение не явился. В течение последующих 4 лет новообразование медленно увеличивалось. За медицинской помощью в дальнейшем не обращался, не лечился. При осмотре 24.06.98 г.: в области волосистой части головы — опухолевое образование неправильной язвенной формы с четкими границами размером 6,0 × 5,5 см,

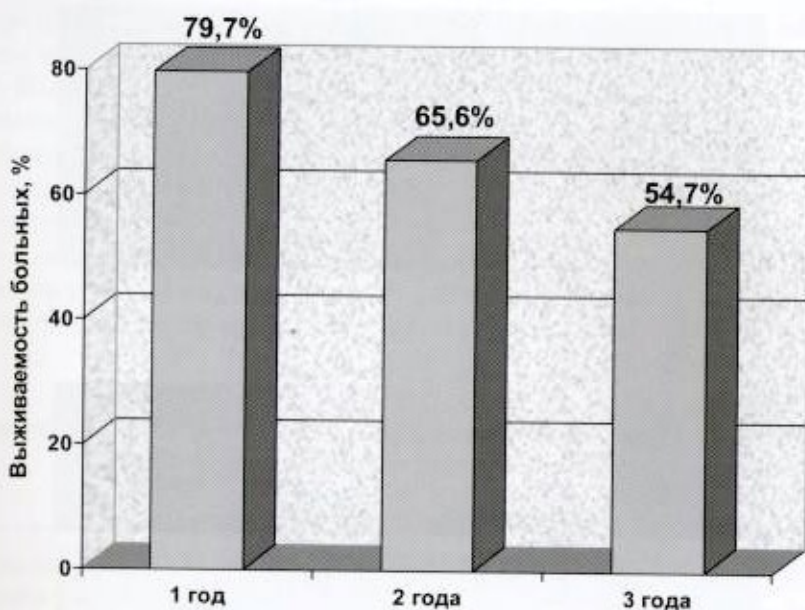


Рис. 4.1.1. Трехлетняя безрецидивная выживаемость больных БКРК после ФДТ с ФС «Фотогем» ($n = 32$)

безболезненное при пальпации. Бугристый валик с приподнятыми краями окружал опухоль. Опухоль разрушала надкостницу. Регионарные лимфатические узлы — не увеличены.

Клинический диагноз: базально-клеточный рак кожи волосистой части головы $T_4 N_0 M_0$, язвенная форма. Гистологический диагноз: солидная базалиома.

Больному проведен курс ФДТ с предварительным введением фотосенсибилизатора «Фотогем» в дозе 2,0 мг/кг на аппарате «Металаз» (630 нм) по полипозиционной методике при следующих параметрах: d поля — 3 см (количество полей — 10), P/s — 0,15 Вт/см², E — 300 Дж/см². Количество сеансов — 2. Переносимость лечения была удовлетворительной. После курса ФДТ на месте бывшей опухоли сформировался удовлетворительный в косметическом отношении рубец. При очередном осмотре через 4 года рецидива не обнаружено.

На рис. 4.1.2 представлены результаты лечения этого больного.

Конечно, свое отрицательное влияние на эффективность лечения этой группы больных оказал тот факт, что 40,6% пациентов имели распространенный опухолевый процесс (T_3-T_4).

Полученные данные свидетельствуют о недостаточно высокой эффективности фотодинамической терапии больных БКРК с использованием ФС «Фотогем».

Все это указывает на необходимость поиска более эффективных фотосенсибилизаторов для улучшения результатов лечения больных данной патологией.

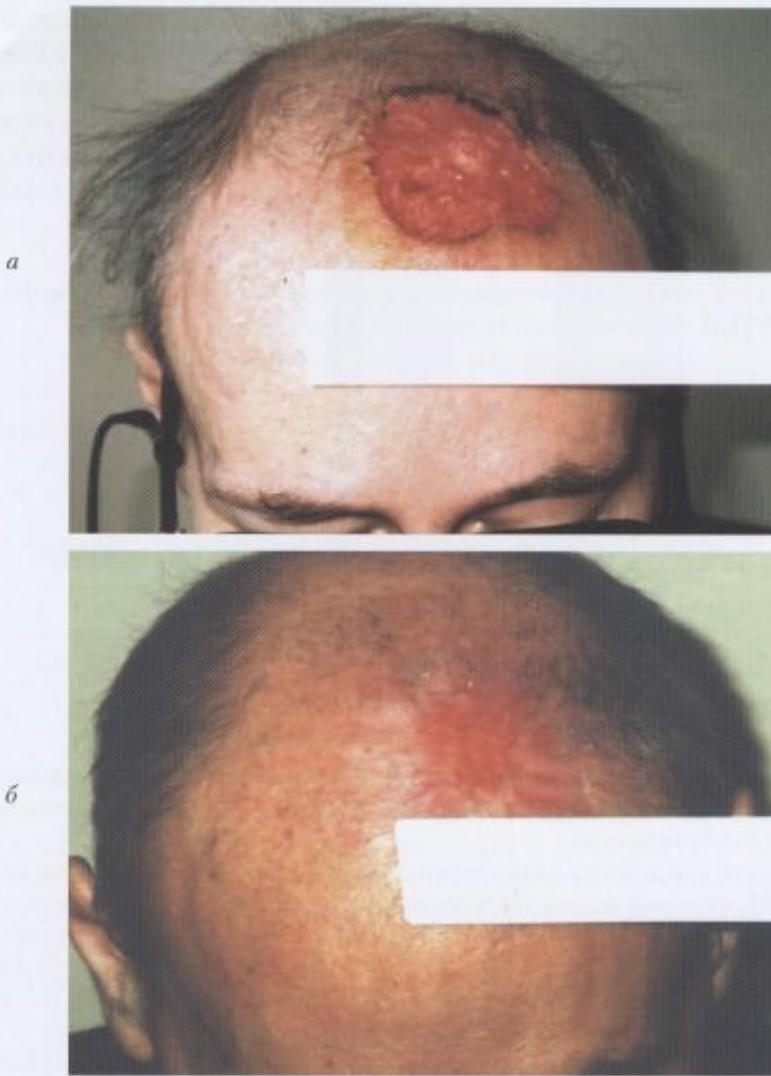


Рис. 4.1.2. Пациент С. Ds: Базально-клеточный рак кожи волосистой части головы $T_4N_0M_0$:
a — до ФДТ; *б* — через 4 года после ФДТ

После начала работ по изучению эффективности фотодинамической терапии с фотосенсибилизатором «Фотогем» в ГНЦ лазерной медицины МЗ РФ, МНИОИ им. П. А. Герцена МЗ РФ и РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН приступили к клиническим испытаниям фотосенсибилизатора второго поколения на основе фталоцианина алюминия — «Фотосенса».

Этот фотосенсибилизатор применен в Медицинском радиологическом научном центре РАМН города Обнинска при лечении 25 пациентов, больных базально-клеточным раком кожи. При этом в клиническое исследование были включены 17 мужчин и 8 женщин.

Возраст больных этой группы составил в среднем приблизительно 58 лет и колебался от 27 до 81 года. Почти половина пациентов (12) были старше 60 лет (48,0%). Больше чем у 1/3 пациентов (9) распространенность опухолевого поражения соответствовала III–IV стадии (T_3 – T_4). Данный факт не мог не отразиться на результатах лечения этой группы пациентов. Сведения о распределении данной группы больных БКРК в зависимости от локализации и распространенности опухолевого процесса отражены в табл. 4.1.10. У восьми больных опухолевое поражение кожи имело множественный характер. Двадцать пациентов БКРК (80,0%) имели опухолевое поражение в области лица. Такой же высокий процент опухолевых очагов (76,2%) был отмечен при этой локализации.

Таблица 4.1.10

Распределение больных БКРК группы, получившей ФДТ с использованием «Фотосенса», в зависимости от распространенности и локализации опухолевого поражения

Локализация опухолевого процесса	Распространенность опухолевого процесса				
	T_1	T_2	T_3	T_4	Всего больных
Лицо	4	9	2	5	20 (80,0%)
Волос. часть головы	2	–	–	–	2 (8,0%)
Шея	–	–	–	1	1 (4,0%)
Тело	–	1	1	–	2 (8,0%)
Итого:	6	10	3	6	25 (100,0%)

Распределение больных базально-клеточным раком кожи и количество опухолевых очагов в зависимости от локализации опухолевого процесса отражено в табл. 4.1.11.

Таблица 4.1.11

Распределение количества опухолевых очагов и больных БКРК, получивших ФДТ с использованием «Фотосенса», в зависимости от локализации

Локализация опухолевого процесса	Количество пациентов	Количество опухолевых очагов
Лицо	20 (80,0%)	32 (76,2%)
Волос. часть головы	2 (8,0%)	2 (4,8%)
Шея	1 (4,0%)	2 (4,8%)
Тело	2 (8,0%)	6 (14,2%)
Итого:	25 (100,0%)	42 (100,0%)

В зависимости от степени регрессии новообразования осуществлена оценка непосредственных результатов лечения данной группы больных БКРК.

Сведения о непосредственных результатах ФДТ больных БКРК с использованием ФС «Фотосенс» представлены в табл. 4.1.12.

Таблица 4.1.12

Степень регрессии опухоли непосредственно после ФДТ больных БКРК с использованием «Фотосенса»

Распространенность БКРК	Всего больных	Степень регрессии опухоли	
		полная	частичная
T_1	6	5	1
T_2	10	9	2
T_3	3	2	1
T_4	6	3	3
Итого:	25 (100,0%)	19 (76,0%)	6 (24,0%)

Все больные наблюдаются нами более трех лет.

Анализ отдаленных результатов лечения пациентов представлен на рис. 4.1.3.

Как видно, трехлетняя безрецидивная выживаемость больных, прошедших лечение, составляет 71,1%.

Приведем клиническое наблюдение, свидетельствующее о благоприятном результате фотодинамической терапии БКРК с использованием фотосенсибилизатора «Фотосенс»:

Пациент С., а/к 922/98, 53 года, инженер. Поступил в отдел лазерной и фотодинамической терапии МРНЦ РАМН г. Обнинска 05.05.1998 г. с жалобами на новообразование в области боковой поверхности шеи справа. В 1996 году травмировал папиллому боковой поверхности шеи справа, на месте которой появилась язва, постепенно увеличивающаяся в размерах.

При осмотре: на боковой поверхности шеи справа новообразование неправильной язвенной формы, размером 6,0 см × 2,5 см, с неровными краями, по периферии опухоль окружена прерывистым валиком.

На основании анамнеза и клинических данных установлен диагноз: базально-клеточный рак кожи боковой поверхности шеи справа $T_3 N_0 M_0$. Гистологический диагноз: базалиома с эпидермоидной дифференцировкой. ФДТ проведена на аппарате «Металаз» с использованием внутривенного введения фотосенсибилизатора «Фотосенс» в дозе 1,0 мг/кг при следующих параметрах: количество полей диаметром 2,5 см — 3, P/s — 0,13 Вт/см², доза световой энергии — 300 Дж/см². Проведено 2 сеанса облучения опухоли.

В течение 6 последующих лет наблюдения — без рецидива.

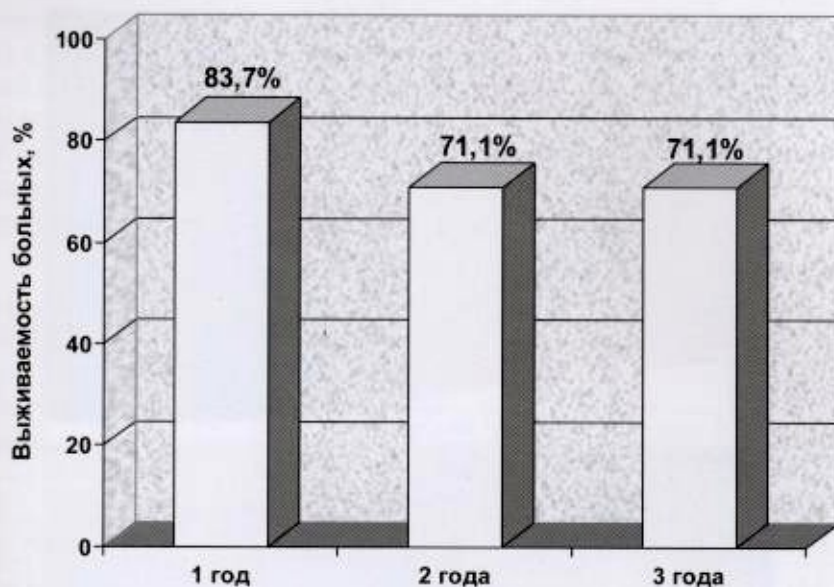


Рис. 4.1.3. Трехлетняя безрецидивная выживаемость больных БКРК после ФДТ с ФС «Фотосенс» ($n = 25$)

На рис. 4.1.4 представлены результаты лечения этого больного.

Учитывая, что эффективность ФДТ БКРК с использованием ФС «Фотогем» и «Фотосенс» оказалась недостаточно высокой, встал вопрос о разработке и внедрении в клиническую практику новых методик ФДТ с использованием ФС других классов.

Последние достижения радиобиологии и клинической радиологии показали перспективность и целесообразность использования ФС на основе хлорина E_6 , повышающих эффективность ФДТ опухолей различных локализаций. Основываясь на этих данных, мы изучили влияние ФС хлоринового ряда на повышение эффективности ФДТ рака кожи. Этому способствовали экспериментальные и клинические разработки, показавшие, что эффект ФДТ наиболее полно проявляется при использовании ФС хлоринового ряда. В связи с этим нами разработана и апробирована методика фотодинамической терапии с использованием отечественных фотосенсибилизаторов хлоринового ряда «Фотолон» и «Фотодитазин».

У 62 пациентов фотодинамическая терапия рака кожи применена с использованием фотосенсибилизатора «Фотолон», новейшего российско-белорусского фотосенсибилизатора хлоринового ряда.

У 21 пациента (33,9%) была диагностирована распространенность опухоли T_1 , T_2 — выявлено у 35 человек (56,5%), T_3 — у трех (4,8%) и T_4 — у трех (4,8%). Возраст больных составил в среднем 59 лет и колебался от 33 до 82 лет. Распределение пациентов в зависимости от распространенности опухоли и возраста представлено в табл. 4.1.13.

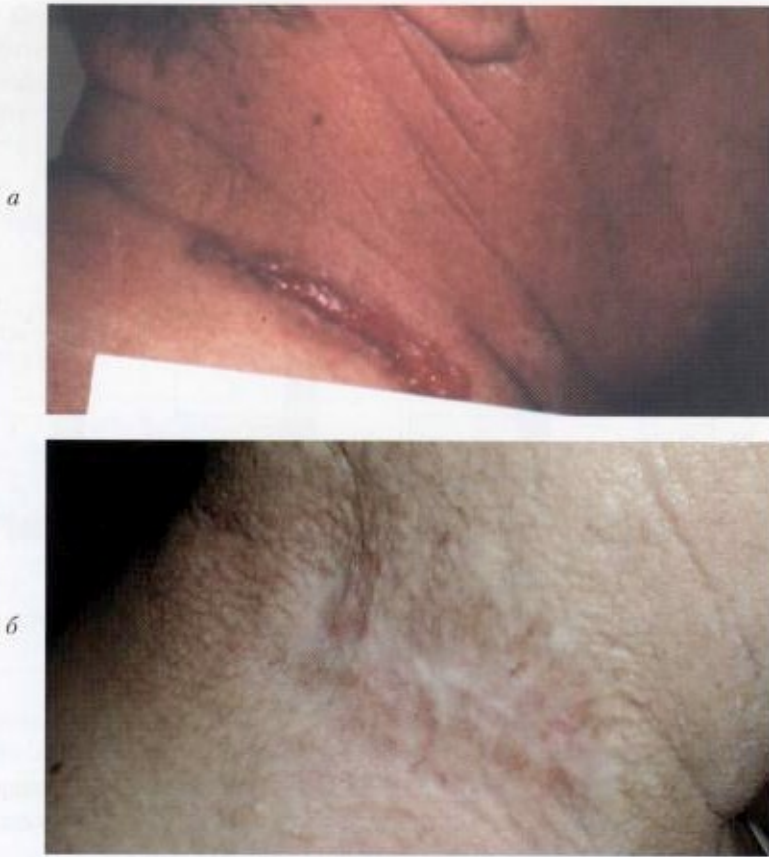


Рис. 4.1.4. Пациент С. Дs: Базально-клеточный рак кожи боковой поверхности шеи $T_4N_0M_0$:
a — до лечения; *б* — через 6 лет после ФДТ

Таблица 4.1.13

Распространенность БКРК в группе больных, получивших фотодинамическую терапию с использованием фотосенсибилизатора «Фотолон»

Распространенность БКРК	Всего больных	Возраст, лет				
		до 40	40–49	50–59	60–69	старше 70
T_1	21 (33,8%)	–	2	5	10	4
T_2	35 (56,4%)	1	7	12	11	4
T_3	3 (4,9%)	–	–	2	1	–
T_4	3 (4,9%)	–	–	–	2	1
Итого:	62 (100,0%)	1	9	19	24	9

Двадцать девять больных (46,8%) было в возрасте до 60 лет, и 33 пациента (53,2%) – в возрасте старше 60 лет. Локализация опухолей кожи у больных данной группы отражена в табл. 4.1.14. Из представленных в таблице сведений следует, что у большинства пациентов (47) первичная опухоль локализовалась в области лица. У четырех пациентов (6,5%) опухоль находилась в области волосистой части головы; у одного – в области ушной раковины; у двух – в области шеи; у 8 пациентов (12,9%) было поражено тело.

Таблица 4.1.14

Распределение больных БКРК в группе, получившей ФДТ с использованием ФС «Фотолон», в зависимости от распространенности и локализации опухолевого поражения

Локализация опухолевого процесса	Распространенность опухолевого поражения				Всего больных
	T_1	T_2	T_3	T_4	
Лицо	19	24	2	2	47 (75,8%)
Волос. часть головы	1	3	–	–	4 (6,5%)
Ушная раковина	–	–	–	1	1 (1,6%)
Шея	–	2	–	–	2 (3,2%)
Тело	1	6	1	–	8 (12,9%)
Итого:	21	35	3	3	62 (100,0%)

У 8 пациентов поражение кожи имело множественный характер. Сведения о количестве опухолевых очагов и количестве больных, получивших ФДТ с использованием фотосенсибилизатора «Фотолон», представлены в табл. 4.1.15. Абсолютное большинство опухолей (56) располагалось в области лица; 8,5% опухолей находилось в области волосистой части головы; 1,9% – в области ушной раковины; 3,8% – в области шеи и 33,0% – в области тела. Сведения о непосредственных результатах лечения больных раком кожи в зависимости от распространенности опухолевого процесса представлены в табл. 4.1.16.

Таблица 4.1.15

Распределение количества опухолевых очагов и больных раком кожи в группе больных, получивших фотодинамическую терапию с использованием фотосенсибилизатора «Фотолон», в зависимости от локализации

Локализация опухолевого процесса	Количество пациентов	Количество опухолевых очагов
Лицо	47 (75,8%)	56 (52,8%)
Волос. часть головы	4 (6,5%)	9 (8,5%)
Ушная раковина	1 (1,6%)	2 (1,9%)
Шея	2 (3,2%)	4 (3,8%)
Тело	8 (12,9%)	35 (33,0%)
Итого:	62 (100,0%)	106 (100,0%)

Таблица 4.1.16

Степень регрессии опухоли в зависимости от распространенности опухолевого процесса непосредственно после лечения БКРК в группе больных, получивших ФДТ с использованием ФС «Фотолон»

Распространенность БКРК	Всего больных	Степень регрессии опухоли	
		полная	частичная
T_1	21	19	2
T_2	35	30	5
T_3	3	2	1
T_4	3	2	1
Итого:	62 (100,0%)	53 (85,5%)	9 (14,5%)

Полная регрессия опухоли непосредственно после лечения БКРК в группе больных, получивших ФДТ с использованием ФС «Фотолон», составила 85,5%, что значительно выше, чем в группах, получавших ФДТ с ранее рассматриваемыми фотосенсибилизаторами «Фотогем» (59,4%) и «Фотосенс» (76,0%).

Что же касается высокого показателя фототерапевтического действия ФС «Фотолон» при фотодинамической терапии, то подтверждением этому служат отдаленные результаты лечения, которые представлены на рис. 4.1.5.

Из рис. 4.1.5 видно, что живы без рецидивов и метастазов при трехлетнем периоде наблюдений 90,4% пациентов против 54,7% ($p < 0,05$) и 71,1% ($p < 0,05$) пациентов в группах, получавших ФДТ с использованием «Фотогема» и «Фотосенса».

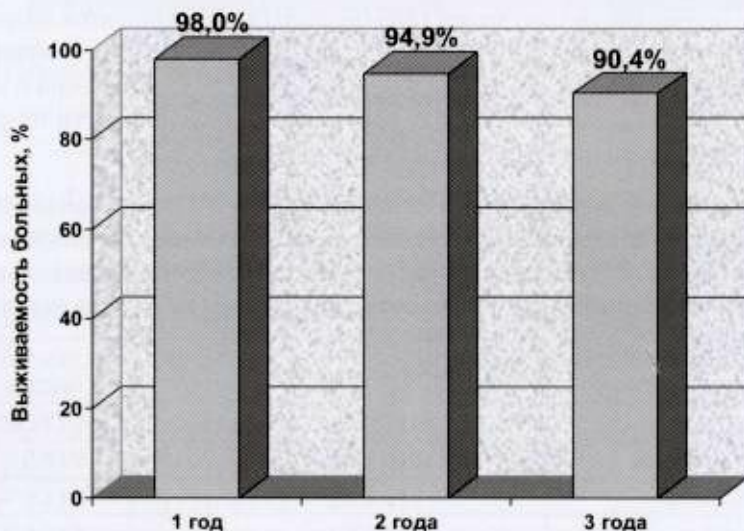


Рис. 4.1.5. Трехлетняя безрецидивная выживаемость больных БКРК после ФДТ с ФС «Фотолон» ($n = 62$)

Для иллюстрации успешного результата ФДТ больных БКРК, получивших лечение с использованием ФС «Фотолон», приводим выписку из амбулаторной карты:

Больной Б., а/к 521/00, 63 года, инженер.

Обратился в отдел лазерной и фотодинамической терапии МРНЦ РАМН г. Обнинска 29.02.00 г. с жалобами на новообразование в области лица.

Из анамнеза: больным себя считал около 1 года. За медицинской помощью не обращался. Не лечился.

При осмотре: на коже лица в области нижней челюсти слева — опухолевое образование смешанной формы с четкими неровными границами диаметром 1,0 см, безболезненное при пальпации. Регионарные лимфатические узлы не увеличены.

Клинический диагноз: базально-клеточный рак кожи лица $T_1 N_0 M_0$. Диагноз подтвержден морфологически.

Больному проведен курс ФДТ с предварительным введением фотосенсибилизатора «Фотолон» в дозе 2,5 мг/кг на аппарате «Металаз» при следующих параметрах: d -поля — 1,5 см, E — 600 Дж/см². Количество сеансов — 1. Переносимость лечения была удовлетворительной.

Спустя 1,5 месяца после курса ФДТ на месте опухоли сформировался удовлетворительный в косметическом отношении рубец.

При очередном осмотре через 4 года рецидива не обнаружено.

На рис. 4.1.6 представлены результаты лечения этого больного.

Таким образом, фотодинамическая терапия базально-клеточного рака кожи с использованием фотосенсибилизатора «Фотолон» высокоэффективна. При проведении такого лечения трехлетнее безрецидивное течение отмечено в 90,4 % случаев.

Новейшим российским фотосенсибилизатором для фотодинамической терапии является препарат хлоринового ряда «Фотодитазин» [12].

В последние годы многочисленные экспериментальные исследования по использованию фотосенсибилизаторов хлоринового ряда в повышении эффективности ФДТ убедительно доказали целесообразность и перспективность метода [21].

В то же время данный метод еще не получил распространения при лечении больных раком кожи. В связи с этим была поставлена задача разработать методику использования фотосенсибилизатора при фотодинамической терапии больных раком кожи и оценить ее эффективность. Была проведена фотодинамическая терапия 20 больным БКРК с использованием ФС «Фотодитазин». Больные были в возрасте от 33 до 88 лет, из них 6 мужчин и 14 женщин. Распространенность опухолевого процесса у пациентов представлена в табл. 4.1.17. Сведения о локализации опухолей кожи у пациентов данной группы отражены в табл. 4.1.18. У 18 пациентов (90,0 %) опухолевый процесс локализовался в области лица. Опухолевое поражение кожи множественного характера имело место у четырех пациентов.



Рис. 4.1.6. Пациент Б. *Ds*: Базально-клеточный рак кожи околоушной области шеи $T_1N_0M_0$:
a – до ФДТ; *б* – через 4 года после ФДТ

Таблица 4.1.17

**Распространенность БКРК и возраст больных, получивших ФДТ
 с использованием ФС «Фотодитазин»**

Распространенность БКРК	Всего больных	Возраст, лет					
		до 40	40–49	50–59	60–69	70–79	80–89
T_1	9	1	–	3	2	1	2
T_2	9	1	–	3	2	3	–
T_3	2	–	–	–	1	1	–
Итого:	20	2	–	6	5	5	2

Таблица 4.1.18

Распределение больных БКРК, получивших ФДТ с использованием ФС «Фотодитазин», в зависимости от распространенности и локализации опухолевого поражения

Локализация опухолевого процесса	Распространенность опухолевого процесса			
	T_1	T_2	T_3	
Лицо	8	9	1	18 (90,0%)
Ушная раковина	1	–	–	1 (5,0%)
Тело	–	–	1	1 (5,0%)
Итого:	9	9	2	20 (100,0%)

Сведения о распределении количества больных БКРК и опухолевых очагов в зависимости от локализации опухолевого процесса представлены в табл. 4.1.19.

Таблица 4.1.19

Распределение количества опухолевых очагов и больных БКРК, получивших ФДТ с использованием ФС «Фотодитазин», в зависимости от локализации

Локализация опухолевого процесса	Количество пациентов	Количество опухолевых очагов
Лицо	18 (90,0%)	23 (85,2%)
Ушная раковина	1 (5,0%)	1 (3,7%)
Тело	1 (5,0%)	3 (11,1%)
Итого:	20 (100,0%)	27 (100,0%)

Полученные данные свидетельствуют о самом высоком показателе непосредственной эффективности лечения – непосредственной регрессии базально-клеточного рака кожи после фотодинамической терапии с использованием фотосенсибилизатора «Фотодитазин», а именно 95,0%, по сравнению с 59,4% – при использовании ФС «Фотогем», 76,0% – при использовании ФС «Фотосенс» и 85,5% – при использовании ФС «Фотолон».

Отдаленные результаты лечения пациентов этой группы представлены на рис. 4.1.7.

Из рис. 4.1.7 видно, что трехлетняя безрецидивная выживаемость больных, прошедших лечение с применением фотосенсибилизатора «Фотодитазин», составляет 92,3%, что значительно выше результатов лечения, полученных в группах с использованием ФС «Фотогем» (54,7%) ($p < 0,05$) и «Фотосенс» (71,2%) ($p < 0,05$).

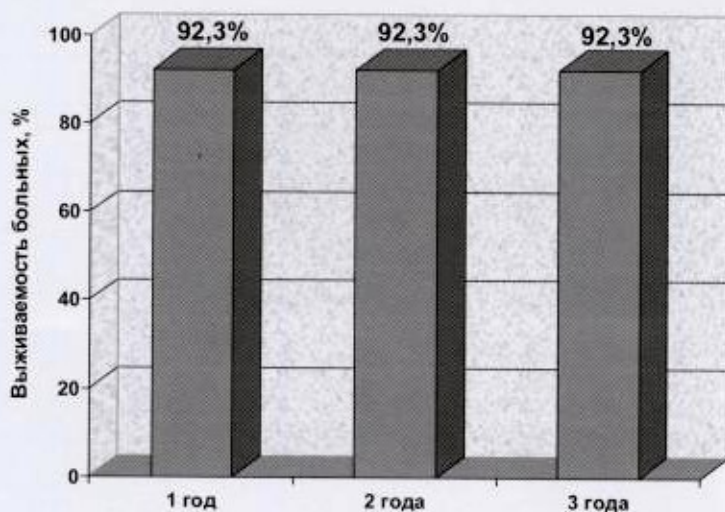


Рис. 4.1.7. Трехлетняя безрецидивная выживаемость больных БКРК после ФДТ с ФС «Фотодитазин» ($n = 20$)

Для иллюстрации результатов фотодинамической терапии больных БКРК с использованием фотосенсибилизатора «Фотодитазин» приводим выписку из амбулаторной карты:

Больная Г., а/к 3088/02, 50 лет, зоотехник.

Обратилась в отдел лазерной и фотодинамической терапии МРНЦ РАМН г. Обнинска 04.12.02 г. с жалобами на новообразование кожи лобной области слева. Был проведен курс лучевой терапии в СОД-40 Гр. В дальнейшем отмечен рецидив. При осмотре 20.03.03: на коже лобной области слева стелющееся опухолевое образование, размером 2,2 x 1,8 см, по периферии покрыто корочками. Регионарные лимфатические узлы не увеличены.

Клинический диагноз: базально-клеточный рак кожи лобной области слева $T_2 N_0 M_0$. Диагноз подтвержден морфологически.

Пациентке проведен сеанс ФДТ с предварительным введением фотосенсибилизатора «Фотодитазин» в дозе 0,7 мг/кг на лазерном аппарате «Ламеда» (661 нм) по полипозиционной методике при следующих параметрах: d -поля — 1,5 см (количество полей — 3), P/s — 0,45 Вт/см², E — 300 Дж/см². Количество сеансов — 1. Переносимость лечения была удовлетворительной.

Спустя 1 месяц после проведенного курса ФДТ на месте бывшего новообразования сформировался вполне удовлетворительный в косметическом отношении рубец. При очередном осмотре 21.04.04 рецидива не обнаружено.

На рис. 4.1.8 представлены результаты лечения этой больной.

Таким образом, использование ФС «Фотодитазин» показало, что применение фотосенсибилизаторов хлоринового ряда при проведении фотодинамической терапии способствует улучшению результатов лечения. Проведенными исследованиями доказано, что использование ФС хлоринового ряда позволяет улучшить отдаленные трехлетние результаты лечения с 54,7% при фотодинамической терапии с использованием «Фотогема» до 90,4% ($p < 0,05$) при ФДТ с использованием «Фотолона» и до 92,3% ($p < 0,05$) при применении ФС «Фотодитазин», а также позволяет практически исключить развитие тяжелых осложнений.

a



b



Рис. 4.1.8. Пациентка Г. Ds: Базально-клеточный рак кожи лобной области слева $T_2N_0M_0$;
a – до ФДТ; *b* – через 1 год после ФДТ

4.1.2. Сравнительные результаты фотодинамической терапии больных базально-клеточным раком кожи с использованием различных фотосенсибилизаторов

Полученные нами данные экспериментальных работ создали базовые предпосылки для терапевтической схемы применения «Фотодитазина» и разработки эффективного протокола лечения онкологических больных.

Эта задача была осуществлена на основании оценки результатов клинического обследования и лечения 139 больных солитарным и множественным базально-клеточным раком кожи.

С 1997 года по настоящее время пациенты находились на лечении и диспансерном наблюдении в МРНЦ РАМН города Обнинска и МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского.

Распространенность опухоли T_1 в соответствии с Международной классификацией (1978), была диагностирована у 44 пациентов (31,6%), T_2 — у 65 (46,8%), T_3 — у 10 (7,2%), T_4 — у 20 (14,4%) с новообразованиями кожи. Клинически выявляемых метастазов в регионарные лимфатические узлы шеи не определяли.

Больные были представлены лицами мужского (60) и женского (79) пола, средний возраст которых составил 62 года. Наиболее часто (45 пациентов) раком кожи страдали больные в возрасте 60–69 лет.

Диагноз рака кожи был морфологически верифицирован во всех случаях.

При лечении больных БКРК использовано четыре методики ФДТ, осуществленные на отечественных лазерных аппаратах «Луран», «Металаз», «Металаз-М-1», «Ламеда» и «Аткус-2», с использованием четырех ФС: «Фотогем» (32 пациента), «Фотосенс» (25 пациентов), «Фотолон» (62 пациентов), «Фотодитазин» (20 пациентов).

Методики лечения, количество больных и распространенность опухолевого процесса отражены в табл. 4.1.20.

Таблица 4.1.20

Общее количество больных БКРК в зависимости от примененной методики ФДТ и распространенности опухолевого процесса

Распространенность БКРК	Всего ФДТ больных с «Фотогемом»		ФДТ с «Фотосенсом»	ФДТ с «Фотолоном»	ФДТ с «Фотодитазином»
T_1	44	9	6	21	8
T_2	65	10	10	35	10
T_3	10	2	3	3	2
T_4	20	11	6	3	—
Итого:	139	32	25	62	20

Результаты лечения сравнивались в зависимости от способа методики фотодинамической терапии и примененного фотосенсибилизатора.

Общепринятым является факт, что чаще всего рецидив БКРК возникает в первые три года после лечения [7]. Поэтому мы оценивали результаты ФДТ по степени непосредственной регрессии опухоли и трехлетней безрецидивной выживаемости.

Результаты лечения позволяют сделать вывод, что непосредственные результаты после фотодинамической терапии с фотосенсибилизаторами «Фотогем» и «Фотосенс» при базально-клеточном раке кожи недостаточно высоки, поскольку показатель непосредственной регрессии опухоли не превышает 76,0%.

В то же время непосредственная регрессия опухоли после проведения ФДТ с использованием «Фотолона» и «Фотодитазина» отмечена соответственно в 85,5% и 95,0% случаев (табл. 4.1.21).

Таблица 4.1.21

Непосредственная регрессия опухолевого очага при фотодинамической терапии больных БКРК

Методики проведения ФДТ (примененные ФС)	Всего больных	Степень регрессии опухоли	
		полная	частичная
С «Фотогемом»	32	19	13
С «Фотосенсом»	25	19	6
С «Фотолоном»	62	53	9
С «Фотодитазином»	20	19	1
Итого:	139	110	29

Результаты проведенных нами исследований по изучению эффективности фотодинамической терапии в лечении базально-клеточного рака кожи показывают высокую результативность этого метода при использовании новых фотосенсибилизаторов хлоринового ряда «Фотолона» и «Фотодитазина».

Поиск оптимальных условий проведения фотодинамической терапии, осуществленный нами по результатам лечения 139 больных базально-клеточным раком кожи, позволил достоверно доказать целесообразность применения фотодинамической терапии с предварительным (за 3 часа до сеанса лазерного облучения) внутривенным введением фотосенсибилизатора «Фотолон» (из расчета 2,5 мг/кг веса больного) и фотодинамической терапии с предварительным (за 1 час до сеанса лазерного облучения) внутривенным введением фотосенсибилизатора «Фотодитазин» (из расчета 0,8 мг/кг веса пациента).

По данным литературы, сравнительная оценка эффективности ФДТ с фотосенсибилизаторами «Фотогем» и «Фотосенс» свидетельствует о схожести результатов лечения [25], что нашло подтверждение в наших результатах.

Так, при фотодинамической терапии с использованием «Фотогема» и «Фотосенса» в первой и второй контрольных группах трехлетняя безрецидивная выживаемость составила 54,7 % и 71,1 % соответственно.

При использовании «Фотолона» эффективность лечения увеличилась до 90,4 %, при использовании «Фотодитазина» – до 92,3 % ($p < 0,05$) (рис. 4.1.9).

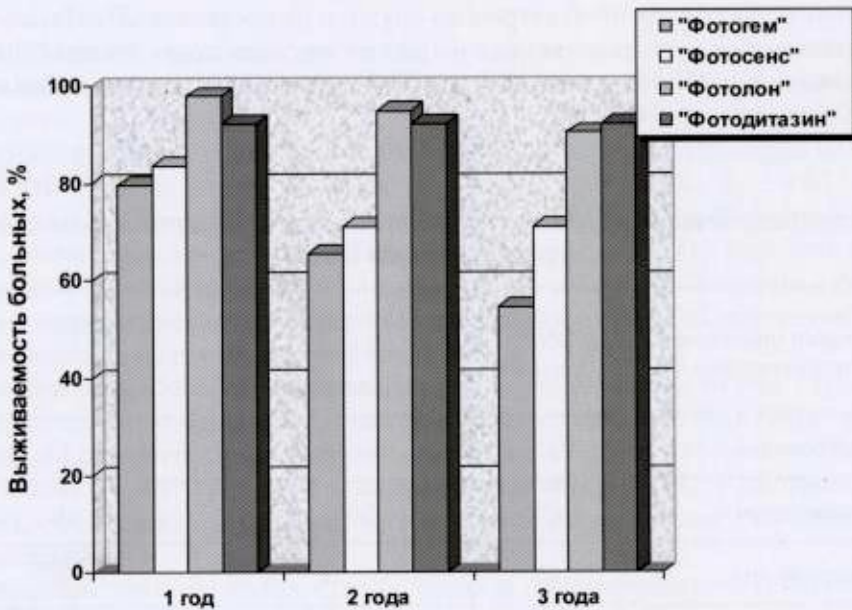


Рис. 4.1.9. Результаты трехлетней безрецидивной выживаемости при ФДТ больных базально-клеточным раком кожи с использованием различных ФС

Общий показатель трехлетней безрецидивной выживаемости при фотодинамической терапии больных раком кожи с использованием фотосенсибилизаторов хлоринового ряда составляет более 91,0 % ($p < 0,05$).

Длительный период повышенной кожной фоточувствительности после введения большинства применяемых в клинике фотосенсибилизаторов и необходимость соблюдения больными ограниченного светового режима в течение 4–18 недель заставляет онкодерматологов сужать круг показаний к применению ФДТ [25].

Бесспорным преимуществом разработанной методики ФДТ с использованием фотосенсибилизаторов хлоринового ряда является значительное сокращение сроков проведения радикального лечения больных раком кожи. Благодаря быстрому накоплению ФС в опухоли с высоким градиентом контрастности между опухолевой и нормальной тканью применение препаратов хлоринового ряда позволяет сократить всю лечебную процедуру до нескольких часов.

Исходя из результатов проведенного исследования, определены клинические показания для проведения фотодинамической терапии больных с данной патологией:

- обширные новообразования, не подлежащие лучевому и хирургическому лечению;
- рецидивные и остаточные БКРК, устойчивые к традиционным методам лечения;
- распространенность БКРК T_{1-3} при проведении радикального курса ФДТ;
- изъязвление и признаки кровотечения из опухолей; множественная форма БКРК;
- опухоли «неудобных» локализаций;
- высокий риск осложнений лучевого и хирургического лечения;
- отказ пациентов от лучевого и хирургического лечения.

В результате проведенных исследований показано повышение эффективности лечения больных раком кожи за счет совершенствования методов фотодинамической терапии с использованием новых фотосенсибилизаторов хлоринового ряда.

4.1.3. Побочные реакции и осложнения после фотодинамической терапии

Основной побочный эффект при проведении фотодинамической терапии – это длительный период кожной фототоксичности. Фототоксичность обусловлена нахождением фотосенсибилизатора в коже пациента и требует строгого соблюдения светового режима. При несоблюдении последнего у пациентов могут возникать выраженные реакции в виде гиперемии и отека открытых поверхностей кожи и слизистых, конъюнктивитов, дерматитов различной степени тяжести.

Проведение сеансов фотодинамической терапии вызывает болевые ощущения различной степени выраженности: от чувства жжения до сильной боли в зоне облучения. Интенсивность их зависит от площади облучаемой поверхности и плотности мощности лазерного воздействия. Сохраняется болевой синдром от нескольких часов до 1–2 суток после сеанса фотодинамической терапии.

Для купирования болевых ощущений применяют наркотические и ненаркотические анальгезирующие препараты.

В некоторых случаях при проведении фотодинамической терапии нами отмечены незначительные изменения биохимических показателей крови и мочи.

Возможны незначительные транзиторные иммунологические нарушения в ранние сроки после ФДТ.

У пациентов с такими сопутствующими заболеваниями, как вегетососудистая дистония и артериальная гипертензия, может подниматься кровяное давление, что требует назначения дополнительно гипотензивной терапии.

На рис. 4.1.10 отражены данные по количеству побочных реакций у больных во время проведения курса ФДТ.

Нами отмечено несколько осложнений после проведения фотодинамической

терапии, связанных с очень длительным нахождением фотосенсибилизатора в организме пациентов. У двух пациентов длительность периода кожной фототоксичности превысила год. Оба больных получали фотодинамическую терапию с использованием фотосенсибилизатора «Фотосенс».

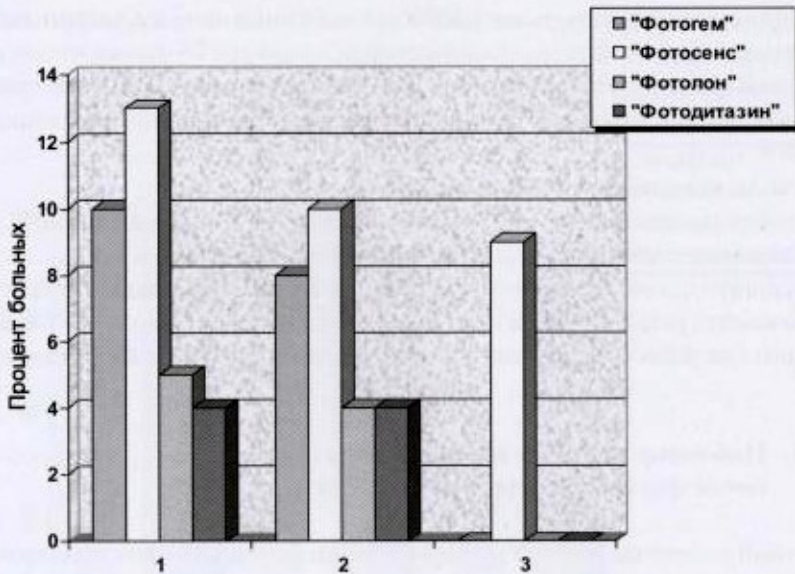


Рис. 4.1.10. Побочные реакции у больных, получавших ФДТ с различными фотосенсибилизаторами:
1 – повышение АД; 2 – субфебрилитет; 3 – аллергический дерматит

В целях профилактики и купирования токсических проявлений, связанных с длительным периодом кожной фототоксичности, следует назначать:

- антигистаминные препараты;
- антиоксидантные препараты;
- солнцезащитные крема, содержащие антиоксиданты, для нанесения на открытые участки кожи.

4.2. Фотодинамическая терапия рака кожи при локальном применении фотосенсибилизатора

Эффективность ФДТ рака кожи зависит от стадии опухолевого процесса, химической структуры и дозы фотосенсибилизатора (ФС), параметров лазерного облучения.

Наиболее распространенный способ введения ФС в организм – внутривенный. При этом ФС накапливается преимущественно в опухоли, коже, слизистых, а также в органах с высокой метаболической активностью [44; 45]. Накопление ФС

в коже, даже в минимальных концентрациях, достаточно для запуска фотохимических реакций после воздействия дневного света. При несоблюдении профилактических мер после сеанса ФДТ возможны гиперемия, отек, ожоги кожи лица и открытых участков тела с последующей пигментацией, конъюнктивиты и дерматиты различной степени выраженности. Для профилактики побочных реакций, связанных с длительным периодом кожной фототоксичности, необходимо соблюдать световой режим. Длительность соблюдения светового режима зависит от вида ФС. При использовании ФС первого поколения (производные гематопорфирина, отечественный ФС «Фотогем») этот срок может продолжаться до 1 месяца. При использовании ФС второго поколения фталоцианинов (отечественный ФС «Фотосенс») — до 6 месяцев, хлоринов — до нескольких дней.

Введение ФС в дозах, достаточных для высокого накопления в опухолевых клетках, приводит к высокой концентрации ФС в органах с высокой метаболической активностью и может нарушать их функциональную способность. Поэтому обязательным условием, особенно у пожилых пациентов, является оценка состояния внутренних органов. Это требует дополнительного времени или даже госпитализации в стационар.

В то же время эффективность ФДТ зависит от концентрации ФС в опухоли. Увеличение дозы ФС увеличивает риск осложнений при парентеральном введении ФС в процессе проведения ФДТ.

Можно избежать вышеперечисленных недостатков и увеличить эффективность ФДТ злокачественных новообразований, если изменить способ введения ФС на локальный: внутритканевый или аппликационный.

Ряд данных свидетельствует о возможности внутритканевого и аппликационного введения раствора ФС производных гематопорфирина и фталоцианинов [26; 56], аминолевулиновой кислоты в форме крема [43; 46; 57]. Однако мы не встретили публикаций о возможности локального введения ФС производных хлорина. Нет информации о расчете дозы ФС, вводимого внутритканевым способом в опухоль, об оптимальных (соотношение дозы ФС и плотности энергии лазерного излучения) параметрах проведения сеанса ФДТ, эффективности ФДТ с локальным введением ФС в зависимости от клинической формы БКРК. Поэтому была разработана методика и изучена возможность ФДТ с локальным (внутритканевым, аппликационным) способом введения ФС хлоринового ряда.

4.2.1. Результаты фотодинамической терапии больных базально-клеточным раком кожи с внутритканевым введением фотосенсибилизатора

ФДТ с внутритканевым введением раствора ФС «Фотодитазин» проводили 21 пациенту. Использовали экспериментальные данные оптимального соотношения дозы ФС и плотности энергии лазерного излучения. Непосредственно после сеанса ФДТ у всех пациентов отмечали реакции со стороны опухоли: изменение окраски опухоли, стаз крови, гиперемию окружающих тканей. Во время введения

раствора ФС и в процессе ФДТ у пациентов отмечали болевой синдром, который купировали наркотическими и ненаркотическими анальгетиками. После сеанса ФДТ зону лечения обрабатывали синтозоновым кремом. Через одну неделю после ФДТ формировался струп, который сохранялся 1–2 месяца. Результаты ФДТ БКРК после одного сеанса с внутритканевым введением раствора «Фотодитазин» в дозе 1,44–2,50 мг/см³ опухоли, при плотности энергии лазерного излучения 300–600–900 Дж/см², времени экспозиции раствора ФС в опухоли 10 минут представлены в табл. 4.2.1.

Таблица 4.2.1

**Результаты ФДТ базально-клеточного рака кожи
с внутритканевым введением раствора ФС**

Клиническая форма	Количество пациентов	Полная регрессия	Частичная регрессия	Без эффекта
Поверхностная	2	2	–	–
Язвенно-узелковая	8	5	3	–
Опухолевая	9	9	–	–
Склеродермоподобная	2	–	2	–
Всего:	21 (100%)	16 (76,2%)	5 (23,8%)	0 (0%)

Из данных табл. 4.2.1 видно, что у 16 (76,2%) пациентов через 1,5–2,0 месяца после лечения отмечена полная регрессия образования, а частичная регрессия наблюдается у 5 (23,8%) пациентов. Отсутствие же эффекта не наблюдали ни в одном случае. При этом у больных с опухолевидной и поверхностной формами БКРК отмечена полная регрессия образования во всех случаях, а среди пациентов с язвенно-узелковой формой БКРК полная регрессия отмечена только у пяти из восьми человек. Полной регрессии не удалось достичь у пациентов со склеродермоподобной формой БКРК.

Пациенты с полной регрессией образований наблюдаются без рецидива 4–5 лет.

У пяти пациентов мы не получили полной регрессии образований после одного сеанса ФДТ с внутритканевым введением раствора ФС. У трех из пяти пациентов с частичной регрессией был БКРК язвенно-узелковой формы, рецидив после предыдущего лечения. Из них у двух пациентов — первично-множественная форма БКРК (у одного два очага на коже лба, у другого два очага на коже околоушной области). У двух из пяти пациентов с частичной регрессией образований был БКРК склеродермоподобной формы. Всем пациентам с частичной регрессией проведена лазерная деструкция остаточного образования на СО₂-лазерном аппарате «Ланцет» и достигнута полная регрессия образований.

Клинический пример 1. Пациентка К., 48 лет, поступила с жалобами на наличие образования на коже шеи справа. Образование появилось около 4 лет назад, в течение последнего года увеличилось в размере, появился зуд, мокнутие, изменились форма, очертания и цвет образования. За медицинской помощью не обращалась, пыталась лечиться самостоятельно разнообразными мазями, без эффекта.

St. localis: на коже средней трети шеи справа, сзади экзофитное бугристое образование неравномерной окраски (от темно-фиолетового до розового) с четкими неровными краями, сухое с корками, без признаков воспаления, размером: 1,5x0,8x0,3 см (рис. 4.2.1, а). После цитологического исследования установлен диагноз — базально-клеточный рак кожи, опухолевидная форма. Объем образования соответствовал 0,8 см³. В анамнезе — фиброзно-кистозная мастопатия. Проведено внутритканевое введение, 0,4 мл — 5% раствора «Фотодитазина» из расчета 2,5 мг/см³ опухоли. Через 10 минут после введения раствора ФС проведена флюоресцентная диагностика: на экране монитора визуализировалось ярко светящееся пятно, соответствующее размерам опухоли (рис. 4.2.1, б). Проведен сеанс ФДТ на лазерном аппарате «Ламеда». Обработано одно поле, 2 см в диаметре, плотность мощности (P) соответствовала 0,31 Вт/см², плотность энергии лазерного излучения (E) составила 600 Дж/см², продолжительность лечения — 33 минуты. Во время лечения отмечались: умеренное жжение, болезненность, незначительная экссудация. Болевой синдром купировали ненаркотическими анальгетиками. После сеанса ФДТ в зоне лечения отмечались: гиперемия, отечность мягких тканей, пузырьки с прозрачным содержимым (рис. 4.2.1, в). При флюоресцентной диагностике после лечения на экране монитора зона, соответствующая опухоли, визуализировалась как темное пятно (рис. 4.2.1, г). Через сутки после лечения на месте опухоли отмечался геморрагический некроз, отечность мягких тканей, окружающих опухоль. Отечность окружающих тканей самостоятельно разрешилась через сутки после лечения. Зону лечения обрабатывали синтозоновым кремом. Заживление происходило под струпом (рис. 4.2.1, д). Через 3 месяца после лечения на месте опухоли сформировался мягкий рубец. Отмечен удовлетворительный косметический эффект (рис. 4.2.1, е). Наблюдается без рецидива 5 лет.

Клинический пример 2. Пациент З., 39 лет, поступил с жалобами на наличие образования на коже правой околоушной области. Образование появилось 1,5 года назад, постепенно увеличивалось в размере, в течение последних 6 месяцев периодически кровоточит. За медицинской помощью не обращался.

St. localis: на коже правой околоушной области опухолевый узел, красного цвета с бугристой поверхностью, с четкими неровными краями, покрытый геморрагическими корочками, кровоточащий при контакте, размером: 1,1x1,5x0,8 см (рис. 4.2.2, а). Объем образования соответствовал 1,2 см³. Проведено цитологическое исследование. Диагноз: базально-клеточный рак кожи, опухолевидная форма.

В анамнезе — ИБС. Стенокардия напряжения II ФК. Гипертоническая болезнь II ст., НК I ст. От лучевой терапии пациент отказался. ФДТ проводилась с внутритканевым введением раствора ФС «Фотодитазин».



Рис. 4.2.1. Пациентка К. Ds: базально-клеточный рак кожи, язвенно-узелковая форма: а — БКРК до ФДТ; б — 5 минут после ФДТ; в — 1,5 месяца после ФДТ; з — 3 месяца после ФДТ; д — флюоресценция после введения раствора «Фотодитазин»; е — флюоресценция после ФДТ

Внутриканальное введение 0,6 мл — 0,5% раствора «Фотодитазина» проводилось из расчета 2,5 мг/см³ опухоли. Через 10 минут после введения раствора ФС проведена флюоресцентная диагностика: на экране монитора визуализировалось ярко светящееся пятно, соответствующее размерам опухоли (рис. 4.2.2, д).

Проведен сеанс ФДТ одновременно на лазерных аппаратах «Ламеда» и «Аткус». Обработано два поля по 1,5 см, плотность мощности (P) — 0,37–0,45 Вт/см², плотность энергии лазерного излучения (E) составила 900 Дж/см², продолжительность лечения — 40 минут. Во время лечения отмечали: выраженное жжение, болезненность, экссудацию. Болевой синдром купировали наркотическими и ненаркотическими анальгетиками. После сеанса ФДТ в зоне лечения отмечали участки геморрагического некроза (рис. 4.2.2, б), и при флюоресцентной



Рис. 4.2.2. Пациент 3. *Ds*: базально-клеточный рак кожи, опухолевидная форма:
a – БКРК до ФДТ; *б* – 1 минута после ФДТ; *в* – 1 месяц после ФДТ; *г* – 1,5 месяца после ФДТ;
д – флюоресценция после введения раствора «Фотодитазин»; *е* – флюоресценция после ФДТ

диагностике на экране монитора зона, соответствующая опухоли, визуализировалась как темное пятно (рис. 4.2.2, *е*). Через сутки после лечения на месте опухоли отмечали геморрагический некроз, отечность мягких тканей, окружающих опухоль. Умеренный болевой синдром сохранялся в течение суток и купировался ненаркотическими анальгетиками. Отечность окружающих тканей самостоятельно разрешилась через 2 суток. Зону опухоли обрабатывали синтозоновым кремом. Пациент получал капсулы «Аевит» в течение 2 недель. Через 1 месяц в зоне лечения отмечали активную эпителизацию по периферии, грануляции в центре (рис. 4.2.2, *в*). Через 1,5 месяца после лечения сформировалась рубцовая ткань. Отмечен хороший косметический эффект (рис. 4.2.2, *г*). Наблюдается без рецидива 5 лет.



Рис. 4.2.3. Пациент П. Дs: базально-клеточный рак кожи, опухолевидная форма:
а — 1 минута после внутритканевого введения раствора «Фотодитазин»;
б — 5 лет после ФДТ

Клинический пример 3. Пациент П., 69 лет, обратился в отдел лазерной и фотодинамической терапии МРНЦ РАМН с жалобами на быстро увеличивающееся новообразование на коже левой носогубной складки.

Проведено цитологическое исследование. Диагноз: базально-клеточный рак кожи, опухолевидная форма.

St. localis: на коже левой носогубной складки определяется опухолевое образование бугристое, розового цвета, плотное, безболезненное при пальпации, размером 1,3x0,8x0,5 см.

Сеанс ФДТ проводили с внутритканевым введением раствора «Фотодитазин» 0,5% — 0,3 мл (рис. 4.2.3, *а*). Облучение проводили через 10 минут после введения раствора ФС на лазерном аппарате «Аткус», мощность лазерного облучения на выходе световода соответствовала 0,8 Вт; диаметр поля — 1,8 см; плотность мощности — 0,31 Вт/см². Плотность энергии лазерного излучения составила 600 Дж/см². Во время лечения пациент испытывал умеренное жжение. После лечения отмечали незначительную экссудацию, стаз крови, гиперемиию окружающей ткани. Пациент обрабатывал зону лечения 5% КМnO₄ и синтозоновым кремом. Через 1 неделю в зоне лечения отмечали геморрагический некроз. Через 1 месяц сформировалась белесоватая рубцовая ткань, по периферии — гиперпигментация. Пациент наблюдается без рецидива 5 лет (рис. 4.2.3, *б*).

4.2.2. Результаты фотодинамической терапии с аппликационным введением фотосенсибилизатора

ФДТ с аппликационным введением геля с «Фотодитазином» проводили 39 пациентам с БКРК поверхностной и язвенно-узелковой форм. Проведено лечение 58 опухолевых очагов. Количество сеансов — 1–2. Во время проведения ФДТ пациенты испытывали жжение в зоне лечения (незначительное или умеренное).

После ФДТ в зоне лечения отмечали стаз крови, экссудацию, гиперемию. Область лечения после ФДТ обрабатывали синтозоновым гелем или 5% KMnO_4 . Результаты лечения представлены в табл. 4.2.2.

Таблица 4.2.2

Результаты ФДТ с аппликационным введением ФС

Клиническая форма	Количество пациентов/число опухолей	Полная регрессия	Частичная регрессия	Без эффекта
Поверхностная	21/40	21/40	0	0
Язвенно-узелковая	18	2	10	6
Всего:	39 (100%)	23 (59,0%)	10 (25,7%)	6 (15,4%)

Полная регрессия 42 образований отмечена у 23 (59,0%) пациентов. Из них 21 пациент имел поверхностную, начальную форму БКРК (шелушащееся пятно до 1,5 cm^2). В зоне лечения у девяти пациентов отмечали гладкую ровную белесоватую поверхность, с углублением в центре, у четырнадцати — незначительную гиперпигментацию. У всех пациентов исчезал зуд и шелушение. Из 18 пациентов с язвенно-узелковой формой БКРК до 1,5 cm^2 только у двух пациентов отмечена полная регрессия, с формированием нежного белесоватого рубца. У 10 (25,6%) пациентов отмечена частичная регрессия. У 6 (15,4%) пациентов размеры опухоли не изменились. Пациентам с частичной регрессией и продолженным ростом опухоли проведена лазерная деструкция остаточных образований на CO_2 -лазерном аппарате «Ланцет», достигнута полная регрессия образований. Максимальный безрецидивный период наблюдения составляет 4–5 лет.

Клинический пример 4. Пациентка К., 72 года, поступила с жалобами на наличие двух образований на коже лба, которые появились около двух лет назад. В течение последнего года увеличились в размере, появился зуд. Пациентка осмотрена онкологом, поставлен диагноз: базально-клеточный рак кожи, подтвержденный цитологическим исследованием. Планировалось проведение близкофокусной рентгенотерапии по 6 Гр три раза в неделю до СОД 90 Гр. Учитывая сопутствующую симптоматику, с целью сокращения сроков лечения пациентка направлена в отделение для проведения фотодинамической терапии.

St. localis: на коже лба два эритематозных, шелушащихся образования с четкими границами, прилегающие друг к другу, размерами 0,9×0,7 см (рис. 4.2.4, а).

В анамнезе — ИБС. Стенокардия напряжения II ФК. Гипертоническая болезнь II ст., НК I ст., сахарный диабет II типа, декомпенсированный, тяжелое течение. Диабетическая ангио- и нейропатия. Хронический бронхит, неполная ремиссия.

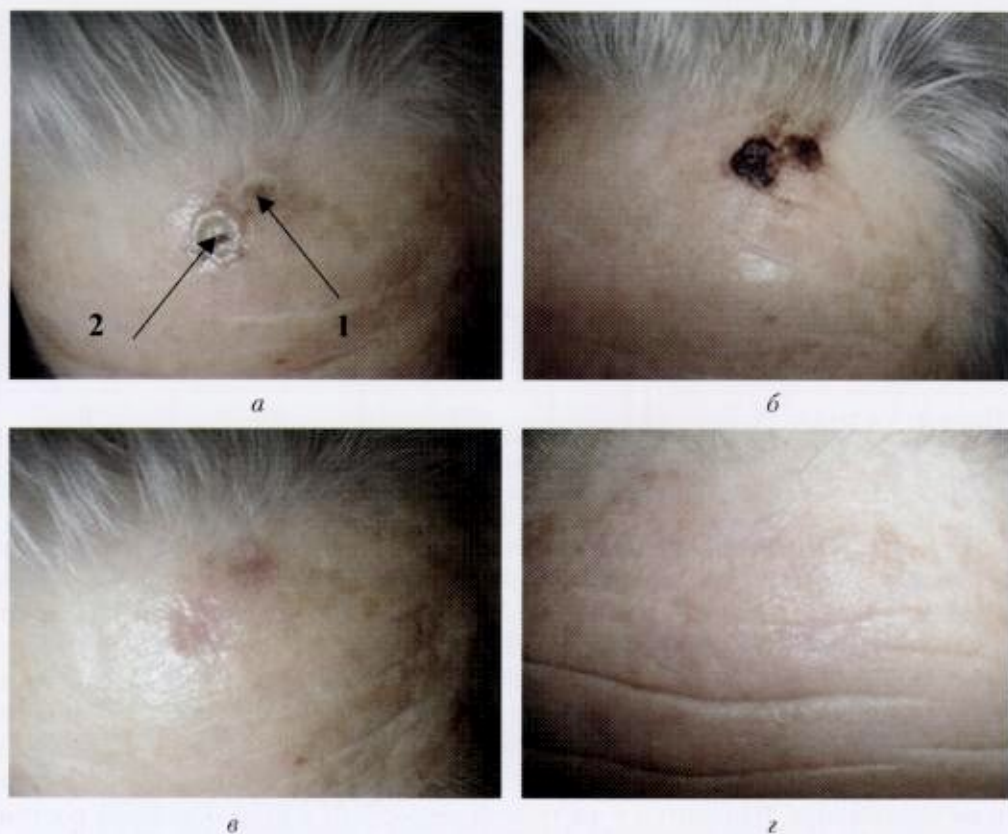


Рис. 4.2.4. Пациентка С. Ds: базально-клеточный рак кожи, поверхностная форма:
 а — 1 — до лечения, 2 — 1 минута после лечения; б — 2 недели после ФДТ;
 в — 1 месяц после ФДТ; г — 2 месяца после ФДТ

Сеанс ФДТ проведен через 3 часа после аппликации геля с «Фотодитазином» на лазерном аппарате «Аткус». Обработано два поля по 1,5 см в диаметре, плотность мощности — $0,45 \text{ Вт/см}^2$, плотность энергии лазерного излучения составила 600 Дж/см^2 , продолжительность лечения — 22 минуты. Во время лечения отмечали: умеренное жжение, болезненность. Болевой синдром купировали ненаркотическими анальгетиками. После сеанса ФДТ в зоне лечения сформировались плотные геморрагические корочки (рис. 4.2.4, б). Через 1 и 2 месяца после лечения отмечали гладкую белесоватую рубцовую ткань (рис. 4.2.4, в, г).

Клинический пример 5. Пациентка С., 49 лет, обратилась в отдел лазерной и фотодинамической терапии МРНЦ РАМН 20.11.03 с жалобами на образование на коже внутреннего угла правого глаза и коже спины, зуд. В 1996 г. установлен диагноз: базалиома кожи спины, проведена лучевая терапия, через шесть лет в области постлучевого рубца, а также на коже внутреннего угла правого глаза появились образования, которые медленно увеличиваются в размере.

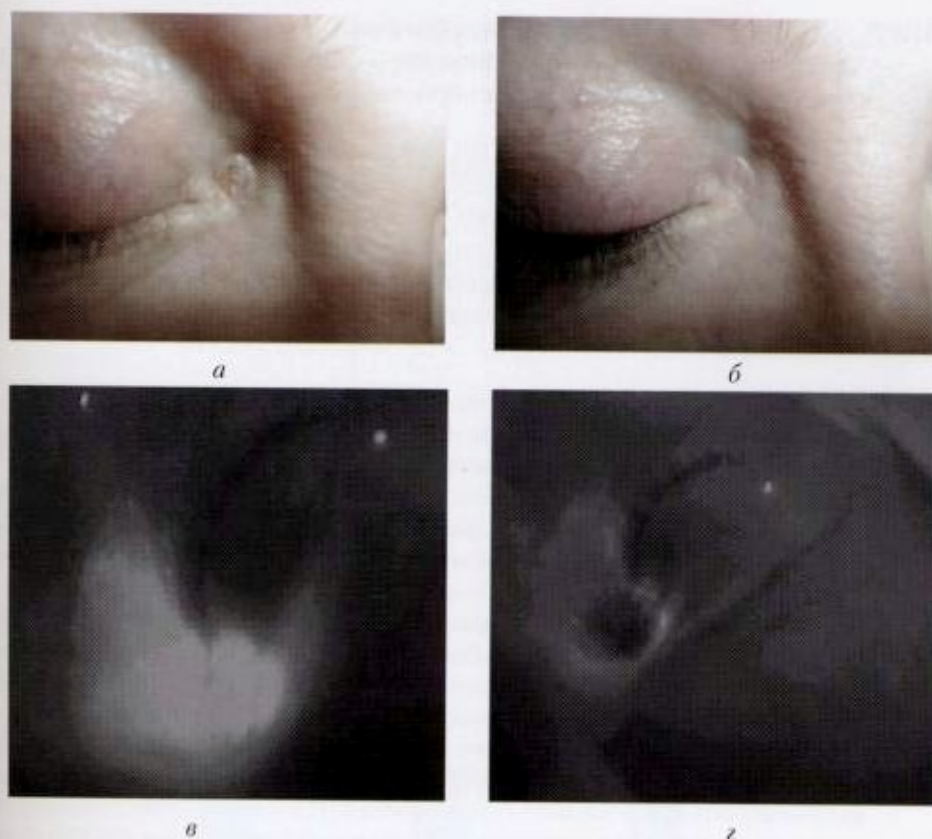


Рис. 4.2.5. Пациентка С. Ds: базально-клеточный рак кожи, поверхностная форма;
 а — до лечения; б — 3 месяца после лечения; в — флюоресценция ФС до ФДТ;
 г — флюоресценция ФС после ФДТ

St.localis: на коже внутреннего угла правого глаза — шелушащаяся бляшка 0,7x0,6x0,3 см, красноватого цвета, безболезненная при пальпации (рис. 4.2.5, а). На коже спины, в области постлучевого рубца — гладкая красновато-бурая бляшка, размером 0,7x0,4 см. На основании цитологического исследования по месту жительства был поставлен диагноз — БКРК, поверхностная форма. Из анамнеза: пациентка страдает бронхиальной астмой, отягощенным аллергологическим анамнезом (непереносимость препаратов пиразольного и аспиринового ряда, лидокаина, новокаина, многих антибиотиков), неоднократно переносила анафилактический шок, отек Квинке.

Сеанс ФДТ проведен через 3 часа после аппликации геля с «Фотодитазином» на область БКРК. Облучение проводили на лазерном аппарате «Аткус» при следующих параметрах: $P = 1,0 \text{ Вт}$; $E = 600 \text{ Дж/см}^2$, $P_f = 0,38 \text{ Вт/см}^2$, 2 поля (по 2 см). Во время лечения беспокоило умеренное жжение. После лечения отмечали гиперемию, экссудацию. Зону лечения обрабатывали 5% KMnO_4 в течение 10 дней. Через 2 недели в зонах лечения сформировалась рубцовая ткань (рис. 4.2.5, б). Наблюдается без рецидива 4 года.

4.2.3. Результаты лечения больных базально-клеточным раком кожи с аппликационным введением фотосенсибилизатора после лазерной деструкции образования

ФДТ с аппликационным введением ФС проводили 41 пациенту с различными клиническими формами БКРК. После ФДТ ложе опухоли обрабатывали 5% KMnO_4 в течение 1 недели. У всех пациентов через 1 месяц после лечения отмечена полная регрессия образования. У 2 пациентов с опухолевидной формой БКРК отмечен рецидив через 6 месяцев после лечения. Пациентам с рецидивом проведена повторная лазерная деструкция на CO_2 -лазерном аппарате, достигнута полная регрессия образований. Остальные пациенты наблюдаются без рецидива 4–5 лет.

Клинический пример 6. Пациентка В., 45 лет, поступила с жалобами на наличие образования на коже левого ската носа. Образование беспокоит около 15 лет. Последние три месяца быстро увеличилось в размере.

St. localis: на коже левого ската носа одиночный узел перламутрового цвета, при пальпации безболезненный, размером: 1,3x1,0x0,4 см. После цитологического исследования установлен диагноз — базально-клеточный рак кожи, опухолевидная форма (рис. 4.2.6, а).

Проведена деструкция на CO_2 -лазерном аппарате «Ланцет» под местной анестезией 2% — 0,5 мл раствором «Лидокаина», мощность лазерного излучения 4 Вт. Сразу после деструкции на ложе опухоли накладывали аппликацию геля «Фотодитазин». Через 2 часа проводили сеанс ФДТ на лазерном аппарате «Аткус-2» при следующих параметрах: $P = 0,85$ Вт, $P_s = 0,48$ Вт/см², $E = 600$ Дж/см², обработано одно поле диаметром 1,5 см. Во время лечения пациентка испытывала незначительное жжение. После сеанса ФДТ в зоне лечения отмечали: стаз крови, по периферии гиперемию. Зону лечения обрабатывали 5% KMnO_4 ежедневно в течение 1 недели. Через 10 дней в зоне лечения после удаления корочки отмечалась активная эпителизация. Через 3 недели после лечения сформировалась нежная рубцовая ткань. Отмечен хороший косметический эффект (рис. 4.2.6, б). Наблюдается без рецидива 4 года.



а



б

Рис. 4.2.6. Пациентка В. Дs: базально-клеточный рак кожи, опухолевидная форма: а — до лечения; б — 1 год после лечения

Обобщенные результаты лечения БКРК представлены в табл. 4.2.3 и на рис. 4.2.7.

Таблица 4.2.3

Результаты лечения БКРК начальных стадий

Методика введения ФС	Полная регрессия	Частичная регрессия	Без эффекта	Всего пациентов
Внутриканевая	16	5	0	21
Апликация	23	10	6	39
Апликация ФС после лазерной деструкции	41	0	0	41
Итого:	80 (79,2%)	15 (14,9%)	6 (5,9%)	101 (100%)

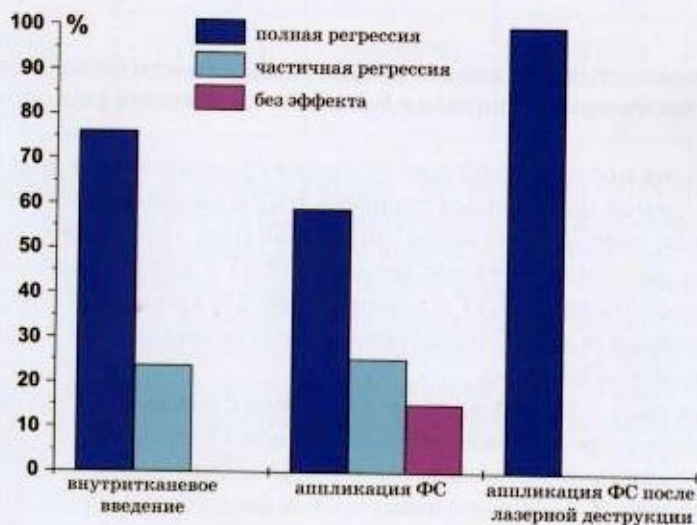


Рис. 4.2.7. Эффективность фотодинамической терапии больных базально-клеточным раком кожи с локальным применением ФС «Фотодитазин»

Данный графический материал свидетельствует о том, что использование представленных методик БКРК начальных стадий является эффективным, так как полную регрессию очагов наблюдали в 79,2%, частичную регрессию – в 14,9%, а отсутствие эффекта регистрировали только у 5,9% пациентов. Однако результативность неодинакова. Были проанализированы непосредственные результаты ФДТ БКРК с внутритканевым и аппликационным введением ФС, так как именно в этих группах не у всех пациентов достигнута полная регрессия образований (табл. 4.2.4).

Таблица 4.2.4

Эффективность фотодинамической терапии с локальным введением ФС

Методика введения ФС	Полная регрессия	Частичная регрессия	Без эффекта	Количество опухолей (%)
Внутриканевая	16 (76,2%)	5 (23,8%)	0	21 (100%)
Апликационная	23 (59,0%)	10 (25,6%)	6 (15,4%)	39 (100%)
Всего:	39 (65,0%)	15 (25,0%)	6 (10,0%)	60 (100%)

Из вышепредставленных сведений следует, что клиническая эффективность ФДТ с внутритканевым введением раствора ФС составила 100%, а клиническая эффективность ФДТ с аппликационным введением крема с ФС составила 84,6%, не получен эффект у 15,4% пациентов. Таким образом, методика ФДТ после аппликации крема с ФС сопровождается меньшей эффективностью по сравнению с методикой ФДТ с внутритканевым введением раствора ФС ($\chi^2 = 3,59, p < 0,05$).

4.2.4. Сравнительный анализ результатов лечения больных различными клиническими формами базально-клеточного рака кожи

В ходе наших исследований был проведен сравнительный анализ эффективности ФДТ больных начальными стадиями БКРК различных клинических форм (поверхностная, язвенно-узелковая, опухолевидная, скеродермоподобная) с использованием различных методик лечения (ФДТ с внутритканевым введением раствора «Фотодитазин», ФДТ с аппликацией 2% крема с «Фотодитазином» и ФДТ с аппликацией геля с «Фотодитазином» после деструкции на углекислотном лазерном аппарате «Ланцет»).

Из данных табл. 4.2.5 видно, что у пациентов с поверхностной формой БКРК получена полная регрессия всех опухолевых очагов после ФДТ как с внутритканевым, так и с аппликационным введением ФС. Таким образом, ФДТ БКРК поверхностной формы $T_1N_0M_0$ с аппликационным введением геля с «Фотодитазином» также эффективна, как и с внутритканевым введением раствора «Фотодитазин».

Таблица 4.2.5

Эффективность ФДТ поверхностной формы БКРК $T_1N_0M_0$ кожи с локальным введением ФС

Методика введения ФС	Полная регрессия	Частичная регрессия	Количество пациентов
Внутриканевая	2 (100%)	0	2
Апликационная	21 (100%)	0	21
Всего:	23	0	23

При сравнении результатов ФДТ больных язвенно-узелковой формой БКРК с применением различных способов локального введения ФС (табл. 4.2.6) выявлено значимое различие по количеству случаев полной регрессии опухоли ($\chi^2 = 7,43$, $p < 0,01$), что позволяет говорить о меньшей эффективности ФДТ язвенно-узелковой формы БКРК $T_{1-2}N_0M_0$ с применением аппликационного способа введения геля с «Фотодитазином» по сравнению с методикой ФДТ с внутритканевым введением раствора «Фотодитазин».

Таблица 4.2.6

Эффективность ФДТ язвенно-узелковой формы БКРК $T_{1-2}N_0M_0$ кожи с локальным введением ФС

Методика введения ФС	Полная регрессия	Частичная регрессия	Без эффекта	Количество пациентов
Внутритканевая	5 (62,5%)	3 (37,5%)	0	8
Аппликационная	2 (11,1%)	10 (50,6%)	6 (33,3%)	18
Всего:	7	13	6	26

Данные табл. 4.2.7 позволяют сказать, что методика ФДТ опухолевидной формы БКРК $T_{1-2}N_0M_0$ с внутритканевым введением раствора «Фотодитазин» так же эффективна, как и методика ФДТ с аппликацией геля с «Фотодитазином» после деструкции на углекислотном лазерном аппарате «Ланцет», т.е. различий по анализу случаев полной регрессии не выявлено. Однако в более отдаленном периоде у двух пациентов, которым применялась методика ФДТ с аппликацией крема после лазерной деструкции, возник рецидив через 3 и 6 месяцев, в то время как пациенты после ФДТ с внутритканевым введением раствора ФС наблюдают без рецидива более 8 месяцев.

Таблица 4.2.7

Эффективность лечения опухолевидной формы БКРК $T_{1-2}N_0M_0$ кожи с применением различных методик

Методика лечения	Количество пациентов	Полная регрессия	Частичная регрессия
ФДТ с внутритканевым введением ФС	9 (100%)	9 (100%)	0 (0%)
ФДТ с аппликационным введением ФС после лазерной деструкции	14	14	0
Всего:	23	23	0

Данные табл. 4.2.8 свидетельствуют о том, что методика ФДТ БКРК $T_{1-2}N_0M_0$ склеродермоподобной формы с внутритканевым введением раствора ФС менее эффективна, чем ФДТ с аппликацией крема с «Фотодитазином» после лазерной деструкции ($c^2 = 5,0, p < 0,05$).

Таблица 4.2.8

Эффективность лечения склеродермоподобной формы БКРК $T_{1-2}N_0M_0$ кожи с применением различных методик

Методика лечения	Количество пациентов	Полная регрессия	Частичная регрессия
ФДТ с внутритканевым введением раствора ФС	2	0	2
ФДТ с аппликацией ФС после лазерной деструкции	3	3	0
Всего:	5	3	2

В нашей работе впервые проведены исследования по ФДТ базально-клеточного рака кожи T_{1-2} с локальным (внутритканевым и аппликационным) способом введения ФС производного хлорина. В литературе имеются сведения о возможности внутритканевого и аппликационного способа введения в опухоль ФС производных гематопорфирина, фталоцианинов, ALA в виде мази или эмульсии. В то же время мы не встретили информации о расчете дозы ФС, вводимого внутритканевым способом в опухоль, об оптимальных параметрах проведения сеанса ФДТ: соотношении дозы ФС и плотности энергии лазерного излучения. Нет публикаций об эффективности ФДТ злокачественных опухолей с локальным введением ФС производных хлорина E_6 .

В ходе наших предварительных экспериментальных исследований выявлен оптимальный объем вводимого в опухоль внутритканевым способом раствора ФС, который соответствовал половине объема опухоли. С целью оптимизации ФДТ с внутритканевым введением раствора ФС производного хлорина «Фотодитазин» провели исследования на 75 крысах с перевитой под кожу бедра опухолью саркомой М-1. В результате экспериментальных исследований получены данные, что при экспозиции раствора «Фотодитазин» в опухоли в течение 5–10 минут эффективность ФДТ возрастает при увеличении дозы ФС и плотности энергии лазерного излучения. Наиболее значимым оказалось увеличение плотности энергии лазерного излучения. Нижний порог оптимальной плотности энергии лазерного излучения составил 600 Дж/см². При этой энергии даже минимальная доза ФС (0,36 мг/см³) в опухолевой ткани приводила к полной регрессии саркомы М-1 в 44 % случаев и уменьшению коэффициента абсолютного прироста опухоли в два раза по сравнению с контрольной группой. Тогда как при плотности энергии лазерного излучения 300 Дж/см² и высокой дозе ФС (2,5 мг/см³) полной регрессии

опухоли мы не получили. Увеличение дозы ФС при плотности энергии лазерного излучения 600 Дж/см^2 привело к более значимому уменьшению коэффициента абсолютного прироста опухоли, и при дозе ФС $2,5 \text{ мг/см}^3$ получен самый высокий процент полной регрессии опухоли (у 67% животных). При дальнейшем увеличении плотности энергии лазерного излучения до 900 Дж/см^2 и меньшей дозе ФС в опухоли ($1,44 \text{ мг/см}^3$) получен высокий процент полной регрессии опухоли (у 60% животных) и самый низкий коэффициент абсолютного прироста опухоли.

В ходе наших исследований выявлено, что увеличение времени экспозиции ФС в опухоли до одного часа при плотности энергии лазерного излучения 300 Дж/см^2 улучшает результаты лечения, так как мы получили полную регрессию опухоли, тогда как при экспозиции в течение 5–10 минут и плотности энергии лазерного излучения 300 Дж/см^2 полной регрессии опухоли мы не получили. Но улучшения результатов при увеличении плотности энергии лазерного излучения до 600 Дж/см^2 и времени экспозиции раствора ФС в опухоли в течение одного часа мы не получили.

Исходя из вышесказанного, можно сделать вывод, что в процессе ФДТ после внутритканевого введения раствора ФС «Фотодитазин» в опухоли происходят фотохимические реакции, приводящие к торможению роста опухоли и ее регрессии. Увеличение дозы ФС и плотности энергии лазерного излучения повышают процент полной регрессии опухоли.

Таким образом, оптимальная доза ФС «Фотодитазин» составила $1,44\text{--}2,50 \text{ мг/см}^3$ опухоли, при его экспозиции в опухоли в течение 5–10 минут и плотности энергии лазерного излучения $600\text{--}900 \text{ Дж/см}^2$. Экспериментальные исследования позволили начать клинические исследования с проведением ФДТ с внутритканевым введением ФС «Фотодитазин» пациентам с базально-клеточным раком кожи.

ФДТ с внутритканевым введением ФС позволяет увеличить концентрацию ФС непосредственно в опухоли при значительном уменьшении количества препарата на лечение, по сравнению с ФДТ с внутривенным введением ФС. Так, например, в ходе клинических испытаний ФС «Фотодитазин» установлено, что эффективная доза при проведении ФДТ БКРК $T_{1-2}N_0M_0$ внутривенным введением ФС соответствует $0,7 \text{ мг/кг}$. Пациенту с массой 70 кг потребуется 50 мг препарата (1 флакон – 10 мл). При проведении ФДТ с внутритканевым введением ФС в опухоль размером $1,5 \times 1,0 \text{ см}$ потребуется всего $0,5 \text{ мл}$ раствора ФС, для опухоли размером $2,0 \times 1,0 \text{ см}$ потребуется $0,9 \text{ мл}$ раствора ФС, при этом доза ФС будет соответствовать $2,5 \text{ мг/см}^3$ опухоли.

Проведенные нами исследования показали, что эффективность (сумма полных и частичных регрессий) ФДТ БКРК начальных стадий с внутритканевым введением раствора ФС хлоринового ряда «Фотодитазин» в дозе $1,44\text{--}2,50 \text{ мг/см}^3$ и плотности энергии лазерного излучения 600 Дж/см^2 составила 100%. При этом полная регрессия образований достигнута у 76,2% пациентов. По данным разных авторов [2, 24, 56], процент полной и частичной регрессии после ФДТ БКРК с внутривенным введением ФС также достигает 100%, а ФДТ с местным применением раствора ФС производного гематопорфирина позволяет добиться лечеб-

ного эффекта в 50–90 % случаев. Полная регрессия БКРК через 1–2 месяца после ФДТ с внутривенным введением ФС составляет от 45,6 до 85,0 % и зависит от химической структуры и применяемого ФС и его дозы, параметров лазерного облучения и стадии базально-клеточного рака кожи.

В наших исследованиях процент полной регрессии образований после ФДТ с внутритканевым введением раствора «Фотодитазин» зависел от клинической формы БКРК.

Высока эффективность ФДТ с внутритканевым введением раствора «Фотодитазин» у пациентов с опухолевидной формой БКРК, так как у всех достигнута полная регрессия образований после одного сеанса. При лечении пациентов с язвенно-узелковой формой БКРК полная регрессия получена у 62,2 %. Мы получили только частичную регрессию у 2 пациентов со склеродермоподобной формой БКРК. В наших исследованиях впервые разработана и показана эффективность ФДТ БКРК T_1 с аппликационным введением ФС хлоринового ряда в виде геля с «Фотодитазином». Эффективность методики также зависела от клинической формы образований. Отмечена высокая эффективность методики у пациентов с поверхностной формой БКРК T_1 , так как у всех пациентов достигнута полная регрессия опухоли. Всего ФДТ поверхностной формы БКРК проводилась 21 пациенту, из них 9 (43 %) пациентов имели первично-множественный процесс. Методика ФДТ поверхностной формы БКРК с применением аппликации геля с «Фотодитазином» позволила избежать грубых деструктивных изменений тканей и привела к хорошим косметическим результатам, что особенно важно при локализации образований на коже лица.

Из 18 больных БКРК язвенно-узелковой формы, которым проведена ФДТ с аппликацией геля с «Фотодитазином», только у 2 (5,5 %) пациентов отмечена полная регрессия образования, у 10 (55,5 %) — частичная, у 6 пациентов (33,3 %) через 2 месяца после лечения отмечался продолженный рост опухоли.

Таким образом, эффективность ФДТ язвенно-узелковой формы БКРК T_{1-2} с аппликацией геля с «Фотодитазином» недостаточно эффективна, по сравнению с ФДТ с внутривенным введением ФС. Полная реакция достигнута в 36 из 37 случаев поверхностной формы БКРК и только в 1 из 10 случаев язвенно-узелковой формы БКРК.

Следовательно, из 101 пациента с БКРК начальных стадий вышеперечисленные методики лечения позволили достигнуть полной регрессии у 80 (79,2 %) пациентов.

За 4–5 лет наблюдения за 80 пациентами с полной регрессией у 5 (6,2 %) отмечен рецидив на сроке наблюдения 6 месяцев — 1 год. У 3 (13 %) из 23 (1 — поверхностная, 2 — язвенно-узелковая форма БКРК), которым проводили ФДТ с аппликацией, и у 2 (4,9 %) (опухолевидная форма) из 41 пациента, которым проводили ФДТ с аппликацией после лазерной деструкции. Эти пациенты изначально имели рецидивные очаги БКРК 2–3 см в диаметре. Всем пациентам с частичной регрессией и продолженным ростом проведена лазерная деструкция, достигнута полная регрессия. На сроке наблюдения 1–2 года у 2 из них отмечен рецидив, им проведена ФДТ с внутривенным введением ФС, достигнута полная регрессия,

наблюдаются без рецидива 3 года. Данный факт имеет большое значение, поскольку, по данным литературы, базально-клеточный рак кожи часто рецидивирует в течение первых трех лет после традиционного лечения и частота рецидивов составляет от 5,2 до 66,6%.

Итак, можно отметить, что один сеанс ФДТ БКРК начальных стадий с внутритканевым введением раствора «Фотодитазин» и один-два сеанса ФДТ с аппликацией геля с «Фотодитазином» приводят к полной регрессии опухоли в 59,0% и 76,2% случаев. Эффективность лечения повышается при дифференцированном подходе к выбору методики локального введения ФС в зависимости от клинической формы опухоли. ФДТ с аппликацией 2%-го геля с «Фотодитазином» после лазерной деструкции приводит к полной регрессии в 100% случаев вне зависимости от клинической формы БКРК начальных стадий.

В наших исследованиях ни в одном случае не выявлено побочных реакций или осложнений, и пациенты не нуждались в соблюдении светового режима. Проведенные нами исследования показали, что ФДТ с локальным введением ФС позволяет избежать развития фотодерматитов, токсико-аллергических реакций на солнечный свет (крапивница, герпетическая сыпь, гиперпигментация, отечность открытых участков тела). Отсутствие побочных реакций и осложнений позволяет рекомендовать ФДТ с локальным введением ФС к повторному применению при отсутствии полной регрессии опухоли после одного сеанса.

Всем пациентам лечение проводилось в амбулаторных условиях. По данным литературы, большие злокачественными новообразованиями кожи в возрасте старше 60 лет составляют 77,7%, а пик возрастной заболеваемости приходится на группу 75 лет и старше. В нашей работе средний возраст пациентов составил 61,5 года, причем 80% составляли пациенты старше 60 лет. Одной из особенностей больных пожилого возраста является полиморбидность, т.е. наличие у большинства из них двух или более заболеваний, каждое из которых имеет свои специфические проявления. Большинство пациентов часто страдают тяжелой сопутствующей сердечно-сосудистой патологией. Само посещение лечебного учреждения отягощает их состояние и ухудшает качество жизни. Одномоментное избавление от опухоли и отсутствие побочных реакций является критерием выбора метода лечения БКРК начальных стадий.

4.3. Фотодинамическая терапия кожных метастазов при диссеминированной меланоме кожи

В настоящее время практически во всех регионах мира зафиксирован устойчивый и интенсивный факт заболеваемости населения меланомой кожи (МК). В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями меланома занимает особое место, составляя 10% от всех форм рака кожи. На ее долю приходится от 65 до 79% всех летальных исходов в группе злокачественных опухолей [52]. В отличие от базально-клеточного и плоскоклеточного рака кожи (БКРК и ПКРК), меланома в значительно большей степени представляет собой модель

злокачественной опухоли, для которой характерны не только местный рецидив или проявления регионарных лимфогенных метастазов, но и в значительно большей степени развитие отдаленных метастазов в различных тканях и внутренних органах (печень, легкие, головной мозг). За последние 30 лет не достигнуто улучшения показателей выживаемости больных с метастатической (или диссеминированной) меланомой. Средняя продолжительность жизни больных, страдающих этим недугом, колеблется от 6 до 9 месяцев, при пятилетней выживаемости менее 5% [1; 3; 5; 19].

На сегодняшний день лекарственная противоопухолевая и иммунотерапия являются ведущими направлениями в лечении метастатической меланомы. Также проводятся широкомасштабные исследования возможностей генной инженерии, вакцинотерапии, моноклональных антител и др., по которым получены лишь предварительные результаты. Вместе с тем, несмотря на определенные успехи в лечении данной патологии, при таком сильном терапевтическом воздействии не наблюдается убедительного улучшения отдаленных результатов.

Недостаточная эффективность известных в настоящее время методов лечения диссеминированной меланомы является предпосылкой для продолжения научных исследований в этом направлении и поисков новых путей повышения эффективности ее лечения.

В отделе лазерной и фотодинамической терапии в течение ряда лет разрабатывается метод ФДТ для разрушения метастатических очагов в коже при диссеминированных формах МК вопреки бытующему мнению о резистентности к ФДТ тканей, богатых пигментом. Однако вопрос о выборе наиболее эффективной методики ФДТ, а также ФС для лечения МК остается нерешенным. Известно, что источники излучения с длиной волны менее 800 нм плохо поглощаются пигментом, и, соответственно, для разрушения клеток пигментной меланомы в процессе ФДТ эффективны ФС и источники излучения с длиной волны более 800 нм. Возможно, это связано с содержанием неодинакового количества и распределения пигмента в клетках меланомы, фотоиндуцированной деструкции сосудов, питающих опухоль, а также активацией неспецифических иммунных механизмов под воздействием ФДТ. В настоящее время ведутся поиски таких ФС. Вместе с тем появился ряд работ, свидетельствующих о высокой эффективности ФДТ в лечении МК с применением ФС с длиной волны 660–680 нм [28; 37; 36; 54].

Целью нашей работы явилась разработка методики ФДТ кожных метастазов при диссеминированных формах МК.

4.3.1. Клиническая характеристика больных

Клинические исследования проводились 62 больным диссеминированной формой МК с кожными метастазами. Среди них было 29 мужчин (48%) и 33 женщины (53%) в возрасте от 18 до 76 лет, средний возраст больных составил 48,8 года. У всех больных диагноз был морфологически верифицирован и соответствовал на момент осмотра IV стадии заболевания по классификации AJCC

(Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при МК, 2002). При этом у 26 больных была стадия IV-M_{1a} (42%), у 13 — IV-M_{1a} (21%), у 23 — IV-M_{1c} (37%).

На начальном этапе 17 больным из этой группы были проведены различные модификации облучения метастатических очагов с целью выработки наиболее оптимального режима облучения.

После этого 45 больным была проведена разработанная двухэтапная методика ФДТ опухолевых очагов. Всего по данной методике у 45 больных было пролечено 80 метастатических очагов МК, которые разделялись на две группы в зависимости от места расположения относительно дермального слоя кожи, по данным ультразвукового исследования (УЗИ). Это учитывало физические возможности проникающей способности лазерного излучения с длиной волны 661–666 нм.

Первую группу составили пациенты с интрадермальными метастазами, которые располагались в эпидермисе (при экзофитном росте), дермальном слое, на глубине 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.

Перед началом лечения все пациенты были проинформированы о целях исследования, ожидаемых результатах и потенциальной возможности развития побочных эффектов, а также о том, что в любое время без ущерба для здоровья и без объяснения причин они могут отказаться от участия в исследованиях. Выбор больных осуществлялся на добровольной основе. Больной был подробно проинформирован относительно процедуры введения «Фотолон», о профилактических мерах по предотвращению возможных побочных реакций, связанных с кожной фототоксичностью (соблюдение светового режима, применение антиоксидантных мазей и растворов), а также о необходимости выполнения предписаний врача и соблюдения схемы исследования.

Пациенты, включенные в исследования, подписывали «Информированное согласие о добровольном участии в исследованиях», которое являлось обязательной составной частью протокола исследований.

Всем больным ФДТ включалась в состав комплексного лечения, проводимого по принятым схемам с учетом распространенности процесса и общесоматического статуса и предусматривающего различные комбинации ПХТ и ХТ, иммунотерапии, лучевой терапии.

За 20 минут до начала сеанса ФДТ проводилась премедикация по схеме: 2%-й раствор «Промедола» — 1,0 мл + «Кеторол» 2,0 мл + раствор «Реланиума» 2,0 мл внутримышечно.

Для клинических исследований в качестве ФС был выбран «Фотолон», который готовили *ex tempore*. Препарат применяли в дозе 1,0–2,0 мг/кг массы тела больного. Рассчитанную дозу «Фотолон» растворяли в 100–200 мл 0,9%-го раствора натрия хлорида и вводили внутривенно капельно в течение 30–40 минут за 3 часа до начала очаговой ФДТ.

4.3.2. Разработка методик фотодинамической терапии

Разработка методик ФДТ кожных метастазов при диссеминированной МК проводилась поэтапно.

Как известно, препятствующим фактором применения ФДТ в лечении меланомы является наличие пигмента меланина в клетках опухоли, который значительно ослабляет лазерное излучение, эффективно рассеивая его.

Одним из факторов, увеличивающих проникающую способность лазерного излучения, является увеличение применяемой дозы облучения.

В связи с этим первоначально для лечения метастатического поражения кожи при диссеминированной форме МК мы применили уже ранее разработанную на базе нашего отделения методику очаговой дистанционной ФДТ для лечения базально-клеточного (БКРК) и плоскоклеточного рака кожи (ПКРК). Для этого использовалась максимальная доза лазерного облучения 600 Дж на очаг, применяемая в лечении БКРК и ПКРК; а при недостаточно выраженных признаках геморрагического некроза доза увеличивалась на 300–600 Дж. При этом плотность энергии не превышала 300 Дж/см². С учетом этого, на первом этапе методика облучения метастазов выглядела следующим образом.

Через 3 часа после введения препарата в дозе 1–2 мг/кг проводилась стандартная процедура флуоресцентного и спектрального компьютерного анализа. Если визуализировался очаг мало- или беспигментной меланомы, мы видели достаточно ярко светящееся пятно на фоне темных здоровых тканей (рис. 4.3.1, *а*) и фиксировали фотопики накопления «Фотолона» в опухоли, в 3–4 раза превышающие фотопики накопления «Фотолона» в здоровых тканях (рис. 4.3.5, *а*). Кроме того, такая диагностика позволяла увидеть дополнительные опухолевые микроочаги, не диагностируемые визуально и при УЗИ.

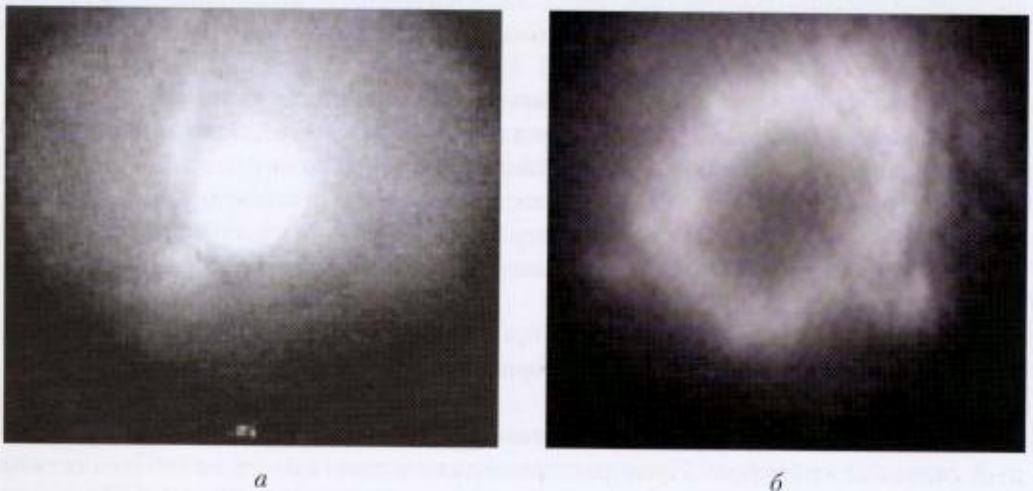


Рис. 4.3.1. Метастатический очаг малопигментной меланомы кожи:
а – через 3 часа после введения «Фотолона» в дозе 1,2 мг/кг; *б* – после сеанса ФДТ

После нанесения границ опухоли непосредственно на кожу очаг подвергали лазерному облучению. Опухоль до 1,0 см в диаметре облучали одним полем, опухолевые очаги от 1 до 2 см в диаметре облучали с 3–4 полей с их перекрытием на 0,3–0,4 см (рис. 4.3.2, *a*).

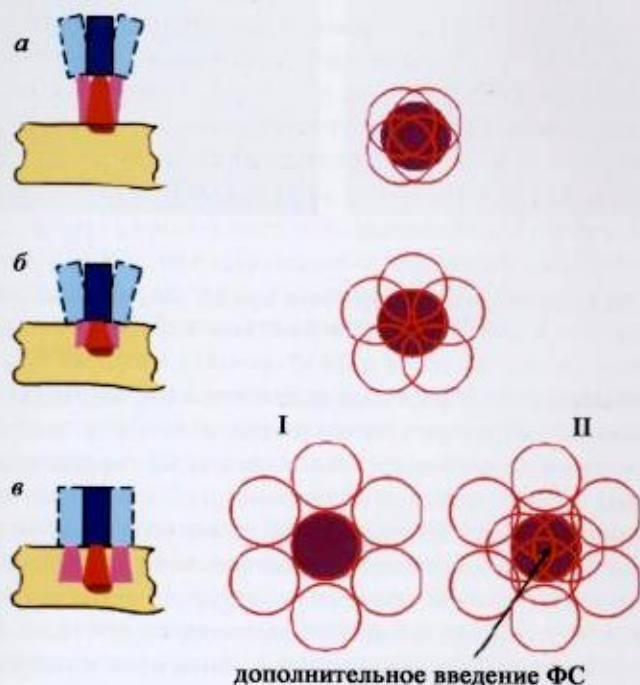


Рис. 4.3.2. Способы проведения ФДТ кожных метастазов при диссеминированной МК:
a – дистанционный; *б* – контактный 1; *в* – контактный 2

Световая доза подводилась перпендикулярно поверхности опухоли, плотность мощности была 0,3–0,5 Вт/см², плотность энергии – 150–300 Дж/см².

Во время и непосредственно после лечения наблюдалось побледнение тканей, окружающих опухоль, что свидетельствовало о спазме и стазе в сосудах, питающих опухоль, а сам очаг визуально выглядел более темным, чем до лечения, т.е. появлялись признаки геморрагического некроза, которые становились более выраженными на 3–5-е сутки после лечения (рис. 4.3.3 *a, б*).

Флуоресцентная диагностика, проведенная непосредственно после лечения, фиксировала появление темного пятна на месте ранее яркосветящегося (рис. 4.3.1, *б*), что свидетельствовало о прореагировавшем ФС в результате фотохимической реакции. Спектральный анализ фотопиков ФС «Фотолон», проведенный непосредственно после лечения, выявлял снижение их до уровня со здоровыми тканями.

Если метастаз меланомы содержал большое количество пигмента, спектральный и флуоресцентный анализ, проведенный спустя 3 часа после введения «Фо-



Рис. 4.3.3. Интрадермальные метастазы при диссеминированной МК:
а — до ФДТ; *б* — через 4 дня после ФДТ

толона», не давал выраженной картины накопления ФС опухоли (индекс контрастности был меньше 1,2), что, вероятно, можно объяснить свойствами содержащегося в ней пигмента и расценивалось нами как ложно-отрицательный результат. В таких случаях мы также проводили облучение по описанной методике, но после лечения визуальные признаки геморрагического некроза были недостаточны.

В процессе работы было отмечено, что менее всего заметны признаки стаза в сосудах и геморрагического некроза опухоли после проведенного облучения в случаях расположения очагов глубже 0,5 см от поверхности кожи. При этом не играло существенной роли различное содержание пигмента и размер метастазов.

Анализ ультразвуковой картины метастазов меланомы после сеансов ФДТ на 3–5-е сутки показал, что наиболее выраженный эффект лечения (повышение эхогенности, уменьшение размеров) имеют интрадермальные очаги.

Цитологические исследования материала, полученного пункционной тонкоигльной биопсией под контролем УЗИ из периферической и центральной части образования на 3–5 сутки после сеанса ФДТ выявило наличие полиморфной (от слабой до выраженной) картины терапевтического патоморфоза, в некоторых случаях с наличием неизмененных клеток меланомы, что не исключало возможности развития рецидива. В то же время было замечено, что в отдельных очагах полиморфизм был менее выражен с большей долей умеренной степени лечебного патоморфоза и отсутствием неизмененных клеток меланомы. Это наблюдалось при соблюдении следующих условий: очаг мало- или беспигментной меланомы, нижний край очага расположен в дермальном слое и на глубине не более 0,5 см от поверхности кожи, суммарная доза лазерного излучения не менее 900 Дж на очаг.

Известно, что противоопухолевый эффект ФДТ складывается из комбинации прямого фотоповреждения опухолевых клеток, разрушения опухолевой васкуляризации и активации иммунного ответа.

Для усиления фотоповреждающего эффекта с образованием некроза опухоли необходима оптимизация распределения дозы энергии в тканях за счет опти-

мального сочетания концентрации используемого ФС и дозы лазерного излучения с минимальной ее потерей в процентном отношении на данной глубине. Было изучено, что существует дифференциальная светопрозрачность кожи. Интенсивный максимум располагается в красной и ближней инфракрасной части спектра ($\lambda = 600\text{--}900\text{ нм}$). Но даже при использовании источников излучения с такой длиной волны обширные и глубоко расположены, а именно субдермально, очаги не могут быть достаточно освещены, что значительно снижает возможности ФДТ.

Так, в процентном соотношении, при дистанционном использовании лазерного излучения с длиной волны $550\text{--}750\text{ нм}$ в дермальный слой проникает 77%, а в подкожно-жировой — только 5% излучения.

С учетом этого на следующем этапе разработки нашей методики мы постарались оптимизировать способ доставки лазерного излучения. С этой целью мы применили комбинацию дистанционного и контактного облучения метастазов, расположенных интрадермально, и контактное облучение для очагов, располагавшихся субдермально. Для очаговой контактной ФДТ использовали световоды с контактными линзами диаметром 0,5 и 1,0 см. Во время сеанса применялось дополнительное давление на линзы для более плотного соприкосновения с тканью опухоли. Это способствовало снижению поглощения лазерного излучения гемоглобином крови за счет уменьшения кровенаполненности сосудов подлежащих тканей.

Облучение проводилось также несколькими (3–5) полями, диаметр поля соответствовал диаметру применяемой контактной линзы (0,5 или 1,0 см). Поля облучения располагались по окружности опухоли с перекрытием соседних полей на 0,3–0,4 см и захватом здоровых тканей на 0,3–0,5 см, с дополнительным облучением центра очага одним полем диаметром 0,5–1,0 см дистанционно (при интрадермальном расположении) или контактно (при субдермальном расположении). Плотность мощности подводимой световой энергии составляла $0,3\text{--}0,5\text{ Вт/см}^2$, доза подводимой световой энергии была не менее 300 Дж/см^2 (рис. 4.3.2, б).

Картина спектрального и флуоресцентного анализа, проводимая стандартно до и после сеанса ФДТ, существенно не отличалась от таковой при первоначально проводимой методике.

Вместе с тем было отмечено существенное снижение болевого синдрома во время, а также после проведения сеансов ФДТ за счет уменьшения повреждения поверхностных слоев кожи. Визуально непосредственно после сеанса ФДТ отмечалось более выраженное побледнение очага за счет спазма и стаза в сосудах тканей, а через сутки формировались признаки геморрагического некроза с последующим формированием плотного струпа через 1 месяц (рис. 4.3.4, а, б, в).

При цитологическом исследовании материала на 3–5-е сутки, полученного методом тонкоигольной пункционной биопсии из пролеченных очагов, неизменных клеток меланомы зафиксировано не было. В этом случае регистрировался терапевтический патоморфоз умеренной и выраженной степени с большей долей умеренного.

В некоторых случаях после проведения сеанса ФДТ на 2-е сутки при флуоресценции пролеченного очага наблюдалось светящееся пятно, что, казалось бы,



Рис. 4.3.4. Субдермальные метастазы при диссеминированной МК после ФДТ:
a – через 1 сутки; *б* – через 4 суток;
в – через 1 месяц

могло свидетельствовать о наличии остаточного ФС в опухолевой ткани и возможности дальнейшего облучения.

Однако, проведя спектрометрическое исследование флюоресценции оставшегося препарата, обнаружили, что пик флюоресценции видоизменился следующим образом: фотопик, характерный для флюоресценции хлоринов E_6 (область длины волны 661 нм), значительно снизился с одновременным увеличением пика в области 700–710–730 нм, что свидетельствовало о конверсии хлорина E_6 в другие вещества (пурпурины), не обладающие фотодинамическим эффектом.

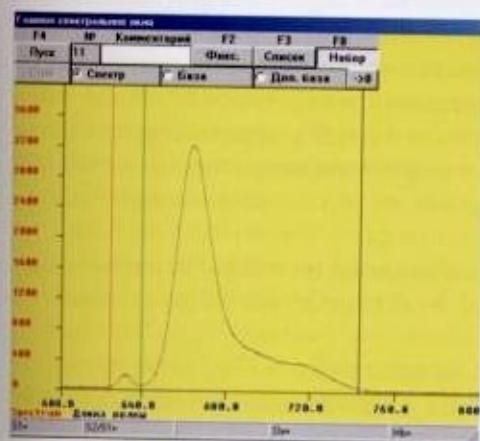
Установив этот факт, мы применили дополнительное введение 2%-го раствора активного «Фотолон» интратуморально в ранее уже пролеченный очаг в объеме 0,3–0,5 мл. При повторном спектральном анализе было показано, что содержание активного «Фотолон» в опухоли становилось в 3–10 раз выше, чем в здоровой ткани (рис. 4.3.5, в).

С учетом этого на следующем этапе методику проведения ФДТ видоизменили следующим образом. Через 3 часа после введения ФС «Фотолон» в стандартной дозе 1–2 мг/кг веса проводилось контактное облучение по периферии образования с захватом здоровых тканей на 0,5–1,0 см. Поля формировались в виде «лепестков ромашки» числом от 5 до 8 в зависимости от диаметра очага с перекрытием соседних полей на 0,3–0,4 см. Плотность мощности составляла 0,3–0,5 Вт/см², плотность

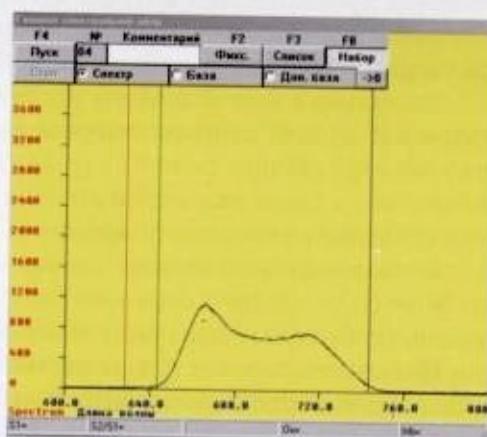
энергии — 150–300 Дж/см². Такое облучение проводилось с целью воздействия на периферические ткани, содержащие питающие опухоль сосуды. Непосредственно после лечения наблюдалось побледнение окружающих тканей с частичным потемнением, что свидетельствовало о стазе в наиболее поверхностно располагающихся периферических сосудах и признаках начинающегося геморрагического некроза.

В дальнейшем необходимо было около суток, для того чтобы произошла блокада более глубоко расположенных сосудов, особенно в случае субдермально расположенных очагов.

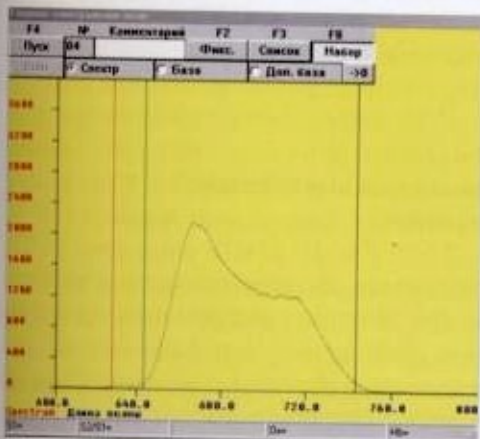
На 2-е сутки после облучения периферии опухоли при флуоресценции мы наблюдали темное кольцо на этом месте. В то же время в центре очага наблюдалось свечение, что свидетельствовало о накоплении остаточного количества ФС клетки опухоли в центральной части. Проведение спектрального анализа фотопиков оставшегося «Фотолон» свидетельствовало о значительном снижении его степени активности. Поэтому применялось дополнительное введение 1%-го раствора «Фотолон» интратуморально в объеме 0,3–0,5 мл. Раствор ФС вводили после об-



a



б



в

Рис. 4.3.5. Спектрометрические показатели флуоресценции «Фотолон»: *a* — через 3 часа после введения; *б* — на 2-е сутки; *в* — после дополнительного введения

работки поверхности опухоли 70%-м этиловым спиртом, однократно с 1–2 инъекциями, в зависимости от размера очага. Непосредственно после этого проведенный спектральный анализ показывал увеличение концентрации активного «Фотолона» в центре очага в 3–10 раз по сравнению со здоровыми тканями. Такая концентрация достигалась с одной стороны непосредственным введением большого объема ФС (в соотношении с объемом очага), а с другой – естественным снижением концентрации «Фотолона» в здоровых тканях ко 2-м суткам.

После этого проводилось контактное облучение центральной части очага 2–4 полями диаметром 0,5–1,0 см с перекрытием соседних полей на 0,3–0,4 см, с плотностью мощности 0,12–0,25 Вт/см² и плотностью энергии 100–150 Дж/см², при этом доза облучения на 2-е сутки зависела от дозы облучения в 1-е сутки и выраженности реакции тканей опухоли после облучения (рис. 4.3.2, в).

Преднамеренно созданная большая концентрация «Фотолона» на 2-е сутки в облучаемом очаге вызывала понижение индивидуального порога болевой чувствительности. В связи с этим мы снижали плотность мощности с увеличением времени облучения, дополнительно вводили ненаркотические и наркотические анальгетики внутримышечно, а в ряде случаев применяли обкалывание облучаемого очага 2%-м раствором «Лидокаина» в объеме до 0,5 мл, что позволяло завершить сеанс лечения.

Визуально в зоне облучения после повторного проведения сеанса ФДТ на 2-е сутки наблюдали выраженный геморрагический некроз самого очага, а также сосудов окружающих тканей в случае интрадермального расположения метастазов меланомы, а также различной степени выраженности геморрагический некроз – при субдермальном расположении.

Флюоресцентный компьютерный анализ выявлял интенсивно-темное пятно на фоне более светлых окружающих тканей, а спектрометрия не выявляла фотопиков, характерных для «Фотолона».

Цитологическое исследование материала, взятого на 5–7-е сутки путем тонкоигольной биопсии под контролем УЗИ из интрадермально и субдермально расположенных очагов, выявляло картину терапевтического патоморфоза умеренной и выраженной степени, с большей долей выраженного.

Таким образом, проведение вышеизложенного режима ФДТ позволило нам воздействовать и на субдермально расположенные очаги с максимально выраженным эффектом.

4.3.3. Результаты клинического применения контактных методик фотодинамической терапии

Проведенные исследования позволили убедиться, что применение контактного режима облучения метастазов эффективно при лечении субдермальных и интрадермальных очагов, так как дает возможность сначала получить блок сосудов, питающих опухоль, а затем проводить разрушение самого опухолевого очага. Данная методика облучения позволяет во всех случаях свести до минимума процессы рассеивания (потери) лазерного излучения во внешней среде, в результате чего при

лазерном облучении с длиной волны 660–670 нм к поверхностно расположенным опухолевым очагам возможно подвести до 90–95% дозы энергии. Это, в свою очередь, позволяет провести сеанс ФДТ с оптимальными параметрами используемой плотности мощности, времени облучения и обработать максимально возможное количество опухолевых очагов при однократном введении фотосенсибилизатора.

Исходя из этого, ФДТ метастазов при диссеминированной меланоме с применением контактных методик была проведена 45 больным. Всего было пролечено 80 опухолевых очагов, из которых 59 локализовались интрадермально, 21 — субдермально.

Непосредственные результаты оценивали через 1–2 месяца после окончания лечения по принятым критериям ВОЗ:

Полная регрессия (ПР) — полное исчезновение визуальных и пальпаторных признаков опухолевого роста, установленное через 1 месяц после проведения лечения.

Частичная регрессия (ЧР) — уменьшение размеров опухоли (или суммы площадей опухолевых образований) на 50% и более, установленное через 1 месяц после проведения лечения.

Стабилизация (Ст) — уменьшение размеров опухоли (или суммы площадей) менее чем на 50% или отсутствие изменений.

Прогрессирование (Пр) — увеличение размеров опухоли (хотя бы одного из очагов) на 20% или появление новых.

Также оценивался:

- *объективный ответ* — сумма полной и частичной регрессии (ПР+ЧР);
- *лечебный эффект* — сумма полной регрессии, частичной регрессии и стабилизации (ПР+ЧР+Ст).

Полученные цифровые величины изучаемых параметров, характеризующих эффективность ФДТ с «Фотолоном», обрабатывали с использованием общепринятых статистических методов с помощью компьютерных статистических программ Excel 1998 и Statistica. В статистический анализ включались данные по всем испытуемым, удовлетворяющим критериям включения.

Уровень достоверности различий принимается равным 0,05, все данные представлены в виде (M±SD).

При анализе непосредственных результатов лечения метастатических очагов при диссеминированной форме МК контактными методиками ФДТ с использованием ФС «Фотолон» были получены следующие данные, представленные в табл. 4.3.1, на рис. 4.3.5, а, б.

Из приведенных данных следует, что при лечении интрадермальных очагов ПР отмечается в 33,9%, ЧР — в 39,0%, Ст — в 25,4%, Пр — в 1,7% (рис. 4.3.5, а).

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 — 9,5%, ЧР — 19,0%, Ст — 66,7% и Пр — 4,8% (рис. 4.3.6, б). При этом объективный ответ был получен в 28,5%, лечебный — в 95,2%.

Таким образом, разработанные контактные методики ФДТ позволяют добиваться положительных результатов в лечении кожных метастазов при диссеминированной меланоме кожи, а также могут применяться в комплексном лечении у больных с данной патологией.

Клинические примеры

Дистанционная ФДТ

Пациент Т., 58 лет

14 июня 2005 года поступил с жалобами на наличие узелковых образований на коже грудной клетки, правом плече, брюшной стенке. В 2004 году проведено хирургическое удаление опухолевого образования кожи левого плеча с левосторонней подмышечной лимфаденэктомией.

Гистологическое заключение — беспигментная изъязвленная клеточная меланوما с метастазами в подмышечные лимфоузлы слева (данных по Кларку и Бреслоу нет). Проводилась комплексная терапия (хирургическая, лучевая терапия, полихимиотерапия). С июня 2005 года — диссеминация процесса (метастазы в кожу). Status localis: на коже передней поверхности грудной клетки, брюшной стенке справа, правом плече определяются четыре округлых образования диаметром 0,5–1,0 см неравномерной окраски (от темно-фиолетового до розового), плотно-эластической консистенции, безболезненные при пальпации. При УЗИ: внутрикожные метастазы меланомы.

17 июня 2005 года в составе комбинированного лечения проведена очаговая дистанционная фотодинамическая терапия на интрадермальные метастазы меланомы кожи. Введен фотосенсибилизатор «Фотолон» из расчета 1,2 мг/кг. Через 3 часа проведена флюоресцентная диагностика опухолевых образований: на экране монитора визуализировались на правом плече умеренно светящиеся пятна, на грудной стенке в проекции образования темно-фиолетовой окраски свечения не определялось.

При спектрометрическом анализе отношения накопления фотосенсибилизатора в опухолевой и здоровой тканях 1,2–1,6 : 1,0, при спектрометрии окружающих тканей (+1–1,5 см от видимой или пальпируемой границы опухоли) отношение накопления фотосенсибилизатора в опухолевой и здоровой тканях 5,0 : 1,0. За 20 минут до начала сеанса ФДТ сделана премедикация по схеме: 2%-й раствор «Промедола» — 1,0 мл + «Кеторол» — 2,0 мл + раствор «Реланиума» 2,0 мл. Сеанс ФДТ проводился на лазерном аппарате «Аткус-2» (длина волны 662 нм), использовались световоды с контактной линзой на конце $d = 1$ см.

На каждое образование сформировано по 3 поля, соответствующих d линзы с перекрытием соседних полей и захватом периферии на 0,4–0,5 см. Плотность мощности (P) соответствовала 0,31 Вт/см², плотность энергии лазерного излучения (E) составила 300 Дж/см². Во время лечения наблюдалось умеренное чувство жжения, болезненности. Через 1 час с начала сеанса дополнительно введен «Трамал» 2,0 мл. После лечения местно — стаз сосудов, отек окружающих тканей, а при флюоресцентной диагностике на экране монитора зоны, соответствующие метастатическим образованиям, визуализировались как более темные пятна. Через сутки после лечения на месте опухолевых образований отмечался геморрагический некроз, отечность окружающих мягких тканей. Зоны лечения обрабатывались синтозоновой мазью.

20 июня 2005 года. (3-е сутки после ФДТ) тонкоигольная аспирационная биопсия (ТИАБ) пролеченных образований под контролем УЗИ, цитологические заключения: в мазке клетки меланомы с умеренными признаками терапевтического па-

томорфоза; эритроциты; в мазке «голые» ядра и клетки злокачественного новообразования с выраженными признаками терапевтического патоморфоза. 8 августа 2005 года. (2 месяца после ФДТ) при осмотре в зонах лечения обнаружены сформированные плотные струпы, отторгающиеся по периферии без признаков воспаления.

Контактная 1 ФДТ

Пациент Б., 47 лет

25 июня 2005 года поступил с жалобами на появление образований в мягких тканях левого бедра, на спине справа.

Больной наблюдался в радиологическом отделении ГУ МРНЦ РАМН с октября 2002 года, когда было начато комплексное лечение по поводу меланомы кожи правой подлопаточной области после иссечения по месту жительства.

12 октября 2002 года произведена операция — подмышечная лимфаденэктомия справа, широкое иссечение послеоперационного рубца кожи спины с пластикой кожным лоскутом.

Гистологическое заключение от 07.10.02: изъязвленная пигментная меланома, Кларк III ст., Бреслоу 3 мм.

С мая 2004 года отмечена диссеминация процесса в кожу и мягкие ткани. Проводилось комбинированное лечение (курсы лучевой и полихимиотерапии).

Status localis: в мягких тканях на левом бедре в с/з пальпировалось плотно-эластическое образование диаметром 1,5 см, ограниченно подвижное, безболезненное. В мягких тканях спины в области XII ребра справа также пальпировалось образование диаметром 1,0 см, плотно-эластичной консистенции, ограниченно подвижное, безболезненное. При УЗИ: метастазы меланомы в мягкие ткани левого бедра, спины справа.

5 мая 2005 года в составе комбинированного лечения проведен сеанс очаговой контактной ФДТ субдермальных метастазов МК.

Введен ФС «Фотолон» из расчета 1,2 мг/кг веса. Через 3 часа при флюоресцентной диагностике на экране монитора визуализировалось слабо выраженное свечение образований. При спектрометрическом анализе отношение накопления фотосенсибилизатора в опухолевой и здоровой тканях 1,2–1,3 : 1,0; при спектрометрии окружающих тканей (+1 см от пальпируемой границы опухоли) отношение накопления фотосенсибилизатора в опухолевой и здоровой тканях 2,0–2,5 : 1,0.

За 20 минут до начала сеанса ФДТ сделана премедикация по схеме: 2%-й раствор «Промедола» 1,0 мл + «Кеторол» 2,0 мл + раствор «Реланиума» 2,0 мл внутримышечно.

Сеанс ФДТ проводился на лазерном аппарате «Аткус-2» (длина волны 662 нм), использовался световод с контактной линзой на конце $d = 1$ см. Было сформировано 6 полей (5 — по окружности и 1 — в центре образований), соответствующих диаметру линзы с учетом перекрытия соседних полей и захватом периферических тканей на 0,5–0,7 см. Плотность мощности (P_e) соответствовала 0,38 Вт/см², плотность энергии лазерного излучения (E) составила 300 Дж/см². Продолжительность облучения одного образования — 1 час 20 минут, продолжительность сеанса — 2 часа 40 минут.

Во время лечения — умеренное жжение, болезненность в зонах облучения. С целью обезболивания дополнительно через 1 час после начала сеанса введен «Кеторол» 2,0 мл.

После сеанса ФДТ в зонах лечения — стаз в сосудах окружающих тканей.

При флюоресцентной диагностике после лечения на экране монитора зоны, соответствующие метастатическим образованиям, визуализировались как темные пятна.

Через сутки после лечения в области метастатических образований отмечался геморрагический некроз, отечность окружающих тканей. Зоны лечения обрабатывали синтозоновой мазью.

11 мая 2005 года (7-е сутки после ФДТ) — в зонах лечения выраженные признаки геморрагического некроза, небольшой отек окружающих тканей. Проведена ТИАБ пролеченных образований под контролем УЗИ. Цитологическое заключение № 4689: на фоне эритроцитов обнаружены дистрофические измененные клетки злокачественного новообразования, большая часть клеток — с умеренными явлениями патоморфоза, единичные клетки — с выраженными явлениями терапевтического патоморфоза; № 4690: эритроциты; № 4691: эритроциты, небольшое количество элементов воспаления и единичные дистрофические измененные клеточные элементы; № 4692: бесструктурное базофильное вещество и небольшое количество детрита.

6 июня 2005 года (через 1 месяц после ФДТ) при осмотре в зонах лечения обнаружен сформированный мягкий струп без признаков перифокального воспаления и местного рецидива.

8 августа 2005 года (3 месяца после ФДТ) при осмотре в зонах лечения сохраняется плотный струп, отторгающийся по периферии без признаков местного рецидива.

Контактная 1 ФДТ

Пациентка А., 62 года

16 сентября 2005 года поступила с жалобами на наличие образования в области послеоперационного рубца на задней поверхности левой голени. В сентябре 2001 года — хирургическое иссечение пигментного образования на задней поверхности левой голени по месту жительства. Гистологическое заключение от 17.09.01: пигментная меланома, узловая форма, Кларк III ст. С ноября 2002 года транзиторные внутрикожные метастазы в области послеоперационного рубца. С октября 2004 года регионарная диссеминация процесса: метастазы в паховые лимфоузлы слева, в мягкие ткани левого бедра и область послеоперационного рубца. Проводилась комбинированная терапия (лучевая терапия, полихимиотерапия).

Status localis: на коже в/з и с/з левой голени в области послеоперационных рубцов четыре образования темно-розовой окраски, округлой формы, плотно-эластической консистенции, подвижные, безболезненные при пальпации, размерами от 0,5 до 0,8 см.

Цитологическое исследование: метастаз пигментной меланомы.

20 сентября 2005 года в составе комплексного лечения диссеминированной меланомы на метастатические образования проведена очаговая контактная ФДТ. Внутривенно введен фотосенсибилизатор «Фотолон» в дозе 1,4 мг/кг. Через 3 часа после введения ФС проведена флюоресцентная диагностика: на экране монитора визуализировалось более светлое по сравнению с окружающими тканями пятно, соответствующее размерам опухоли. При спектрометрическом анализе отношение накопления фотосенсибилизатора «опухоль/здоровая ткань» 1 : 1, при этом отношение накопления фотосенсибилизатора в окружающих опухоль тканях (+1 см по периферии) 5,0–10,0 : 1,0.

За 20 минут до начала сеанса сделана премедикация по схеме: 2%-й раствор «Промедола» 1,0 мл + «Кеторол» 2,0 мл + раствор «Реланиума» 2,0 мл.

Проведен сеанс ФДТ на лазерном аппарате «Аткус-2», использовались световоды с контактными линзами на конце $d = 1,0$ см. Сформированы 3 поля, соответствующие d линзы, с учетом перекрытия соседних полей и захватом периферии на 0,4–0,5 см. Плотность мощности (P_s) соответствовала 0,53 Вт/см², плотность энергии лазерного излучения (E) составила 300 Дж/см². Продолжительность лечения — 28 минут на одно образование. Продолжительность сеанса — 2 часа. Во время лечения — умеренное жжение. Через 1 час после начала сеанса дополнительно введен «Кеторол» 2,0 мл. После сеанса ФДТ в зоне лечения — стаз сосудов окружающих тканей. При флюоресцентной диагностике после лечения на экране монитора зона, соответствующая метастатическому образованию, визуализировалась как темное пятно. Через сутки после лечения на месте опухоли отмечался геморрагический некроз, отечность окружающих мягких тканей. Зону лечения обрабатывали синтозоновой мазью.

28 октября 2005 года (1 месяц после сеанса ФДТ) при осмотре в зоне лечения обнаружены плотные струпы без признаков воспаления и патологического роста.

14 ноября 2005 года (2 месяца после ФДТ) — в центре сохраняется плотный струп, краевая эпителизация без признаков рецидива.

20 декабря 2005 года (3 месяца после ФДТ) — полная эпителизация без признаков патологического роста.

Контактное II ФДТ

Пациентка А., 53 года

28 ноября 2005 года поступила с жалобами на наличие подкожных образований в области левой молочной железы, боковой поверхности брюшной стенки справа.

В мае 2000 года проведено хирургическое иссечение пигментного образования кожи надлопаточной области справа. Гистологическое заключение № 1451–51: пигментная меланома, эпителиоцелочный вариант, с изъязвлением, Кларк II степени. С сентября 2004 года диссеминация процесса в кожу и мягкие ткани. Проводились курсы химиоиммунотерапии.

Status localis: в мягких тканях левой молочной железы слева пальпируется плотно-эластическое образование диаметром 2 см, ограниченно подвижное, безболезненное. В мягких тканях справа также пальпируется плотно-эластическое образование диаметром 1–1,5 см, ограниченно подвижное, безболезненное. При УЗИ — метастазы меланомы в мягкие ткани молочной железы слева, брюшной стенки (боковая поверхность) справа.

26 сентября 2005 года в составе комбинированного лечения проведен сеанс очаговой контактной ФДТ на субдермальные метастатические образования. Введен фотосенсибилизатор «Фотолон» из расчета 1,4 мг/кг. Через 3 часа проведена флюоресцентная диагностика опухолевых образований: на экране монитора определяется слабо выраженная визуализация образований в виде более заметных пятен по сравнению с окружающими тканями. При спектрометрии отношение накопления фотосенсибилизатора в опухолевой и здоровой тканях 1,5 : 1,0, при спектрометрии окружающих тканей (+1–1,5 см от пальпируемой границы опухоли) отношение накопления фотосенсибилизатора в опухолевой и здоровой тканях 3,5–4 : 1,0. За 20 минут до начала сеанса ФДТ сделана премедикация по принятой схеме.

Сеанс ФДТ проводился на лазерных аппаратах «Аткус-2» и «ЛД 680–2000». Использовались световоды с контактными линзами на конце $d = 1$ см. На каждое образование сформированы по 8 полей (в виде лепестков ромашки), соответс-

твующих диаметру линзы. Поля располагались по окружности образований с учетом захвата только периферических тканей с сосудами, питающих опухоли на 1 см, при этом перекрытие соседних полей было 0,3–0,4 см. Плотность мощности (P) соответствовала 0,38 Вт/см², плотность энергии лазерного излучения (E) составила 300 Дж/см².

После лечения — выраженный стаз в сосудах окружающих тканей. Продолжительность сеанса ФДТ в первые сутки — 3 часа.

На 2-е сутки при флюоресцентной диагностике наблюдались темные кольца на этом месте. В то же время в центре очагов наблюдалось свечение, что свидетельствовало о накоплении остаточного непрореагировавшего ФС клетками опухоли в центральной части. При спектрометрическом анализе фотопик флюоресценции в области 660–662 нм, характерный для «Фотолона», значительно снизился, при этом увеличился фотопик в области 730 нм, что свидетельствовало о конверсии «Фотолона» в пурпурины, не обладающие фотодинамической активностью. Поэтому применялось дополнительное введение 1 %-го раствора «Фотолона» интратуморально в объеме 0,3 мл, медленно после обработки поверхности опухоли 70 %-м этиловым спиртом, однократно с 2 инъекций, после чего проведенный спектральный анализ показал накопление активного «Фотолона» в опухоли по отношению к здоровой ткани 10 : 1. После этого проведено контактное облучение центров опухолевых очагов 4 полями диаметром 1,0 см с перекрытием на 0,4 см с плотностью мощности 0,12 Вт/см² и плотностью энергии 150 Дж/см². После повторного сеанса ФДТ визуально в зоне облучения наблюдался геморрагический некроз самого очага и окружающих тканей. При флюоресцентном анализе визуализировались темные пятна, соответствующие метастатическим очагам, на фоне более светлых здоровых тканей.

29 сентября (3-е суток после ФДТ) проведена ТИАБ пролеченных образований под контролем УЗИ.

Цитологическое исследование № 10152–53: на фоне бесструктурного базофильного вещества и эритроцитов обнаружены единичные лимфоидные элементы и гиперхромные «голые» ядра; № 10154: эритроциты и единичные гистиоциты; № 10155: эритроциты, детрит, элементы воспаления; № 10156: «голые» ядра и клетки меланомы с выраженными признаками терапевтического патоморфоза.

28 ноября (2 месяца после ФДТ) при осмотре обнаружено, что местно сформировались плотные струпы, с частичным отторжением и эпителизацией по периферии.

Разработанная методика позволила получить полную регрессию в 33,9 %, частичную регрессию в 39,0 %, стабилизацию в 25,4 % при лечении интрадермальных метастазов, при этом объективный ответ (ПР+ЧР) составил 72,9 %, а лечебный эффект (ПР+ЧР+Ст) — 98,3 %. Лечение субдермально расположенных метастазов привело к следующим результатам: полная регрессия — 9,5 %, частичная — 19,0 %, стабилизация — 66,7 %, при этом объективный ответ был получен в 28,5 %, лечебный — в 95,2 %.

Таким образом, в результате проведенной работы определены технология и условия применения ФДТ при диссеминированной МК с различной степенью тяжести поражения кожи. Однако фотодинамическая терапия не является радикальной процедурой для больных с диссеминированной МК, она может быть использована в паллиативных целях для улучшения качества и увеличения продолжительности жизни пациента.

4.4. Фотодинамическая терапия псориаза

4.4.1. Современное состояние проблемы

Проблема лечения псориаза была и остается актуальной в силу того, что данная патология имеет широкое распространение. По данным литературы, удельный вес больных псориазом в общей структуре заболеваемости кожными болезнями по данным различных авторов, составляет 2–10% [6; 18], при этом большинство больных — лица среднего возраста, составляющие основную часть работоспособного населения. Говоря о современном течении псориаза, необходимо подчеркнуть, что возросло число больных с распространенными формами, а также с тяжелыми клиническими разновидностями типа псориафической эритродермии и псориафического артрита.

Неудовлетворенность результатами традиционных методов лечения псориаза стимулирует научный поиск новых подходов, основанных на последних достижениях фотохимии, фотобиологии и квантовой физики. В последние годы отмечается повышенный интерес к экспериментально-клиническому изучению и совершенствованию методов лазерной и фотодинамической терапии.

Анализируя данные по клиническому и экспериментальному применению ФДТ, необходимо отметить, что они касаются главным образом злокачественных новообразований. На сегодняшний день в медицине накоплен достаточный клинический опыт по использованию ФДТ для лечения опухолей различной локализации. В последнее десятилетие в литературе появились сообщения об использовании ФДТ для лечения неопухолевых заболеваний: ревматоидного артрита, атеросклероза аорты и других крупных кровеносных сосудов, гнойных длительно не заживающих ран и трофических язв, для профилактики помутнения роговицы и рецидива слепоты, для лечения *acne vulgaris*. Также в последние годы в литературе достаточно часто встречаются указания на попытки использовать ФДТ для лечения различных форм псориаза [17; 32; 34; 35; 47; 48; 50]. В основе псориафической болезни лежат процессы нарушения пролиферации и дифференцировки кератиноцитов. Клеточный цикл уменьшается с 311 до 36 часов, большое число кератиноцитов, фибробластов и эндотелиальных клеток находится в митозе. В результате кератиноцитов образуется в 25 раз больше, чем необходимо в норме. При опухолевых заболеваниях кожи, как мы знаем, также происходят нарушения процессов пролиферации и дифференцировки клеток. Раковые клетки солидных опухолей и клетки псориафических бляшек проявляют общие свойства захватывать и удерживать фотосенсибилизатор. Схожесть механизмов возникновения опухолевых изменений и псориафического процесса позволила рассчитывать на эффективное применение ФДТ в терапии псориаза.

Развитие метода ФДТ в лечении псориаза идет двумя путями. Первый путь — с использованием аппликационного нанесения фотосенсибилизатора. При этой разновидности метода фотосенсибилизатор наносится на кожу, после чего проводят локальное облучение бляшек лазерным светом соответствующей длины волны. Такой препарат — аминолевулиновая кислота (ALA), являющийся предшест-

венником протопорфирина XI, — уже несколько лет используется в Канаде и странах Европы [40; 53], а в последнее время и в России [16]. Достоинством данной разновидности ФДТ является отсутствие побочных эффектов, связанных с повышенной светочувствительностью здоровой кожи и тканей глаза, недостатками — локальность воздействия и, соответственно, невозможность лечения распространенных форм заболевания.

Второй путь развития ФДТ — с использованием внутривенного введения фотосенсибилизатора. Применение препаратов нового поколения дает нам возможность минимизировать побочные эффекты, связанные с повышенной фототоксичностью. Через 1–1,5 часа после внутривенного введения хлорины накапливаются в псориазных бляшках. Накопление их можно проконтролировать методом флуоресцентной спектроскопии. При сопоставлении дозы фотосенсибилизатора и света, применяемого для фотодинамического уничтожения раковых клеток в культуре, можно по аналогии приблизительно рассчитать необходимые дозы фотосенсибилизатора и света при ФДТ псориаза. К сожалению, данный метод также невозможно применять при распространенных формах псориаза ввиду большой трудоемкости процесса. Кроме того, локальная фотодинамическая терапия, как и ФДТ с аппликационным нанесением фотосенсибилизатора, также является симптоматическим методом лечения. В настоящее время ведутся разработки новых источников лазерного света (так называемый «лазерный душ»), что позволит одновременно лечить большие участки кожи у пациентов с распространенным псориазом.

Наиболее перспективным направлением в применении ФДТ для лечения псориаза нам представляется внутривенная фотодинамическая терапия. При этом фотосенсибилизатор также вводится внутривенно. Одновременно с введением фотосенсибилизатора проводится внутривенное облучение крови лазерным светом соответствующей длины волны. Перспективность данного метода основывается на воздействии ФДТ на иммунные механизмы заболевания, в частности на *T*-клеточное звено иммунитета [38; 39; 41; 49]. Известно, что основным патогенетическим звеном иммунного воспаления при псориазе являются *T*-лимфоциты ($CD4^+$, $CD8^+$ лимфоциты) [33; 42]. Таким образом, внутривенная фотодинамическая терапия воздействует на одно из основных патогенетических звеньев псориаза.

4.4.2. Клиническая характеристика больных и методики лечения

Основу исследования составили результаты клинического наблюдения 36 больных псориазом, наблюдавшихся в МРНЦ РАМН.

Среди них было 22 мужчины (61,1%) и 14 женщин (38,9%) в возрасте от 18 до 75 лет.

Среди наблюдавшихся прогрессирующая стадия отмечалась у 11 больных (30,6%). Клиническая картина псориаза у этих пациентов характеризовалась появлением свежих высыпаний, периферическим ростом папул и бляшек, наличием

феномена Кебнера. Стационарная стадия была отмечена у 25 пациентов (69,4%). В этих случаях процесс стабилизировался, не отмечалось подсыпания свежих элементов, шелушение занимало всю поверхность папул и бляшек. Пациенты с регрессирующей стадией в исследование не включались.

Особенностью наблюдаемой клинической группы явилось преобладание обычного псориаза — у 31 больного (86,2%), экссудативный псориаз отмечался у 2 пациентов (5,5%), артропатический — у 2 (5,5%) и ладонно-подошвенный — у 1 (2,8%).

Возраст появления первых признаков псориаза колебался от 3 и до 54 лет. Большинство пациентов (75%) заболело в возрасте от 14 до 34 лет. Давность заболевания в данной клинической группе колебалась от 6 месяцев до 48 лет (табл. 4.4.1).

Таблица 4.4.1

Распределение больных в зависимости от стадии и длительности заболевания

		Длительность заболевания			Всего	
		до 1 года	1–10 лет	> 10 лет	n	%
Прогрессирующая		1	5	4	11	30,6
Стационарная		2	12	11	25	69,4
Всего	n	3	17	15	36	–
	%	8,3	47,2	44,5	–	100,0

При описании локализации высыпаний отмечались следующие особенности: поражение кожи туловища было у 19 (52,8%), причем у 8 (22,2%) — изолированно, волосистой части головы — у 5 больных (13,9%), изолированно — у 2 (5,5%), кожа конечностей была вовлечена в процесс у 26 (72,2%). Ладони и подошвы были поражены у 7 пациентов (19,4%), изолированно — у 1 (2,8%), складки — у 3 (8,3%). Специфические псориазатические изменения ногтей выявлены у 41,7% обследуемых. В клинической группе преобладали больные с распространенным псориазом — 26 (72,2%) пациентов, ограниченный процесс в виде крупных бляшек наблюдался у 9 (25%), у 1 (2,8%) высыпания носили универсальный характер.

Субъективные ощущения отмечали 19 больных (52,8%), из них на интенсивный зуд жаловались 4 больных (11,2%).

Среди пациентов исследуемой группы у 29 больных (80,5%) отмечался хронически-рецидивирующий характер течения болезни, у 5 больных (14%) — непрерывно-рецидивирующий, 2 пациента (5,5%) заболели впервые.

Ранее все наблюдаемые больные (кроме впервые заболевших) лечились в стационарных и амбулаторных условиях различными методами. У 13 пациентов псориаз характеризовался резистентностью к традиционным методам терапии, 5 человек ранее применяли иммуномодуляторы, гемосорбцию. Однако у всех этих больных отмечалась нестабильность клинического эффекта и высокая частота обострений псориаза.

В группу обследования включались больные с отсутствием признаков сопутствующих заболеваний или с соматической патологией в стадии ремиссии.

Учитывая результаты клинического изучения больных псориазом, исходя из цели и задач работы, все больные по возможности были равномерно распределены по способу проводимого лечения на четыре группы, сопоставимые по полу, возрасту и формам заболевания (табл. 4.4.2).

Таблица 4.4.2

Распределение больных в зависимости от способа проводимого лечения

Стадия псориаза	ФДТ	
	внутривенная	внутривенная + локальная
Прогрессирующая	6	5
Стационарная	16	9
Всего:	22	14

Пациенты первой группы (22 больных) получали внутривенную фотодинамическую терапию по следующей методике: в качестве фотосенсибилизатора использовали препарат хлоринового ряда «Фотодитазин», который вводили пациентам внутривенно капельно в дозе 0,3–0,4 мг/кг массы тела. Одновременно с внутривенным введением «Фотодитазина» проводили внутривенное лазерное облучение на аппаратах «Латус 0,4», «Аткус 0,4» (длина волны 661 нм, мощность на выходе 15 мВт). Для этого кварцевый световод при помощи специальной насадки вводили в кубитальную вену больного, при этом продолжительность облучения составляла 30–40 минут.

У пациентов второй группы (14 больных) кожные высыпания были представлены в основном крупными псориазическими бляшками. Для усиления клинического эффекта этим пациентам сразу же после внутривенной ФДТ по описанной выше методике проводилась локальная фотодинамическая терапия на область крупных бляшек. Для этого использовали полупроводниковый лазерный аппарат «Ламеда» с длиной волны 660 ± 6 нм, мощностью излучения 3 Вт (плотность подведенной дозы 35–40 Дж/см², плотность мощности 0,06–0,08 Вт/см²), облучение проводили по полифокальной методике.

Все пациенты получали фотодинамическую терапию в амбулаторных условиях. С целью профилактики побочных эффектов после введения «Фотодитазина» больным рекомендовали соблюдать световой режим, то есть избегать контакта открытых участков тела с прямым солнечным светом и пользоваться солнцезащитными очками, в течение двух суток после ФДТ.

4.4.3. Результаты фотодинамической терапии больных псориазом

За критерий клинической эффективности проводимого лечения принимали уменьшение показателей индекса PASI. После проведения ФДТ индекс PASI снижался равномерно в течение четырех недель (рис. 4.4.1).

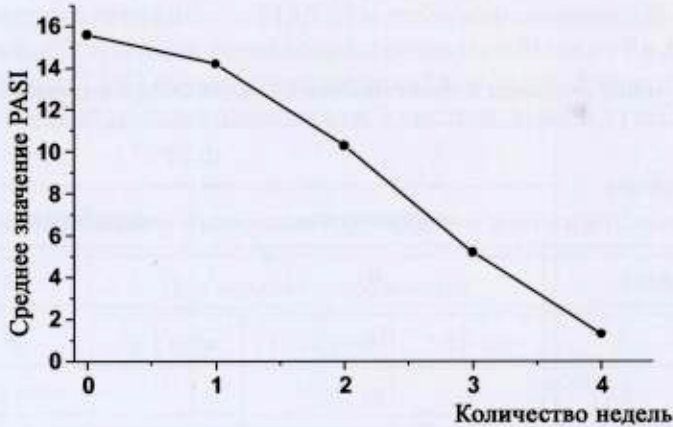


Рис. 4.4.1. Изменение индекса PASI у пациентов, получавших ФДТ

Нами было исследовано, как менялась клиническая картина заболевания во время лечения и после его проведения в каждой группе пациентов. Свидетельством эффективности проводимого лечения было исчезновение зуда и уменьшение гиперемии, папулезной инфильтрации и шелушения.

При наблюдении за клинической картиной псориаза в различные сроки после выполнения фотодинамической терапии был установлен ряд характерных особенностей. Первым признаком положительной динамики у пациентов, получивших ФДТ, также являлось уменьшение и дальнейшее исчезновение зуда в области кожных высыпаний, причем этот эффект не зависел от начальной степени выраженности зуда. Все больные, получающие фотодинамическую терапию, отмечали снижение зуда на 1–3 день после лечения. Через 2 недели после ФДТ у всех больных из наблюдаемой группы (100%) зуд полностью отсутствовал. Через 1 месяц после окончания терапии состояние оставалось стабильным. Уменьшение гиперемии, инфильтрации и шелушения наблюдалось гораздо позже — через 2–3 недели после окончания лечения. В некоторых случаях на месте высыпаний развивалась временная вторичная гиперпигментация, которая самопроизвольно разрешалась в течение 3–4 недель. У ряда пациентов при регрессировании сыпи сохранялись дежурные бляшки (преимущественно на разгибательной поверхности локтевых и коленных суставов), мы не ставили перед собой задачу добиться их полного исчезновения.

Непосредственные результаты лечения оценивались через четыре недели и после проведения фотодинамической терапии. Результат лечения оценивали как:

- клиническую ремиссию (полное разрешение высыпаний, допускалось наличие гиперпигментации и дежурных бляшек);
- значительное улучшение (полное исчезновение зуда, уменьшение гиперемии, инфильтрации и шелушения на 3 балла или разрешение более 50% высыпаний);
- улучшение (уменьшение зуда, гиперемии, инфильтрации на 1–2 балла или разрешение до 25% высыпаний);
- незначительный положительный эффект или его отсутствие.

При оценке результатов лечения в исследуемых группах было установлено, что при ФДТ с использованием фотосенсибилизатора «Фотодитазин» у 18 пациентов (50%) отмечалась клиническая ремиссия, у 11 больных (30,5%) – значительное улучшение и у 7 (19,5%) – улучшение. Таким образом отмечен 100%-й терапевтический эффект фотодинамической терапии псориаза.

Отдаленные результаты лечения прослежены у всех больных в сроки от 0,5 года до 3 лет. У всех пациентов, получавших ФДТ, положительный результат лечения сохранялся не менее 3 месяцев. Клиническая ремиссия в течение полугода наблюдалась у 12 из 36 пациентов исследуемой группы (33,3%), при этом последующие рецидивы протекали менее длительно и интенсивно [29].

Таким образом, нами установлено, что применение фотодинамической терапии в лечении псориаза позволяет увеличить период ремиссии заболевания и уменьшает длительность и интенсивность последующих обострений. Применение для фотодинамической терапии фотосенсибилизатора «Фотодитазин» в дозе 0,3–0,4 мг/кг массы тела и оптимальной плотности энергии 35–40 Дж/см² позволило нам избежать побочных эффектов у всех пациентов и сократить длительность светового режима до 2 суток. Несомненным преимуществом данного метода также является очень малая продолжительность лечения – 1 сутки. Метод ФДТ является методом выбора в лечении псориаза, поскольку обладает высокой эффективностью, проводится в амбулаторных условиях и позволяет пациенту сохранять трудоспособность во время лечения.

Литература

1. Анисимов В. В. Меланома кожи (перспективы улучшения диагностики и лечения): Автореф. дис. д-ра мед. наук. – СПб., 2000. – 97 с.
2. Астраханкина Т. А. Фотодинамическая терапия рака кожи: Дис. канд. мед. наук. – М., 1995. – 117 с.
3. Барчук А. С. Хирургическое лечение меланом // Практическая онкология. – 2001. – № 4 (8). – С. 30–36.
4. Вакуловская Е. Г., Шенталь В. В. Фотодинамическая терапия опухолей головы и шеи с использованием «Фотосенса» // Фотодинамическая терапия: Материалы Всерос. симп. – Вып. 3. – М., 1999. – С. 26–32.
5. Демидов Л. В. Меланома кожи. Микростадирование и клинико-гистологическая классификация // Российский журн. кожных и венерических болезней. – 1998. – № 4. – С. 12–17.

6. Довжанский С.И., Утц С.Р. Псориаз или псориагическая болезнь. Ч. 1, 2. — Саратов, 1992.
7. Ежова М.Н., Третьякова Е.И. Клинико-морфологические особенности базально-клеточного рака кожи у жителей Московской области и результаты его лечения // Российский журн. кожных и венерических болезней. — 1998. — № 4. — С. 17–20.
8. Злокачественные новообразования в России в 2002 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. В. И. Чиссова. — М.: МНИОИ им. П. А. Герцена, 2004. — 256 с.
9. Капицус В.Н., Каплан М.А., Романко Ю.С., Хнычев С.С. Лечение злокачественных опухолей кожи с использованием фотосенсибилизатора «Фотосенс» // Актуальные аспекты лазерной медицины: Сб. науч. тр. — Москва; Калуга, 2002. — С. 333–335.
10. Капицус В.Н., Каплан М.А., Романко Ю.С., Хнычев С.С. Лечение злокачественных опухолей кожи с использованием фотосенсибилизатора «Фотолон» // Актуальные аспекты лазерной медицины: Сб. науч. тр. — Москва; Калуга, 2002. — С. 335–337.
11. Капицус В.Н., Каплан М.А., Романко Ю.С., Хнычев С.С. Лечение злокачественных опухолей кожи с использованием фотосенсибилизатора «Фотогем» // Актуальные аспекты лазерной медицины: Тез. докл. науч.-практ. конф. рос. ученых. 3–5 октября. — Москва; Калуга, 2002. — С. 331–333.
12. Каплан М.А., Капицус В.Н., Романко Ю.С. «Фотодитазин» — эффективный фотосенсибилизатор для фотодинамической терапии // Российский биотерапевтический журн. — 2003. — № 2. — Т. 3. — С. 51.
13. Каплан М.А., Капицус В.Н., Романко Ю.С., Петров П.Т. Клинический опыт применения фотосенсибилизатора «Фотолон» // Человек и лекарство: Материалы Российского национального конгр. — М., 2003. — С. 26–30.
14. Каплан М.А., Цыб А.Ф. Возможности и перспективы применения фотодинамической терапии // Российские медицинские вести. — 2002. — № 2. — С. 19–24.
15. Карандашов В.И., Петухов Е.Б., Зродников В.С. Фототерапия: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 2001. — 392 с.
16. Каримова Л.Н., Ершова Е.Ю., Харнас С.С. и соавт. Флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия acne vulgaris с применением аласенса: Материалы Всероссийской научно-практической конф. «Отечественные противоопухолевые препараты» // Российский биотерапевтический журн. — 2004. — № 2. — С. 53–54.
17. Короткий Н.Г., Кубылинский А.А. Опыт лечения псориаза с применением фотодинамической терапии // I Междунар. конф. «Лазерная и фотодинамическая терапия»: Сб. тез. — Обнинск, 1999. — С. 30–31.
18. Молочков В.А., Бадюкин В.В., Альбанова В.И., Волнухин В.А. Псориаз и псориагический артрит // Товарищество научных изданий КМК. — М., 2007. — С. 7–10.
19. Москалик К.Г., Алексеева Л.Н., Четик О.Ф., Новик В.И., Вагнер Р.И., Козлов А.П. Морфологические изменения при лечении импульсным лазерным излучением // Лазерная медицина. — 2006. — Т. 10. — Вып. 1. — С. 31–36.
20. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. — М.: Медицина, 2000. — 480 с.
21. Пономарев Г.В., Решетников А.В., Иванов А.В., Странадко Е.Ф. Оценка биологической активности нового фотосенсибилизатора для клинического применения — комплекса хлорина E_6 («Фотодитазина») // III Всероссийский симпозиум «Фотодинамическая терапия»: Сб. материалов. — М., 1999. — С. 133–141.
22. Рябов М.В., Странадко Е.Ф. Опыт фотодинамической терапии базально-клеточного рака кожи размерами, соответствующими символу T_2 // Фотодинамическая терапия: Материалы Всероссийского симпозиума. — Вып. 3. — М., 1999. — С. 56–65.
23. Рябов М.В., Странадко Е.Ф. Фотодинамическая терапия местнораспространенного рака кожи // Российский биотерапевтический журн. — 2004. — № 2. — С. 56.
24. Странадко Е.Ф. Механизм действия фотодинамической терапии // Фотодинамическая терапия: Материалы Всероссийского симпозиума. — Вып. 3. — М., 1999. — С. 3–14.

25. *Странадко Е.Ф., Маркичев Н.А., Рябов М.В.* Роль фотодинамической терапии в лечении злокачественных опухолей головы и шеи // III Всероссийский симпозиум «Фотодинамическая терапия»: Сб. материалов. — М., 1999. — С. 92–95.
26. *Странадко Е.Ф., Маркичев Н.А., Рябов М.В.* Фотодинамическая терапия в лечении злокачественных новообразований различных локализаций: Пособие для врачей. — Тверь: ООО «Губернская медицина», 2002. — 22 с.
27. *Сухова Т.Е.* Особенности клиники и течения базалиомы в Московской области и разработка метода фотодинамической терапии базалиомы на основе отечественного фотосенсибилизатора «Фотосенса»: Автореф. дис. канд. мед. наук. — М., 2001. — 25 с.
28. *Филинов В.Л., Сдвижков А.М., Борисов В.И., Соколов В.В.* Методика интерстициальной фотодинамической терапии внутрикожных метастазов меланомы и рака молочной железы // Российский онкологический журн. — 2005. — № 2. — С. 35–38.
29. *Шубина А.М., Каплан М.А.* Возможности фотодинамической терапии для лечения псориаза // Российский биотерапевтический журн. — 2005. — № 3. — С. 76–79.
30. *Шубина А.М., Каплан М.А.* Лазерная и фотодинамическая терапия псориаза // Физиотерапия, бальнеология, реабилитация. — 2004. — № 2. — С. 31–33.
31. *Abels C., Longer S.* Intracellular uptake of 5-aminolevulinic acid in tumors in vivo // 8 Congress of European Society for Photobiology. — 1999. — P. 97.
32. *Asawanonda P. et al.* 308-nm excimer laser for the treatment of psoriasis: a doseresponse study // Arch-Dermatol. — 2000. — May. — P. 619–624.
33. *Baker B.S.* Recent Advances in Psoriasis: The Role of the Immune System // London: Medicine at St. Marys. — 2000.
34. *Boehncke W.H., Elshorst-Schmidt T., Kaufmann R.* Systemic photodynamic therapy is a safe and effective treatment for psoriasis // Arch-Dermatol. — 2000. — Feb. — P. 271–272.
35. *Boeses A.* Verteporfin-Blue Light Shows Promise // J. Dermatol. Times. — 1999. — Nov. — P. 18–21.
36. *Bremmer J.C., Adams G.E., Pearson J.K. et al.* Increasing the effect of photodynamic therapy on the RIF -1 murine sarcoma, using the bioreductive drugs RSU 1069 and RB 6145 // Br. J. Cancer. — 1992. — Vol. 66. — P. 1070–1076.
37. *Bugelski P.J., Porter C.W., Dougherty T.S.* Autoradiographic distribution of hematoporphyrin derivative in normal and tumor tissue of the mouse // Cancer Res. — 1981. — Vol. 41. — P. 4606–4612.
38. *Chen W.R., Robinson K., Adams R.L., Singhal A.K. and Nordquist R.E.* Antitumor immune responses induced by the treatment of photodynamic immunotherapy // SPIE. — 1998. — V. 3254. — P. 27–34.
39. *Chen W.R., Singhal A.K., Liu H. and Nordquist R.E.* Laser immunotherapy induced antitumor immunity and its adoptive transfer // Cancer Research. — 2001. — V. 61. — P. 459–461.
40. *Fritsch C., Lehmann P., Stahl W. et al.* Optimum porphyrin accumulation in epithelial skin tumors and psoriasis lesions after topical application of deltaaminolevulinic acid // Br. J. Cancer. — Scotland. — 1999. — V. 79. — № 9–10. — P. 1603–1608.
41. *Ganti G., Lattuada D., Nicolini A. et al.* Antitumor immunity induced by photodynamic therapy with aluminium disulfonated phth-alocyanines and laser light // Anticancer Drugs. — 1994. — № 5. — P. 443–447.
42. *Guihou J.J., Meynadier J., Clot J.* New concepts in the pathogenesis of psoriasis // Br. J. Dermatol. — 1978. — V. 98. — № 5. — P. 585–592.
43. *Horn M., Wolf P., Wulf H.C. et al.* Topical methyl aminolaevulinate photodynamic therapy in patients with basal cell carcinoma prone to complications and poor cosmetic outcome with conventional treatment // Br. J. Dermatol. — 2003. — Vol. 149. — № 6. — P. 1242–1249.

44. *Johnson S., Johnson F.N.* Photodynamic Therapy: Reviews in Contemporary // Pharmacotherapy. — Marius Press, Special Issue, 1999. — 72 p.
45. *Jori G.* Photodynamic therapy: basic and preclinical aspects // CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology. — CRC press, Boca Raton, New York. — 1995. — P. 1379–1383.
46. *Kennedy J.C., Pettier R.H., Pross D.C.* Photodynamic therapy with endogenous protoporphyrin IX basic principles and present clinical experience // J. Photochem. Photobiol. — 1990. — Vol. 6. — P. 143–148.
47. *Kirby B., Griffiths C.E.* Psoriasis: the future // Br. J. Dermatol. — 2001. — Apr. — P. 37–43.
48. *Koo J., Liao W.* Update on psoriasis therapy: a perspective from the USA // Keio-J-Med. — 2000. — Mar. — № 49 (1). — P. 20–25.
49. *Korbelik M., Krosi G., Naraparayu V.R. and Yamamoto N.* The effect of enzymatically generated macrophage activating factor (GCMF) on the tumor response to photodynamic therapy // Photochemistry and Photobiology. — 1995. — V. 61. — P. 97.
50. *Kurwa H.A., Barlow R.J.* The role of photodynamic therapy in dermatology // Clin-Exp-Dermatol. — 1999. — May. — P. 143–148.
51. *Pass H.I.* Photodynamic therapy in oncology: mechanisms and clinical use // J. Nat. Cancer Inst. — 1993. — Vol. 85. — № 6. — P. 443–456.
52. *Ridolfi R., Chiarion-Silent V., Guida M. et al.* Cisplatin, Dacarbazine with or without subcutaneous interleukin – 2 and interferon alfa 2 B in advanced melanoma outpatients: results from an Italian multicenter phase III randomized clinical trial // J. Clin. Oncol. — 2002. — Vol. 6. — P. 1600–1607.
53. *Robinson D.J., Collins P., Stringer M. R. et al.* Improved response of plaque psoriasis after multiple treatments with topical 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy // Acta-Derm-Venerol. — 1999. — Nov. — P. 451–455.
54. *Rogers G.S., Kopf A.W., Rigel D.S. et al.* Hazard rate analysis in stage I malignant melanoma // Arch. Dermatol. — 1986. — Vol. 122. — P. 999–1002.
55. *Warloe T., Peng Q., Moan J. et al.* Photochemotherapy multiple basal cell carcinoma with endogenous porphyrins induced by topical application of 5-aminolevulinic acid // Photodynamic Therapy and Biochemical Lasers / Edited by P. Spinelli, M. Dal Fante, R. Marchesini. — Amsterdam, the Netherlands: Elsevier Science Publishers. — 1992. — P. 449–453.
56. *Wilson B. D., Mang T. S., Stoll H. et al.* Photodynamic therapy for treatment of basal cell carcinoma // Arch. Dermatol. — 1992. — Vol. 128. — P. 1597–1601.
57. *Wolf P., Rieger E., Kerl H.* Topical photodynamic therapy with endogenous porphyrins after application of 5-aminolevulinic acid: an alternative treatment modality for solar keratoses superficial squamous cell carcinomas and basal cell carcinomas? // J. Amer. Acad. Dermatol. — 1993. — V. 28. — № 1. — P. 17–21.

5.1. Теоретические предпосылки и современное состояние проблемы

В настоящее время в большинстве развитых стран рак легкого является наиболее распространенной формой опухоли у мужчин. Это одна из важнейших медицинских и социально-экономических проблем. Очень малое различие в среднем возрасте заболевших и умерших является следствием неблагоприятного прогноза при этой форме опухоли, характеризующейся высокой одногодичной летальностью [7; 8]. Наиболее радикальным методом лечения немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) считается хирургическое вмешательство. Однако только 15–30% больных НМРЛ являются операбельными на момент постановки диагноза. У остальных пациентов возможно проведение дистанционной лучевой терапии и полихимиотерапии, однако распространенность процесса, осложнения и сопутствующая патология ограничивают применение этих методов. В последние годы проблема медицинской помощи больным раком легкого в нашей стране обострилась. По данным В. И. Чиссова и соавт., из 55 488 больных с впервые выявленным раком легкого в Российской Федерации в 2003 году, специфическое лечение удалось провести только 13 759 пациентам, что составило 24,8% от впервые заболевших [10]. Эти данные демонстрируют снижение процента больных, которым применялись высокотехнологичные методы лечения.

В связи с этим представляется актуальной задача поиска альтернативных методов оказания паллиативной и симптоматической помощи инкурабельным больным и разработки методик специфического лечения, которые будут обладать минимальными побочными эффектами [2, 20]. Возможности современной онкологии расширились при появлении фотодинамической терапии [3, 5].

В лечении центрального рака легкого ФДТ начала применяться в конце 70-х годов прошлого века. Изначально использовались фотосенсибилизаторы первого поколения, применение которых требовало длительного соблюдения светового режима в связи с кожной фототоксичностью, техническое выполнение процедуры также было сопряжено со значительными трудностями (общая анестезия, ригидная бронхоскопия) и сопровождалось летальными осложнениями [28; 39]. Позже были выработаны методики, позволившие снизить частоту и тяжесть осложнений, облегчить проведение лечебной манипуляции. Благодаря уникальным возможностям ФДТ охватила широкий спектр проблем в научных исследованиях и начала занимать устойчивое место в схемах и стандартах лечения рака легкого [11; 13; 29]. Учитывая возможности применения, основные показания к проведению ФДТ разделились на две группы: паллиативная помощь при опухолевой обструк-

ции крупных бронхов и органосохранное лечение неинвазивных и микроинвазивных форм центрального рака легкого. В последнем случае исследователи добились большего эффекта и лучших результатов терапии, что позволило в полной мере считать ФДТ альтернативой хирургии и лучевой терапии у больных, имеющих противопоказания к ним [21]. Сводные данные с кратким описанием и результатами представлены в табл. 5.1.1.

Таблица 5.1.1

Непосредственные и отдаленные результаты ФДТ ранних форм центрального рака легкого

Автор исследования, год издания	Количество больных / опухолей	Полная регрессия опу- холи		Отдаленные результаты. Выживаемость
		n	%	
Edell & Cortese, 1987	38/40	14/40	35	—
Ono, 1992	36/39	12/39	30,8	1 год — 91,7% 2 года — 80,6% 3 года — 74,5% 4 года — 57,9% 5 лет — 43,4% Медиана — 65 мес. Диапазон 37–109 мес.
Furuse, 1993	54/64	50/59	84,8	3 года — 50% Медиана — 20,2 мес. Диапазон 7,4–40,4 мес.
Imamura, 1994	29/39	25/39	64,1	2 года — 93% 5 лет — 56% Медиана — 47 мес.
Cortese, 1997	21/23	16/23	69,6	Диапазон — 24–116 мес. 5 лет — 72%
Kawahara, 1997	46/52	40/52	76,9	Медиана — 78 мес. 5 лет — 47,5%
Kato, 1998	95/116	77/95	81,1	5 лет — 68,4%
Lam, 1998	102/102	—	79	Медиана — 3,5 года
Patelli, 1998	23/26	16/26	61,5	Диапазон — 3–120 мес.
Чиссов В.И., 1998	25/32	30/32	93,8	Диапазон — 3 дня–4 года
Соколов В.В., 2006	34/48	43/48	89,6	Четверо больных наблюдаются от 4 до 8 лет

Как видно из таблицы, после ФДТ ранних форм центрального рака легкого показатели пятилетней выживаемости достигают 72% и сравнимы с отдаленными

результатами оперативного лечения, что дало возможность отнести фотодинамическую терапию к стандартам лечения больных рентгенонегативными неинвазивными и микроинвазивными формами центрального рака легкого, имеющих противопоказания к хирургии. К сожалению, полученные к настоящему времени данные не позволяют провести качественный анализ результатов лечения. В первую очередь это связано с отсутствием единой методологии проведения процедур, различием применяемых фотосенсибилизаторов, различной лазерной техникой. Не во всех исследованиях указана стадия заболевания, полученное предшествующее, последующее или совместное лечение, не уточнены показания к проведению процедуры ФДТ. Исследования немногочисленны и большинство из них не являются рандомизированными, что не позволяет распределить больных по группам и провести более качественную оценку. Выделяя особенности выполнения процедуры и ответа опухоли на лечение, большинство авторов считают дозу 200–300 Дж/см² достаточной для получения адекватной резорбции бластомы. Ряд исследователей указывают на то, что единственным независимым прогностическим фактором ответа опухоли на лечение является ее размер. Kato H. с соавт. (1998) указывают на то, что большинство опухолей протяженностью менее 2 см полностью регрессировали после ФДТ. Furuse K. с соавт. (1993) получили большее число полных резорбций для опухолей протяженностью менее 1 см, по сравнению с очагами более 1 см в длину (44 из 45 опухолей (97,8%) против 6 из 14 опухолей (42,9%), $p = 0,00001$). Imamura S. с соавт. (1994) в группе опухолей с поверхностью менее 3 см² получили полную регрессию в 71,9% случаев (23 из 32 опухолей) по сравнению с 64,1% в общей группе.

Таблица 5.1.2

Наиболее часто встречающиеся побочные эффекты и осложнения ФДТ ранних форм центрального рака легкого

Автор исследования, год издания	Количество больных	Осложнения
Edell & Cortese, 1987	38	Летальное кровотечение – 7,9%. Острая обструктивная дыхательная недостаточность – 13,1%. Кожная фототоксичность – 7,9%. Длительный продуктивный кашель – 10,5%.
Imamura, 1994	29	Острая обструктивная дыхательная недостаточность – 3,5%. Кожная фототоксичность – 41,4%. Гепатотоксичность – 3,5%. Аллергические реакции – 3,5%.
Cortese, 1997	21	Кожная фототоксичность – 23,8%. Продуктивный кашель (эндоbronхит) – 9,5%.
Lam, 1998	102	Кожная фототоксичность – 22%. Гиперсекреция мокроты – 22%. Локальный отек – 18%. Усиление одышки – 7%.

Представляя результаты лечения, авторы также указывают на побочные эффекты фотосенсибилизаторов, из которых наиболее часто встречающимся является кожная фототоксичность, и осложнения эндоскопической ФДТ. Среди них наиболее часто описываются воспалительные реакции (эндобронхит, пневмония), которые могут усиливать кашель и одышку. Снижение выраженности данных симптомов происходит на 5–10 сутки. В «ранних» работах описываются летальные осложнения (кровотечение, пневмония, острая дыхательная недостаточность). Их частота уменьшается по мере совершенствования методики проведения ФДТ, в последних работах таковые не описываются.

Еще сложнее складывается ситуация с фотодинамической терапией распространенного рака легкого, поскольку имевшиеся технические сложности выполнения процедуры и тяжелое состояние пациентов не позволяли полноценно и качественно провести лечение и оценить его результаты. Однако полученные результаты с уверенностью позволяют сделать вывод о выраженном положительном эффекте ФДТ у неоперабельных больных.

Таблица 5.1.3

Результаты ФДТ распространенного рака легкого

Автор исследования, год издания	Лечение	Количество пациентов	Реканализация (%)	Выживаемость
Lam, 1994	ФДТ + ЛТ	20	—	Ср. продолжительность жизни — 444 дня. Безрецидивный интервал — 223 дня, $p = 0,005$
	ЛТ	21	—	Ср. продолжительность жизни — 445 дней. Безрецидивный интервал — 107 дней, $p = 0,005$
Wieman, 1998	ФДТ	102	55 %	Медиана — 166 дней
Hugt-Jones/ Gardner, 1987	ФДТ	10	100 %	—
LoCicero, 1990	ФДТ	10	100 %	—
Mogissi, 1999	ФДТ	100	—	Медиана составляет 5 мес. для 90 умерших пациентов и 29 мес. для 10 наблюдаемых. Два года живут 19 %

В ходе выполнения исследований по изучению ФДТ распространенных форм центрального рака легкого частота кожной фототоксичности используемых сенсибилизаторов существенно не отличалась от аналогичного показателя в группе ранних форм. В то время как возросло количество воспалительных осложнений, что связано с более тяжелым исходным состоянием больных, а также наличием частичной или полной обтурации бронхов, обуславливающей застой мокроты и инфицирование в неентируемой ткани.

Серьезную сложность оценки и интерпретации непосредственных результатов ФДТ составляет количественная составляющая, которая должна определять степень регрессии опухоли. Так, в отдельных публикациях считается, что при лечении опухолевой обструкции бронхов полной регрессией опухоли является отсутствие визуальных (эндоскопических) признаков опухолевого роста, частичная регрессия — уменьшение максимального размера опухоли на 50 % и более [39]. В других изданиях классификация дополняется результатами последующих морфологических исследований: полной регрессией следует считать отсутствие опухоли, подтвержденное результатами морфологического исследования; отсутствие опухоли и позитивный морфологический ответ — частичную регрессию, что имеет особое значение для ранней диагностики рецидива опухоли [6; 29]. К оценке эффективности лечения распространенных форм заболевания следует подходить с других позиций и определять степень восстановления проходимости стенозированного бронха. Так, для определения ответа распространенной, обтурирующей просвет трахеобронхиального дерева опухоли необходимо ориентироваться на степень восстановления просвета бронха. Согласно классификации, предложенной Hugh-Jones с соавт. (1987) полной реканализацией следует считать восстановление просвета обтурированного бронха более чем на 90 %, частичной — на 50–90 %. По нашему мнению, указанная классификация не является оптимальной, поскольку определение четкого процентного отношения затруднительно, и подобное количественное выражение степени регрессии опухоли носит ориентировочный характер.

Таблица 5.1.4

**Наиболее часто встречающиеся побочные эффекты и осложнения ФДТ
распространенных форм центрального рака легкого**

Автор исследования, год издания		Количество больных	Частота осложнений
Lam, 1991	ФДТ+ЛТ	20	Кожная фототоксичность — 20 %. Летальные: кровотечение — 15 %; пневмония — 5 %.
	ЛТ	21	Летальные: дыхательная недостаточность — 4,8 %; пневмония — 10 %.
Wieman, 1998		102	Кожная фототоксичность — 20 %. Усиление одышки — 18 %. Кровохарканье — 18 %. Бронхит — 11 %.
Hugh-Jones, Gardner, 1987		10	Кожная фототоксичность — 20 %. Воспалительные реакции — 20 %. Усиление одышки — 20 %.
LoCicero, 1990		10	Кожная фототоксичность — 20 %. Аллергические реакции — 20 %.

Автор при оценке ответа на лечение не указывает на необходимость и результаты последующих морфологических исследований. Скорее всего, не следует считать их обязательными, поскольку полное удаление опухоли в случае паллиативного и симптоматического лечения не может являться достигаемой целью, а в случае комбинированного лечения кроме фотодинамического повреждения на опухоль воздействуют радио- или химиотерапия, которые могут нивелировать полученные результаты.

Поиск оптимального места ФДТ в комбинированном и комплексном лечении опухолей является одной из основных задач исследователей, занимающихся данной проблемой [3; 33]. Ряд теоретических предпосылок, полученные экспериментальные и клинические данные позволяют уверенно высказаться о ее позитивной роли. При этом предварительное проведение ФДТ больным с эндобронхиальной опухолевой обструкцией способно улучшить результаты лучевой терапии путем реализации следующих механизмов:

- прямой цитотоксический эффект приводит к уменьшению объема опухолевой ткани и, следовательно, способен увеличить эффективность лучевой терапии [11; 24];
- восстановление проходимости бронхиального дерева снижает риск развития гнойно-воспалительных осложнений в легком, в том числе в процессе проведения лучевой терапии [25];
- восстановление пневматизации легочной ткани и следующее за этим восстановление микроциркуляции способно уменьшить выраженность постлучевых фиброзных изменений [37];
- уменьшение изнуряющих симптомов: одышки, кашля и кровохарканья — облегчает состояние больного, а в некоторых случаях открывает возможность для дальнейшего лечения (перевод из инкурабельного состояния в курабельное) [33];
- создается возможность более точного формирования полей облучения при дозиметрическом планировании после восстановления анатомических структур.

В значительной мере большинство перечисленных постулатов относится и к химиотерапии.

Определяя другие возможные показания к использованию рассматриваемого метода в лечении рака легкого, особое внимание следует уделить предоперационной ФДТ. Ее проведение способно уменьшить объем опухоли, поражающей бронхиальное дерево (в частности, это относится к главным бронхам, трахее, бифуркации трахеи), и дать возможность органосохранной операции. Kato с соавт. (1998) провели предоперационную ФДТ 19 больным, 5 больным из 6 считавшихся неоперабельными удалось выполнить радикальное оперативное вмешательство, у 10 больных из тринадцати сократить объем оперативного вмешательства до лобэктомии вместо ранее предполагавшейся пневмонэктомии при сравнимых показателях шестилетней выживаемости. Shimatani с соавт. (2001) удалось сократить объем резекции лишь у двух из семи больных; следует отметить, что он проводил лечение при более распространенных формах заболевания. Проведенные исследования показывают необходимость выполнения предоперационной ФДТ, учи-

тывая сниженное функциональное состояние большинства пациентов, а также рост числа больных с мультифокальным поражением бронхиального дерева.

Описывая возможность использования ФДТ в комбинированном и комплексном лечении центрального рака легкого, необходимо кратко охарактеризовать и некоторые другие эндобронхиальные методики. Так, при остро развивающемся опухолевом стенозе с поражением трахеи и крупных бронхов предпочтение следует отдавать стентированию, которое способно быстро устранить явления нарастающей асфиксии [29]. В случае распространенных эндофитных «стелющихся» опухолей возможно использование брахитерапии [12; 31]. Максимально схожи показания к ФДТ и лазерной деструкции, поэтому целесообразно проводить сравнительную оценку именно этих двух методов. Отличия применяемых методик наиболее полно отражают результаты третьей фазы рандомизированных исследований, проведенных Pass с соавт. (1999) с целью сравнительной оценки результатов ФДТ и Nd: YAG лазерной деструкции эндобронхиальных опухолей. Характеризуя полученные данные, автор отмечает более продолжительный эффект реканализации бронхиального дерева, лучшие результаты симптоматической помощи, простоту выполнения процедуры при схожем проценте осложнений. К недостаткам следует отнести более поздний ответ опухоли на лечение, связанный с развитием некротических изменений, необходимость использования фотосенсибилизатора и вызванную его применением кожную фоточувствительность. В качестве перспективы исследований рассматривается комбинирование различных методов лечения, в том числе интрабронхиальных, и поиск новых фотосенсибилизаторов для ФДТ [16; 35].

Кроме этого, предпринимаются попытки проведения ФДТ периферического рака легкого у больных, имеющих противопоказания к оперативному и хирургическому лечению. Из девяти больных, включенных Okunaka (2004) в исследование, у семи удалось достигнуть частичной ремиссии, показать техническую безопасность проведения процедуры и необходимость продолжения подобных исследований.

Следует отметить, что использование фотодинамической терапии в онкопульмонологии не ограничивается лечением рака легкого. Эндобронхиальные злокачественные поражения, представленные метастазами опухолей различных локализаций, также могут быть подвергнуты ФДТ. Авторами показан хороший паллиативный и симптоматический эффект при лечении эндобронхиальных метастазов, заключающийся в уменьшении кровохарканья и одышки [26; 28]. Весьма перспективным является ФДТ мезотелиомы и канцероматоза плевры, сопровождающихся быстрым накоплением выпота и болью. Исследователям, использовавшим метод, помимо симптоматической помощи удалось добиться увеличения продолжительности жизни больных [4; 19].

Подводя итог своих исследований, авторы в качестве перспектив развития ФДТ в лечении центрального рака легкого в первую очередь рассматривают поиск и внедрение новых фотосенсибилизаторов, обладающих высокой эффективностью, минимальными побочными эффектами и низкой стоимостью. Необходимо также выработать стандартную методологию проведения процедуры ФДТ, оптимальную временную последовательность применения лечебных методик. ФДТ возможно комбинировать с другими интрабронхиальными методами, используя преимуще-

Таблица 5.1.5
Сравнительная оценка ФДТ и Nd: YAG лазерной деструкции центрального рака легкого.
Результаты рандомизированных исследований

Автор исследования, год издания	Метод	Кол-во боль- ных	Частота отве- та опухоли (%)		Уменьшение симптоматики (%)			Выживаемость	Осложнения (%)
			1 нед.	1 мес.	Одышка	Кашель	Крово- харкание		
Wieman, 1998	ФДТ	198	60	55	30	27	-	166 дней	Кожная фототоксичность – 20 Бронхит – 11 Усиление одышки – 32
	Nd: YAG		60	29	17	13	-	157 дней	Бронхит – 3 Усиление одышки – 17
Pass, 1999	ФДТ	211	59	59	20	13	71	Показате- ли не отли- чаются	Кожная фототоксичность – 20 В остальном частота осложнений не отличается
	Nd: YAG		58	30	7	5	32		

тва каждого из них в конкретных случаях с целью достижения максимального терапевтического эффекта. Кроме того, расширяются показания к применению ФДТ как этапа подготовки больного к оперативному вмешательству, лучевой терапии или химиотерапии, а также для удаления остаточных и рецидивных опухолей.

5.2. Фотодинамическая терапия злокачественных эндобронхиальных опухолей

В клинике ГУ МРНЦ РАМН проведена ФДТ 41 больному центральному раком легкого, показаниями были рецидив заболевания после проведенного радикального лечения (6 больных), реканализация просвета обтурированного бронха в плане комбинированного лечения (30 больных), в пяти случаях ФДТ стала единственным методом лечения. Средний возраст больных составлял 59 лет, в основном это были мужчины (32 больных). По стадиям заболевания пациенты распределялись следующим образом: II стадия – 6, IIIA стадия – 5, IIIB стадия – 13, IV стадия – 17 больных. У 5 пациентов выявлен мелкоклеточный рак, у 12 – плоскоклеточный ороговевающий рак, у 19 плоскоклеточный неороговевающий рак, у 2 – недифференцированный рак, у 2 – аденокарцинома.

За 2 часа до процедуры больным внутривенно капельно вводился фотосенсибилизатор хлоринового ряда («Фотолон», «Фотодитазин») в дозе 0,7–1,9 мг/кг веса. Для проведения ФДТ использовали лазерные терапевтические установки, генерирующие лазерное излучение с длиной волны, соответствующей спектру поглощения фотосенсибилизатора, мощность подаваемой дозы составляла от 0,4 до 1,6 Вт, плотность энергии лазерного излучения 100–300 Дж/см². Для доставки лазерного света использовались гибкие кварцевые моноволоконные торцевые световоды диаметром 600 мкм или такие же световоды с микролинзой или диффузором на конце. Количество полей облучения определялось в зависимости от размеров и локализации опухоли. Эндоскопические процедуры выполняли с помощью видеоинформационной системы «OLYMPUS EVIS Exera 160». Для обезболивания использовали местную анестезию лидокаином и седацию.

Во время выполнения процедуры ФДТ и сразу после нее со стороны опухолевой ткани отмечались явления геморрагического воспаления различной степени выраженности и перифокальный отек. Характерно, что в случаях кровоточивости поверхности опухоли отмечается хороший гемостатический эффект. Непосредственные результаты удалось проследить у 37 пациентов. Сроки наблюдения за больными составляют от 5 суток до 3 лет. В качестве оценки проведенного лечения использовали данные бронхоскопии, спирометрии, рентгенологическую картину, а также динамику жалоб больного. При бронхоскопии через 5–7 дней у 8 (21,6%) больных отмечался поверхностный некроз опухоли, у 27 (73%) – глубокий некроз опухолевой ткани, у шести из них – повреждение окружающей здоровой ткани, у 2 больных реакции со стороны опухолевой ткани не наблюдалось. При этом же исследовании, выполненном через месяц

после ФДТ, у 23 (62,2%) пациентов произошла полная регрессия экзофитного компонента опухоли, у 12 (32,4%) отмечалась частичная регрессия, у 2 больных уменьшения опухоли не выявлено. В случаях, если плотность энергии лазерного излучения (E) была меньше 200 Дж/см², частота выраженных некротических изменений, наблюдаемая через 5–7 дней после ФДТ, была отмечена у 5 (45%) из 11 больных; после подведения дозы 200 и более Дж/см² частота составила 84,6% (22 из 26 больных). Сходные результаты были получены после оценки степени регрессии опухоли через 1 месяц после ФДТ: полная регрессия при E менее 200 Дж/см² достигнута у 2 (18,2%) из 11 больных, при E большей или равной 200 Дж/см² – у 21 (80,8%) из 26 больных ($p < 0,05$).

Клинически реализация эффекта фотодинамической терапии проявлялась в полном прекращении кровохарканья у 75% больных, уменьшение кашля было отмечено у 55% больных, уменьшение одышки – у 47% больных, имевших данные симптомы. Положительная рентгенологическая динамика в виде разрешения ателектаза и устранения вентиляционных нарушений отмечалась в 84% случаев. Спирометрия до и после процедуры ФДТ проводилась 14 больным с опухолевой обтурацией крупных бронхов. У 4 больных с опухолевым стенозом главного бронха увеличение жизненной емкости легких после процедуры ФДТ составляло от 6 до 33% (в среднем 20%), у 8 больных при обтурации долевого бронха – от 3 до 9% (в среднем 6%).



Рис. 5.2.1. Эндоскопическая картина полной регрессии экзофитного компонента опухоли после ФДТ:

а – эндоскоп в левом главном бронхе, экзофитный компонент опухоли обтурирует левый верхнедолевой бронх; *б* – эндоскоп в левом главном бронхе, полная регрессия опухоли, восстановление просвета левого верхнедолевого бронха (помечен стрелкой); *в* – эндоскоп в левом верхнедолевом бронхе, стенка бронха покрыта некротическими тканями, видны устья сегментарных и субсегментарных бронхов

У всех больных введение фотосенсибилизатора протекало без побочных реакций, и переносимость этих препаратов была удовлетворительной. Проявлений кожной фототоксичности при соблюдении светового режима в течение трех суток после ФДТ не наблюдали. Наиболее часто встречающимися осложнениями процедуры ФДТ являются местные воспалительные процессы. Из 39 наблюдаемых больных у пяти развилась пневмония легкой степени тяжести, сопровождавшаяся

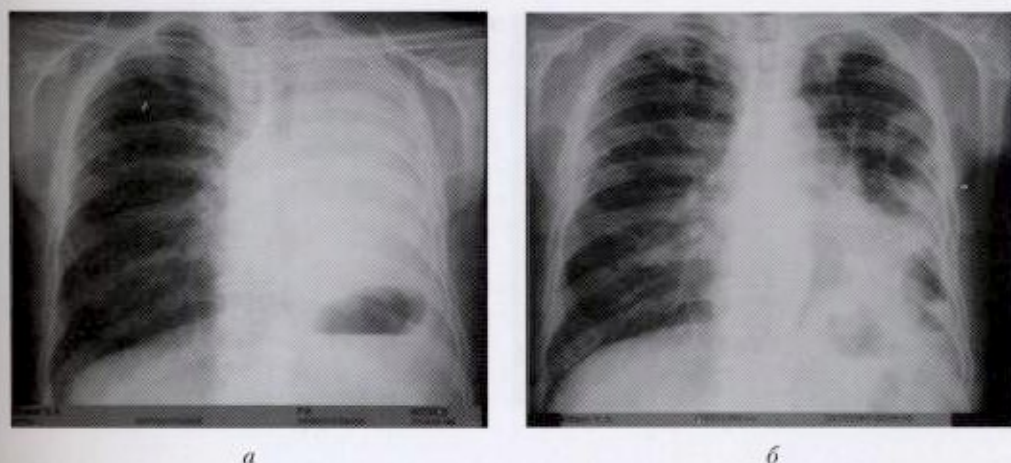


Рис. 5.2.2. Рентгенологическая картина разрешения ателектаза после ФДТ:
а — центральный рак левого легкого, тотальный ателектаз левого легкого; *б* — восстановление воздушности верхней и, частично, нижней долей легкого после ФДТ, восстановление положения органов средостения

ся характерной клинической и рентгенологической симптоматикой. У 4 больных был зафиксирован эндобронхит, проявлявшийся усилением кашля, увеличением количества отделяемой мокроты, повышением температуры тела до субфебрильных цифр, при эндоскопическом исследовании определялась очаговая отечность и гиперемия слизистой бронхов на стороне поражения. В ходе выполнения исследования для снижения частоты воспалительных осложнений нами было принято решение использовать антибиотики широкого спектра действия сразу после процедуры ФДТ в течение 5–7 суток, что в значительной степени позволило уменьшить число бронхитов и пневмоний.

При оценке непосредственного вклада ФДТ в результаты комбинированного лечения положительная рентгенологическая динамика была достигнута у 17 (65,4%) больных группы ЛТ и у 20 (83,3%) пациентов группы ЛТ+ФДТ. Разрешение ателектаза с полным восстановлением пневматизации наблюдалось у 4 больных из 10 (40%) группы ФДТ+ЛТ, в то время как в контрольной группе данное событие отмечено лишь в 2 случаях из 10 (20%). Отсутствие эффекта и отрицательная динамика были зафиксированы у 9 (34,6%) больных группы № 1, в группе № 2 нарастания вентиляционных расстройств не наблюдалось, отсутствие динамики отмечено у 4 (16,7%) больных. Осложнения (пневмонии) наблюдались у 3 (15%) больных в группе ЛТ+ФДТ и у 2 (7,7%) пациентов в группе ЛТ. Однако при анализе частоты осложнений в группе ЛТ+ФДТ отмечено, что у 14 пациентов, которые сразу после ФДТ получали антибактериальную терапию, пневмония развилась только в одном случае (7,1%).

ГУ МРНЦ РАМН также располагает опытом лечения рецидивов рака щитовидной железы и пищевода с поражением трахеи после проведенного радикального комбинированного лечения. У данных больных достигается полная регрессия экзофитного компонента опухоли. К настоящему времени сроки наблюдения

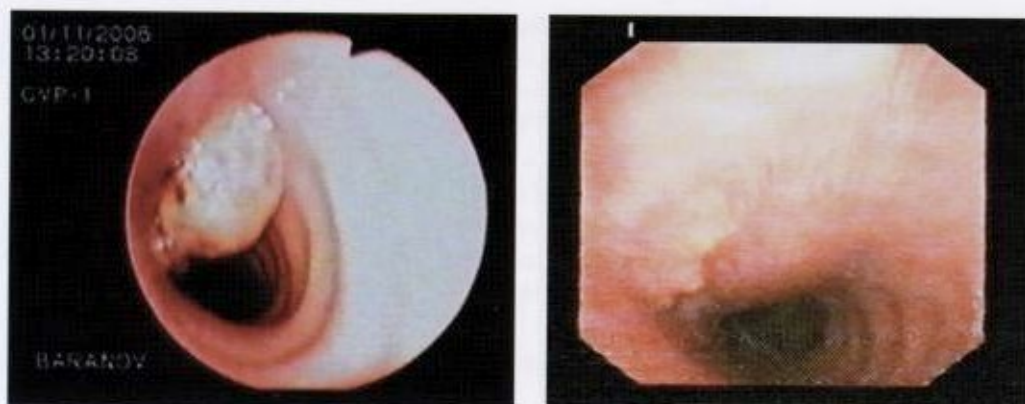


Рис. 5.2.3. Рак пищевода, рецидив после комбинированного лечения с пораженным трахеей. Эндоскопическая картина полной регрессии экзофитного компонента опухоли после ФДТ

составляют 20 и 11 месяцев соответственно, продолженного роста и рецидивов заболевания не выявлено.

Также проводилось лечение больных с метастатическим эндобронхиальным поражением. Нами проведена ФДТ двум больным с вторичным бронхиальным поражением и получены следующие результаты: полная регрессия экзофитного компонента опухоли выявлена у больной с эндобронхиальным метастазом рака молочной железы, у больного с метастазом рака почки регрессии опухоли не наблюдалось.

Следовательно, ФДТ может эффективно применяться для устранения экзофитного компонента опухоли, восстановления проходимости бронхиального дерева. Уменьшение кашля, одышки, кровохарканья улучшает общее состояние больных, создает дополнительную возможность проведения лучевой и химиотерапии. Фотодинамическая терапия должна более широко применяться для лечения остаточных и рецидивных опухолей, а также при невозможности проведения радио- и/или химиотерапии.

Вместе с тем пока трудно говорить об увеличении продолжительности жизни больных в связи с недостаточным количеством наблюдений, однако хорошие непосредственные результаты, выраженный симптоматический и паллиативный эффект позволяют рекомендовать фотодинамическую терапию для лечения больных центральным раком легкого. Комбинирование ФДТ с другими методами противоопухолевого лечения и создание новых препаратов открывают новые горизонты для исследований.

Литература

1. Овчинников А.А., Шулушко А.М., Ясногородский О.О., Мотус И.Я. Эндоскопическая торакальная хирургия. — М., 2006. — 392 с.
2. Соколов В.В., Странадко Е.Ф., Жаркова Н.Н. и соавт. Фотодинамическая терапия злокачественных опухолей основных локализаций с препаратами «Фотогем» и «Фотосенс»

(результаты трехлетних наблюдений) // Вопросы онкологии. — 1995. — Т. 41. — № 2. — С. 34–138.

3. Соколов В.В., Филоненко Е.В., Сухин Д.Г. Фотодинамическая терапия. Возможности и перспективы // Фотодинамическая терапия: Материалы III Всероссийского симпозиума. Москва, 10–11 ноября 1999 г. — М., 1999. — С. 66–68.

4. Соколов В.В., Филоненко Е.В., Трахтенберг А.Х. и соавт. Фотодинамическая терапия при первичном и метастатическом поражении плевры. — М., 2005.

5. Странадоко Е.Ф. Исторический очерк развития фотодинамической терапии // Лазерная медицина. — 2002. — Т. 6. — № 1. — С. 4–8.

6. Странадоко Е.Ф., Скобелкин О.К., Ворожцов Г.Н. и соавт. Пятилетний опыт клинического применения фотодинамической терапии // Российский онкологический журн. — 1998. — № 4. — С. 13–18.

7. Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И. Клиническая онкопульмонология. — М., 2000. — 600 с.

8. Харченко В.П., Кузьмин И.В. Рак легкого. — М.: Медицина, 1994. — С. 262.

9. Чиссов В.И., Соколов В.В., Филоненко Е.В. и соавт. Современные возможности и перспективы эндоскопической хирургии и фотодинамической терапии злокачественных опухолей // Российский онкологический журн. — 1998. — № 4. — С. 4–12.

10. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению в 2003 году. — М., 2004.

11. Banerjee A., George J. Bronchoscopic photodynamic diagnosis and therapy for lung cancer // Curr. Opin. Pulm. Med. — 2000. — Vol. 6. — P. 378–383.

12. Cortese D. A., Edell E. S., Kinsey J. H. Photodynamic therapy for early stage squamous cell carcinoma of the lung // Mayo Clin. Proc. — 1997. — Vol. 72. — P. 595–602.

13. David Ost. Photodynamic Therapy in Lung Cancer // Oncology. — 2000. — Vol. 14. — № 3. — P. 379–391.

14. Edell E. S., Cortese D. A. Bronchoscopic Phototherapy with Hematoporphyrin Derivative for Treatment of Localized Bronchogenic Carcinoma. A 5-year experience // Mayo Clin. Proc. — 1987. — Vol. 14. — P. 62–68.

15. Furuse K., Fukuoka M., Kato H., Horai T., Kubota K., Kodama N. et al. A prospective phase II study on photodynamic therapy with photofrin II for centrally located earlystage lung cancer // J. Clin. Oncol. — 1993. — Vol. 11. — P. 1852–1857.

16. Harrod-Kim P. Tumor ablation with photodynamic therapy: introduction to mechanism and clinical applications // J. Vasc. Interv. Radiol. — 2006. — Vol. 17. — P. 1441–1448.

17. Hugh-Jones P., Gardner W. N. Laser photodynamic therapy for inoperable bronchogenic squamous carcinoma // Q. J. Med., New Ser 64. — 1987. — Vol. 243. — P. 565–81.

18. Imamura S., Kusunoki Y., Takifuji N., Kudo S., Matsui K., Masuda N. et al. Photodynamic therapy and/or external beam radiation therapy for roentgenologically occult lung cancer // Cancer. — 1994. — Vol. 73. — P. 1608–1614.

19. Joseph S. Friedberg, Metz James. Multimodality Treatment Including Pleural Photodynamic Therapy (PDT) for Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients with Pleural Carcinomatosis // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 20: 2001 (abstr 1303).

20. Kato H., Konaka C., Kawate N. et al. Five-year disease-free survival of a lung cancer patient treated only by photodynamic therapy // Chest. — 1986. — Vol. 90. — P. 768–770.

21. Kato H., Okunaka T., Shimatani H. Photodynamic therapy for early-stage bronchogenic carcinoma // J. Clin. Laser Med. Surg. — 1996. — Vol. 14. — P. 235–238.

22. Kato H. Photodynamic therapy for lung cancer — A review of 19 years' experience // J. Photochem. Photobiol. — 1998. — Vol. 42. — P. 96–99.

23. Kawahara M., Naka N., Kodama N., Ogawara M., Atagi S., Kawaguchi T. et al. Survival and occurrence of second primary tumor (SPT) of patients (pts) with roentgenologically occult lung cancer (ROLC) treated with photodynamic therapy (PDT) // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 1997. — Vol. 16: 449 a. Abstract 1613.

24. Lam S., Grafton C., Coy P., Voss N., Fairey R. Combined photodynamic therapy (PDT) using photofrin and radiotherapy (XRT) versus radiotherapy alone in patients with inoperable obstructive non-small cell bronchogenic carcinoma // SPIE. — 1994; 1616: 20–8.
25. Lam S., Haussinger K., Leroy M., Sutedja T., Huber R.M. Photodynamic therapy (PDT) with photofrin®, a treatment with curative potential for early-stage superficial lung cancer // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. — 1998. — Vol. 17: 463 a. Abstract 1781.
26. Litle V.R., Christie N.A., Fernando H.C. Photodynamic therapy for endobronchial metastases from nonbronchogenic primaries // Ann. Thorac. Surg. — 2003. — Vol. 76. — P. 370–375; discussion 375.
27. LoCicero J., Metzdorff M., Almgren C. Photodynamic therapy in the palliation of late stage obstructing non-small cell lung cancer // Chest. — 1990. — Vol. 98. — P. 97–100.
28. McCaughan J. S.Jr., Williams T.E. Photodynamic therapy for endobronchial malignant disease: A prospective fourteen-year study // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 1997. — Vol. 114. — P. 940–947.
29. Moghissi K., Dixon K. Is bronchoscopic photodynamic therapy a therapeutic option in lung cancer? // Eur. Respir. J. — 2003. — Vol. 22. — P. 535–541.
30. Moghissi K. Lasers in broncho-pulmonary cancer // Radiol. Oncol. — 1994. — Vol. 28. — P. 359–364.
31. Ninane V. Phototherapy in the treatment of bronchial cancer // Rev. Mal. Respir. — 1999. — Vol. 16. — P. 633–639.
32. Okunaka T., Kato H., Tsutsui H. et al. Photodynamic therapy for peripheral lung cancer // Lung Cancer. — 2004. — Vol. 43. — P. 77–82.
33. Ono R., Ikeda S., Suemasu K. Hematoporphyrin derivative photo-dynamic therapy in roentgenographically occult carcinoma of the tracheobronchial tree // Cancer. — 1992. — Vol. 69. — P. 1696–1701.
34. Pass H.I. Photodynamic Therapy for palliation of locally advanced lung cancer // Oncology. — 1999. — Vol. 13. — № 5. — P. 608–613.
35. Pass H.I., Pogrebniak H. W. Photodynamic therapy for thoracic malignancies // Semin. Surg. Oncol. — 1992. — Vol. 8. — P. 217–225.
36. Patelli M., Lazzari Agli L., Poletti V., Falcone F. Photodynamic laser therapy for the treatment of early-stage bronchogenic carcinoma // Monaldi Arch. Chest Dis. — 1999. — Vol. 54. — P. 315–318.
37. Santos R.S., Raftopoulos Y., Keenan R.J. et al. Bronchoscopic palliation of primary lung cancer: single or multimodality therapy? // Surg Endosc. — 2004. — Vol. 18. — P. 931–936.
38. Shimatani H., Okunaka T., Shibuya H. et al. Preoperative PDT for early stage lung cancer accompanied with infiltration to the central airway // Kyobu Geka. — 2001. — Vol. 54. — P. 957–961.
39. Wieman T.J., Diaz-Jimenez J.P., Moghissi K., Leroy M., McCaughan J., Spinelli P. et al. Photodynamic therapy (PDT) with photofrin® is effective in the palliation of obstructive endobronchial lung cancer: Results of two randomized trials [abstract] // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. — 1998. — Vol. 17: 464 a. Abstract 1782.

6.1. Теоретические предпосылки

Рак вульвы (РВ) занимает четвертое место (3–4%) среди злокачественных опухолей женских половых органов. Раком вульвы страдают преимущественно женщины пожилого возраста. Число заболевших в возрасте старше 60 лет составляет не менее 75%, в возрасте старше 70–80 лет — 35–40%. За последние 10–15 лет частота встречаемости рака вульвы в структуре онкогинекологической патологии имеет тенденцию к увеличению с омоложением данной патологии [4]. Несмотря на визуальную доступность для современной диагностики данного заболевания, более половины больных поступают на лечение с местнораспространенными процессами, что снижает возможности радикальных методов лечения. По данным Международной федерации гинекологов и акушеров (FIGO), пятилетняя выживаемость больных раком вульвы составляет всего 50%.

Этиология и патогенез рака вульвы до конца не изучены. Последние 10–15 лет широко рассматривается вирусная теория развития данной патологии. Согласно исследованиям ряда авторов, не менее чем в 70 наблюдениях в образцах раковой опухоли вульвы присутствует вирус папилломы человека [1; 4]. При этом выделяются следующие типы вирусов: 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 51, 52, 56. В закономерностях развития рака вульвы необходимо также учитывать факторы, связанные с нарушением нейроэндокринной системы, — снижение уровня стероидных рецепторов с дефицитом гормона эстрадиола, что обуславливает возрастную инволюцию кожи и слизистых оболочек, развитие атрофических процессов с формированием воспалительных и дистрофических изменений. Эти закономерности прослеживаются в ряде исследований, согласно которым сохранение эстрогенрецепторов наблюдается не более чем у 3% пациенток, превышение индекса массы тела имеется более чем у 80% больных раком вульвы, отмечается экспрессия синтеза белка E7.

Таким образом, атрофические и дистрофические изменения кожи и слизистой вульвы, развитие дисплазии на фоне лейкоплакии и склеротического лишая с последующим переходом в преинвазивный и инвазивный рак — такова последовательность изменений в процессе малигнизации.

Классификация патологических процессов вульвы

- I. Доброкачественные поражения вульвы:
 1. Склеротический лишай.
 2. Плоскоклеточная гиперплазия.
 3. Другие дерматозы.

II. Вульварная интраэпителиальная неоплазия (VIN) — легкой, умеренной и тяжелой степени.

III. Инвазивный рак.

Наиболее характерными факторами риска развития предрака и рака вульвы являются:

- болезни, передающиеся половым путем;
- профессиональные вредности;
- эндокринные нарушения (ожирение, сахарный диабет);
- позднее наступление менструации и ранняя менопауза;
- хронический вульвит;
- лейкоплакия, склеротический лишай, кандиломы.

Более чем у 50% больных при первичной диагностике выявляются запущенные формы. Одной из основных причин генерализации процесса является запоздалая диагностика, так как установить рак или предрак на фоне дистрофических поражений достаточно сложно.

Вульвоскопия чаще всего позволяет лишь уточнить диагноз и выбрать участки для биопсии. При цитологическом исследовании рак вульвы имеет подтверждение только в 50% случаев, в остальных это явление дис- и паракератоза. Окончательный диагноз может быть поставлен только при гистологическом исследовании биопсийного материала. Характерной особенностью рака вульвы является развитие нескольких очагов малигнизации, которые возникают синхронно или метасинхронно.

Использование неинвазивных радиационно-безопасных или «радиационно-минимизированных» методов — УЗИ транскутальное, трансабдоминальное, цветового доплеровского картирования (УЗИ ТС, TV), МРТ (магнитно-резонансной томографии) и КТ — в визуализации рака вульвы не представляется столь значительным, так как практически более 80% больных имеют запущенные стадии заболевания. Вместе с тем использование данных методов способствует уточнению протяженности опухолевого процесса, оценки размеров первичного очага, заинтересованности паравагинальной ткани, уретры и позволяет диагностировать метастазы в регионарные лимфатические узлы. Данные неинвазивных методов исследования способствуют индивидуальному планированию лечения и мониторингу слежения за опухолевым процессом.

В 90% случаев рак вульвы представляет собой плоскоклеточный рак с ороговением. В числе других гистологических форм рака вульвы наблюдаются — аденокарцинома, меланома, базально-клеточный, анапластический рак, саркома. И крайне редко встречаются такие формы, как лимфомы, опухоль желточного мешка, рак из клеток Меркеля, взрывающаяся дерматофибросаркома, злокачественная шваннома и метастатические опухоли вульвы.

В клинической картине рака вульвы преобладают жалобы на длительный зуд, реже увеличение паховых лимфоузлов. Рак вульвы представляет собой экзофитное образование в виде бородавчатых разрастаний или язвенно-эрозивные дефекты

**Клинические стадии рака вульвы
(классификации Международной федерации акушеров и гинекологов и TNM)**

Стадия	TNM	Клиническая картина
Стадия 0		Рак «in situ», тяжелая дисплазия, экстратамилярный рак Педжета
Стадия I	$T_1 N_{0-1} M_0$	Опухоль ограничена вульвой, диаметром менее 2 см, лимфоузлы не увеличены, подвижны
Стадия II	$T_2 N_{0-1} M_0$	Опухоль ограничена вульвой, диаметром более 2 см, лимфоузлы не увеличены, подвижны
Стадия III	$T_{3-4} N_{0-2} M_0$ $T_{1-2} N_2 M_0$	Распространение на дистальную часть мочеиспускательного канала, влагалище, промежность, задний проход или увеличенные плотные, но подвижные паховые лимфоузлы
Стадия IV	$T_{люб} N_3 M_0$ $T_4 N_{0-3} M_0$ $T_{люб} N_{люб} M_1$	Распространение на слизистую мочевого пузыря или прямой кишки, проксимальную часть мочеиспускательного канала, тазовые кости, неподвижные паховые лимфоузлы, изъязвление кожи над ними или отдаленные метастазы

Классификация TNM

<i>T</i>	Первичная опухоль
T_1	Опухоль ограничена вульвой, диаметром менее 2 см
T_2	Опухоль ограничена вульвой, диаметром более 2 см
T_3	Распространение на дистальную часть мочеиспускательного канал, влагалище, промежность или задний проход
T_4	Распространение на слизистую мочевого пузыря или прямой кишки, проксимальную часть мочеиспускательного канала, тазовые кости
<i>N</i>	Регионарные лимфоузлы
N_0	Паховые лимфоузлы не пальпируются
N_1	Паховые лимфоузлы пальпируются с одной или обеих сторон, не увеличены, подвижные (нет подозрения на метастазы)
N_2	Паховые лимфоузлы пальпируются с одной или обеих сторон, увеличены, плотные, подвижные (подозрение на метастазы)
N_3	Паховые лимфоузлы неподвижные, или над ними изъязвлена кожа
<i>M</i>	Отдаленные метастазы
M_0	Отдаленных метастазов нет
M_{1a}	Увеличение тазовых лимфоузлов
M_{1b}	Другие отдаленные метастазы

**Морфологические стадии рака вульвы
(классификации Международной Федерации акушеров и гинекологов 1995 г. и TNM)**

Стадия	TNM	Клинические и морфологические данные
Стадия 0	T_0	Рак «in situ»
Стадия I	$T_1 N_0 M_0$	Опухоль ограничена вульвой или промежностью, диаметром менее 2 см, метастазов в лимфоузлы нет
Стадия IA		Инвазия не более 1 мм
Стадия IB		Инвазия более 1 мм
Стадия II	$T_2 N_0 M_0$	Опухоль ограничена вульвой или промежностью, диаметром более 2 см, метастазов в лимфоузлы нет
Стадия III	$T_3 N_{0-1} M_0$ $T_{1-2} N_1 M_0$	Распространение на дистальную часть мочеиспускательного канала, влагалище и задний проход или односторонние метастазы в паховые лимфоузлы
Стадии IV и IVA	$T_{1-3} N_2 M$ $T_4 N_{любой} M_0$	Распространение на слизистую мочевого пузыря или прямой кишки, проксимальную часть мочеиспускательного канала, тазовые кости или двусторонние метастазы в паховые лимфоузлы
Стадия IVB	$T_{любой} N_{любой} M_1$	Отдаленные метастазы, в том числе метастазы в тазовые лимфоузлы
Классификация TNM		
T	Первичная опухоль	
T_1	Размеры первичной опухоли оценить невозможно	
T_0	Первичной опухоли нет	
T_x	Рак «in situ»	
T_1	Опухоль ограничена вульвой или промежностью, диаметром менее 2 см	
T_2	Опухоль ограничена вульвой или промежностью, диаметром более 2 см	
T_3	Распространение на дистальную часть мочеиспускательного канала, влагалище или задний проход	
T_4	Распространение на слизистую мочевого пузыря или прямой кишки, проксимальную часть мочеиспускательного канала, тазовые кости	
N	Регионарные* лимфоузлы	
N_x	Состояние регионарных лимфоузлов оценить невозможно	
N_0	Метастазов в регионарные лимфоузлы нет	
N_1	Односторонние метастазы в регионарные лимфоузлы	
N_2	Двусторонние метастазы в лимфоузлы	
M	Отдаленные метастазы	
M_1	Выявить отдаленные метастазы невозможно	
M_0	Отдаленных метастазов нет	
M_1	Отдаленные метастазы, в том числе метастазы в тазовые лимфоузлы	

* Регионарными являются паховые лимфоузлы.

кожи и слизистой. Характерной локализацией опухоли являются большие половые губы, гораздо реже поражаются клитор, малые половые губы и промежность.

Диссеминация рака вульвы происходит по следующим вариантам развития:

1. Контактное и/или инплантационное распространение на соседние органы: влагалище, мочеиспускательный канал, задний проход.
2. Лимфогенное метастазирование.
3. Гематогенное метастазирование.

Лимфогенные метастазы при раке вульвы появляются достаточно рано и зависят от ряда прогностических факторов: диаметра первичного очага, места расположения, гистологической структуры опухоли, формы роста опухоли, наличие или отсутствие фоновых процессов и длительности их проявления, возраста пациенток.

Основными и первыми коллекторами, выполняющими барьерную функцию, являются паховобедренные лимфатические узлы. Первыми обычно поражаются поверхностные лимфоузлы, а затем появляются метастазы в глубокие паховые лимфоузлы, лежащие по ходу бедренных сосудов, и наиболее проксимально расположенный лимфоузел этой группы (Клоке–Розенмюллера–Пирогова). На втором этапе прежде всего вовлекаются наружные подвздошные лимфоузлы. При раке клитора и большой железы преддверия они могут поражаться сразу, минуя паховые лимфоузлы, однако встречается это редко. Частота лимфогенного метастазирования рака вульвы, по данным разных авторов, составляет примерно 30%.

Метастазы в тазовые лимфоузлы наблюдаются приблизительно у 9% больных раком вульвы. Если паховые лимфоузлы не увеличены (клиническая стадия N_{0-1}), метастазы наблюдаются редко. По данным ряда авторов, метастазы в тазовые лимфоузлы более вероятны при наличии трех и более метастазов в паховые лимфоузлы. Метастазы в тазовые лимфоузлы обнаруживаются примерно у 20% больных с метастазами в паховые.

Гематогенные метастазы обычно появляются на поздних стадиях (диссеминация происходит в легкие и печень). В отсутствие метастазов в лимфоузлы они встречаются крайне редко.

Многие аспекты лечения рака вульвы до настоящего времени остаются спорными. К ним относятся вопросы объема оперативного вмешательства, лучевой терапии, возможности комбинации хирургического, лучевого, лекарственного лечения и новых высокотехнологических методов, в частности фотодинамической терапии.

Стандартным объемом хирургического лечения рака вульвы считается расширенная вульвэктомия, нередко в сочетании с тазовой лимфаденэктомией.

Современные принципы лечения рака вульвы являются строго индивидуальными. При этом учитываются особенности течения злокачественного процесса этой области. Анализируя данные различных исследований, Хэкер Н. (2002) предложил основные позиции, определяющие тактику лечения больных раком вульвы:

1. Объем операции определяется индивидуально.
2. В отсутствие мультицентрического роста опухоли и предраковых заболеваний вульву сохраняют.
3. При опухоли, не превышающей в диаметре 2 см, и глубине инвазии не более 1 мм паховую лимфаденэктомию не выполняют.

4. Тазовая лимфаденэктомия перестала быть стандартной операцией при раке вульвы. В настоящее время показания к ней сильно ограничены.
5. Паховую лимфаденэктомию и вульвэктомию выполняют из отдельных кожных разрезов, что облегчает заживление.
6. При периферической локализации опухоли, диаметр которой не превышает 2 см, в отсутствие метастазов в паховые лимфоузлы на стороне поражения, контралатеральные паховые лимфоузлы не удаляют.
7. На поздних стадиях перед операцией проводят лучевую терапию. В ряде случаев это позволяет избежать экзентерации малого таза.
8. При множественных метастазах в паховые лимфоузлы проводят послеоперационную лучевую терапию, которая снижает риск прогрессирования.

Несмотря на широкое использование хирургического лечения при раке вульвы, роль лучевой терапии в лечении данной патологии достаточно важна и неодолеваема.

Необходимость и неоспоримость лучевой терапии в рамках комбинированного лечения в качестве пред- и/или послеоперационного облучения и самостоятельного, радикального курса лечения обусловлена учетом следующих факторов:

1. Размерами первичного очага и глубиной инвазии, локализацией опухолевого процесса.
2. Гистологической структурой опухоли, степенью ее дифференцировки.
3. Нерадикальным объемом операции на первом этапе (элементы опухоли ткани по краю резекции).
4. Состоянием влагалища, паравагинальных и парауретральных тканей, мочевого пузыря.
5. Состоянием лимфотических узлов паховых, бедренных и тазовых, их размером и объемом поражения.

В настоящее время послеоперационная лучевая терапия применяется у больных на I–III стадии заболевания, при сомнительно-радикальной операции. Проведение послеоперационной лучевой терапии снижает вероятность прогрессирования заболевания и уменьшает рецидивы в 1,5 раза. При местнораспространенном процессе предпочтение отдается предоперационной лучевой терапии, позволяющей сократить размеры опухолевого процесса, а соответственно, уменьшить объем оперативного вмешательства и число осложнений. Ряд авторов считают лучевую терапию альтернативой паховой лимфаденэктомии.

Ведущее место в лечении рака вульвы отводится комбинированному методу (операция + лучевая терапия). Нередко опухоль вульвы локализуется в непосредственной близости с расположенными рядом анатомическими структурами (уретра, влагалище, анус) или переходит на них. Отказ от резекции этих анатомических образований делает сомнительными шансы выздоровления у таких пациентов. При этих локализациях роль комбинированных оперативных вмешательств в современной литературе освещена лишь единичными наблюдениями [4], соответственно, это обуславливает повышение роли лучевой терапии.

Лучевая терапия в качестве самостоятельного метода лечения применяется при абсолютных противопоказаниях к операции в связи с некомпенсированными

сопутствующими заболеваниями или далеко зашедшими, распространенными формами основного заболевания.

Клинический опыт показывает, что повышение радикальности хирургического вмешательства и применение комбинированной терапии повышает показатели пятилетней выживаемости на 20 %.

Показатели пятилетней выживаемости при комбинированном лечении II–III стадии рака вульвы составляют 58,7 %, при сочетанной лучевой терапии — 29 % [6; 8]. Общая кумулятивная пятилетняя выживаемость больных колеблется, по данным разных авторов, от 31,7 до 62 %.

Однако наблюдаемая в последние десятилетия тенденция омоложения и выявления ранних форм рака вульвы «in situ» побуждает искать новые подходы в терапии данной патологии с разработкой органосохраняющих методов лечения, снижающих психоэмоциональные расстройства и улучшающих качество жизни, особенно у лиц молодого возраста.

Одним из перспективных методов лечения онкологических заболеваний в настоящее время является фотодинамическая терапия, эффективность которой напрямую зависит от гистологической структуры опухоли.

Наиболее часто встречающиеся гистологические варианты рака вульвы — плоскоклеточный ороговевающий (70 %) и плоскоклеточный неороговевающий (15,2 %). По данным Литовского онкологического центра, опухоли такой гистологической структуры достаточно чувствительны к ФДТ. Это позволяет надеяться, что внедрение ФДТ в практику лечения рака вульвы, как компонента комбинированного лечения, позволит значительно улучшить прогноз заболевания.

Однако формирование индивидуальных программ лечения рака вульвы с помощью ФДТ зависит от реальных и клинических условий, требующих учета следующих факторов:

1. Клиническая стадия заболевания и степень ее резектабельности.
2. Первичность или рецидивность заболевания.
3. Соматическое состояние больной, которое является одним из критериев радикальности лечения.
4. Возможность и качество реализации этапа лечения и последующей реабилитации больной.
5. Аппаратно-медицинское оснащение.
6. Возможность комбинации с другими противоопухолевыми методами лечения, включая хирургический, лучевой и химиотерапевтический.
7. Возможность системной лекарственной терапии и использования препаратов для снятия побочных реакций и осложнений.

На сегодняшний день неоспоримым является факт целесообразности использования ФДТ при карциноме вульвы 0 стадии (TNM), «in situ» 00.

При стадиях IA, B ($T_{a-b} N_0 M_0$) ФДТ может использоваться как самостоятельный метод лечения, а при II ($T_2 N_0 M_0$) и III ($T_{1-3} N_{0-1} M_0$) фотодинамическая терапия должна проводиться строго индивидуально в комбинации с традиционными методами лечения, т.е. хирургическим и/или лучевым. Так как в данных ситуациях вопрос стоит о локальном воздействии не только на визуализируемый опухолевый

очаг, но и на зону регионального распространения. При IV стадии ($T_{1-4}N_{0-2}M_{0-1}$) ФДТ может быть использована в экзсизитных случаях, преимущественно для устранения каких-либо выраженных симптомов (боли, кровотечения).

При рецидивах рака вульвы показания к проведению ФДТ должны быть определены с учетом предшествующих методов лечения, сроков окончания их, наличия или отсутствия осложнений от предыдущих методов лечения, морфологической структуры и степени дифференцировки первичной опухоли и рецидива заболевания.

Преимущественные качества ФДТ в увеличении скорости регрессии опухоли с уменьшением линейных размеров и объема опухоли обеспечивают улучшение локального контроля и определяют более широкие возможности для комбинированного применения хирургического или лучевого методов воздействия.

6.2. Результаты фотодинамической терапии рака вульвы

Задачи нашего исследования включали разработку и оценку диагностической и лечебной эффективности ФДТ первичного очага у больных раком вульвы с использованием фотосенсибилизаторов «Фотогем», «Фотосенс», «Фотолон».

В отделении лучевых и комбинированных методов лечения гинекологических заболеваний МРНЦ РАМН с помощью ФДТ проведено лечение 20 больных раком вульвы (I стадия – 3 человека, II стадия – 15, III стадия – 1, IV стадия – 1). Пациентки были в возрасте 32–83 лет с морфологически подтвержденным диагнозом плоскоклеточного ороговеающего рака (табл. 6.2.1).

С первично установленным диагнозом было 16 (80%) больных, 4 (20%) – с рецидивом заболевания, развившимся через 1,5–2,0 года после комбинированного лечения.

По характеру роста опухоли больные распределились следующим образом: экзофитная форма – 11 (68,7%) человек, эндофитная – 3 (18,8%), инфильтративно-отечная – 6 человек (2 – первичная опухоль, 4 – рецидив) (табл. 6.2.2).

Таблица 6.2.1

Распределение больных плоскоклеточным ороговеающим раком с учетом стадии заболевания и возраста

Возраст, лет	Стадии				Всего
	I	II	III	IV	
31–40		1			1
41–50		1			1
51–60		4			4
61–70	1	7			8
71–80	1	1	1	1	4
Старше 80	1	1			2
Всего:	3 (15%)	15 (75%)	1 (5%)	1 (5%)	20 (100)

Таблица 6.2.2

Форма роста опухоли

Форма роста	Первичная опухоль	Рецидив заболевания
Экзофитная	11 (68,7%)	
Эндофитная	3 (18,8%)	
Инфильтративно-отечная	2 (12,5)	4
Всего:	16 (100%)	4

Из них у двух пациенток опухоль с экзофитным ростом в диаметре менее 2 см локализовалась на малой половой губе, у трех — в области клитора, у остальных имели место поражения больших половых губ и задней спайки (табл. 6.2.3).

Таблица 6.2.3

Локализация и размер опухоли

Размер опухоли	Локализация				Всего
	Малая половая губа	Клитор	Большая половая губа	Задняя спайка	
До 2 см	2	1			3
2–4 см		2	5	2	9
Больше 4 см			7	1	8
Всего:	2 (10%)	3 (15%)	12 (60%)	3 (15%)	20 (100%)

Критериями направления больных для проведения фотодинамической терапии были согласие больных на лечение, гистологическое или цитологическое подтверждение диагноза, отсутствие отдаленных метастазов.

Противопоказания для проведения ФДТ включали некомпенсированные и субкомпенсированные заболевания печени, почек, сердечно-сосудистой системы, кахексию, прорастание опухоли в нижнюю треть уретры, промежность, анус.

При проведении ФДТ в качестве фотосенсибилизаторов были использованы отечественные препараты «Фотогем» (5 больных), «Фотосенс» (10), «Фотолон» (5). ФС вводили внутривенно капельно, в дозе 2,5; 0,5–0,8 и 1,7–2,5 мг/кг соответственно.

Флюоресцентную спектроскопию проводили на комплексе «LESA-6» (производитель — фирма «БИОСПЕК», г. Москва).

В качестве источника излучения, возбуждающего флюоресценцию ФС в биологических тканях, использовалось излучение He-Ne-лазера (633 нм). Полученные путем точечных измерений спектры тканей центра и периферии опухоли, а также здоровой кожи анализировали по форме, величине и амплитуде сигнала. Опреде-

ляли площадь интенсивности флюоресценции (S_2) и площадь отраженного от тканей лазерного излучения (S_1), также их отношение — индекс контрастности (S_2/S_1). Индекс контрастности позволял определять накопление ФС в тканях и распространение опухолевого процесса.

Кроме того, всем пациенткам после введения ФС проводили визуализацию и мониторинг всей области поражения с использованием матричного светодиодного облучателя (длина волны 665 нм, мощность излучения 40 мВт/см²) с встроенной видеокамерой «Камин-видео-3» (фирма «БИОСПЕК», г. Москва). Контроль изображения и границ опухолевого процесса осуществляли во флюоресцентном рассеянном свете в технике сканирования.

Сеанс лазерного облучения опухоли проводился через 24–48 часов после введения «Фотогема» и «Фотосенса» на лазерных аппаратах «ЛД-680–2000» (670 нм) и «Металаз» (630 нм), через 2–3 часа после введения «Фотолона» на лазерных аппаратах «Аткус-2» (662 нм) и «Ламеда» (662 нм) с плотностью мощности 200–400 мВт/см² с помощью гибких моноволоконных торцевых световодов и световодов с линзой.

Ввиду особой чувствительности зоны вульварного кольца с целью купирования болевого синдрома сеанс ФДТ проводился под эпидуральной анестезией. Катетеризация эпидурального пространства производилась на уровне III–IV поясничных позвонков. По показаниям дополнительно в таких случаях могут назначаться наркотические анальгетики.

К опухолям подвели световую энергию 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 опухолевого процесса.

Реакция опухоли на фотодинамическое воздействие оценивалась непосредственно во время сеанса ФДТ, через 24 часа, 3 суток и затем ежедневно до резорбции опухоли.

Эффективность лечения оценивалась по следующим параметрам:

- изменение размеров и формы опухоли;
- выраженность и длительность течения некротического периода;
- степень эпителизации изъязвленных поверхностей после отторжения некротических масс;
- динамика болевой и прочей симптоматики.

После сеанса ФДТ производилась местная противовоспалительная терапия.

Цитологическое исследование мазков с поверхности вульвы проводилось после завершения некротического периода и далее ежемесячно, биопсия с гистологическим исследованием выполнялась при подозрении на неизлеченность.

Оценка результатов ФДТ производилась по следующим критериям:

– *полная регрессия* — отсутствие видимого и пальпируемого очага с подтверждением в сомнительных случаях отсутствия опухолевых клеток цитологическим или гистологическим исследованием;

– *частичная регрессия* — уменьшение максимального размера опухоли не менее чем на 50% или видимое отсутствие опухоли, но обнаружение раковых клеток в цитологическом или биопсийном материале;

— *отсутствие эффекта* — уменьшение размера опухоли менее чем на 50%, состояние без уменьшений и увеличений размеров опухоли.

Результаты исследования показали, что непосредственно во время сеанса ФДТ отмечалась выраженная экссудация, уменьшение размеров экзофитных опухолей, отечность тканей, признаки геморрагического некроза. Отечность ткани вульвы и длительность некротического периода зависели от размеров первичного очага и применяемого фотосенсибилизатора.

Полное клиническое излечение первичной опухоли (полная регрессия) отмечено в девяти случаях из семнадцати, частичная регрессия — в шести, отсутствие эффекта — в двух случаях. В связи с этим данным пациенткам дополнительно через 3–4 недели после сеанса ФДТ проводился курс лучевой терапии: дистанционная статическая лучевая терапия электронным пучком на область вульвы в СОД 30,0–50,0 Гр, а двум, ввиду распространения процесса на влагалище, — дополнительно внутривлагалищная гамма-терапия эндовагинальным эндостатом на аппарате «АГАТ-ВУ», РОД — 3,0 Гр, СОД — 30,0 Гр.

Всем больным с первично выявленным заболеванием проводилась дистанционная гамма-терапия в статическом режиме на область регионарного метастазирования в СОД 50,0–60,0 Гр.

При рецидиве заболевания фотодинамическая терапия позволила достигнуть клинического улучшения в виде уменьшения объема опухоли на 30–50%, снятия отека подлежащих тканей и снижения болевого синдрома.

Независимо от стадии заболевания выживаемость при сроке наблюдения 1 год составила 65,7%, при сроке 2 года — 44,2%, при наблюдении в течение 5 лет — 36,16%.

Несмотря на хорошие результаты лечения, наши исследования показали целесообразность формирования индивидуальных программ лечения рака вульвы. Использование ФДТ в комплексной терапии рака вульвы зависит от реальных и клинических условий и требует учета следующих факторов:

- клинической стадии заболевания и степени ее резектабельности;
- первичности или рецидивности заболевания;
- соматического состояния больной;
- возможности и качества реализации лечения и последующей реабилитации больной;
- возможности комбинации с другими противоопухолевыми методами лечения, включая хирургический, лучевой и химиотерапевтический;
- возможности и необходимости системной лекарственной сопроводительной терапии;
- аппаратурно-медицинского оснащения.

На сегодняшний день неоспоримым является факт целесообразности использования ФДТ при карциноме вульвы 0 стадии ($T_0N_0M_0$).

При стадиях I ($T_1N_0M_0$), II ($T_2N_0M_0$) и III ($T_{1-3}N_{0-1}M_0$) фотодинамическая терапия должна проводиться строго индивидуально в комбинации с традиционными методами лечения (хирургическим и/или лучевым), поскольку в данных ситуациях вопрос стоит о локальном воздействии не только на визуализируемый опухолевой очаг, но и на зону регионального распространения. При IV стадии ($T_{1-4}N_{0-2}M_{0-1}$)

ФДТ может быть использована в экзистивных случаях, преимущественно для устранения каких-либо выраженных симптомов (боли, кровотечения).

При рецидивах рака вульвы показания к проведению ФДТ должны быть определены с учетом предшествующих методов лечения, сроков окончания их, наличия или отсутствия осложнений от предыдущих методов лечения, морфологической структуры и степени дифференцировки первичной опухоли и рецидива заболевания.

Таким образом, общая концепция применения ФДТ в лечении рака вульвы определяется клинической стадией заболевания, локализацией процесса, морфологической структурой опухоли, соматическим состоянием конкретной больной.

Литература

1. *Ашрафян Л.А., Харченко Н.В., Киселев В.И. и соавт.* Рак вульвы: этиопатогенетическая концепция. — М., 2003.
2. *Гамелия Н.Ф., Михалкин И.А.* Световая терапия опухолей с применением фотосенсибилизаторов // Экспериментальная онкология. — 1988. — Т. 10. — № 1. — С. 9–16.
3. *Грифт И.Н.* Совершенствование информационного обеспечения отделений лучевой диагностики // Автореф. дис. канд. мед. наук. — Обнинск, 2006.
4. *Жаров А.В., Важенин А.В.* Оптимизация лечения больных раком вульвы. — Челябинск, 2005.
5. *Каплан М.А., Романко Ю.С., Евстегнеев А.Р.* Фотодинамическая терапия некоторых локализаций злокачественных опухолей с помощью газового лазера // Лазеры на парах меди и золота в медицине. — М., 1998. — С. 55–62.
6. *Козан Е.А., Невольских А.А., Жарков Н.Н., Лощенов В.Б.* Морфо- и патогенез повреждений злокачественных опухолей при фотодинамической терапии // Архив патологии. — 1993. — № 6. — С. 73–76.
7. *Леонов М.Г.* Лучевое и комбинированное лечение больных раком вульвы // Автореф. дисс. канд. мед. наук. — Обнинск, 2002.
8. *Новожилов М.В.* Оптимизация лучевого компонента в лечении больных местнораспространенным раком вульвы // Автореф. дис. канд. мед. наук. — М., 2004.
9. *Уйманов В.А.* Внутритканевая гамма-терапия в сочетании лучевом и комбинированном лечении больных раком вульвы // Автореф. дис. канд. мед. наук. — М., 1997.
10. *Castro D.J., Saxton R.E., Lufkin R.B., Haugland R.P., Zwanen A.A., Fetterman H.R., Soudant J., Ward P.N., Kangaroo H.* Future Directions of Lazer Phototherapy for Diagnosis and Treatment of Malignancies: Fantasy, Fallacy, or Reality? *The Laryngoscope.* — 1991. — № 6. — P. 1–10.
11. *Davis* Photodynamic therapy in otolaryngology — head and neck surgery // *Otolaryngologic Clinics of North America.* — 1990. — Vol. 23. — № 1. — P. 107–119.
12. *Pass N.I.* Photodynamic therapy in oncology: mechanisms and clinical use // *J. Nat. Cancer Inst.* — 1993. — Vol. 85. — № 6. — P. 443–456.

7.1. Теоретические предпосылки

Стремительное развитие и внедрение фотодинамической терапии (ФДТ) в лечении онкологических заболеваний определяет все возрастающий интерес исследователей к возможностям применения данного метода в других областях медицины, в том числе в офтальмологии [36; 49; 50; 51; 65; 71].

Среди известных механизмов действия ФДТ применительно к лечению глазных заболеваний особый интерес представляет так называемый противососудистый эффект, основанный на фототоксическом повреждении эндотелия новообразованных сосудов, являющегося первичной «мишенью» фотодинамического воздействия. Преимущественное накопление фотосенсибилизатора в неоваскулярной ткани, по сравнению с окружающими интактными тканевыми структурами, с последующим низкоинтенсивным лазерным облучением с длиной волны, соответствующей максимуму поглощения данного препарата, определяет высокую избирательность и эффективность ФДТ, что является несомненным достоинством метода.

В этой связи в качестве потенциальной сферы успешного применения ФДТ в офтальмологии в настоящее время рассматривается целый ряд дистрофических, воспалительных и сосудистых заболеваний как переднего, так и заднего отрезка глаза, сопровождающихся развитием неоваскулярных и пролиферативных изменений (неоваскуляризации роговицы, радужной и сосудистой оболочки глаза (хориоидеи)), а также эпibuльбарные и внутриглазные новообразования.

Одной из основных нерешенных проблем офтальмологии остается лечение неоваскулярных форм центральных дистрофий сетчатки, прежде всего возрастной макулярной дегенерации и высокой осложненной миопии. Особенностью данных заболеваний является центральная локализация патологического процесса, определяющая при естественном течении заболевания крайне неблагоприятный прогноз в отношении зрительных функций.

Основной задачей лечения указанной офтальмопатологии является достижение необходимого лечебного эффекта (облитерации неоваскулярной сети) при минимальном повреждении окружающих тканей. Необходимость столь высокой избирательности, или «сверхселективности», при ХНВ обусловлена анатомической близостью области поражения к имеющим важное функциональное значение клеточным элементам (фоторецепторам, ретинальному пигментному эпителию, хориокапиллярам сосудистой оболочки). В таких условиях отсутствие четкой дозированности воздействия, например, при использовании традиционных методов лечения, таких как высокоинтенсивная лазеркоагуляция, сопряжено с высоким риском снижения зрительных функций.

Вышеуказанным требованиям в полной мере отвечает метод фотодинамической терапии, признанный на сегодняшний день методом выбора в лечении возрастной макулярной дегенерации и патологической миопии, осложненной развитием ХНВ.

Однако, несмотря на очевидные клинические достижения в лечении данной офтальмопатологии, остается нерешенным целый ряд вопросов. Как известно, степень избирательности и эффективности ФДТ зависит от множества факторов: химических, фотофизических и фармакокинетических характеристик применяемого ФС, дозы препарата, параметров лазерного излучения, а также временных интервалов от начала введения препарата до облучения.

В этой связи остается актуальным поиск, разработка и изучение новых фотосенсибилизаторов, обладающих более приемлемыми характеристиками, выбор оптимальных лекарственных форм и средств направленной доставки указанных препаратов, а также оптимизация режимов и параметров лазерного облучения в ходе проведения ФДТ в зависимости от характера, распространенности и стадии патологического процесса.

7.2. Механизм действия фотодинамической терапии, локализация фотосенсибилизаторов, параметры лечения

Проведение фотодинамической терапии требует введения фотосенсибилизирующего препарата, как правило, системно (внутривенно), обладающего способностью избирательно накапливаться в тканях-мишенях. Световое облучение очага поражения с длиной волны, соответствующей максимуму поглощения ФС, переводит его из электронного начального состояния в триплетное состояние, то есть на более высокий (возбужденный) уровень. Возбужденный ФС быстро возвращается в начальное состояние и в процессе передает энергию другим молекулам. Когда эта энергия передается молекулярному кислороду, в механизме второго типа, образуется синглетный кислород, который затем взаимодействует с протеинами, нуклеиновыми кислотами и липидными мембранами. В процессе передачи энергии от возбужденного ФС другим соединениям, в механизме первого типа, могут образовываться супероксид, гидроксил и другие свободные радикалы. Эти высокореактивные молекулы вызывают повреждения клеточных структур, приводя к апоптозу или некрозу. Установлено, что фотодинамические эффекты не приводят к существенному повышению температуры тканей-мишеней, что принципиально отличает метод ФДТ от традиционной высокоинтенсивной лазеркоагуляции.

Факторы, управляющие эффективностью каждого конкретного ФС, многочисленны и во многом зависят от его фотофизических и фотохимических свойств. Спектр поглощения ФС определяет оптимальную для проведения ФДТ с данным препаратом длину волны, соответствующую, как правило, максимальному пику поглощения фотосенсибилизатора. Глубина эффективного проникновения лазерного излучения зависит от длины волны и оптических свойств биоткани. Обычно

она составляет 2–3 мкм при длине волны 630 нм и возрастает до 5–6 мкм при больших длинах волн (700–800 нм). Данные значения могут меняться при изменении биологических и физических характеристик ФС. Считается, что препараты, поглощающие более длинные волны, с высоким молярным поглощением в вышеуказанном диапазоне длин волн, являются более эффективными фотодинамическими агентами [33].

К другим важным аспектам, заслуживающим особого внимания в отношении ФС, относятся: метаболизм, pH и способ введения препарата. В большинстве случаев в офтальмологической практике ФС вводятся внутривенно или капельно, или болюсно. Ключевым моментом в ФДТ является способность ФС локализоваться преимущественно в тканях-мишенях с минимальным накоплением в окружающих тканях. В качестве средств направленной доставки ФС используются липосомы, эмульсии в комплексе с липопротеинами, а также конъюгаты с «нацеливающими» антителами или пептидами [43]. Следует отметить, что в качестве средств доставки лекарственных препаратов исследуются и другие наночастицы: наносуспensions, твердые липидные наночастицы, полимерные наносферы. Последние два типа наночастиц находят применение и в офтальмологии [38; 41].

Внутриклеточные цели для ФС могут быть различными [38]. Одни ФС вызывают повреждения преимущественно в плазматической мембране и митохондриях, другие – в ядрах или лизосомах. Внутриклеточная локализация оказывает влияние на характер клеточного повреждения, при этом митохондриальная локализация в большей степени приводит к апоптозу, чем к некрозу, тогда как локализация в плазматических мембранах или лизосомах чаще всего вызывает некроз [42]. Несмотря на очевидность прямого цитотоксического поражения опухолевых клеток при определенных условиях, большинство данных указывают на то, что окклюзия сосудистой сети опухоли является определяющим механизмом, приводящим к разрушению опухоли. Результатом фотодинамического повреждения эндотелиальных клеток являются адгезия тромбоцитов и дегрануляция, влекущие за собой стаз и агрегацию клеток крови с последующей окклюзией сосудов. После ФДТ происходит высвобождение эйкозаноидов, включая тромбоксан и гистамин, а также фактора некроза опухоли, ответственных за сосудистую окклюзию [27].

Для проведения ФДТ используются различные источники света, включая широкополосный свет от ламп накаливания или дуговых ламп или монохроматический свет от перестраиваемых аргоновых или диодных лазеров. Широкие световые полосы могут усилить фотодинамический эффект, преимущественно за счет дополнительного возбуждения вторичных пиков поглощения ФС.

Доставка лазерного излучения через щелевую лампу позволяет пространственно ограничить его и особенно удобна для применения в офтальмологии [51]. Параметры лазерного излучения при проведении ФДТ очень важны для обеспечения высокой селективности воздействия. Они включают плотность энергии (Дж/см²), плотность мощности (мВт/см²) и экспозицию. В противоположность общепринятым параметрам ФДТ в онкологии (плотность мощности от 150 до 200 мВ/см²), в офтальмологии используются более высокие параметры мощности для уменьшения общего времени лазерного облучения. Так, при проведении доклинических

и клинических исследований с рядом фотосенсибилизаторов в офтальмологии использовалась плотность мощности, равная 600 мВт/см^2 [37].

Однако исследования последних лет, выявившие ряд неблагоприятных эффектов вышеуказанной методики ФДТ, а также появление новых фотосенсибилизаторов, обладающих высокой фотодинамической активностью, диктуют необходимость пересмотра и оптимизации параметров лазерного воздействия, в том числе в сторону значительного уменьшения плотности мощности лазерного излучения [51].

Для достижения максимальной селективности лечебного воздействия принципиально важным является определение оптимального временного интервала от введения ФС до лазерного облучения. Общепринятым методом определения пространственной и временной локализации ФС при проведении ФДТ является флюоресцентная диагностика (ФД). Флюоресценцию можно исследовать различными способами, но в офтальмологии наиболее подходящим для этой цели является метод флюоресцентной ангиографии. Теоретически использование стандартной цифровой фундус-камеры, оснащенной видеосистемой с фильтрами, модифицированными для оптимизации поглощения и флюоресценции ФС, могло бы позволить получать серии изображений глазного дна после внутривенного введения ФС. Эти изображения можно анализировать с помощью программного обеспечения, проводя сравнительный анализ степени интенсивности флюоресценции в интересующих тканях (сосуды сетчатки, ХНВ, интактная хориоидальная сосудистая система) в динамике. Определив время максимального накопления ФС в новообразованных сосудах при минимальном в интактных сосудах сетчатки, а также начало экстравазального выхода ФС в субретинальное пространство, можно прогнозировать промежуток времени для облучения в ходе ФДТ.

Однако следует отметить, что проведение ФД (флюоресцентной ангиографии с фотосенсибилизатором) в офтальмологии не получило широкого распространения в клинической практике. Прежде всего это связано с низким квантовым выходом флюоресценции используемых ФС (10% для препаратов хлоринового ряда), в сравнении со стандартными контрастными веществами, применяемыми для флюоресцентной ангиографии в офтальмологии (индоцианин зеленый, флюоресцеин — почти 100%).

Кроме того, ангиографическая локализация фотосенсибилизатора (максимум флюоресценции) не соответствует целям и задачам ФДТ, например, хориоидальной неоваскуляризации. Для успешного и безопасного проведения ФДТ необходимо лазерное облучение на максимуме накопления ФС в эндотелии новообразованных сосудов, а не в экстравазальном пространстве, что увеличивает риск фототоксического повреждения окружающих функционально значимых клеток пигментного эпителия и фоторецепторов.

В этой связи для большинства исследовавшихся препаратов применительно к ФДТ в офтальмологии «терапевтические интервалы» между введением препарата и лазерным излучением были изучены в экспериментах *in vivo*.

7.3. Фотосенсибилизаторы для фотодинамической терапии в офтальмологии

Данная глава посвящена различным фотосенсибилизаторам (ФС), используемым в экспериментальных и клинических исследованиях в офтальмологии.

Как известно, клиническая эффективность ФДТ с тем или иным ФС находится в непосредственной зависимости от химических, фотофизических и фармакокинетических свойств используемого препарата.

Значительные достижения в области применения ФДТ в офтальмологии были связаны с разработкой ФС с приемлемыми характеристиками: минимальной общей токсичностью, быстрой элиминацией.

В качестве потенциально эффективных для ФДТ в офтальмологии экспериментально и клинически исследовался целый ряд ФС, относящихся к различным классам химических соединений. Это фталоцианины («Фотосенс», CASPe), пурпурины (тинэтил этиопурпурин, SnET2), тексафирины (Lu-Tex), препараты хлоринового ряда (моно-*L*-аспартил хлорин еб, Npeб, «Фотодитазин», «Фотолон») и производные бензопорфирина (BPD-MA, «Вертепорфин», «Visudyne») [2; 17; 52; 65; 71; 76; 79; 81].

Целый ряд фотосенсибилизаторов, показавших высокую эффективность при проведении ФДТ онкологических заболеваний, не нашли своего применения в офтальмологии. Производные порфирина, такие как производные гематопорфирина и препарат «Фотофрин», относятся к наиболее изученным фотодинамическим агентам. Существенными недостатками данного ФС являются небольшой пик поглощения в длинноволновом диапазоне (630 нм) и продолжительная кожная фоточувствительность (в течение месяца и более) после ФДТ. «Фотофрин» представляет собой частично очищенный компонент гематопорфирина, обладающий более высокой фотодинамической активностью, при меньшей кожной фототоксичности. Во многих странах он разрешен для лечения отдельных форм злокачественных новообразований.

Хлорины, бактериохлорины и производные бензопорфирина – это новые производные порфирина, обладающие рядом преимуществ по сравнению с ФС первого поколения; в последнее время они широко используются для ФДТ. Производные хлорина, такие как моно-*L*-аспартил хлорин еб или Npeб, показали свою эффективность на моделях опухолей у животных [52]. Бактериохлорин-а имеет максимум поглощения с длиной волны 760 нм и более высокий коэффициент молярного поглощения по сравнению с гематопорфирином. Фотосенсибилизатор «Вертепорфин» представляет собой модифицированный порфирин с максимумом поглощения около 689 нм. Важной особенностью данного препарата является быстрая инактивация и выведение из организма в течение 24 часов. В настоящее время это единственный ФС, официально разрешенный для клинического применения в офтальмологии при лечении возрастной макулярной дистрофии и высокой миопии, осложненной ХНВ [79; 81].

Тексафирины представляют собой синтетические водорастворимые макроциклы с центральными ионами металла. Тексафирин лютеция содержит лютеций,

с максимумом поглощения на длине волны 732 нм. Это стабильный, чистый, водорастворимый, с быстрой элиминацией из организма, не проявляющий выраженной кожной токсичности ФС. Его эффективность продемонстрирована на экспериментальных моделях опухолей и атероматозных бляшек, он прошел первую фазу клинических испытаний у пациентов с метастатическим раком [17].

Фталоцианины — следующий класс ФС с мощной полосой поглощения с максимумом 675 нм. Металлы, такие как цинк и алюминий, встроены в их структуру для усиления триплетного состояния и повышения квантового выхода синглетного кислорода. Их растворимость и клеточная локализация, по крайней мере, частично определяется количеством и зарядом их боковых цепей. Фталоцианины быстрее выводятся и вызывают меньшую кожную токсичность, чем гематопорфирин, «Фотофрин», а также дигематопорфирин. Фталоцианины исследовались в офтальмологии на экспериментальных моделях неоваскуляризации радужной оболочки и опухолей, однако их безопасность для клинического применения до настоящего времени не определена [68].

На сегодняшний день наиболее перспективными препаратами (ФС) для фотодинамической терапии различной офтальмопатологии считаются препараты хлоринового ряда («Фотолон», «Фотодитазин», «Радахлорин») [2]. Препарат «Фотодитазин» (бис-*N*-метилглюкаминная соль хлорина е6) разработан в НИИ биомедицинской химии профессором Г.В. Пономаревым и производится ООО «ВЕТА-ГРАНД» (Россия) (регистрационное удостоверение № ЛС-001246 от 10.02.2006). Фотосенсибилизатор «Фотолон» представляет собой молекулярный комплекс хлорина е6 и его производных с поливинил-пирролидоном (РУП «Белмедпрепараты», г. Минск, Беларусь; регистрационное удостоверение МЗ РФ № 015948 от 17.09.2004). «Радахлорин» — содержит композицию из трех циклических тетрапирролов хлориновой природы (*N*-метил-*D*-глюкамин хлорина е6) («Рада-Фарма», Россия).

Преимуществами данных препаратов для использования в лечении офтальмопатологии являются наличие высокой фотодинамической активности в малых дозах, высокий контраст накопления в неоваскулярной ткани, низкая общая и кожная фототоксичность, а также быстрая элиминация из организма, что позволяет проводить ФДТ в амбулаторных условиях.

7.4. Аппаратура для проведения фотодинамической терапии в офтальмологии

Основой для проведения ФДТ и ФД в офтальмологии являются комплексы, состоящие из щелевой лампы с оптическим адаптером (формирователем пятен), лазерной установки с заданной длиной волны и ретинальной камеры, позволяющей диагностировать патологические изменения заднего отрезка глаза и оценивать результаты лечения.

На сегодняшний день за рубежом наибольшее распространение в офтальмологической практике получила ФДТ с использованием фотосенсибилизатора

«Вертепорфин» («Visudyne»). Для этих целей фирмой-производителем «Novartis» (Ciba Vision, Швейцария) разработаны и сертифицированы две установки: «Coherent Opal Photoactivator» с формирователем пятен «LaserLink» («Coherent», США) и «Zeiss Visulas-690 s» с адаптером «Visulink-PDT» («Carl Zeiss», США), созданные на базе щелевых ламп [80]. К существенным ограничениям возможностей данных комплексов можно отнести отсутствие оптических делителей и видеосистем для ФД, возможность проведения ФДТ только с фотосенсибилизатором «Visudyne» (Novartis Ophthalmics), а также высокую стоимость.

Учитывая перспективность использования отечественных фотосенсибилизаторов хлоринового ряда для ФДТ в офтальмологии, в Калужском филиале ФГУ МНТК «Микрохирургия глаза» совместно с ООО «ЭММИ» (Москва) была разработана экспериментальная установка для проведения ФДТ и ФД, представляющая собой аппаратный комплекс на базе щелевой лампы ШЛ-2 Б, включающий в себя оптический адаптер (формирователь пятен) для проведения ФДТ, а также систему видеомониторинга, обеспечивающую визуализацию картины глазного дна в процессе ФД (рис. 7.4.1). В качестве источника излучения используется лазерный аппарат «Ламеда» с длиной волны 662 нм и мощностью от 30 мВт до 1 Вт. Оптический адаптер позволяет формировать на сетчатке световое пятно диаметром от 200 мкм до 4 мм. Наряду с использованием формирователя пятен также возможно трансупиллярное облучение при помощи световода с микролинзой, установленного в оптическом тракте осветителя щелевой лампы.



Рис. 7.4.1. Экспериментальная установка для проведения ФДТ и ФД в офтальмологии

Система ФД включает в себя призмный оптический делитель, видеокамеру и монитор. Матрица видеокамеры обладает повышенной чувствительностью в диапазоне длин волн 680–900 нм. Объектив видеокамеры оснащен системой интерференционных светофильтров, отсекающих излучение видимого спектра с длинами волн до 670–680 нм. Изображение, получаемое на экране монитора, полностью соответствует визуальной картине, наблюдаемой через окуляры щелевой лампы, которые снабжены защитными светофильтрами с пропусканием красного света не более 5%. Система ФД позволяет осуществлять видеозапись картины флюоресценции в динамике с целью проведения дальнейшей компьютерной обработки и анализа.

Аналогичная система разработана для ФДТ с использованием отечественного фотосенсибилизатора класса фталоцианинов — препарата «Фотосенс» [10]. Это лазерно-спектроскопическая установка, структурно-функциональная схема которой представляет собой щелевую лампу, оснащенную дополнительным видеоканалом, лазером с длиной волны 670 нм и оптическим адаптером, позволяющим фокусировать излучение в пределах 100–1000 мкм. Программное обеспечение комплекса позволяет регистрировать и проводить обработку флюоресцентного изображения глазного дна. Достоинством данной установки является возможность одновременного проведения ФД и ФДТ.



Рис. 7.4.2. Лазерный офтальмо-микрохирургический комплекс «АЛОД-01»-«Алком» для проведения ФДТ и ТТТ

Для проведения сочетанной ФДТ и транспуиллярной термотерапии (ТТТ) ООО «Алком-Медика» (Санкт-Петербург) совместно с сотрудниками Калужского филиала ФГУ МНТК «Микрохирургия глаза» разработан лазерный офтальмо-микрохирургический комплекс, включающий двухволновой диодный лазерный аппарат «АЛОД-01»-«Алком» (длина волны — 660 и 810 нм) (рис. 7.4.2), оснащенный приставкой для транспуиллярного лазерного облучения (ПФК-«АЛОД-02»-«Алком»), адаптированной на модифицированную щелевую лампу «Takagi SM-2 N» (Япония).

Перспективным направлением в сфере совершенствования установок для проведения ФДТ в офтальмологии является использование лазерного сканирующего офтальмоскопа («Hamamatsu Photonic», Япония) [59]. Внедре-

ние данной технологии может значительно уменьшить степень фотоповреждений интактных тканей за счет снижения общей дозы облучения, а также высокой дозированнойности воздействия с учетом площади и конфигурации очага поражения.

7.5. Фотодинамическая терапия сосудистых (неоваскулярных) заболеваний органа зрения

Обоснованием для применения ФДТ в лечении глазных заболеваний, сопровождающихся патологической неоваскуляризацией (или неоваскуляризацией), явились экспериментальные и клинические наблюдения, полученные в ходе лечения опухолей. Так, было установлено, что фотосенсибилизаторы преимущественно локализуются в собственной сосудистой системе опухолей, и фотодинамическое повреждение опухоли начинается с окклюзии сосудов. Степень выраженности сосудистого тромбоза напрямую зависит от интенсивности облучения, дозы ФС и концентрации кислорода в облучаемой ткани [83]. Возможности ФДТ в достижении селективной облитерации неоваскуляризации при снижении повреждения интактных окружающих структур были изучены в многочисленных экспериментальных исследованиях, за которыми последовали клинические испытания при возрастной макулярной дистрофии, осложненной ХНВ.

7.5.1. Фотодинамическая терапия неоваскуляризации роговицы глаза (экспериментальные исследования)

Экспериментальные исследования. Первые сообщения о применении ФДТ на модели экспериментально-индуцированной неоваскуляризации роговицы были представлены Epstein R. в 1991 году. В качестве фотосенсибилизатора использовался дигематопорфирин, лазерное облучение новообразованных сосудов роговицы (с длиной волны 514 нм) осуществлялось через 72 часа после введения препарата. В результате ФДТ был отмечен значительный регресс неоваскуляризации роговицы, сопровождающийся воспалительными явлениями со стороны радужной оболочки и блефаритом. Pallikaris I. с соавт. (1993) использовали для ФДТ экспериментальной неоваскуляризации роговицы у кроликов, полученной путем наложения интрастромальных швов, фотосенсибилизатор фталоцианин и лазерное излучение с длиной волны 675 нм. Проведенные авторами гистологические исследования показали, что наряду с тромбозом мелких новообразованных сосудов, наблюдавшимся в течение нескольких дней, более крупные сосуды оставались интактными в течение всего периода наблюдения (20 дней после лечения). При этом отмечался преходящий тромбоз сосудов радужной оболочки с последующим восстановлением кровообращения в указанных сосудах через месяц после ФДТ. Дополнительные исследования показали, что облитерация неоваскуляризации роговицы происходит эффективнее при увеличении дозы фталоцианина и уменьшении интервала времени между введением препарата и облучением. Исследования, проведенные Gohto Y. с соавт. (2001), продемонстрировали возмож-

ность эффективной окклюзии экспериментальной неоваскуляризации роговицы с использованием ФС АТХ-S10 (Na), как при местном, так и при внутривенном введении. Аналогичные результаты были получены Schmidt-Erfurth U. с соавт. (1996) с использованием препарата «Вертепорфин».

В. Г. Конаевой и Ю. В. Андреевым с соавт. (1993) были предложены оригинальные методики локального введения ФС (димегин) в новообразованные сосуды роговицы для достижения более высокой концентрации препарата в зоне интереса и одновременно снижения общей токсичности в ходе проведения ФДТ. Однако теоретические преимущества данного подхода нивелировались техническими сложностями локального введения препарата.

В последние годы вновь появились публикации о применении липосомальной формы препарата «Вертепорфин» — «Visudyne» для ФДТ неоваскуляризации роговицы в эксперименте. Так, исследования Holzer M. (2003), показали, что ФДТ с системным введением «Visudyne» приводит к значительной регрессии новообразованных сосудов роговицы без сопутствующего фототоксического повреждения структур переднего отрезка глаза. Следует отметить, что используемая авторами доза лазерного излучения (150 Дж/см^2) превышала таковую для лечения ХНВ в 3 раза. Напротив, уменьшение дозы лазерного излучения до 50 Дж/см^2 после непосредственного положительного эффекта приводило к выраженному продолженному росту новообразованных сосудов в сроки от 3 до 5 дней после ФДТ.

Сравнительный анализ результатов наших исследований с данными, полученными Holzer M., показал, что при проведении ФДТ с хлориновыми фотосенсибилизаторами (препаратами «Фотолон» и «Фотодитазин») для достижения эффективной фотодинамической деструкции новообразованных сосудов требуется значительно меньшая доза лазерного облучения, чем при использовании «Визудина».

Так, при проведении ФДТ с «Фотолоном» в дозе 3 мг/кг веса, «Фотодитазин» в дозе $2,4 \text{ мг/кг}$ при дозе светового облучения $50\text{--}75 \text{ Дж/см}^2$ во всех случаях наблюдался регресс неоваскуляризации (рис. 7.5.1, 7.5.2), что подтверждалось гистологическими данными.



Рис. 7.5.1. Глаз кролика через 21 день после наложения швов (интенсивная неоваскуляризация роговицы)



Рис. 7.5.2. Глаз кролика через 3 суток после ФДТ (фрагментация новообразованных сосудов роговицы)

Через 1 месяц после ФДТ наблюдалась практически полная инволюция (редукция) новообразованных сосудов роговицы. При этом в ранние сроки после ФДТ преобладали процессы тромбообразования (эритроцитарных тромбов) и фрагментации новообразованных сосудов. В поздние сроки деструкция сосудистой стенки нарастала и сопровождалась резким истончением вплоть до полного исчезновения базальной мембраны и эндотелиальных клеток новообразованных сосудов роговицы (рис. 7.5.3–7.5.5).

В сроки наблюдения до 1 месяца продолженного роста неоваскуляризации ни в одном случае отмечено не было.

По нашему мнению, вышеуказанный эффект может быть связан с рядом физико-химических и фармакокинетических свойств хлориновых фотосенсибилизаторов (хорошая водорастворимость, высокая фотодинамическая активность и более высокий контраст накопления в неоваскулярной ткани, чем у «Visudyne»), опре-

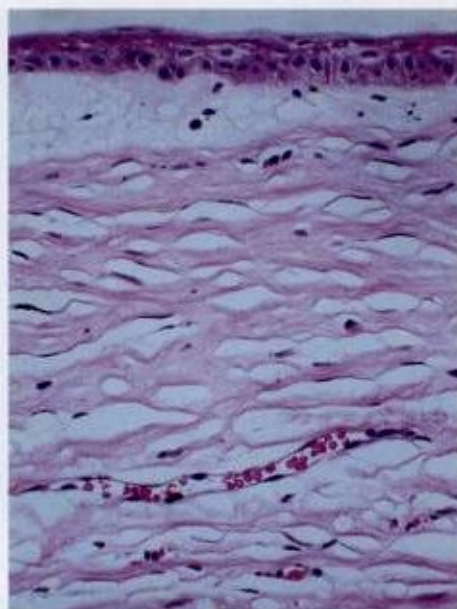


Рис. 7.5.3. Глаз кролика через 3 суток после ФДТ (новообразованный сосуд в строме роговицы с признаками деструкции: его стенка местами резко истончена, в просвете содержатся «сладжированные» эритроциты). Световая микроскопия, окраска гематоксилин-эозин, ув. $\times 200$.

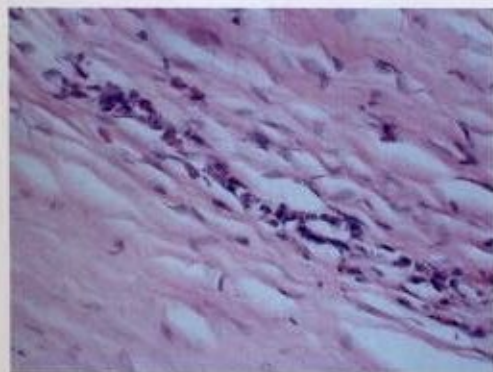


Рис. 7.5.4. Глаз кролика через 14 суток после ФДТ (в строме роговицы определяется новообразованный сосуд, подвергающийся деструкции и рассасыванию макрофагами). Световая микроскопия, окраска гематоксилин-эозин, ув. $\times 400$

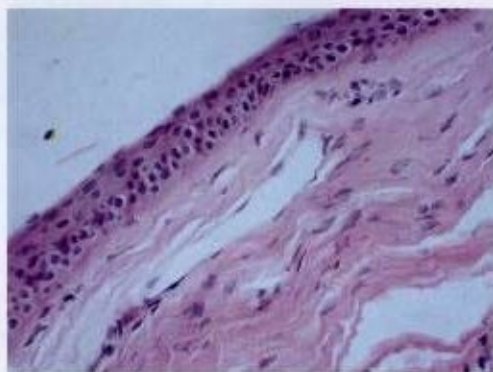


Рис. 7.5.5. Глаз кролика через 1 месяц после ФДТ (определяются запустевшие новообразованные сосуды с признаками деструкции стенки: пикноз и лизис ядер эндотелия, истончения эндотелиоцитов, фрагментирование и частичное исчезновение базальной мембраны). Световая микроскопия, окраска гематоксилин-эозин, ув. $\times 400$

*a**б**в**г*

Рис. 7.5.6. ФД неоваскуляризации роговицы кролика с препаратом «Фотодитазин»:
a – 1 минута после введения ФС; *б* – 5 минут после введения ФС;
в – 10 минут после введения ФС; *г* – 15 минут после введения ФС

деляющих предпочтительность его использования для лечения неоваскуляризации роговицы.

Кроме того, на предварительном этапе перед ФДТ проводилась ФД с вышеперечисленными препаратами, позволившая определить оптимальные сроки лазерного облучения после введения ФС в ходе ФДТ, соответствующие временному интервалу от 10 до 15 минут (рис. 7.5.6).

Было установлено, что ФДТ с плотностью энергии лазерного излучения 50–75 Дж/см² и дозой «Фотолона» 3 мг/кг и «Фотодитазина» 2,4 мг/кг вызывает избирательную деструкцию новообразованных сосудов роговицы кролика.

Полученные результаты свидетельствуют о перспективности применения фотосенсибилизаторов хлоринового ряда для ФДТ экспериментально-индуцированной неоваскуляризации роговицы. Считаем необходимым проведение дальнейших исследований по оптимизации методики ФДТ неоваскуляризации роговицы с использованием различных режимов лазерного воздействия.

7.5.2. Фотодинамическая терапия неоваскуляризации радужной оболочки глаза

Экспериментальные исследования. Проведенные рядом авторов экспериментальные исследования указывают на возможность эффективного применения метода ФДТ при неоваскуляризации радужной оболочки глаза. Так, в экспериментах на приматах неоваскуляризацию радужки индуцировали путем лазеркоагуляции ретинальных вен, что приводило к ишемии сетчатки и выработке сосудистого эндотелиального фактора роста [36; 50]. Используя данную модель, Packer с соавт. проводили ФДТ неоваскуляризации радужки с гематопорфирином в дозе 3 мг/кг и при следующих параметрах лазерного облучения: плотность мощности 200 мВ/см², плотность энергии 540 Дж/см², длина волны 675 нм. Через 24 часа после ФДТ при проведении флюоресцентной ангиографии переднего отрезка глаза отмечали значительное уменьшение экстравазальной флюоресценции из новообразованных сосудов радужки, а также клинические признаки воспалительной реакции в передней камере. В одном случае был получен рецидив, потребовавший повторного сеанса ФДТ. На подобной модели Miller J. с соавт. (1991) проводили ФДТ с CASPs, в дозе ФС 0,5–1 мг/кг, и лазерным облучением (200 мВ/см², 34–102 Дж/см², длина волны 675 нм). При этом была достигнута тромботическая окклюзия новообразованных сосудов радужки через 1 час после лечения. Признаков реканализации сосудов радужки, подвергнутых ФДТ, отмечено не было. Наблюдалась минимальная воспалительная реакция в передней камере и кратковременное повышение ВГД. Nusain D. с соавт. (1997) была показана возможность проведения флюоресцентной ангиографии радужки с препаратом «Вертепорфин» при экспериментальном рубце, а также последующей ФДТ.

Основываясь на имеющихся экспериментальных данных, можно утверждать, что метод ФДТ может быть эффективно использован в клинической практике в качестве адьювантной терапии в лечении неоваскуляризации радужки, возможно в комбинации со стандартной лазеркоагуляцией. Недавно появилось предварительное пилотное сообщение об успешном клиническом применении ФДТ с «Вертепорфином» при неоваскуляризации радужки в клинике. Авторами была достигнута окклюзия неоваскуляризации радужной оболочки без повреждения ее интактных сосудов [54].

Клинические исследования. Нами получен первый клинический опыт применения фотодинамической терапии с препаратом «Фотодитазин» в комбинированном лазерно-хирургическом лечении у пациентки с вторичной неоваскулярной глаукомой, осложненной рубеозом (неоваскуляризацией) радужки.

Клинический случай. Пациентка Г., 48 лет. Диагноз: Вторичная неоваскулярная глаукома с рубеозом радужной оболочки правого глаза. Прлиферативная диабетическая ретинопатия обоих глаз. Субтотальный гемофтальм левого глаза. Тракционная отслойка сетчатки левого глаза.

При поступлении: острота зрения правого глаза составила 0,01; для левого глаза характерно светоощущение с неправильной светопроекцией. Внутриглазное давление (ВГД) для правого глаза — 48 мм рт. ст. (на гипотензивном лечении), для левого глаза — 23 мм рт. ст. При биомикроскопии переднего отрезка ОД определялся выраженный рубеоз (неоваскуляризация) радужки, «стволового» типа, с поражением как зрачковой, так и цилиарной зоны (рис. 7.5.7, 7.5.8). Гониоскопически определялись новообразованные сосуды угла передней камеры — с 8 до 16 часов, плоскостные гониосинехии — на 2/3 окружности.

Методика проведения ФДТ. «Фотодитазин» вводился внутривенно капельно на физиологическом растворе из расчета 0,8 мг/кг веса. Интервал от начала введения препарата до лазерного облучения составлял от 10 до 15 минут.



Рис. 7.5.7. Фотография переднего отрезка правого глаза пациентки с неоваскуляризацией радужки до лечения (ФДТ)

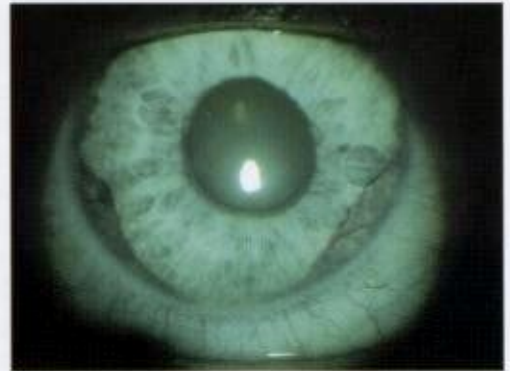


Рис. 7.5.8. Фотография (в бесцветном свете) переднего отрезка правого глаза пациентки с неоваскуляризацией радужки до лечения (ФДТ)

ФДТ радужной оболочки и угла передней камеры осуществлялась с использованием трехзеркальной линзы Гольдмана. Лазерное облучение проводили последовательно, полями диаметром 3 мм, с перекрытием соседних полей на 5–10% площади, по всей протяженности угла передней камеры. Расчетная плотность энергии лазерного излучения на одно поле составляла 100 Дж/см². Количество полей — 12 (рис. 7.5.9).

Результаты. При осмотре через 1 час после проведения ФДТ биомикроскопически наблюдалось полнокровие новообразованных сосудов радужки, появление аневризматических расширений новообразованных сосудов радужной оболочки с нарушением кровотока в них (рис. 7.5.10, 7.5.11).

Через 1 сутки после ФДТ наблюдалось резкое сужение просвета, «фрагментация» новообразованных сосудов радужки. Указанные изменения нарастали и достигали максимума к 5–7 суткам после проведения ФДТ. Отек роговицы в зоне лазерного воздействия отсутствовал. Воспалительной реакции тканей переднего отрезка после проведения ФДТ не отмечалось.

Через 2 недели на пролеченном глазу биомикроскопически определялась практически полная облитерация неоваскулярной сети радужной оболочки и угла передней камеры (рис. 7.5.12, 7.5.13). ВГД на пролеченном глазу составило 36 мм рт. ст. (на гипотензивном лечении).



Рис. 7.5.9. Схема проведения ФДТ переднего отрезка глаза



Рис. 7.5.10. Фотография переднего отрезка правого глаза через 1 час после ФДТ



Рис. 7.5.11. Фотография (в бескрасном свете) переднего отрезка правого глаза через 1 час после ФДТ



Рис. 7.5.12. Фотография переднего отрезка правого глаза через 2 недели после ФДТ



Рис. 7.5.13. Фотография (в бескрасном свете) переднего отрезка правого глаза через 2 недели после ФДТ

На втором этапе (через 2 недели после ФДТ) пациентке было проведено хирургическое лечение: трансклиарное дренирование задней камеры правого глаза (по методике Тахчиди Х. П. с соавт. (2002)). Операция прошла без осложнений. В ранний послеоперационный период геморрагических осложнений не наблюдалось.

Через 1 неделю после операции острота зрения повысилась до 0,04 н/к. Внутриглазное давление составило 28 мм рт. ст. на гипотензивной терапии.

В результате проведенного комбинированного лазерно-хирургического лечения была достигнута стабилизация электрофизиологических показателей (порог электрической чувствительности до лечения составлял 168 мкА, после — 154 мкА, электрическая лабильность зрительного нерва до и после лечения 26 Гц). После проведения хирургического лечения наблюдалась стабильная компенсация ВГД на оперированном глазу в сроки наблюдения до 3 месяцев. Внутриглазное давление для правого глаза — 24 мм рт. ст. без гипотензивной терапии.

Динамика зрительных функций (повышение остроты зрения) и гидродинамических показателей подтвердили эффективность и функционально-сберегающий характер комбинированного лечебного воздействия, включающего предварительное проведение ФДТ новообразованных сосудов радужки и угла передней камеры с последующим микроинвазивным хирургическим лечением (трансклиарным лазерным дренированием задней камеры) вторичной неоваскулярной глаукомы.

По нашему мнению, применение ФДТ на предварительном этапе лечения вторичной неоваскулярной глаукомы позволило избежать тяжелых геморрагических осложнений при проведении хирургической операции и добиться лучших анатомических и функциональных результатов. Считаем целесообразным проведение дальнейших исследований, на большем клиническом материале, для отработки и оптимизации методики ФДТ с фотосенсибилизаторами хлоринового ряда в лечении данной патологии.

7.5.3. Фотодинамическая терапия неоваскуляризации сосудистой оболочки глаза (хориоидеи)

Экспериментальные исследования. В экспериментальных исследованиях, проведенных рядом авторов, было отмечено, что относительная избирательность ФДТ в отношении хориоидальной неоваскуляризации в значительной степени определяется множеством факторов: свойствами используемых фотосенсибилизаторов, их дозой, общей дозой лазерного облучения и экспозицией светового воздействия.

В предварительных исследованиях на экспериментальных животных изучалась реакция интактных хориоидальных сосудов на фотодинамическое воздействие. В одной из первых работ по экспериментальной ФДТ Nanda S. с соавт. (1987) использовали бенгальский розовый с целью получения окклюзии ретинальных (medullar ray) и хориоидальных сосудов у кролика. Методика ФДТ заключалась в следующем: доза ФС составляла 10 мг/кг, облучение проводили через 1–2 минуты после введения препарата, используя ксеноновую лампу с напряжением 300 В

с фильтрами для получения света с длиной волны 550 ± 10 нм, с плотностью мощности 125 мВт/см^2 (в плоскости роговицы).

В 1987 году Thomas E. и Langhofer M. в эксперименте на приматах впервые провели ФДТ индуцированной ХНВ с дигематопорфирином. Использовали дозу препарата 8 мг/кг , интервал от введения ФС до лазерного облучения составлял 12 часов, облучение проводили одним пятном диаметром 200 мк , с длиной волны 514 нм и мощностью 100 мВт в течение $0,1 \text{ с}$. В результате была достигнута окклюзия новообразованных сосудов ХНВ. Однако, справедливости ради, следует отметить, что параметры лазерного излучения больше соответствовали лазерфотokoагуляции (318 Вт/см^2), чем фотодинамическому воздействию.

Аналогичные исследования были проведены Ben и Nevda Miller (1993) на модели лазериндуцированной ХНВ у приматов. Авторы использовали бенгальский розовый в дозе 40 мг/кг , лазерное облучение проводили через щелевую лампу с фильтрами для получения света в диапазоне длин волн от 510 до 750 нм , плотность энергии составляла $12,7 \text{ Дж/см}^2$. Исследования продемонстрировали окклюзию ХНВ с сохранением интактных ретинальных сосудов при облучении во временном интервале между 40 и 70 минутами после введения ФС.

С этой же целью Kliman с соавт. (1994) использовали фотосенсибилизатор CASPs из класса фталоцианинов. Окклюзия новообразованных хориоидальных сосудов наблюдалась при дозе препарата $0,5 \text{ мг/кг}$, с последующим лазерным облучением длиной волны 675 нм , в интервале через 5 и 30 минут после введения ФС при плотности мощности 283 мВт/см^2 и плотности энергии 34 Дж/см^2 .

Однако большинство вышеперечисленных фотосенсибилизаторов, относящихся к первому поколению, таких как гематопорфирин, CASPs и бенгальский розовый, оказались непригодными для применения в клинике. Существенные ограничения были связаны со свойствами данных препаратов: высокой общей токсичностью и длительной кожной токсичностью, а также медленной элиминацией из организма. Экспериментальные исследования, проведенные Miller J. с соавт. (1995), продемонстрировали возможность достижения селективной окклюзии экспериментальной ХНВ при ФДТ с препаратом «Вертепорфин». Проведенные исследования привели к клиническим испытаниям и последующему внедрению ФДТ с данным фотосенсибилизатором в клиническую практику (в 2000 году получено разрешение FDA на клиническое применение в лечении возрастной макулярной дистрофии и патологической миопии, осложненной развитием ХНВ). Также в эксперименте была показана эффективность ФДТ индуцированной ХНВ с тексафирином лютеция, с АТХ-S10 и пурлитином. В настоящее время данные препараты находятся на II, III фазах клинических испытаний.

Вместе с тем анализ накопленных к настоящему времени клинико-функциональных результатов ФДТ с препаратом «Visudyne» выявил ряд неблагоприятных эффектов. Одним из основных недостатков является непродолжительный характер окклюзии новообразованных сосудов, что требует проведения повторных сеансов ФДТ (в среднем $3,4$ сеанса в год). Установлено, что при этом значительно возрастает риск фототоксических повреждений интактных фоторецепторов и клеток пигментного эпителия [53; 67].

Ряд авторов объясняют это высокой липофильностью препарата, в результате чего он в значительных количествах накапливается в клетках пигментного эпителия сетчатки, и отдают большее предпочтение гидрофильным и амфифильным фотосенсибилизаторам, для которых характерна максимальная аккумуляция в стенках новообразованных сосудов при минимальной в клетках ПЭС [59].

Высокая селективность накопления ФС в неоваскулярной ткани, характерная для водорастворимых хлоринов, может существенно снизить степень фотодеструктивных изменений, связанных с проведением повторных сеансов ФДТ в лечении ХНВ, наблюдаемых в клинике при применении других фотосенсибилизаторов, в частности препарата «Visudyne». Подтверждением этому служат ранее опубликованные экспериментальные работы Nakashizuka T. с соавт. (2001), которые в экспериментах на приматах с использованием водорастворимого фотосенсибилизатора хлоринового ряда Нреб установили интактность нейросенсорной сетчатки и пигментного эпителия при одновременной облитерации хориокапилляров после проведения повторных сеансов ФДТ.

В этой связи несомненный интерес для ФДТ хориоидальной неоваскуляризации представляет изучение фотосенсибилизаторов хлоринового ряда («Фотолон», «Фотодитазин»), обладающих физико-химическими, фотофизическими и фармакокинетическими свойствами, сходными с аспартиловым производным хлорина E_6 .

Результаты собственных экспериментальных исследований

Исследования включали три этапа.

Первым этапом являлось изучение фотоповреждающего воздействия лазерного излучения на интактную сетчатку и сосудистую оболочку кроликов при проведении ФДТ с фотосенсибилизаторами хлоринового ряда — препаратами «Фотолон» и «Фотодитазин».

Методика ФДТ. Лазерное облучение с длиной волны 662 нм, соответствующей максимуму поглощения указанных ФС, осуществлялось транспупиллярно с плотностью энергии в диапазоне от 10 до 200 Дж/см², пятном диаметром 3 мм. Предварительно в ушную вену кролика за 10–15 минут до лазерного облучения вводился ФС в дозировках 2,4 мг/кг веса животного («Фотодитазин») или 3,0 мг/кг («Фотолон»).

В результате на основании данных флюоресцентной ангиографии глазного дна были установлены пороговые значения фотоповреждающего воздействия на интактную сетчатку и сосудистую оболочку кролика при проведении ФДТ с фотосенсибилизаторами хлоринового ряда, соответствующие плотности энергии лазерной излучения 20 Дж/см² и дозе ФС 3 мг/кг при использовании «Фотолона» и 25 Дж/см² ФС 2,4 мг/кг при использовании «Фотодитазина». Следует отметить, что полученные офтальмоскопические и флюоресцентно-ангиографические данные при использовании обоих препаратов носили однотипный характер.

На следующие сутки после проведения ФДТ в области воздействия отмечалось появление зон белесоватого отека сетчатки. В дальнейшем, на 2–3 сутки наблю-

далось усиление ретиального отека, достигавшего максимума к 5–7 дню.

Через 2 недели во всех случаях происходила полная резорбция отека сетчатки с формированием неравномерно пигментированных хориоретинальных очагов. При этом ФДТ с низкой плотностью энергии лазерного излучения (20–30 Дж/см²) при использовании «Фотолон» приводила к образованию плоских атрофических хориоретинальных очагов, а ФДТ с большей плотностью энергии (35–50 Дж/см²) — формированию дисциформных изменений (рис. 7.5.15).

В те же сроки при проведении ФАГ глазного дна у экспериментальных животных опытной группы выявлялись характерные ангиографические признаки фотодинамического повреждения хориоидальной сосудистой системы. При этом характер и степень выраженности данных изменений находились в непосредственной зависимости от дозы лазерного излучения. Так, при использовании низкой плотности лазерной энергии (от 10 до 15 Дж/см²) ангиографических изменений на глазном дне не наблюдалось. При увеличении дозы облучения (от 20 до 35 Дж/см²) на ангиограммах в области лазерного облучения выявлялись локальные афлюоресцентные зоны с незначительной перифокальной флюоресценцией, что указывало на нарушение хориоидальной перфузии.

Лазерное облучение с более высокими параметрами плотности энергии (от 35 до 50 Дж/см²) при проведении ФДТ проявлялось на ангиограммах более выраженны-

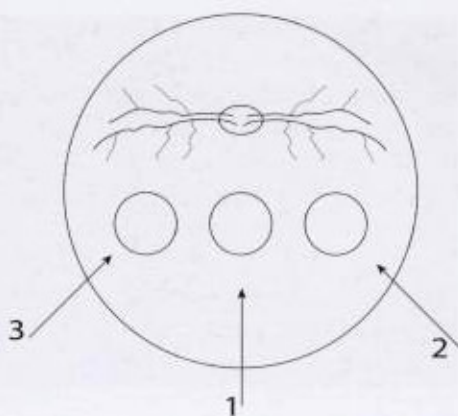


Рис. 7.5.14. Схема проведения транспупиллярной ФДТ на глазах кроликов

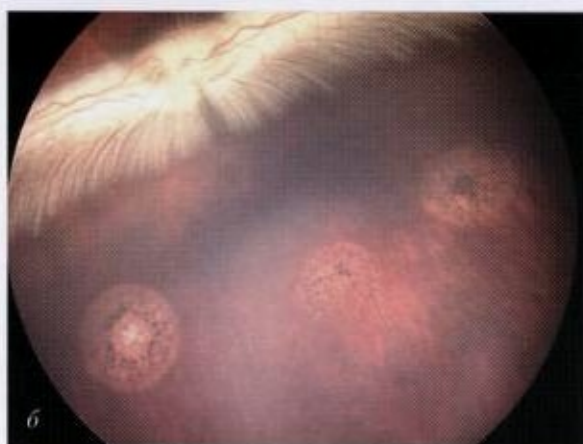


Рис. 7.5.15. Глазное дно кролика:
а — через 1 сутки после ФДТ;
б — через 1 неделю после ФДТ

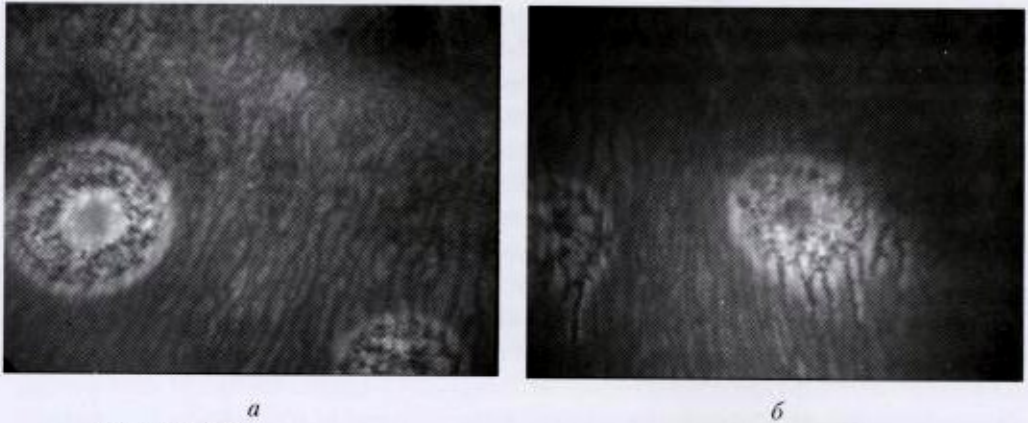


Рис. 7.5.16. Флюоресцентная ангиограмма глазного дна того же кролика через 1 неделю после ФДТ:

а — плотность энергии лазерного излучения: 50 Дж/см² (левый очаг), 20 Дж/см² (правый очаг);
б — плотность энергии лазерного излучения: 20 Дж/см² (левый очаг), 35 Дж/см² (правый очаг)

ми изменениями. Так, на ранних этапах в зоне очага определялись обширные афлюоресцентные зоны, а позднее отмечалась умеренно выраженная перифокальная гиперфлюоресценция с нарастанием по интенсивности в ходе исследования. Полученные данные свидетельствовали о наличии фотоиндуцированного тромбоза сосудов хориоидеи в области фотодинамического воздействия (рис. 7.5.16).

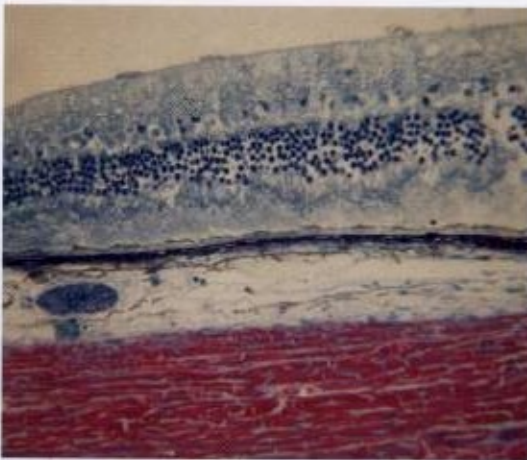


Рис. 7.5.17. Глаз кролика 2 недели после ФДТ интактной сетчатки (доза лазерного излучения 20 Дж/см²). Локальные деструктивные изменения наружных сегментов фоторецепторов, незначительная дезориентация, сохранение архитектоники пигментного эпителия, стаз и полнокровие в хориокапиллярисе. Полутоновый срез. Окраска толудиновым синим, ув. $\times 150$

Результаты гистоморфологических исследований

При световой микроскопии соответствующих участков через 2 недели после проведения ФДТ интактной сетчатки кролика с низкими параметрами лазерной энергии (доза 20 Дж/см²) отмечались локальные деструктивные изменения наружных сегментов фоторецепторов, пикнотические изменения их ядер, умеренно выраженная макрофагальная реакция в наружных слоях сетчатки при сохранной архитектонике пигментного эпителия, в хориокапиллярном слое — признаки застойного полнокровия на ограниченном участке в проекции лазерного воздействия (рис. 7.5.17).

При использовании средних параметров лазерного облучения (доза

35 Дж/см²) отмечались более выраженные деструктивные изменения в нейросенсорной сетчатке (значительная потеря и дезориентация наружных сегментов фоторецепторов), в пигментном эпителии — нарушение целостности клеточного монослоя (вакуолизация и десквамация клеток или их миграция в зону разрушенных фоторецепторов). Полнокровие хориокапилляров сменялось агрегацией и агглютинацией эритроцитов с последующим стазом крови и тромбозом. В более поздние сроки (4 недели) облитерация поврежденных хориокапилляров приводила к их выключению из хориоидального кровотока. Нарушались также барьерные функции РПЭ: зоны локальной гиперплазии клеток чередовались с участками дезэпителизации и расслоения подлежащей мембраны Бруха и миграции клеток во внутренние слои сетчатки (рис. 7.5.18).

При использовании высоких параметров лазерного облучения (доза 50 Дж/см²) все вышеописанные изменения становились более выраженными с тенденцией к распространению практически на всю толщину сосудистой оболочки, вплоть до слоя крупных сосудов (рис. 7.5.19).

В контрольных глазах, где проводилось только введение фотосенсибилизатора без лазерного облучения сетчатки или только лазерное облучение (с теми же параметрами) без введения фотосенсибилизатора, структурных изменений в сетчатке и хориоиде нами выявлено не было.

Таким образом, первый этап экспериментально-морфологического исследования позволил определить пороговые параметры и характер фотоповреждающего действия на интактные структуры глазного дна экспериментальных животных при проведении ФДТ с препаратами хлоринового ряда.

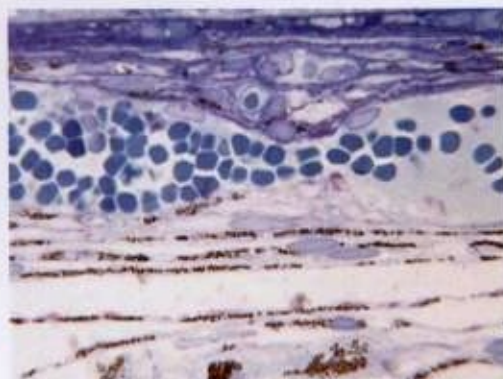
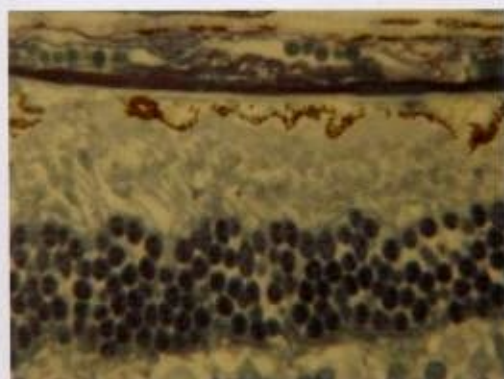


Рис. 7.5.18. Глаз кролика через 2 недели после ФДТ интактной сетчатки (доза лазерного излучения 35 Дж/см²). Значительная потеря и дезориентация наружных сегментов фоторецепторов, нарушение целостности клеточного монослоя клеток пигментного эпителия, агрегация эритроцитов, стаз крови и тромбоз в хориокапиллярном слое. Полутопкий срез. Окраска толуидиновым синим+фуксин, ув. × 700

Рис. 7.5.19. Глаз кролика через 2 недели после ФДТ интактной сетчатки (доза лазерного излучения 50 Дж/см²). Застойное полнокровие и агрегация форменных элементов, как в хориокапиллярах, так и в слое средних и крупных хориоидальных сосудов. Полутопкий срез. Окраска толуидиновым синим, ув. × 450

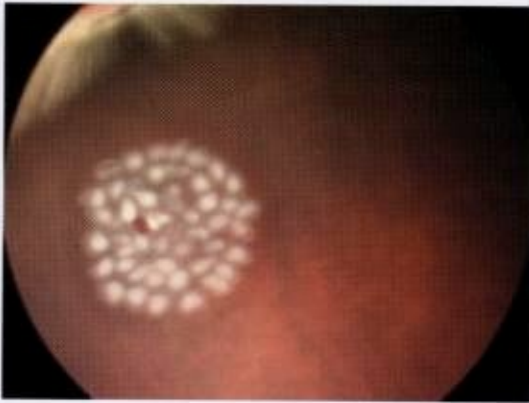


Рис. 7.5.20. Методика моделирования ХНВ у кролика (1 час после лазеркоагуляции сетчатки)

Для формирования хориоидальной неоваскуляризации у кроликов использовали высокоинтенсивное лазерное излучение аргонового лазера со следующими параметрами: мощность излучения — от 150 до 300 мВт, экспозиция — 0,1–0,2 с, диаметр пятна — от 50 до 100 мк, количество коагулятов — 40–60, расстояние между ними — 2–3 диаметра коагулята (рис. 7.5.20). Наличие хориоидальной неоваскуляризации подтверждалось ангиографически и гистоморфологически (рис. 7.5.21).

Гистологическое исследование глаз животных этой группы выявило с достаточной повторяемостью структурные изменения в хориоретинальном комплексе, характерные для аргоновой лазеркоагуляции с заданными параметрами, включая наличие новообразованных капилляров в пределах глиального рубца на фоне значительной по площади облитерации хориокапилляров (рис. 7.5.22).



Рис. 7.5.21. Флуоресцентная ангиограмма глазного дна с лазер-индуцированной ХНВ до проведения ФДТ

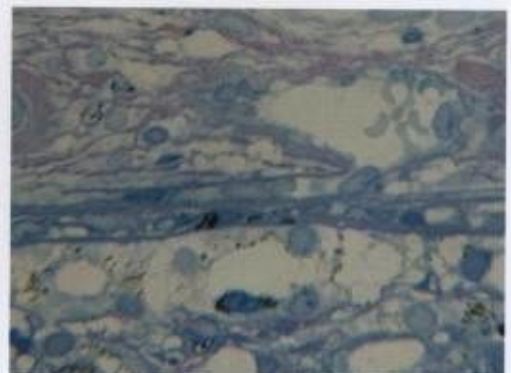


Рис. 7.5.22. Глаз кролика через 2 недели после ФДТ. Наличие значительной по площади облитерации хориокапилляров. Полутоновый срез. Окраска толуидиновым синим+фуксин, ув. $\times 700$

Третий этап экспериментальных исследований заключался в проведении ФДТ индуцированной хориоидальной неоваскуляризации с использованием препаратов хлоринового ряда («Фотодитазин», «Фотолон»).

Методика ФДТ. Сначала внутривенно болюсно вводился фотосенсибилизатор («Фотодитазин» в дозе 2,4 мг/кг веса или «Фотолон» в дозе 3,0 мг/кг), затем, начиная с 10-й минуты от начала введения, проводилось транспупиллярное лазерное облучение зон ХНВ, локализованной по данным флюоресцентной ангиографии. Параметры лазерного излучения: длина волны — 662 нм, плотность энергии в диапазоне — от 25 до 75 Дж/см², диаметр пятна на глазном дне — 3 мм.

Результаты. Через 2 недели после проведения ФДТ на флюоресцентных ангиограммах в центре очага, подвергшегося фотодинамическому воздействию, отмечалась афлюоресцентная зона с резким снижением экстравазальной флюоресценции перифокально, что свидетельствовало о частичной окклюзии новообразованных хориоидальных сосудов (рис. 7.5.23).

Морфологическая картина в те же сроки в основном отражала регенераторные процессы, происходящие в области очагов лазерной коагуляции, на фоне которых функционирующие новообразованные сосуды полностью отсутствовали, а спавшиеся подвергались редукции и были практически неразличимы (рис. 7.5.24).

Таким образом, проведенные экспериментальные исследования показали, что ФДТ с фотосенсибилизаторами хлоринового ряда («Фотодитазин» в дозе 2,4 мг/кг, «Фотолон» в дозе 3 мг/кг, при плотности энергии лазерного излучения 25 Дж/см²) приводят к облитерации и последующей редукции лазер-индуцированной хориоидальной неоваскулярной сети. Установлено, что ФДТ с вышеуказанными параметрами не приводит к дополнительному повреждению прилежащих интактных клеточных структур сетчатки и хориоидеи. Полученные результаты экспериментальных исследований позволили перейти к ограниченной клинической апробации ФДТ с данными препаратами в лечении ХНВ различного генеза.



Рис. 7.5.23. Флюоресцентная ангиограмма глазного дна с лазер-индуцированной ХНВ через 1 неделю после ФДТ

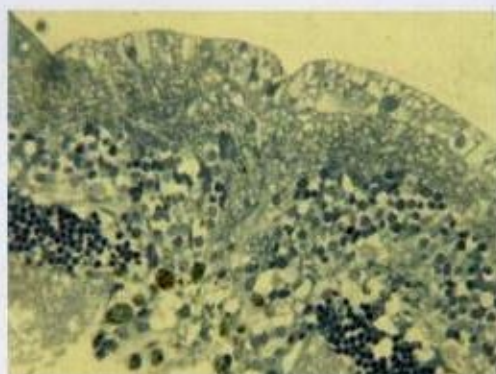


Рис. 7.5.24. Глаз кролика через 2 недели после ФДТ. Глиальный рубец сетчатки. Практически полная редукция новообразованных хориоидальных сосудов. Полутопкий срез. Окраска толуидиновым синим, ув. $\times 280$

Собственные клинические исследования

Клинический случай. Пациентка Т., 25 лет, обратилась в Калужский филиал ФГУ МНТК «Микрохирургия глаза» в декабре 2004 года. Клинический диагноз: Вителлиформная наследственная макулярная дистрофия Беста обоих глаз (IV ст. правого глаза, II ст. левого глаза), с формированием хориоидальной неоваскулярной мембраны правого глаза.

При поступлении острота зрения правого глаза составляла 0,12 н/к, левого глаза — 0,8. При компьютерной периметрии в поле зрения правого глаза определялась центральная положительная скотома с резким снижением фoveальной светочувствительности до 16 дБ; на парный глаз фoveальная светочувствительность составила 32 дБ.

Изменения центральной ЭОГ были более выражены на правом глазу: определялось снижение коэффициента Ардена до 133% на OD и до 158% на OS соответственно.

Офтальмоскопически в макулярной области правого глаза определялся проминирующий дисциформный хориоретинальный очаг (размером до 1 ДД) с экссудативно-геморрагической отслойкой пигментного и нейроэпителия. На парном глазу была выявлена характерная вителлиформная киста в макулярной области, что соответствовало II стадии заболевания (рис. 7.5.25).

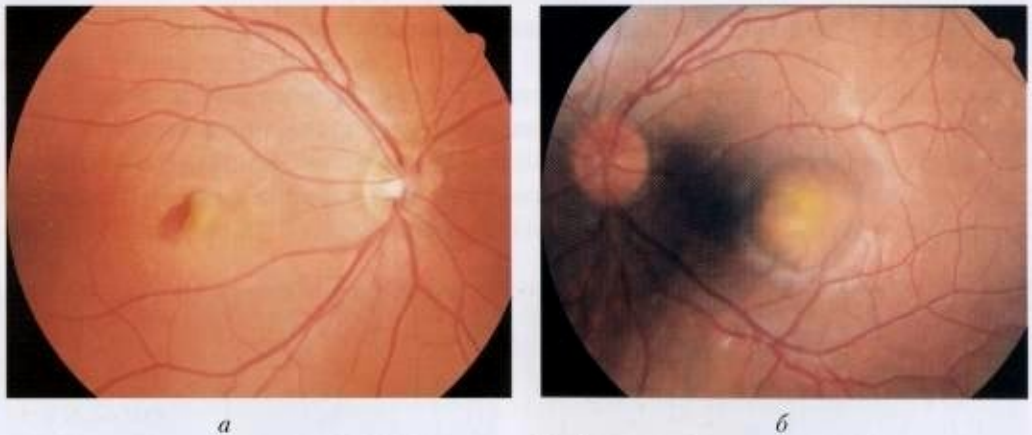


Рис. 7.5.25. Пациентка Т. с болезнью Беста:
а — глазное дно правого глаза до ФДТ; б — глазное дно левого глаза

На флюоресцентных ангиограммах на OD в ранних стадиях исследования наблюдалось отчетливое контрастирование новообразованной хориоидальной неоваскулярной сети с резким нарастанием интенсивности экстравазальной флюоресценции в поздние фазы (рис. 7.5.26).

Флюоресцентно-ангиографическая картина глазного дна правого глаза свидетельствовала о наличии «классической» ХНВ субфовеальной локализации.

Учитывая наличие активной стадии ХНВМ и ее центральную (субфовеальную) локализацию, а также отрицательную динамику на фоне проводимой медикаментозной терапии, пациентке было предложено проведение транспупилляр-

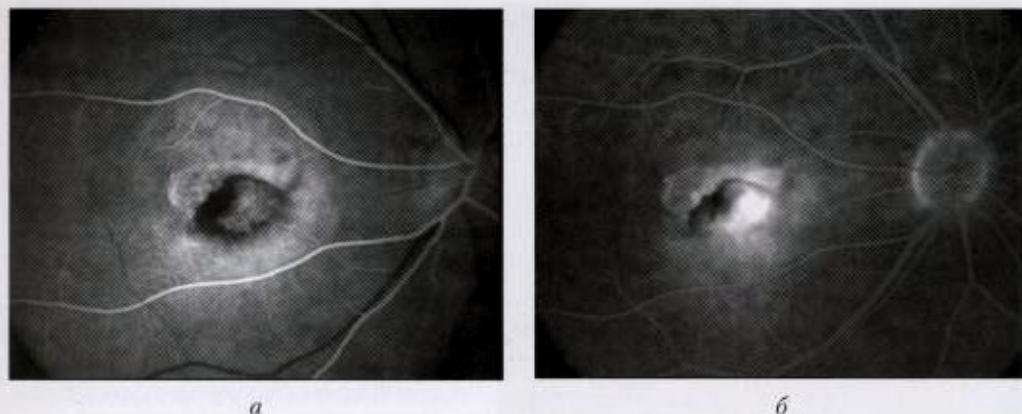


Рис. 7.5.26. Флюоресцентная ангиограмма глазного дна правого глаза до ФДТ: а — ранняя фаза; б — поздняя фаза

ной фотодинамической терапии. Получено информированное добровольное согласие пациентки на проведение ФДТ с препаратом «Фотолон».

Методика проведения ФДТ. «Фотолон» вводился внутривенно капельно на физиологическом растворе из расчета 1,0 мг/кг веса. Интервал от начала введения препарата до лазерного облучения составлял 15 минут.

Транспупиллярное лазерное облучение глазного дна осуществлялось с использованием контактной линзы «Ocular Mainster wide field laser lens» диаметром пятна на глазном дне 3 мм с плотностью энергии 25 Дж/см².

Результаты ФДТ оценивали, помимо общепринятых методов, с использованием цифровой фоторегистрации изображений глазного дна, флюоресцентной ангиографии и ОКТ сетчатки.

Результаты. На 2-е сутки после проведения транспупиллярной ФДТ по вышеописанной методике офтальмоскопически наблюдалось незначительное усиление отека сетчатки в центральной области с появлением характерного белесоватого оттенка, подтвержденное данными ОКТ (увеличение толщины сетчатки в фовеальной области на 45 мкм).

В дальнейшем в течение 2–4 недель после лечения наблюдалась постепенная резорбция макулярного отека сетчатки и перифокальных геморрагий. К 3 месяцам отек сетчатки полностью регрессировал.

Через 1 год после лечения офтальмоскопически на месте ХНВМ, подвергнутой ФДТ, определялся слегка проминирующий дисциформный хориоретинальный очаг с умеренно выраженным субретинальным фиброзом. Радиальной складчатости сетчатки в центральной области и кистозных изменений не наблюдалось (рис. 7.5.27).

Динамика офтальмоскопической картины объективно подтверждалась данными ОКТ. Так, через 3 месяца после ФДТ отмечалось значительное уменьшение толщины сетчатки в фовеальной области — до 245 мкм, через 1 год — до 225 мкм.

Параллельно изменениям на глазном дне отмечалась положительная динамика центральных зрительных функций и электрофизиологических показателей.

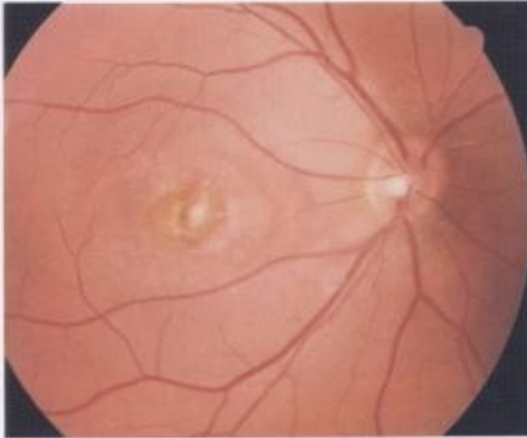


Рис. 7.5.27. Глазное дно правого глаза через 1 год после ФДТ

Так, к 3 месяцам после лечения острота зрения повысилась до 0,32 н/к и оставалась неизменной в течение всего срока наблюдения.

При исследовании поля зрения правого глаза отмечалось повышение фовеальной светочувствительности до 24 дБ через 3 месяца, с последующей стабилизацией к 1 году после лечения.

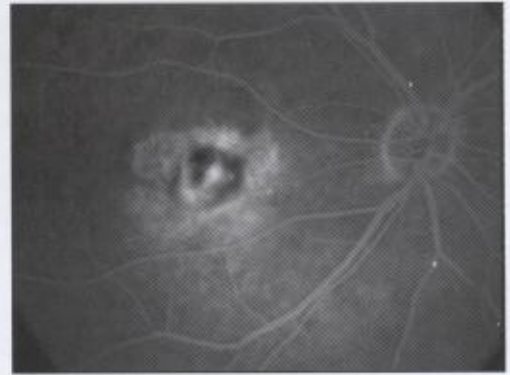
По данным центральной ЭРГ, на пролеченном глазу отмечалось повышение коэффициента Ардена (кА) до 147%; на парном глазу кА = 168%, показатели общей и центральной ЭРГ существенно не изменились.

При проведении контрольной ФАГ глазного дна через 3 месяца после ФДТ ангиограммах отмечалось значительное уменьшение интенсивности экстравазальной флюоресценции, исходная архитектоника неоваскулярной мембраны практически не определялась. Отсутствие яркой интенсивной флюоресценции на ранних этапах исследования и незначительная, без тенденции к нарастанию по интенсивности, флюоресценция позднее свидетельствовала о стабилизации патологического процесса с исходом в умеренно выраженный субретинальный фиброз или хориоретинальную атрофию (рис. 7.5.28).

Динамика зрительных функций (повышение остроты зрения с последующей стабилизацией в отдаленном периоде) подтвердила эффективность и функционально-сберегающий характер лечебного воздействия, принимая во внимание центральную локализацию патологического процесса (ХНВМ).



a



b

Рис. 7.5.28. Флюоресцентная ангиограмма глазного дна правого глаза через 3 месяца после ФДТ: *a* – ранняя фаза; *b* – поздняя фаза

Таким образом, был получен первый положительный клинический опыт применения ФДТ с препаратом «Фотолон» в лечении хориоидальной неоваскуляризации у пациентки с болезнью Беста, свидетельствующий о перспективности применения данного препарата в лечении ХНВМ различной этиологии.

7.6. Фотодинамическая терапия внутриглазных опухолей

7.6.1. Меланома радужки и цилиарного тела

Экспериментальные и клинические исследования. В лечении меланомы радужной оболочки и цилиарного тела метод ФДТ был впервые применен Tse D. с соавт. в 1984 году. Авторами описаны два случая успешного лечения меланом цилиарного тела и один случай меланомы радужки с использованием в качестве ФС гематопорфирина и лазерным облучением с длиной волны 630 нм при плотности мощности от 18 до 200 мВт/см².

Гистоморфологические исследования показали неполный некроз опухолей цилиарного тела в обоих случаях и полный регресс опухоли радужной оболочки.

Shields J. с соавт. (1987) было представлено сообщение о клиническом применении ФДТ с использованием гематопорфирина (в дозе 2,5 мг/кг) у пациентов с диффузной многоузловой меланомой радужки без положительного эффекта.

Вместе с тем при проведении ФДТ меланом радужки и цилиарного тела авторами был отмечен ряд осложнений, включая развитие вторичной неоваскулярной глаукомы с рубезом радужки и угла передней камеры. Впрочем данное осложнение может наблюдаться и при использовании других методов лечения меланом радужной оболочки [22]. Описанный единичный случай развития тяжелого увеита, по-видимому, был связан с высокими дозами лазерной энергии и фотосенсибилизатора и мог быть результатом обширного некроза новообразованных тканей [20].

По-видимому, данных осложнений можно было бы избежать с использованием методики многоэтапного лечения больших опухолей [63].

Таким образом, результаты ранних «пилотных» клинических исследований, с одной стороны, показали эффективность ФДТ, с другой — указали на необходимость оптимизации ее параметров (четкий контроль дозиметрии лазерного излучения и других факторов, ограничивающих фотодинамическое повреждение).

Соответственно, для отработки методик ФДТ исследователи использовали экспериментальные модели на животных. Простейшей моделью опухоли явилась зеленая меланома, для создания которой выращивали культуру клеток зеленой меланомы хомячков, с последующим ее введением в переднюю камеру глаза кролика [21; 48].

Исследования с моделью зеленой меланомы и гематопорфирином или дигематопорфирином не выявили различимых изменений в опухоли. Была отмечена воспалительная реакция в передней камере после проведения ФДТ, флюоресцент-

но-ангиографические данные свидетельствовали об окклюзии сосудов опухоли [28]. Гистологические исследования выявили лишь частичный некроз опухоли, аналогичный описанному в клинике [71].

О достижении тотального некроза опухоли сообщалось при использовании гематопорфирина в лечении малых опухолей высотой до 4 мм при дозе ФС 2,5 мг/кг и дозе лазерного облучения 102 Дж/см² и более (мощность — 70 мВт/см²) [21; 74]. При данной модели опухоли высокие дозы ФС (7,5–10,0 мг/кг) или большие дозы энергии свыше 180 Дж/см² вызывали выраженную токсическую реакцию со стороны глаза, включая отек роговицы и конъюнктивы, интраокулярные геморрагии и увеит [74].

Гистологические исследования глаз с экспериментальной меланомой передней камеры после ФДТ с применением гематопорфирина указывали на то, что окклюзия сосудов опухоли — это основной механизм, вызывающий некроз, хотя, безусловно, имеет место и прямое цитотоксическое действие на клетки опухоли [29].

В экспериментальных исследованиях на модели переднекамерной опухоли рядом авторов оценивалась возможность проведения ФДТ с ФС второго поколения: chloroaluminum sulfonated phthalocyanine (CASPs) и benzoporphyrin derivative monoacid (BPD-MA, «Вертепорфин») [63; 71].

Panagoroulos J. с соавт. (1989) проводили ФДТ с фотосенсибилизатором CASPs в дозе 5 мг/кг; при этом лазерное облучение (длиной волны 675 нм и плотностью мощности 63–216 мВт/см²) осуществляли через 24 часа после введения ФС. В результате на четырех глазах, облученных с дозой от 3 до 10 Дж/см², наблюдался регресс опухолей после первоначальной остановки роста. Облучение с дозой 20 Дж/см² и больше вызывало продолжительную остановку роста опухоли, что было подтверждено гистологически. При более высоких дозах облучения (57–60 Дж/см²) или очень высоких дозах фотосенсибилизатора CASPs (16–30 мг/кг) наблюдалась продолжительная остановка роста, но с развитием сопутствующих осложнений: отека роговицы, гифемы, воспалительной реакции переднего отрезка.

Schmidt-Erfurth U. с соавт. (1996) использовали аналогичную экспериментальную модель для проведения ФДТ с «Вертепорфином» (BPD-MA) в комплексе с липопротеинами низкой плотности. В результате после ФДТ (лазерное облучение с длиной волны 692 нм и плотностью энергии 100 Дж/см²) гистологически был подтвержден субтотальный некроз опухоли.

Таким образом, ФДТ с использованием фотосенсибилизаторов CASPs и BPDMA показала свою эффективность в лечении экспериментальных меланом, однако применение данных моделей имеет ряд ограничений. Сопутствующее повреждение прилежащих внутриглазных структур: роговицы и хрусталика, отмеченное при проведении ФДТ, может быть связано как с особенностями локализации данных опухолей, так и с фотодинамическими эффектами. Модели зеленой меланомы хомяков, несмотря на отсутствие в ней пигмента, могут быть более восприимчивы к фотодинамическому повреждению, в отличие от более новых моделей с пигментированными клетками меланомы.

7.6.2. Меланома хориоидеи

Экспериментальные исследования. Исследованию эффективности ФДТ с различными фотосенсибилизаторами на экспериментальных моделях увеальной меланомы посвящен целый ряд работ. Так, Phillips A. с соавт. (1987) для экспериментального моделирования меланомы использовали методику супрахориоидального введения взвеси опухолевых клеток (зеленой меланомы хомяков). Мониторинг роста опухоли проводили с использованием методов непрямой офтальмоскопии, фоторегистрации глазного дна, эхографии и ЦДК, далее проводили ФДТ с гематопорфирином.

Schmidt-Erfurth U. с соавт. (1994) в эксперименте выполняли ФДТ субхориоидальных зеленых меланом с использованием в качестве фотосенсибилизатора BPD-MA (в дозе 2 мг/кг) и лазерным облучением с длиной волны 692 нм. Полный некроз опухолей достигался после облучения в дозе 100 Дж/см² и был подтвержден гистологически. Осложнения включали воспалительную (клеточную) реакцию в стекловидном теле, экссудативную отслойку сетчатки, наблюдавшуюся в 50% случаев; указанные осложнения купировались в течение 48 часов.

С целью изучения эффективности ФДТ пигментных опухолей Hu L. с соавт. (1994) была разработана модель пигментной меланомы хориоидеи у кроликов. Кроликам-носителям опухоли вводили фотосенсибилизатор CASPc в дозе 5 мг/кг и через 24 часа проводили лазерное облучение опухоли с длиной волны 675 нм. Полная остановка роста опухоли была отмечена при дозе облучения 35–60 Дж/см² [32]. ФДТ с BPD также была эффективна в лечении экспериментальной пигментной меланомы хориоидеи [88]. У 18 кроликов, пролеченных ФДТ с BPD с дозой облучения 60 Дж/см², была получена полная регрессия опухолей. Гистологические исследования показали повреждение сосудистой системы опухоли по всей толщине (до 4,6 мм) [44].

Приведенные результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о перспективности применения модифицированных методик ФДТ с ФС более нового поколения для лечения меланом хориоидеи в клинике.

Клинические исследования. Результаты клинического применения метода ФДТ в лечении хориоидальных меланом представлены в нескольких работах. Так, Tse D. с соавт. (1986) приводят неоднозначные данные о лечении меланом хориоидеи у 3 пациентов методом ФДТ с использованием гематопорфирина (в дозе 3–5 мг/кг). В результате, у 2 пациентов после ФДТ с плотностью энергии лазерного излучения 850 Дж/см² гистологически не было выявлено признаков некроза опухоли. У 1 пациента, получившего суммарную дозу 2160 Дж/см², был достигнут ограниченный некроз опухоли на глубину 2–3 мм.

Наибольший клинический материал (24 пациента с хориоидальными меланомами) представлен в работах Bruce R. с соавт. (1982–1985). Методика ФДТ, используемая авторами, включала внутривенное введение гематопорфирина в дозе 2,5 мг/кг, затем через 72 часа проводилось транспупиллярное и транссклеральное облучение с длиной волны 630 нм (плотность энергии от 200 до 6800 Дж/см²). При

этом был отмечен целый ряд серьезных осложнений: резкое снижение зрения вплоть до потери светоощущения, хемоз, ирит, а также длительная кожная фототоксичность. Незначительное улучшение остроты зрения в отдаленном периоде было отмечено у пациентов с локализацией опухоли на расстоянии более 4 мм от макулы. Более редкими осложнениями были экссудативная отслойка сетчатки, клеточная реакция в стекловидном теле, отслойка сосудистой оболочки. Наилучшие результаты были получены у пациентов с хориоидальными меланомами малых и средних размеров [18].

Murphee A. с соавт. (1970) было пролечено 7 пациентов с хориоидальной меланомой по аналогичной методике с использованием гематопорфирина в дозе 2,5 мг/кг. Полный регресс был получен только у одного пациента с беспигментной меланомой, причем после выполнения двух сеансов ФДТ. Позднее Favilla I. с соавт. (1991) были представлены результаты лечения 19 пациентов с меланомами хориоидеи больших размеров (высота более 7 мм) методом ФДТ с гематопорфирином с увеличением дозы ФС до 5–7,5 мг/кг. Лазерное облучение осуществляли транспупиллярно с длиной волны 620–630 нм, у 3 пациентов дополнительно проводили транссклеральную ФДТ. Наилучший клинический эффект был получен у 6 пациентов со слабо- и умеренно пигментированными опухолями. Отсутствие регрессии наблюдалось у 8 пациентов, у пяти из которых меланомы были гиперпигментированы.

В целом, данные клинические исследования показали, что малые, в особенности беспигментные или слабопигментированные, меланомы лучше подвергаются воздействию ФДТ, в отличие от больших гиперпигментированных меланом. Усиленное поглощение света хромофорами, такими как меланин или гемоглобин, может объяснить недостаточный эффект ФДТ [75]. К другим факторам можно отнести: неоптимальный выбор ФС, низкие или неоднородные концентрации кислорода внутри опухоли, неоднородное распределение или инактивацию ФС.

По мнению Lingua R., Parel J. (1992), результаты приведенных исследований не позволили считать метод ФДТ с использованием гематопорфирина сопоставимым по эффективности с традиционными методами протоно- и брахитерапии в лечении хориоидальных меланом.

Появление новых фотосенсибилизаторов с более приемлемыми характеристиками, а также разработка новых методик ФДТ на основе дробного введения фотосенсибилизаторов с оптимизацией параметров лазерного облучения могут значительно расширить возможности эффективного применения ФДТ в лечении хориоидальных меланом.

Результаты собственных клинических исследований

Клинический случай 1. Пациентка С., 60 лет, поступила в Калужский филиал ФГУ МНТК «Микрохирургия глаза» в июле 2005 года с подозрением на внутриглазное новообразование в левом глазу. В результате комплексного обследования был установлен диагноз: меланома хориоидеи (МХ) левого глаза (T_1, N_0, M_0) [82].

Острота зрения при поступлении составляла 1,0. Офтальмоскопически на глазном дне перипапиллярно в нижненосовую сторону от диска зрительного нерва (ДЗН) определялся неправильной формы, с нечеткими границами проминирующий в стекловидное тело очаг серо-желтого цвета. На поверхности образования определялись множественные ретинальные друзы и очаговая диспигментация (рис. 7.6.1).

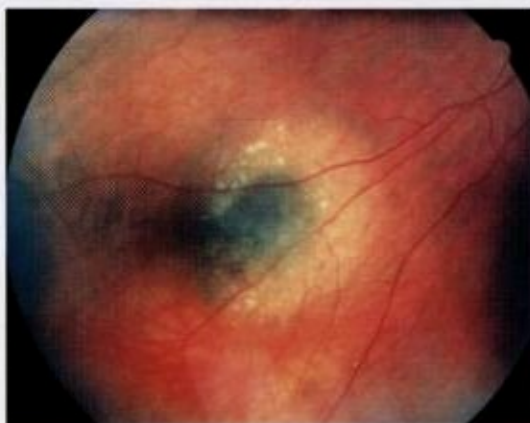


Рис. 7.6.1. Глазное дно левого глаза пациентки С. с меланомой хориоидеи до ФДТ

На флюоресцентной ангиограмме глазного дна в области образования наблюдалась характерная неоднородная («пятнистая») флюоресценция, в поздних фазах исследования сохранялась длительная точечная гиперфлюоресценция ретинальных друз (рис. 7.6.2).

Размеры новообразования по данным серошкального В-сканирования, составили: диаметр основания — 5×7 мм; толщина на вершине опухоли — 3 мм. Пациентке было предложено проведение транспупиллярной фотодинамической терапии меланомы хориоидеи левого глаза, получено информированное добровольное согласие.



а



б

Рис. 7.6.2. Флюоресцентная ангиограмма глазного дна левого глаза до ФДТ: *а* — ранняя фаза; *б* — поздняя фаза

Методика ФДТ. Фотосенсибилизатор «Фотолон» вводился внутривенно капельно в дозе 1 мг/кг веса. Рассчитанную дозу ФС вводили дробно: за 2 часа (70% дозы ФС) и за 15 минут (30% дозы) до лазерного облучения. Продолжительность первой инфузии составляла 20 минут, продолжительность второй — 10 минут. Затем, через 5 минут после окончания введения второй дозы фотосенсибилизатора, проводили транспупиллярную ФДТ. Лазерное облучение (длина волны — 662 ± 2 нм) МХ осуществляли последовательно, полями (диаметром 3 мм), с перекрытием соседних полей на 10–15% площади. При этом сначала проводили облучение периферии опухоли с захватом здоровых тканей не менее 1–1,5 мм от ангиографически определяемой границы опухоли (с расчетной плотностью энергии 50 Дж/см² на одно поле). Затем проводилось облучение центра опухоли с плотностью энергии 100 Дж/см². Количество полей — 8. Схема транспупиллярного лазерного облучения МХ представлена на рис. 7.6.3.

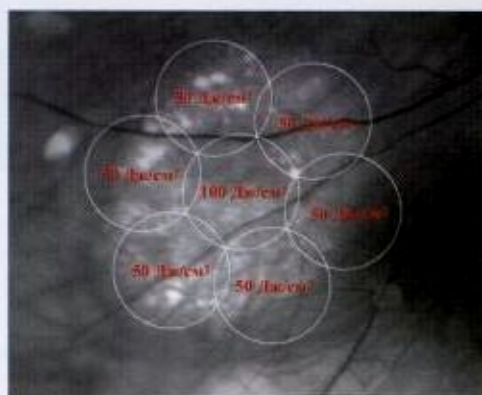


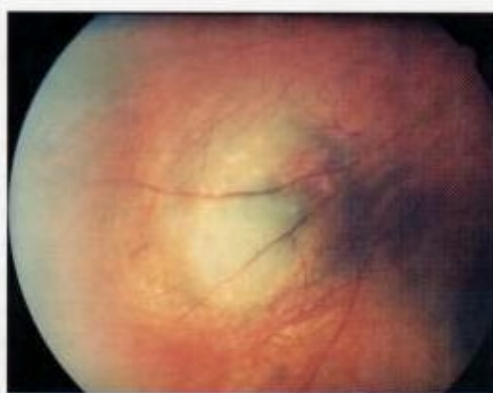
Рис. 7.6.3. Схема транспупиллярной ФДТ меланомы хориоидеи

Результаты. Непосредственно после сеанса ФДТ в области лазерного воздействия отмечалось незначительное увеличение субретинального отека с выраженным «побелением» (ишемизацией) сетчатки и хориоидеи соответственно локализации МХ (рис. 7.6.4, а). Указанные изменения достигали максимума на 2–3-й день после лечения.

В течение последующих 2 недель наблюдалась постепенная резорбция отека от периферии к центру новообразования с формированием перифокальной зоны хориоретинальной атрофии с диффузной диспигментацией (рис. 7.6.4, б). Через 3 месяца отек полностью регрессировал (рис. 7.6.4, в). На флюоресцентных ангиограммах в зоне МХ определялась практически гомогенная афлюоресцентная зона, превышающая по площади исходные размеры новообразования (рис. 7.6.5). В сроки наблюдения от 3 до 6 месяцев наблюдалась постепенная регрессия опухоли. Толщина новообразования через 3 месяца составляла 1,5 мм, через 6 месяцев — 0,9 мм. Офтальмоскопически на месте новообразования определялся плоский хориоретинальный рубец с неоднородной пигментацией. Через 6 месяцев острота зрения на пролеченный глаз составила 1,0, что соответствовало исходным данным.



a



б



в

Рис 7.6.4. Глазное дно левого глаза
пациентки С.:
a — 2 суток после ФДТ;
б — 2 недели после ФДТ;
в — 3 месяца после ФДТ

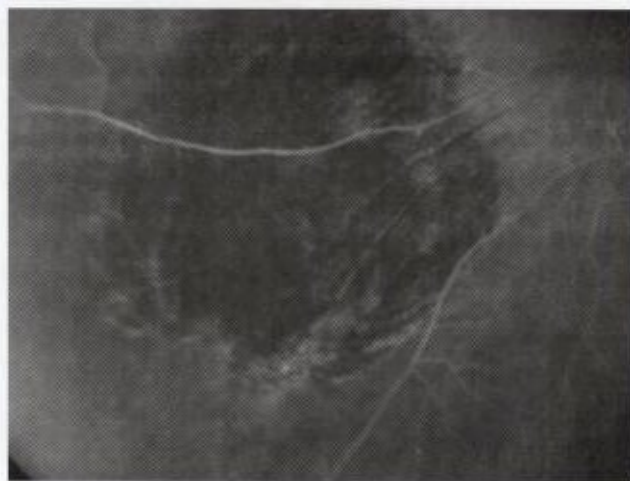


Рис. 7.6.5. Флюоресцентная ангиограмма глазного дна левого глаза
через 3 месяца после ФДТ

Таким образом, в данном клиническом случае в результате ФДТ с фотосенсибилизатором «Фотолон» был достигнут полный регресс меланомы хориоидеи с сохранением зрительных функций.

Клинический случай 2. Пациент И., 59 лет, диагноз: меланома хориоидеи (МХ) правого глаза ($T_3 N_0 M_0$).

При поступлении острота зрения на OD составляла 0,01.

Офтальмоскопически на глазном дне в центральной области определялся обширный проминирующий в стекловидное тело очаг серо-желтого цвета с резко выраженной неравномерной пигментацией (рис. 7.6.6). Размеры опухоли, по данным ультразвукового исследования в режиме серошкальной визуализации (В-режим) составили: диаметр основания — 12,8 × 10,8 мм, высота — 7,2 мм (рис. 7.6.7).

По данным ультразвуковой доплерографии в режимах энергетического и цветового доплеровского картирования (ЭДК и ЦДК), в проекции новообразования определялась выраженная степень васкуляризации с преимущественно артериальным типом кровотока (4–5 функционирующих сосудов), что свидетельствовало о гипervasкулярном типе строения опухоли (рис. 7.6.8).

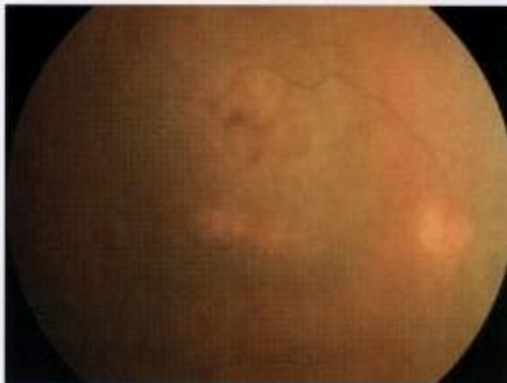


Рис. 7.6.6. Глазное дно правого глаза пациента И. с меланомой хориоидеи до ФДТ

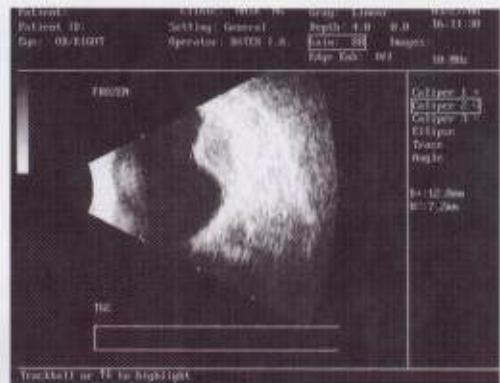


Рис. 7.6.7. Размеры меланомы хориоидеи в серошкальном режиме до ФДТ



Рис. 7.6.8. Энергетическое картирование (ЭДК) сосудов меланомы хориоидеи до ФДТ

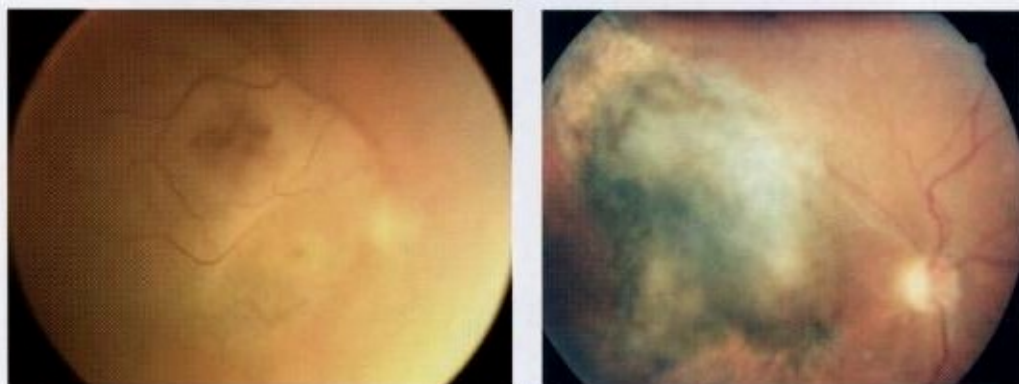
В связи с категоричным отказом пациента от проведения энуклеации по поводу меланомы хориоидеи большого размера на правом глазу ему было предложено проведение органосохранного лечения (фотодинамической терапии).

Методика ФДТ. Методика включала в себя три сеанса ФДТ с интервалом в три недели между ними. Отличительными особенностями данной методики являлись дробное введение фотосенсибилизатора в ходе каждого сеанса, а также проведение системной ФДТ одномоментно с введением ФС.

«Фотодитазин» вводился внутривенно капельно в общей дозе 0,8 мг/кг веса. Рассчитанную дозу препарата вводили дробно: за 2 часа (70 % дозы ФС) и за 15 минут (30 % дозы) до проведения ФДТ. Одновременно с введением первой дозы препарата в кубитальную вену другой руки осуществляли внутривенное лазерное облучение крови с длиной волны 662 нм в дозе облучения 300 Дж/см³.

Сразу после окончания введения второй дозы фотосенсибилизатора проводили транспупиллярную ФДТ. Лазерное облучение (длина волны 662±2 нм) МХ осуществляли последовательно, полями диаметром 3 мм, концентрично от периферии к центру, с перекрытием соседних полей на 10–15 % площади. При этом сначала проводили облучение периферии опухоли с захватом здоровых тканей не менее 1,5 мм от ангиографической границы опухоли (с расчетной плотностью энергии 50 Дж/см² на одно поле). Затем проводилось облучение поверхности опухоли с плотностью энергии 100 Дж/см². Общее количество полей облучения — 16.

Результаты. Непосредственно после проведения первого сеанса ФДТ отмечалось незначительное увеличение субретинального отека с выраженным «побелением» (ишемизацией) сетчатки над зоной локализации МХ (рис. 7.6.9, а). Указанные изменения достигали максимума на 2–3-й день после лечения, в дальнейшем наблюдалась постепенная резорбция отека с уменьшением величины выстояния МХ и формированием перифокальной зоны хориоретинальной атрофии с диффузной диспигментацией через 2 недели (рис. 7.6.9, б). Через 3 недели после первого сеанса ФДТ по данным В-сканирования отмечалось резкое уменьшение высоты проминенции, опухоли до 4,4 мм. По данным



а

б

Рис. 7.6.9. Глазное дно правого глаза пациента И. с меланомой хориоидеи: а — после первого этапа ФДТ; б — после второго этапа ФДТ

ЭДК в центре новообразования определялась аваскулярная зона с сохранением функционирующих сосудов в краевой части МХ (рис. 7.6.10).

В дальнейшем, в сроки наблюдения до 6 месяцев, наблюдалась постепенная регрессия опухоли. Так, после второго сеанса ФДТ (через 1,5 месяца) высота проминенции опухоли уменьшилась до 3,2 мм, после третьего сеанса (через 3 месяца) — 2,2 мм (рис. 7.6.11, 7.6.12).

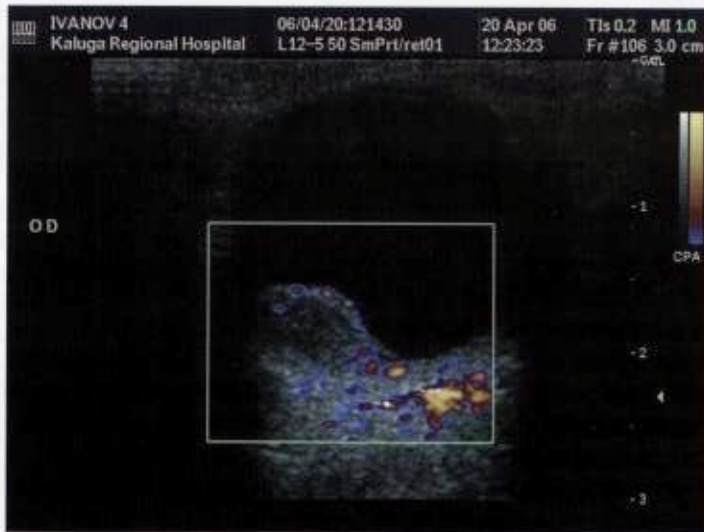


Рис. 7.6.10. ЭДК сосудов меланомы хориоидеи после первого этапа ФДТ



Рис. 7.6.11. Размеры меланомы хориоидеи в шерошкательном режиме после третьего этапа ФДТ

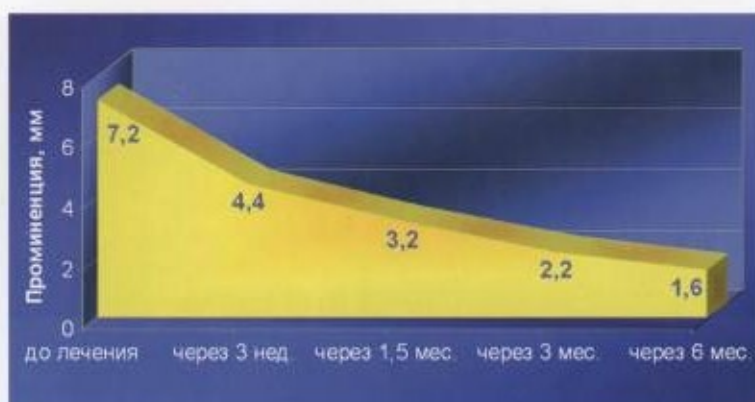


Рис. 7.6.12. Изменение размеров меланомы в различные сроки после ФДТ

В те же сроки (3 месяца) по данным ЦДК остаточное новообразование имело гиповаскулярный тип строения (рис. 7.6.13).



Рис. 7.6.13. ЦДК меланомы хориоидеи после третьего этапа ФДТ

В отдаленном периоде наблюдения (6 месяцев) острота зрения сохранилась на прежнем уровне — 0,01. Офтальмоскопически на месте новообразования определялся практически плоский, с неоднородной пигментацией хориоретинальный очаг с остаточной проминенцией до 1,6 мм (рис. 7.6.14). В режиме ЦДК (ЭДК) в проекции очага отсутствовал внутриопухолевый кровоток, что соответствует аваскулярному типу строения остаточной опухоли (рис. 7.6.15).



Рис. 7.6.14. Размеры меланомы хориоидеи в серошпальном режиме через 6 месяцев после ФДТ



Рис. 7.6.15. ЭДК меланомы хориоидеи через 6 месяцев после ФДТ

В указанные сроки признаков продолженного роста либо рецидива новообразования выявлено не было.

Полученный нами клинический опыт показал, что метод ФДТ может эффективно применяться и при внутриглазных новообразованиях (МХ) большого размера.

В данном случае для получения необходимого лечебного эффекта был использован принцип многоэтапного проведения ФДТ, сочетающей транспупиллярную и системную ФДТ с дробным введением фотосенсибилизатора в ходе проведения каждого сеанса. Это позволило добиться сначала стабилизации, а затем практически полного регресса внутриглазного новообразования, при отсутствии рецидивов и метастазирования в сроки наблюдения до двух лет.

Обоснованием избранного комплексного подхода в данном клиническом случае (МХ большого размера) послужило следующее.

Дробное введение фотосенсибилизатора обеспечивает максимальное накопление препарата как в паренхиме, так и в сосудистой системе опухоли, тем самым повышая эффективность ФДТ. Сочетание в ходе одного сеанса транспупиллярной и системной ФДТ способствует снижению риска метастазирования внутриглазного новообразования и повышению радикальности лечения. И, наконец, поэтапное проведение повторных сеансов позволило добиться практически полного регресса хориоидальной меланомы большого размера (уменьшение проминенции опухоли с 7,2 до 1,6 мм).

Важным диагностическим критерием в комплексной оценке эффективности лечения МХ после фотодинамической терапии явился метод ультразвуковой доплерографии (в режиме ЦДК). Отсутствие внутриопухолевого кровотока (наличие остаточного аваскулярного очага в зоне локализации облученной опухоли) объективно свидетельствует о положительной динамике патологического процесса после проведения ФДТ.

Таким образом, получен первый клинический опыт эффективного применения многоэтапной ФДТ с фотосенсибилизатором «Фотодитазин» как самостоятельного метода лечения у пациента с меланомой хориоидеи.

Многоэтапная ФДТ может значительно повысить эффективность и расширить возможности органосохранного и функционально-сберегающего лечения хориоидальных меланом среднего и большого размера.

Необходимо проведение дальнейших исследований для объективной оценки эффективности ФДТ хориоидальных меланом как самостоятельного метода лечения на большем клиническом материале и в отдаленные сроки наблюдения.

7.6.3. Ретинобластома

Экспериментальные исследования. Потенциальные возможности применения фотодинамической терапии при ретинобластоме исследовались на моделях экспериментальных животных; морфологически установлено наличие некроза опухоли после проведения ФДТ. Однако во всех случаях авторами были отмечены такие осложнения, как отслойка сетчатки и субхориоидальные гемorragии, что, по-видимому, было связано с применением высоких доз фотосенсибилизаторов и лазерного излучения [82; 84; 85; 86].

Клинические исследования. Имеются отдельные клинические сообщения о применении метода ФДТ как самостоятельно, так и в качестве адъювантной терапии для лечения ретинобластомы. Так, Murphee A. с соавт. (1987) приводят данные об эффективности ФДТ с производным гематопорфирина у 6 пациентов с рецидивирующей ретинобластомой. Однако авторы отмечают, что несмотря на первоначальный положительный клинический эффект, в отдаленном периоде во всех случаях наблюдался рецидив опухолей.

Более эффективным оказалось применение ФДТ в комбинации с другими методами лечения ретинобластомы. Ohnishi Y. с соавт. в 1986 году сообщили о положительном опыте применения ФДТ с гематопорфирином (в дозе 2,5 и 5 мг/кг) у пяти детей с ретинобластомой, которым предварительно проводилась лучевая терапия. Осложнения включали субхориоидальные кровоизлияния и тракционную отслойку сетчатки. Используя подобный подход, Murphee A. (1989) были успешно пролечены два пациента с рецидивирующей ретинобластомой с применением гематопорфирина и последующей фотокоагуляцией аргоновым лазером.

Ряд авторов отмечают, что, несмотря на определенную клиническую эффективность ФДТ ретинобластомы, вероятно, не следует применять ФДТ как метод монотерапии, так как отсутствие собственной сосудистой системы опухоли препятствует накоплению необходимой концентрации ФС, достаточной для реализации фотодинамического эффекта.

Таким образом, следует признать, что применение ФДТ для лечения ретинобластомы в клинике остается вопросом, требующим дальнейших исследований.

7.7. Перспективные направления использования фотодинамической терапии в офтальмологии

Потенциальные преимущества применения фотодинамической терапии в лечении офтальмопатологии связаны с высокой избирательностью и минимальной инвазивностью воздействия, в результате чего ФДТ может потенциально рассматриваться как эффективный и наиболее функционально-сберегающий метод лечения.

Вышеперечисленное определяет очевидные преимущества применения метода ФДТ в офтальмологии, в сравнении с традиционными методами лечения, такими как, например, неселективная высокоинтенсивная лазеркоагуляция.

В течение последних лет в офтальмологии проведены экспериментальные, предклинические и клинические исследования с различными фотосенсибилизаторами, и результаты оценены на десятках тысяч пациентов.

На сегодняшний день метод фотодинамической терапии успешно используется в лечении различной неоваскулярной офтальмопатологии. Сфера эффективного применения ФДТ в офтальмологии постоянно расширяется. Имеются отдельные публикации об эффективности метода ФДТ при хориоидальных меланомах, гемангиомах хориоидеи, ангиомах сетчатки и центральной серозной

хориоретинопатии, а также в качестве адъювантной терапии при вторичной неоваскулярной глаукоме и пролиферативной ретинопатии.

Тем не менее наиболее распространенной и социально значимой патологией, в лечении которой ФДТ до сих пор рассматривается методом выбора, является хориоидальная неоваскуляризация, развивающаяся на фоне возрастной макулярной дистрофии или осложненной миопии.

Основной задачей ФДТ неоваскулярной офтальмопатологии, в особенности ХНВ, является достижение необходимого лечебного эффекта (облитерации неоваскулярной сети) при минимальном повреждении окружающих интактных тканевых и клеточных структур. Необходимость столь высокой избирательности, или «сверхселективности», обусловлена анатомической близостью области поражения к имеющим важное функциональное значение клеточным элементам (фоторецепторы, клетки пигментного эпителия сетчатки) центральной области сетчатки. В таких условиях отсутствие четкой дозированной воздействия сопряжено с высоким риском снижения зрительных функций.

Степень избирательности данного метода зависит от множества факторов: фотофизических и фармакокинетических характеристик применяемого фотосенсибилизатора, дозы препарата, параметров лазерного облучения, а также временных интервалов от введения ФС до облучения. Так, в зависимости от особенностей фармакокинетики конкретного фотосенсибилизатора оптимальный временной интервал может значительно варьироваться (от 15 минут до 3 суток).

Однако результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований, проведенных в течение последних лет, свидетельствуют об отсутствии абсолютной селективности ФДТ.

Как известно, основной мишенью ФДТ является эндотелий новообразованных сосудов. Вместе с тем в экспериментальных исследованиях, проведенных как на моделях ХНВ, так и на интактной сетчатке животных, установлено, что при проведении ФДТ неизбежно происходит фотоиндуцированное повреждение интактных хориокапилляров, клеток пигментного эпителия и наружных сегментов фоторецепторов сетчатки, прилегающих к зоне поражения.

Таким образом, как показали экспериментальные исследования, понятие селективности ФДТ является достаточно условным. Во всех случаях в той или иной степени гистологически выявляется фотоповреждающее воздействие на клетки нейросенсорной сетчатки, включая дезориентацию и нарушение структурности наружных сегментов фоторецепторов; неизбежным также является повреждением клеток пигментного эпителия сетчатки, ведущее к последующей их атрофии и/или гиперплазии. Наряду с явлениями стаза и тромбоза в новообразованных сосудах, фотодинамическому повреждению подвергаются также интактные хориокапилляры в зоне лазерного облучения, а нередко и слой средних хориоидальных сосудов.

По современным представлениям о селективности ФДТ, данное понятие применительно к лечению хориоидальной неоваскуляризации включает в себя отсутствие фотодинамического повреждения ретинальной сосудистой системы, а также слоя средних и крупных хориоидальных сосудов. Справедливости ради

следует отметить, что нарушение кровообращения в хориокапиллярном слое в большинстве случаев имеет преходящий, функциональный характер, временный стаз может сменяться полным восстановлением кровотока. Установлено, что риск повреждения крупных хориоидальных сосудов существенно возрастает с увеличением дозы фотосенсибилизатора и плотности энергии лазерного излучения.

Этим и объясняются те противоречивые данные, появившиеся в офтальмологической литературе в последние годы, которые указывают на возможность активного индуцирования неоваскуляризации при неадекватно подобранной дозе и энергетических параметрах ФДТ. Так, по данным Holzer M. (2003), изучавшего в эксперименте на модели неоваскуляризации роговицы эффективность ФДТ с препаратом «Visudyn», было отмечено, что стандартная доза облучения (50 Дж/см²), применяемая в клинике при лечении ХНВ, в эксперименте, после непосредственного кратковременного положительного эффекта, приводила к выраженному продолжительному росту новообразованных сосудов в сроки от 3 до 5 дней после ФДТ.

Стойкий эффект (полная регрессия и облитерация новообразованных сосудов роговицы) в отдаленном периоде наблюдения был достигнут лишь при трех кратном увеличении плотности энергии лазерного излучения до 150 Дж/см².

Аналогичный эффект отмечен рядом авторов в клинике при лечении хориоидальной неоваскуляризации. Установлено, что ФДТ хориоидальной неоваскуляризации в значительном количестве случаев сопровождается рецидивом активности ХНВ, что требует проведения повторных сеансов (в среднем 3–4 раза в год) [78].

Одной из возможных причин этого является неоптимальный выбор времени начала облучения после введения фотосенсибилизатора. Несвоевременное проведение лазерного облучения вызывает реактивное воспаление и, как следствие, может индуцировать интенсивный рост неоваскуляризации.

Не исключено, что причиной несколько разочаровывающих результатов ФДТ с препаратом «Visudyne» является также «чрезмерная стандартизация» процедуры ФДТ, не позволяющая варьировать параметры излучения в зависимости от особенностей патологии у конкретного пациента.

В последние годы отмечена тенденция уменьшения плотности энергии лазерного излучения (в 2 раза) при проведении ФДТ хориоидальной неоваскуляризации.

Также отмечены случаи развития острой хориоидальной ишемии после стандартной ФДТ с препаратом «Visudyn», что, по-видимому, является проявлением гиперэффекта ФДТ [67].

Вышеперечисленные данные указывают на необходимость оптимизации ФДТ (индивидуальный подбор режимов ФДТ) с учетом локализации, характера, распространенности и степени активности неоваскулярного процесса, основываясь на данных клинических и функциональных методов исследования (офтальмомикроскопии, флюоресцентной ангиографии и оптической когерентной томографии сетчатки).

Для модуляции противосудистого эффекта ФДТ важное значение имеет изучение динамики накопления фотосенсибилизатора в новообразованных сосудах и, на основании этого, определение оптимальных временных интервалов от

начала введения препарата до лазерного облучения в ходе сеанса ФДТ для получения необходимого лечебного эффекта.

По мнению ряда авторов, определенную роль в улучшении результатов ФДТ может сыграть предварительное проведение ФД с фотосенсибилизатором. Следует отметить отсутствие единой точки зрения среди исследователей по данному вопросу.

На первый взгляд, обязательное проведение ФД с ФС, предлагаемое рядом авторов, могло бы решить многие проблемы ФДТ в лечении неоваскулярной офтальмопатологии.

Действительно, с одной стороны, ФД позволяет четко определить по характеру контрастирования новообразованных сосудов локализацию препарата в патологическом очаге и, что наиболее важно, момент экстравазального выхода препарата в периваскулярное пространство. Вышесказанное справедливо по отношению к неоваскуляризации роговицы, а также эпibuльбарным и внутриглазным новообразованиям. Напротив, в случае ХНВ прямые параллели между флюоресцентно-ангиографической картиной и действительной локализацией фотосенсибилизатора отсутствуют.

Так, по мнению Mori K., Yonea Sh. (2001), ангиографическая локализация фотосенсибилизатора (максимум флюоресценции) не соответствует целям и задачам ФДТ хориоидальной неоваскуляризации. Авторы считают, что для успешной и безопасной ФДТ необходимо проведение лазерного облучения на максимуме накопления ФС в эндотелии новообразованных сосудов, а не в экстравазальном пространстве, что увеличивает риск фототоксического повреждения окружающих функционально значимых клеток пигментного эпителия и фоторецепторов.

Тем не менее, по нашему мнению, флюоресцентная диагностика должна стать обязательным этапом перед проведением ФДТ с учетом индивидуальных особенностей глазной гемодинамики и степени микроциркуляторных нарушений в зоне патологического процесса у конкретного пациента.

Возможными путями снижения негативных эффектов ФДТ может являться использование новых фотосенсибилизаторов (водорастворимых), обладающих более оптимальными характеристиками для использования в лечении неоваскулярной офтальмопатологии, например водорастворимых препаратов хлоринового ряда («Фотолон», «Фотодитазин», «Радахлорин»). Данные препараты характеризуются высокой фотодинамической активностью в малых дозах, высоким контрастом накопления в неоваскулярной ткани, а также быстрой элиминацией из организма.

На сегодняшний день фотодинамическая терапия в лечении глазных заболеваний еще не исчерпала своих возможностей. Как справедливо заметила Miller J.W. (2004), «мы стоим на пороге новой эры ФДТ в офтальмологии». Будущее ФДТ связано с оптимизацией параметров и режимов лазерного воздействия, повышением избирательности накопления в неоваскулярной ткани за счет разработки новых фотосенсибилизаторов с заданными свойствами, а также средств их направленной доставки (липосомы, конъюгаты с полимерами, моноклональными антителами и их фрагментами). Перспективным направлением в лечении неоваску-

лярной офтальмопатологии является сочетание ФДТ с локальным и системным введением противовоспалительных препаратов и ингибиторов неоваскуляризации.

Проведение дальнейших фундаментальных исследований по изучению клеточных механизмов действия фотодинамической терапии, возможно, позволит значительно улучшить клинико-функциональные результаты лечения различной офтальмопатологии.

Литература

1. Бельй Ю. А., Терещенко А. В., Володин П. Л. Клинический случай болезни Беста, осложненной развитием хориоидальной неоваскуляризации (отдаленные результаты фотодинамической терапии) // Офтальмология. — 2006. — № 2. — С. 37–41.
2. Бельй Ю. А., Терещенко А. В., Володин П. Л., Каплан М. А. Экспериментальное изучение препарата «Фотодитазин» для фотодинамической терапии в офтальмологии // Лазерная медицина. — 2005. — Т. 9. — № 2. — С. 26–30.
3. Бельй Ю. А., Терещенко А. В., Володин П. Л., Каплан М. А., Федотова М. В., Иванов А. М., Абносос А. А., Царенков В. М. Экспериментальное изучение фотоповреждения сетчатки и хориоидеи при проведении фотодинамической терапии с препаратом «Фотолон» // Офтальмология. — 2005. — Т. 2. — № 4. — С. 46–49.
4. Бельй Ю. А., Терещенко А. В., Володин П. Л., Каплан М. А. Экспериментальное изучение фотоповреждения сетчатки и сосудистой оболочки глаза при проведении фотодинамической терапии с препаратом «Фотолон» // VIII научно-практическая конференция «Актуальные проблемы офтальмологии»: Сб. тез. — М., 2005. — С. 25–27.
5. Бельй Ю. А., Терещенко А. В., Володин П. Л., Семенов А. Д., Каплан М. А., Петров П. Т., Иванов А. А. Фотодинамическая терапия в сочетании с транспупиллярной термотерапией в лечении меланомы хориоидеи (клинический случай) // Рефракционная хирургия и офтальмология. — 2006. — Т. 6. — № 3. — С. 46–51.
6. Бельй Ю. А., Терещенко А. В., Каплан М. А., Володин П. Л., Пуркова Т. Н., Федотова М. В., Иванов А. М., Абносос А. А., Царенков В. М. Фотодинамическая терапия экспериментальной модели неоваскуляризации роговицы с использованием препарата «Фотолон» // VIII научно-практическая конференция «Актуальные проблемы офтальмологии»: Сб. тез. — М., 2005. — С. 23–24.
7. Каплан М. А., Катинус В. Н., Романко Ю. С. и др. «Фотодитазин» — эффективный фотосенсибилизатор для фотодинамической терапии // РБЖ. — 2004. — Т. 3. — № 2. — С. 51.
8. Каплан М. А., Никитина Р. Г., Романко Ю. С. и др. Фотодинамическая терапия саркомы М-1 у экспериментальных животных // Лазерная медицина. — 1998. — Т. 2. — Вып. 2–3. — С. 38–43.
9. Копалева В. Г., Андреев Ю. В., Чиссов И. В., Сухин Г. М., Миронов А. Ф. Применение фотодинамической терапии для лечения неоваскуляризации роговицы (экспериментальные исследования) // Офтальмохирургия. — 1993. — № 1. — С. 65–70.
10. Лощенов В. Б., Меерович Г. А., Шевчик С. А. и др. Лазерно-спектроскопический комплекс для флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии патологий задних отделов глаза // Актуальные аспекты лазерной медицины: Материалы научно-практич. конф. российских ученых (Москва — Калуга, 3–5 октября 2002 года). — Москва; Калуга, 2002. — С. 343–344.
11. Миронов А. Ф. Фотодинамическая терапия рака — новый метод диагностики и лечения злокачественных опухолей // Соросовский образовательный журн. — 1996. — № 8. — С. 33–38.

12. Петров П. Т., Царенков В. М., Трухачева Т. В., Жаверид Э. А., Каплан М. А., Истомина Ю. П., Гейниц А. В. «Фотолон» — новое средство для фотодинамической диагностики и терапии в онкологии. Новый фотосенсибилизатор «Фотолон» и фотодинамическая терапия (из отчетов о клинических испытаниях и материалов III съезда онкологов СНГ). — М., 2004. — С. 1–12.
13. Тахчиди Х. П., Белый Ю. А., Терещенко А. В., Володин П. Л., Семенов А. Д., Каплан М. А. и др. Экспериментальные результаты фотодинамической терапии в офтальмологии с использованием отечественных препаратов хлоринового ряда // Офтальмохирургия. — 2005. — № 2. — С. 30–35.
14. Федоров С. Н., Конаева В. Г., Андреев Ю. В., Пономарев Г. В., Ронкина Т. И. Разработка метода фотохимической деструкции новообразованных сосудов роговицы (клиническое исследование) // Офтальмохирургия. — 1996. — № 1. — С. 17–23.
15. Allison B., Pritchard P., Levy J. Evidence of low-density lipoprotein receptor-mediated uptake of benzoporphyrin derivative // Br. J. Cancer. — 1994. — Vol. 69. — P. 833–839.
16. Belyy Y., Tereshchenko A., Volodin P., Kaplan M. Photodynamic therapy with chlorine photosensitizer «Photolon» for laser-induced choroidal neovascularization in rabbits // 6th EURETINA Congress 2006. Abstracts Book. — Lisbon., 2005. — P. 77.
17. Blumenkranz M. S., Woodburn K. W., Qing F. et al. Lutetium texaphyrin (Lu-Tex): a potential new agent for ocular fundus angiography and photodynamic therapy // Am. J. Ophthalmol. — 2000. — Vol. 129. — № 3. — P. 353–362.
18. Bruce R.J. Evaluation of hematoporphyrin photoradiation therapy to treat choroidal melanoma // Lasers Surg. Med. — 1984. — Vol. 4. — P. 59–64.
19. Bruce R.J. Photoradiation therapy for choroidal malignant melanoma. In: McCaughan J.J., ed. A clinical manual: photodynamic therapy of malignancies, Austin: RG Landes, 1993.
20. Chambers R., Arnson D., Davidorf F. et al. Treatment of iris melanoma with dihematoporphyrin ether and an ophthalmic laser delivery system // Contemp. Ophthalm. For. — 1986. — Vol. 4. — P. 70–84.
21. Corner C.J., Jester J.V., Razum N.J. et al. Photodynamic therapy of intraocular tumors: examination of hematoporphyrin derivative distribution and long-term damage in rabbit ocular tissue // Cancer Res. — 1985. — Vol. 45. — P. 3718–3725.
22. Davidorf J., Davidorf F. Treatment of iris melanoma with photodynamic therapy // Ophthalm. Surg. — 1992. — Vol. 23. — P. 522–527.
23. Diamond I., McDonagh A., Wilson C. et al. Photodynamic therapy of malignant tumors // Lancet. — 1972. — Vol. 2. — P. 1175–1177.
24. Dougherty T.J. et al. Photoradiation therapy II: cure of animal tumours with hematoporphyrin derivative and light // J. Natl. Cancer Inst. — 1975. — Vol. 55. — P. 115–121.
25. Epstein R., Hendricks R., Harris D. Photodynamic therapy for corneal neovascularization // Cornea. — 1991. — Vol. 10. — P. 424–432.
26. Favilla I., Barry W., Gosbell A. et al. Phototherapy of posterior uveal melanomas // Br. J. Ophthalmol. — 1991. — Vol. 75. — P. 718–721.
27. Fingar V.H. Vascular effects of photodynamic therapy // J. Clin. Laser Med. Surg. — 1997. — Vol. 14. — P. 323–328.
28. Franken K., van Delft J., Dubelman T. et al. Hematoporphyrin derivative photoradiation treatment of experimental malignant melanoma in the anterior chamber of the rabbit // Curr. Eye Res. — 1985. — Vol. 4. — P. 641–654.
29. Franken N., Vrensen G., van Delft J. et al. Early morphological changes induced by photodynamic therapy in amelanotic Greene melanoma implanted in the anterior eye chamber of rabbits // Laser Surg. Med. — 1988. — Vol. 3. — P. 27–34.
30. Gohito Y., Obana O., Kanai M. et al. Treatment parameters for selective occlusion of experimental corneal neovascularization by photodynamic therapy using a water soluble photosensitizer, ATX-S10 Na // Exp. Eye. Res. — 2001. — Vol. 72. — P. 13–22.

31. *Gomer C., Murphree A., Doiron D. et al.* Preclinical evaluation of ocular photoradiation therapy. Paper presented at: Proceedings of the international symposium on porphyrins in tumor phototherapy. — New York, 1984.

32. *Gonzalez V., Hu L., Theodosiadis P. et al.* Photodynamic therapy of pigmented choroidal melanomas // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 1995. — Vol. 36. — P. 871–878.

33. *Hasan T., Parish J.* Photodynamic therapy of cancer. In: Holland JEA, ed. // *Cancer Medicine.* — Vol. 1., 4th ed. Baltimore: Williams & Wilkins. — 1997. — P. 739–751.

34. *Holzer M.P., Solomon K.D., Vroman D.T. et al.* Photodynamic therapy with Verteporfin in a rabbit Model of corneal neovascularization // *IOVS.* — 2003. — Vol. 44. — N. 7. — P. 2954–2958.

35. *Hu L., Huh K., Gragoudas E. et al.* Establishment of pigmented choroidal melanomas in a rabbit model // *Retina.* — 1994. — Vol. 14. — P. 264–269.

36. *Husain D., Miller J., Kenny A. et al.* Photodynamic therapy and digital angiography of experimental iris neovascularization using liposomal benzoporphyrin derivate // *Ophthalmology.* — 1997. — Vol. 104. — P. 1242–1250.

37. *Husain D., Miller J., Michaud N. et al.* Intravenous infusion using liposomal benzoporphyrin derivate verteporfin for photodynamic therapy of experimental choroidal neovascularization // *Arch. Ophthalmol.* — 1996. — Vol. 114. — P. 978–985.

38. *Jiang F., Allison B., Liu D., Levy J.* Enhanced photodynamic therapy of target cells by either monoclonal antibody of low density lipoprotein mediated delivery system // *J. Controlled. Rel.* — 1992. — Vol. 19. — P. 41–58.

39. *Jori G.* Tumor photosensitizers: approaches to enhance the selectivity and efficiency of photodynamic therapy // *J. Photochem. Photobiol.* — 1996. — Vol. 36 B. — P. 87–93.

40. *Jori G., Reddi E.* The Role of lipoproteins in the delivery of tumortargeting photosensitizers // *Int. J. Photobiol.* — 1993. — Vol. 25. — P. 1369–1375.

41. *Kamizuri H. et al.* Monoclonal antibody-mediated drug targeting to laserinduced choroidal neovascularization in the rat. In association for Research in Vision and Ophthalmology. — Fort Lauderdale, FL. — 2000.

42. *Kessel D., Luo Y.* Mitochondrial photodamage and PDT-induced apoptosis // *J. Photochem. Photobiol.* — 1998. — Vol. 42. — P. 89–95.

43. *Kessel D., Woodburn K.* Biodistribution of photosensitizing agents // *Int. J. Biochem.* — 1993. — Vol. 25. — P. 1377–1383.

44. *Kim R., Hu L., Foster S. et al.* Photodynamic therapy of pigmented choroidal melanomas of greater than 3 mm thickness // *Ophthalmology.* — 1996. — Vol. 103. — P. 2029–2036.

45. *Kliman G., Puliafito C., Stern D. et al.* Phthalocyanine photodynamic therapy: new strategy for closure of choroidal neovascularization // *Lasers. Surg. Med.* — 1994. — Vol. 15. — P. 2–10.

46. *Lewis R., Tse D., Phelps C. et al.* Neovascular glaucoma after photo-radiation therapy for uveal melanoma // *Arch. Ophthalmol.* — 1984. — Vol. 102. — P. 839–842.

47. *Lingua R., Parel J.* Photodynamic therapy for ocular tumors // *Photochem. Photobiol. B. Biol.* — 1991. — P. 119–122.

48. *Liu H., Chuo N.* Hematoporphyrin phototherapy for experimental intraocular malignant melanoma // *Arch. Ophthalmol.* — 1983. — Vol. 101. — P. 901–903.

49. *Miller H., Miller B.* Photodynamic therapy of subretinal neovascularization in the monkey eye // *Arch. Ophthalmol.* — 1993. — Vol. 111. — P. 855–860.

50. *Miller J., Adamis A., Shima D. et al.* Vascular endothelium growth factor/vascular permeability factor is temporally and spatially correlated with ocular angiogenesis in a primate model // *Am. J. Pathol.* — 1994. — Vol. 145. — P. 574–584.

51. *Miller J., Walsh A., Kramer R. et al.* Photodynamic therapy of experimental choroidal neovascularization using lipoprotein-delivered benzoporphyrin // *Arch. Ophthalmol.* — 1995. — Vol. 113. — P. 810–818.

52. *Mori K., Yoneya S., Ohta M. et al.* Angiographic and histologic effects of fundus photodynamic therapy with a hydrophilic photosensitizer: mono-L-aspartyl chlorin e6 // *Ophthalmology*. — 1999. — Vol. 106. — P. 1384–1391.
53. *Moshfeghi D., Kaiser P.K., Grossniklaus H. et al.* Clinicopathologic study after submacular removal of choroidal neovascular membranes treated with verteporfin ocular photodynamic therapy // *Am. J. Ophthalmol.* — 2003. — Vol. 135. — № 3. — P. 343–350.
54. *Muller V., Ruokonen P., Schellenbeck M. et al.* Treatment of rubeosis iridis with photodynamic therapy with verteporfin: a new therapeutic and prophylactic option for patients with the risk of neovascular glaucoma? // *Ophthalmol. Res.* — 2003. — Vol. 35. — P. 60–64.
55. *Murphree A., Cote M., Gomer C.* The evolution of photodynamic therapy techniques in the treatment of intraocular tumors // *Photochem. Photobiol.* — 1987. — Vol. 46. — P. 919–923.
56. *Murphree A.* Retinoblastoma. In: Ryan S, Ogden T, eds. *Retina*. — St Louis: CV Mosby, 1989. — 544 p.
57. *Nakashizuka T., Mori K., Hayashi N. et al.* Retreatment effect of NPe6 photodynamic therapy on the normal primate macula // *Retina*. — 2001. — Vol. 21. — № 5. — P. 493–498.
58. *Nanda S., Hatchell D., Tiedeman J. et al.* A new method of vascular occlusion // *Arch. Ophthalmol.* — 1987. — Vol. 105. — P. 1121–1124.
59. *Obana O., Gohto Y.* Scanning laser system for photodynamic therapy of choroidal neovascularization // *Lasers Surg. Med.* — 2002. — Vol. 30. — P. 370–375.
60. *Ohnishi Y., Yamana Y., Minei M.* Photoradiation therapy using argon laser and a hematoporphyrin derivative for retinoblastoma: a preliminary report // *Jpn. J. Ophthalmol.* — 1986. — Vol. 30. — P. 409–419.
61. *Packer A., Tse D., Gu X. et al.* Hematoporphyrin photoradiation therapy for iris neovascularization // *Arch. Ophthalmol.* — 1984. — Vol. 102. — P. 1193–1197.
62. *Pallikaris I., Miltiades M., Iliaki O. et al.* Effectiveness of corneal neovascularization photothrombosis using phthalocyanine and a diode laser (675 nm) // *Lasers Surg. Med.* — 1993. — Vol. 13. — P. 197–203.
63. *Panagopoulos J.A., Svitira P.P., Puliafito C.A. et al.* Photodynamic therapy for experimental intraocular melanoma using chloraluminum sulfonated phthalocyanine // *Arch. Ophthalmol.* — 1989. — Vol. 107. — P. 886–890.
64. *Pass H.I.* Photodynamic therapy in oncology: mechanisms and clinical use // *J. nat. Cancer Inst.* — 1993. — Vol. 85. — № 6. — P. 443–456.
65. *Peyman G.A., Moshfeghi D.M., Moshfeghi A. et al.* Photodynamic therapy for choriocapillaris using tin-ethyl-etiopurpurin (SnET2) // *Ophthalmic. Surg. Lasers.* — 1997. — Vol. 28. — P. 409–417.
66. *Phillips A., Browne B., Allan D.* Haematoporphyrin photosensitisation treatment of experimental choroidal melanoma // *Eye*. — 1987. — Vol. 1. — P. 680–685.
67. *Puliafito C.A., Rogers A.H., Martidis A., Greenberg P.B.* Ocular Photodynamic therapy. — Slack Inc., NJ. — 2002. — 144 p.
68. *Reddi E.* Role of delivery vehicles for photosensitizers in the photodynamic therapy for tumours // *J. Photochem. Photobiol.* — 1997. — Vol. 37. — P. 189–195.
69. *Reshetnickov A. V., Ponomarev G. V., Ivanov A. V., et al.* Novel drug form of chlorin e6 // SPIE Proc. Optical Methods for Tumor Treatment and Detection: Mechanisms and Techniques in Photodynamic Therapy IX, T.J. Dougherty ed. — 2000. — Vol. 3909. — P. 124–129.
70. *Schmidt-Erfurth U., Bauman W., Gragoudas E. et al.* Photodynamic therapy of experimental choroidal melanoma using lipoprotein-delivered benzoporphyrin // *Ophthalmology*. — 1994. — Vol. 101. — P. 89–99.
71. *Schmidt-Erfurth U., Flotte T., Gragoudas E.S. et al.* Benzoporphyrin-lipoprotein-mediated photodestruction of intraocular tumors // *Exp. Eye Res.* — 1996. — Vol. 62. — P. 1–10.
72. *Schmidt-Erfurth U., Hasan T., Schomacker K. et al.* In vivo uptake of liposomal benzopor-

phyrin derivative and photothrombosis in experimental corneal neovascularization // *Lasers Surg. Med.* — 1995. — Vol. 17. — P. 178–188.

73. *Schmidt-Erfurth U., Miller J. W., Sickenberg M. et al.* Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularization caused by age-related macular degeneration: results of retreatments in a phase 1 and 2-study // *Arch. Ophthalmol.* — 1999. — Vol. 117. — P. 1177–1187.

74. *Sery T., Dougherty T.* Photoradiation of rabbit ocular malignant melanoma sensitized with hematoporphyrin derivative // *Curr. Eye Res.* — 1984. — Vol. 3. — P. 519–528.

75. *Sery T., Shields J., Augsburger J. et al.* Photodynamic therapy of human ocular cancer // *Ophthalm. Surg.* — 1987. — Vol. 18. — P. 413–418.

76. *Sourbane G., Bressler N.M.* Treatment of of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: focus of clinical application of verteporfin photodynamic therapy // *Br. J. Ophthalmol.* — 2001. — Vol. 85. — № 4. — P. 483–495.

77. *Stranadko E.Ph., Ponomarev G. V., Meshkov V.M. et al.* The first experience of Photodithazine clinical application for photodynamic therapy of malignant tumors. In *Optical Methods for Tumor Treatment and Detection: Mechanisms and Techniques in Photodynamic Therapy IX*, T.J. Dougherty, Editor // *Proc. SPIE.* — 2000. — Vol. 3909. — P. 138–144.

78. *Thomas E., Langhofer M.* Closure of experimental subretinal neovascular vessels with digematoporphyrin either augmented argon green laser photocoagulation // *Photochem. Photobiol.* — 1987. — Vol. 46. — P. 881–886.

79. Treatment of Age-related Macular degeneration with Photodynamic therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin. Two-year results of 2 randomized clinical trials — TAP report 2 // *Arch. Ophthalmol.* — 2001. — Vol. 119. — № 2. — P. 198–207.

80. *Tse D., Dutton J., Weingeist T. et al.* Hematoporphyrin photoradiation therapy for intraocular and orbital malignant melanoma // *Arch. Ophthalmol.* — 1984. — Vol. 102. — P. 833–838.

81. Verteporfin in Photodynamic therapy Study Group. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration // *Am. J. Ophthalmol.* — 2001. — Vol. 131. — № 5. — P. 541–560.

82. *White L., Gomer C., Doiron D. et al.* Ineffective photodynamic therapy (PDT) in a poorly vascularized xenograft model // *Br. J. Cancer.* — 1988. — Vol. 57. — P. 455–458.

83. *Wilson C., Hathcell D.* Photodynamic retinal vascular thrombosis // *Invest. Ophthalm. Vis.Sci.* — 1991. — Vol.32. — P. 2357–2365.

84. *Winther J., Ehlers N.* Histopathological changes in an intraocular-like tumour following photodynamic therapy // *Acta Ophthalmol.* — 1988. — 66:69–78.

85. *Winther J., Overgaard J.* Photodynamic therapy of experimental intraocular retinoblastomas: dose-response relationships to light energy and photofrin II // *Acta Ophthalmol.* — 1989. — Vol. 67. — P. 44–50.

86. *Winther J.* Porphyrin photodynamic therapy in an experimental retino-blastoma model // *Ophthalm. Paediatr. Gen.* — 1987. — Vol. 8. — P. 49–52.

87. *Young L., Howard M., Hu L. et al.* Photodynamic therapy of pigmented choroidal melanomas using a liposomal preparation of benzoporphyrin derivative // *Arch. Ophthalmol.* — 1996. — Vol. 114. — P. 186–192.

Изложенные выше данные являются иллюстрацией тех несомненных преимуществ, которые открывает перед врачами фотодинамическая терапия.

Важным достоинством ФДТ является возможность проводить самую раннюю диагностику и органосохраняющую терапию. Работы, осуществляемые в нашем центре, подтверждают известные уникальные достоинства фотодинамической терапии: способность полного разрушения опухоли при минимальном повреждении здоровых окружающих тканей, сохранение функции органа, возможность повторных сеансов и хорошие косметические результаты.

В настоящее время ФДТ с различными фотосенсибилизаторами успешно применяется при лечении злокачественных новообразований, большинство из которых составляют опухоли кожи, ротоглотки, легкого, мочевого пузыря, органов желудочно-кишечного тракта. Реальные перспективы использования ФДТ также связывают с лечением некоторых неонкологических заболеваний в дерматологии, офтальмологии, пульмонологии.

Наши исследования показали, что ФДТ базально-клеточного и плоскоклеточного рака кожи позволяет эффективно проводить лечение данной патологии. Показаниями для лечения могут служить опухоли, с неудобной локализацией (угол глаза, ушная раковина, крыло носа, носогубная складка и т.п.), а также устойчивые к традиционным методам лечения. Разработанные нами методики ФДТ больных с базально-клеточным раком кожи T_{1-2} с локальным введением ФС не имеют побочных реакций и осложнений, не требуют соблюдения светового режима, что облегчает их применение у пожилых пациентов и соматически ослабленных больных. Предложенные методики дистанционной и контактной фотодинамической терапии с препаратом «Фотолон» интра- и субдермальных метастазов при диссеминированной меланоме с глубиной залегания до 1,5–2,0 см от поверхности кожи и действию лазерного излучения с длиной волны 660–670 нм могут использоваться в клинике.

При раке легкого показана эффективность фотодинамической терапии для восстановления проходимости бронхиального дерева с хорошим симптоматическим и паллиативным эффектом. ФДТ также может более широко использоваться при лечении остаточных и рецидивных опухолей, а также при невозможности проведения радио- и химиотерапии.

Применение ФДТ в лечении рака вульвы определяется клинической стадией заболевания, локализацией процесса, морфологической структурой опухоли, соматическим состоянием конкретной больной. Неоспоримым является факт целесообразности использования ФДТ при карциноме вульвы 0 стадии ($T_{n, in situ} N_0 M_0$). При стадиях I ($T_1 N_0 M_0$), II ($T_2 N_0 M_0$) и III ($T_{1-3} N_{0-1} M_0$) фотодинамическая терапия должна проводиться строго индивидуально в комбинации с традиционными методами лечения (хирургическим и/или лучевым). Комбинирование ФДТ с другими методами противоопухолевого лечения и создание новых препаратов открывают дополнительные возможности для исследований.

Все наши работы выполнены с использованием отечественных фотосенсибилизаторов, способных обеспечить высокую эффективность фотодинамической терапии. В книге представлены лишь некоторые результаты многолетней работы коллектива отдела лазерной и фотодинамической терапии. ФДТ все шире входит в клиническую практику, но в то же время нуждается не столько в теоретическом обосновании, сколько в методических разработках и накоплении опыта.

**ИЛЛЮСТРАЦИИ РЕЗУЛЬТАТОВ
ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ**



a



б

Рис. 4.1.11. Пациент А. *Ds*: плоскоклеточный рак ушной раковины:
a – до ФДТ; *б* – 12 месяцев после ФДТ



a



б



в

Рис. 4.1.12. Пациент С. *Ds*: плоскоклеточный
рак ушной раковины:
a – до ФДТ; *б* – 3 месяца после ФДТ;
в – 7 месяцев после ФДТ



Рис. 4.1.13. Пациентка В. Ds: базально-клеточный рак кожи:
a — до ФДТ; *б* — 3 дня после ФДТ;
в — 6 месяцев после ФДТ



Рис. 4.1.14. Пациент Ф. Ds: плоскоклеточный рак нижней губы:
a — до ФДТ; *б* — 1 год после ФДТ



Рис. 4.1.15. Пациент К. Ds: плоскоклеточный рак нижней губы:
a — до ФДТ; *б* — 2 месяца после ФДТ



a



б



в



г

Рис. 4.1.16. Пациент Ш. *Ds*: плоскоклеточный рак нижней губы $T_2N_0M_0$:
a – до ФДТ; *б* – 2 недели после ФДТ; *в* – 3 недели после ФДТ; *г* – 18 месяцев после ФДТ



a



б



в

Рис. 4.1.17. Пациент К. *Ds*: плоскоклеточный рак нижней губы, рецидив после ЛТ, $T_1N_2M_0$:
a – до ФДТ; *б* – 10 суток после ФДТ;
в – 6 месяцев после ФДТ



a



б



в

Рис. 4.1.18. Пациент Н. Ds: рак нижней губы:
a — до ФДТ; *б* — 1 месяц после ФДТ;
в — 6 месяцев после ФДТ



a



б



в

Рис. 4.1.19. Пациент В.
 Ds: базально-клеточный рак кожи:
a — до ФДТ; *б* — 4 недели после ФДТ;
в — 2 месяца после ФДТ



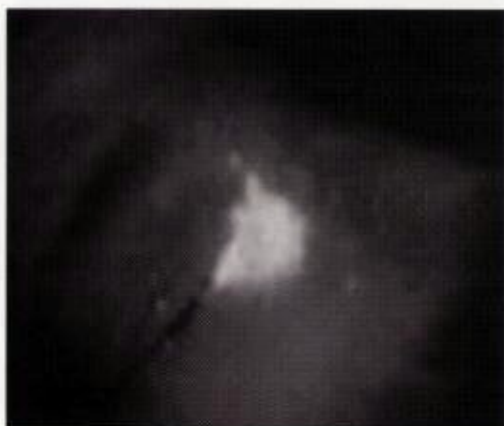
a



б



в



г



д

Рис. 4.1.20. Пациентка Щ.
Ds: базально-клеточный рак нижнего века, рецидив после хирургического иссечения:
a – до ФДТ; *б* – 1 месяц после ФДТ;
в – 6 месяцев после ФДТ; *г* – флюоресценция, 2 часа после введения ФС; *д* – флюоресценция после сеанса ФДТ



a



б



в

Рис. 4.1.21. Пациент Б. *Ds*: базально-клеточный рак параорбитальной области, рецидив после лучевой терапии:
a – до ФДТ; *б* – 7 суток после ФДТ;
в – 2 месяца после ФДТ



a



б



в



г

Рис. 4.1.22. Пациент Г. *Ds*: базально-клеточный рак кожи:
a – до ФДТ; *б* – 3 дня после ФДТ; *в* – 2 месяца после ФДТ; *г* – 12 месяцев после ФДТ



a



б

Рис. 4.1.23. Пациент Д. Ds: базально-клеточный рак кожи:
a – до ФДТ; *б* – 3 месяца после ФДТ



a



б

Рис. 4.1.24. Пациент Р. Ds: базально-клеточный рак кожи:
a – до ФДТ; *б* – 3 месяца после ФДТ



a



б



в

Рис. 4.1.25. Пациент Н.
Ds: базально-клеточный рак кожи:
a – до ФДТ; *б* – 2 недели после ФДТ;
в – 2 месяца после ФДТ



Рис. 4.1.26. Пациентка Е. Ds: базально-клеточный рак кожи:
а – до ФДТ; б – 2 месяца после ФДТ; в – 4 месяца после ФДТ



Рис. 4.1.27. Пациент Г. Ds: базально-клеточный рак кожи:
а – до ФДТ; б – 12 месяцев после ФДТ



a



б



в



г

Рис. 4.1.28. Пациент П. *Ds*: плоскоклеточный рак правого крыла носа, рецидив после хирургического иссечения:
a – до ФДТ; *б* – 6 месяцев после ФДТ; *в* – флюоресценция, 2 часа после введения ФС;
г – флюоресценция после сеанса ФДТ



a

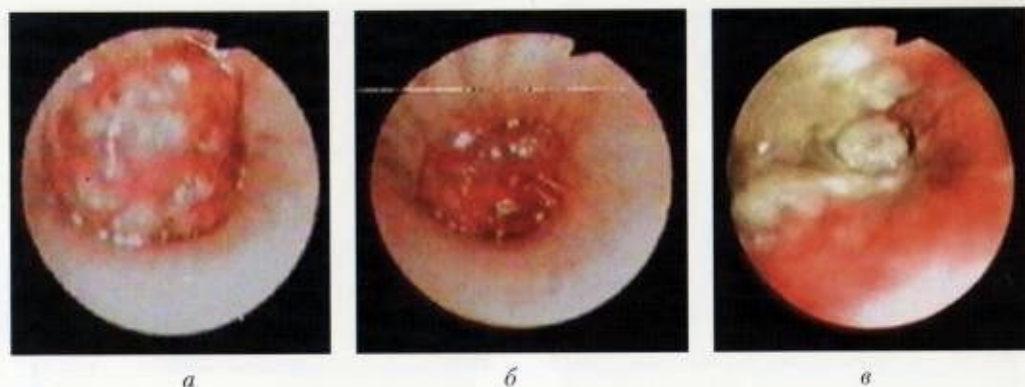


б



в

Рис. 5.2.3. Пациент З. *Ds*: рак трахеи:
a – до ФДТ; *б* – 3 дня после ФДТ; *в* – 1 месяц после ФДТ

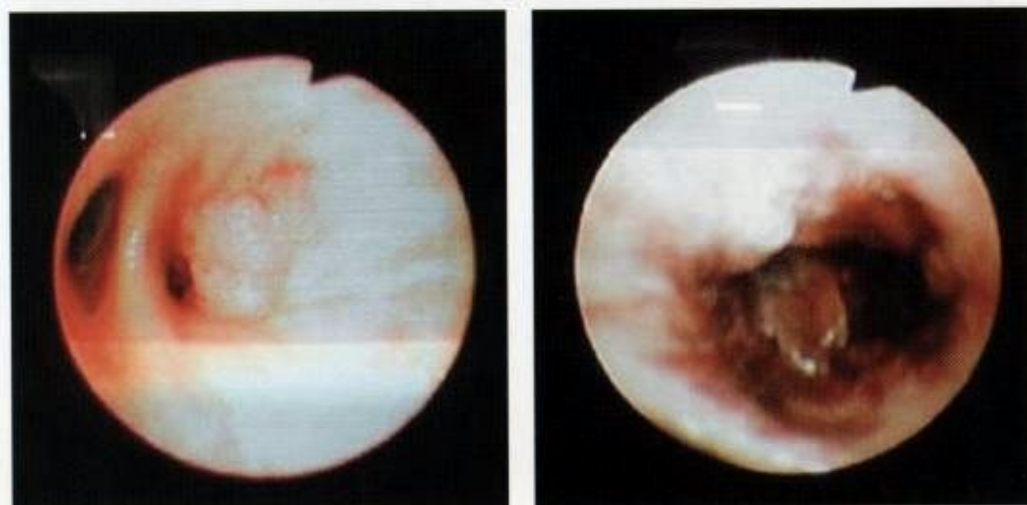


a

б

в

Рис. 5.2.4. Пациент Т. Ds; центральный рак легкого:
a — до ФДТ; *б* — сразу после ФДТ; *в* — 7 дней после ФДТ



a

б

Рис. 5.2.5. Пациент М. Ds; центральный рак легкого:
a — до ФДТ: экзофитный компонент опухоли обтурирует правый нижнедолевой бронх;
б — 1 месяц после ФДТ: частичная регрессия опухоли, восстановление просвета
правого нижнедолевого бронха

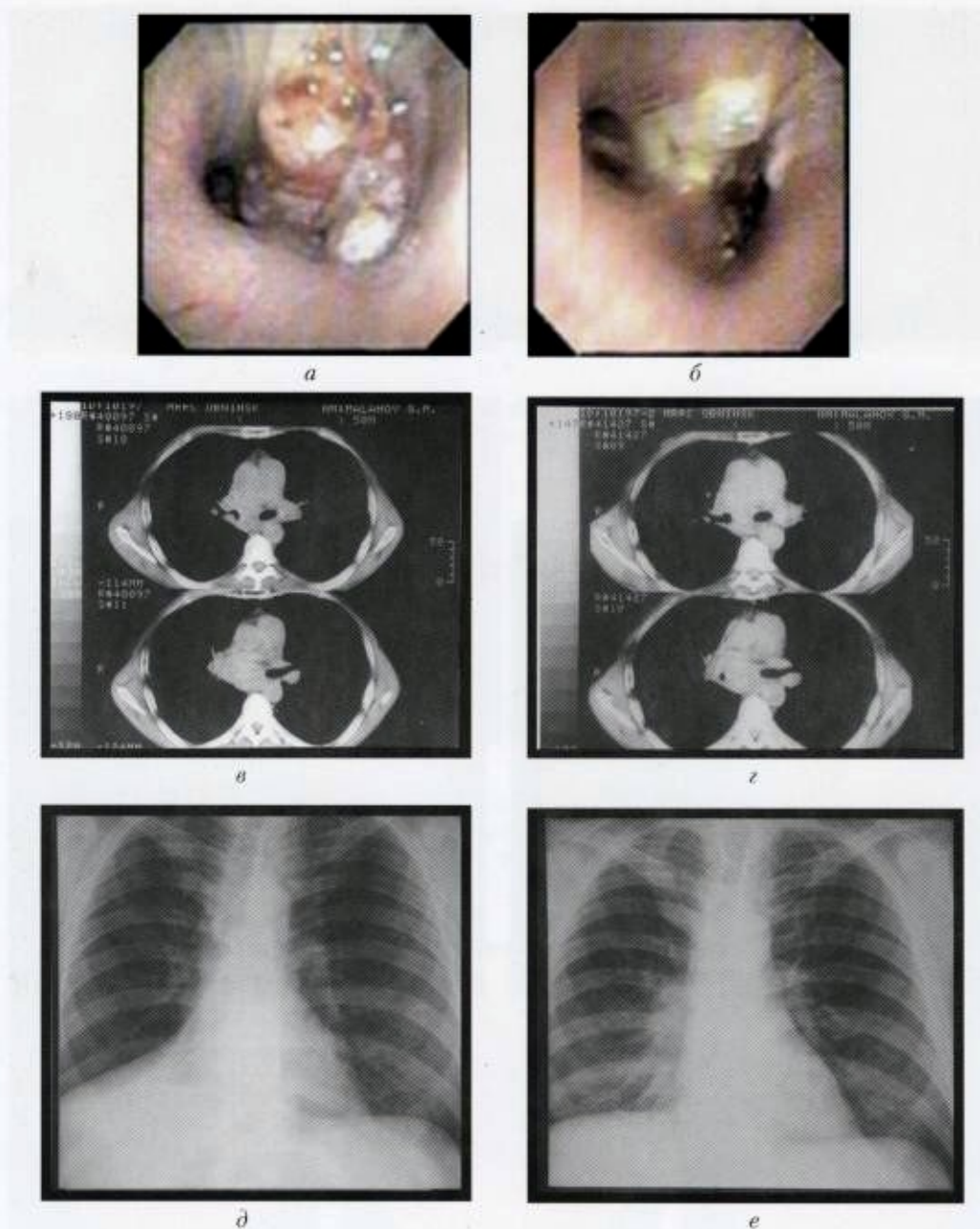
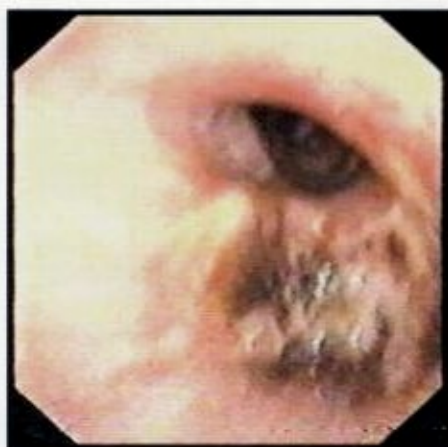
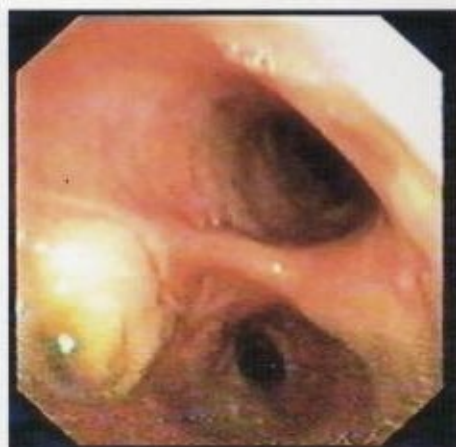


Рис. 5.2.6. Пациент М. Ds: центральный рак легкого:
a – до ФДТ; *б* – 1,5 месяца после ФДТ; *в* – компьютерная томограмма до ФДТ;
г – компьютерная томограмма через 1,5 месяца после ФДТ; *д* – обзорная рентгенограмма
 органов грудной клетки до ФДТ; ателектаз нижней доли правого легкого; *е* – обзорная
 рентгенограмма органов грудной клетки через 1,5 месяца после ФДТ; восстановление
 пневматизации нижней доли правого легкого



a



б

Рис. 5.2.7. Пациент Ц. Ds: центральный рак правого легкого:
a — до ФДТ: экзофитный компонент опухоли обтурирует правый главный бронх и переходит на трахею; *б* — 1 месяц после ФДТ: полная регрессия экзофитного компонента опухоли, восстановление просвета правого главного бронха



a



б



в



г

Рис. 6.3. Пациентка У. Ds: плоскоклеточный ороговевающий рак вульвы $T_2N_0M_0$:
a — до ФДТ; *б* — 1 сутки после ФДТ; *в* — 2 месяца после ФДТ; *г* — 2 года после ФДТ



a



б

Рис. 6.4. Пациентка С. *Ds*: плоскоклеточный ороговевающий рак вульвы $T_2N_1M_0$:
a – до ФДТ; *б* – 1 месяц после ФДТ



a



б

Рис. 6.5. Пациентка З. *Ds*: плоскоклеточный ороговевающий рак вульвы $T_2N_1M_0$:
a – до ФДТ; *б* – после ФДТ



a



б



в



г

Рис. 6.6. Пациентка У. Ds; плоскоклеточный ороговевающий рак вульвы $T_2N_0M_0$:
a — до ФДТ; *б* — 1 сутки после ФДТ; *в* — 2 месяца после ФДТ; *г* — 1,5 года после ФДТ



a



б



в

Рис. 6.7. Пациентка С. Ds: плоскоклеточный ороговевающий рак вульвы $T_2N_0M_0$;
a – до ФДТ; *б* – 1 сутки после ФДТ; *в* – 2 месяца после ФДТ



a



b

Рис. 6.8. Пациентка С. Ds: крауроз вульвы:
a – до ФДТ; *b* – 2 месяца после ФДТ

А. Ф. Цыб, М. А. Каплан, Ю. С. Романко, В. В. Попучиев и др.
КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Компьютерная верстка *С.И. Захаров*
Корректор *В.М. Гришина*

Издательство научной литературы Н.Ф. Бочкаревой
248000, г. Калуга, ул. Кирова 15/43, офис 57
Тел.: (4842) 547-107

Подписано в печать 3.03.09. Формат 70 × 100^{1/16}. Бумага офсетная.
Объем 12,75 п. л. Гарнитура «Петербург». Печать офсетная.
Тираж 1000 экз. Заказ № 118.

Отп. в ЗАО «Гриф и К», г. Тула, ул. Октябрьская, 81-а.