

## Фотодинамическая терапия ревматоидного артрита

Романко Ю.С., Каплан М.А., Попучиев В.В., Сурова Л.В., Эпатова Т.В.

ФГБУ МРНЦ Минздрава России, Обнинск

В обзоре представлены данные о возможностях применения фотодинамической терапии и диагностики в качестве малоинвазивной синовэктомии, местной противовоспалительной терапии и экстракорпоральной фотохимиотерапии (фотофереза) в лечении ревматоидного артрита. Анализ литературы свидетельствует о перспективах разработки новых эффективных схем лечения ревматоидного артрита с использованием фотодинамической терапии.

**Ключевые слова:** фотодинамическая терапия, ревматоидный артрит, противовоспалительная терапия, синовэктомия, фотоферез.

### Введение

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое системное заболевание соединительной ткани, характеризующееся воспалением суставов с последующей деструкцией хряща и костей, что наряду с внесуставными проявлениями болезни приводит в конечном счёте к инвалидизации, обездвижению и преждевременной смерти [15, 32]. РА страдают лица преимущественно молодого трудоспособного возраста. Распространённость данного заболевания в популяции составляет около 1%, однако экономический ущерб от снижения и потери трудоспособности огромен. Приводятся сведения, согласно которым только экономика США теряет в целом миллиарды долларов в год [10].

В лекарственном лечении РА можно условно выделить две основные группы средств. Первая – симптоммодифицирующие препараты (симптоматическая противовоспалительная терапия). В эту группу входят нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикостероиды (ГКС). Вторая группа включает болезнемодифицирующие базисные противовоспалительные препараты (сульфазалин, метотрексат и др.). Отдельно следует выделить терапию генно-инженерными биологическими препаратами [1, 13, 17, 18, 20, 25].

Несмотря на определённые достижения, сохраняются существенная вероятность развития серьёзных осложнений при лечении РА, высокие темпы прогрессирования, значительная стоимость и недостаточное улучшение качества жизни (КЖ) больных. Вместе с тем улучшение КЖ является основной целью терапии больных РА. В связи с этим поиск новых возможностей лечения РА, безусловно, является актуальным [8, 15, 16, 20].

Фотодинамическая терапия (ФДТ) в последние годы приобрела широкое распространение благодаря своим несомненным достоинствам – малой инвазивности, высокой избирательности поражения опухоли, низкой токсичности вводимых препаратов и отсутствию риска тяжёлых местных и системных осложнений. Важным достоинством ФДТ является также возможность проводить самую раннюю диагностику и органосохраняющую терапию [7, 30, 31].

ФДТ основана на взаимодействии трёх нетоксичных компонентов – фотосенсибилизатора (ФС), света и кислорода. ФС – важнейший компонент лечения, поэтому определение клеточных

Романко Ю.С. – зав. НОО, д.м.н.; Каплан М.А. – зав. отд., д.м.н., профессор; Попучиев В.В.\* – вед. научн. сотр., д.м.н.; Сурова Л.В. – мл. научн. сотр.; Эпатова Т.В. – ст. научн. сотр. ФГБУ МРНЦ Минздрава России.

\*Контакты: 249036, Калужская обл., Обнинск, ул. Королева, 4. Тел.: (48439) 9-12-32; e-mail: popuchiev@mrrc.obninsk.ru.

и тканевых мишеней фотодинамического повреждения, а также механизмы действия ФДТ постоянно являются объектами многочисленных исследований [2, 5, 6, 14, 23, 24, 54, 55]. Наиболее распространённый путь введения ФС в организм – внутривенный. Наряду с этим также применяется метод локального введения ФС. Определена его экономическая эффективность [22, 31]. Одним из главных ограничивающих факторов ФДТ считается недостаточная глубина проникновения светового излучения, поэтому разрабатываются методы интерстициального облучения опухоли [4, 26]. Подавляющее большинство современных работ посвящено ФДТ онкологических заболеваний [21, 22, 28, 30, 31]. Однако многочисленные исследования последних лет доказали возможность использования ФДТ и в других областях медицины, в частности, при лечении атеросклероза, инфекционных и некоторых гематологических заболеваний, ревматоидного артрита. Патологические ткани, которые образуются при РА в суставах, также могут накапливать ФС и, следовательно, быть объектом ФДТ [15, 38, 41, 43, 53].

### **Экстракорпоральная фотохимиотерапия**

Разновидностью ФДТ является экстракорпоральная фотохимиотерапия (ЭФХТ) – метод, основанный на сочетании лейкофереза с ультрафиолетовым облучением (УФО) лимфоцитов, предварительно сенсibilизированных 8-метоксипсораленом. Этот метод был предложен для лечения Т-клеточной злокачественной лимфомы кожи. Клетки, подвергнутые подобному воздействию, не способны к воспроизводству и подлежат удалению из кровеносного русла в течение 1-2 недель, поскольку только от 10 до 15% циркулирующих мононуклеаров подвержены воздействию одного сеанса ЭФХТ. Действие ЭФХТ на организм недостаточно изучено, однако предполагается, что метоксипсорален при активации ультрафиолетовым излучением ковалентно связывает пиримидиновые основания ДНК и некоторые молекулы клеточной мембраны. В частности, существует утверждение, что реинфузированные клетки стимулируют аутогенный супрессивный ответ на Т-клетках того же клона, не подвергавшихся воздействию ЭФХТ [9, 39]. Исследование 7 пациентов с РА с применением экстракорпоральной фотоактивации биологически инертного метоксипсоралена (8-метоксипсоралена) ультрафиолетовым излучением показало, что у 4 из 7 пациентов через 3-4 месяца после завершения терапии наблюдался значительный терапевтический эффект: стабилизация процесса сохранялась без иммуносупрессивной терапии в течение 2-3 месяцев [47, 50, 60]. Работы свидетельствуют, что экстракорпоральная фотохимиотерапия может быть эффективна при лечении РА с меньшей токсичностью, чем при использовании иных препаратов.

В другом исследовании по применению ЭФХТ в лечении РА принимали участие лица старше 50 лет. В качестве ФС использовали 8-метоксипсорален, процедуру повторяли 8 раз в течение трёх недель. В начале второй недели были отмечены улучшения у всех пациентов, через три месяца улучшения наблюдали у 2 пациентов, побочных реакций не наблюдали [44].

С помощью фотофереза лечили пациентов с иммуноопосредованными заболеваниями, среди которых был 1 больной с РА. Фотоферез проводили 2 дня подряд с интервалом 3-4 недели. У всех больных наблюдалась положительная динамика, никаких серьёзных побочных эффектов не отмечалось. Результаты работы показали, что ЭФХТ является безопасной и хорошо переносимой терапией [37].

Оценка двух методов ЭФХТ в лечении заболеваний соединительной ткани показала, что первый метод ЭФХТ включал в себя четыре этапа: 1) за 1,5-2 часа до процедуры больной принимает 8-метоксипсорален; 2) затем из крови больных выделяют мононуклеарные клетки в прерывисто-поточном режиме на клеточном сепараторе; 3) клеточную суспензию подвергают облучению ультрафиолетовым светом А; 4) далее мононуклеарные клетки реинфузируют больному. Второй метод включал: 1) выделение мононуклеарных клеток; 2) добавление растворимого 8-метоксипсоралена к мононуклеарам; 3) облучение мононуклеарного концентрата УФО; 4) реинфузирование клеток больному. Сопоставления показали, что независимо от выбранного метода ЭФХТ эффективна в обоих вариантах при лечении заболеваний соединительной ткани, таких как системный склероз и ревматоидный артрит [33].

Показано, что лечение с помощью фотофереза приводит к индукции антиген-специфического иммунного подавления, направленного на патогенные клоны Т-клеток. Фотоферез используется для лечения широкого спектра заболеваний: кожная Т-клеточная лимфома, системный склероз, РА, системная красная волчанка, успешно применяется в борьбе с отторжением трансплантата. Кроме того, было показано, что терапевтические стратегии могут быть изменены радикально: следует избегать присутствия плазмы при облучении и количество обработанной крови для получения желаемой антиген-специфической иммуносупрессии может быть уменьшено. Было выявлено увеличение выражения главного комплекса гистосовместимости на поверхности клеток после лечения. Однако механизмы, лежащие в основе фотофереза, окончательно не выяснены, поэтому, несмотря на обнадеживающие данные, необходимы дальнейшие клинические испытания эффективности ЭФХТ [48].

### **Применение ФДТ для синовэктомии**

При РА синовиальная оболочка – «иммунокомпетентная ткань», инфильтрированная лимфоцитами и плазматическими клетками, продуцирует агенты (комплемент, иммуноглобулины), ответственные за тканевое воспаление и повреждение. Несмотря на то, что эти нарушения чувствительны к различным консервативным (фармакологическим, физиотерапевтическим) методам лечения, в ряде случаев может потребоваться оперативное вмешательство. При этом удаление синовиальной оболочки позволяет если не полностью избавиться, то приостановить прогрессирование деструкции. Кроме того, синовэктомия обеспечивает возвращение нормальной функции сустава вследствие удаления патологических воспалительных тканей. При раннем удалении патологически изменённой синовиальной оболочки (при давности синовита до 4-6 мес.) в суставе происходит регенерация синовиальной ткани, которая по морфофункциональным свойствам близка к нормальной синовиальной оболочке. Целесообразность использования ранней синовэктомии подтверждается обратимостью патологических изменений хряща у оперированных больных, при этом принимается во внимание параллелизм вовлечения хряща и синовиальной оболочки при раннем артрите коленного сустава [19].

Хирургическую синовэктомию (до сравнительно недавнего времени) выполняли с применением артротомии, что довольно травматично и может привести к быстрому прогрессированию суставной деструкции. Поэтому показания к такой операции были ограничены. Существенный прорыв в отношении хирургического лечения РА наступил с появлением возможности выполнять синовэктомию с помощью артроскопии. Такая операция малотравматична, существен-

но снижает риск интра- и послеоперационных осложнений, легче переносится пациентами, позволяет ускорить процесс реабилитации [3]. Безусловно, артроскопическая синовэктомия является эффективным методом лечения рецидивирующего синовита коленного сустава при РА, который способен не только улучшить функциональную способность и качество жизни пациентов, но и снизить активность РА [12]. Тем не менее, при применении этой методики невозможно полностью удалить всю воспалённую синовиальную ткань. Существует лекарственная синовэктомия – неоперативная деструкция воспалённой оболочки путём однократного введения в полость сустава химически активного или радиоактивного вещества, способного вызвать разрушение синовиальной ткани. Побочные эффекты: резкая болезненность, возможность повреждения суставного хряща, свищи по ходу пункционного канала. При применении радиоактивной синовэктомии в полость сустава вводят радиоактивное вещество, которое затем проникает в клетки быстро пролиферирующего паннуса, вызывающее их гибель. При этом всегда есть возможность радиационного повреждения других тканей сустава (хрящей и сухожилий), что может служить основой для мутагенеза [42].

Ряд исследователей показали возможность использования ФДТ в качестве минимально инвазивного и эффективного метода для лечения суставов в терапии РА. Данные работы преимущественно были направлены на использование ФДТ для синовэктомии, фотофереза, снятия воспаления и болевого синдрома путём нанесения ФС в виде аппликаций на кожу с дальнейшим воздействием лазером. [27, 56].

На клеточной культуре (фибробласты синовиальной оболочки человека, полученные от пациента с РА) продемонстрировали цитотоксическое действие ФС фотосан-3. Облучение проводили лазером с длиной световой волны 630 нм. Для исследования в естественных условиях в качестве экспериментальной модели были использованы кролики с IgG-индуцированным артритом. Наблюдалось полное разрушение синовиальной ткани, в то время как брадитрофические структуры (хрящ, мениски и связки) оставались неизменными [44].

Установлено также, что в лечении РА в качестве ФС могут быть использованы нестероидные противовоспалительные препараты, болезнемодифицирующие препараты и цитостатические препараты. Данное исследование проводилось на модели клеточной культуры. Были выбраны фибробласты синовиальной оболочки человека, так как они составляют основную часть воспалённой ткани. Альтернативная концепция ФДТ заключается в использовании обычных фототоксичных препаратов. Ранее было показано, что цитотоксичность эпирубицина может быть повышена при облучении с использованием длины волны 351 нм. В данном исследовании применяли хлорохин, метотрексат, пироксикам, вводимые системно (внутривенно) и моррхуат натрия, вводимый внутрисуставно. На самом деле, настоящее исследование явно не показало, что активная фототоксичность обуславливает фотодинамический эффект (то есть, что синглетный кислород производится). Усиление цитотоксичности хлорохина, метотрексата, связанное с их фотодинамическим эффектом, в сочетании с использованием облучения с длиной волны 351 нм, свидетельствует в пользу применения данных веществ для ФДТ РА [46].

Исследования с вертепорфином, выполненные на мышах и на кроликах, показали, что при внутрисуставном введении ФС наблюдалась его более высокая селективность к синовиальной оболочке, чем при внутривенном введении. После процедуры наблюдался некроз воспалённой синовиальной оболочки, причём суставной хрящ и околосуставные мягкие ткани остава-

лись неповреждёнными. Следовательно, вертепорфин может быть использован в качестве ФС с высокой селективностью для минимально инвазивной синовэктомии при лечении РА [36, 45, 58].

Показано, что ФДТ с вертепорфином эффективна в лечении иммунопатологий «мышинных» моделей артрита, контактной гиперчувствительности, экспериментального аллергического энцефаломиеелита и для успешного приживлении аллогенных трансплантатов кожи. На основании этих выводов были начаты ранние стадии клинических испытаний с иммуномодулирующей ФДТ для лечения псориаза, псориатического артрита и РА [53].

В модели антиген-индуцированного артрита после инъекции в поражённые суставы гексил-эфира 5-аминолевулиновой кислоты (H-ALA) и их последующей ФДТ наблюдалось статистически значимое снижение повреждения суставов. Трансформация H-ALA в протопорфирин IX в воспалительных тканях была подтверждена при биопсии человеческой синовиальной ткани. Следовательно, результаты исследования свидетельствуют о том, что ФДТ, основанная на накоплении протопорфирина IX в синовиальной оболочке, может быть рациональной основой для синовэктомии при артритах [49].

Исследование гематопорфирина HpD показало его избирательное накопление в воспалённой синовиальной оболочке. В качестве светодиспергирующего агента использовали интралипид (вводили внутрь сустава). Активация HpD осуществлялась за счёт света, который доставляли через оптическое волокно, введённое в сустав с использованием КТП-YAG-лазера. После воздействия наблюдалась селективная абляция воспалённой синовиальной оболочки [35].

Применение трансдермальной ФДТ для синовэктомии мелких суставов с использованием ФС тетрагидропорфирин-тетратозилат также показало эффективность метода [40].

Действие ФДТ с талапорфином натрия было показано в пробирке, в естественных условиях, а также на синовиальной мембране крыс с коллаген-индуцированным артритом. Эффективность метода зависела от концентрации ФС и энергии лазерного облучения [57].

Экспериментальное исследование пегилированного липосомального m-THPC (мезотетрагидроксифенилхлорин или темпорфин), введённого внутривенно, позволило установить, что накопление ФС протекает достаточно быстро. Кроме того, применение пегилированных липосом (т.е. липосом, покрытых полиэтиленгликолем) в качестве носителей для фотосенсибилизатора m-THPC, способствует их селективному накоплению в воспалённых суставах, а ФДТ уменьшает выраженность артрита и препятствует их разрушению. Следовательно, данный метод может быть дополнительным вариантом лечения артрита с преимущественно местным действием [43].

В 2009 г. Gabriel D. с соавторами из Университета Лозанны, Женевского университета разработали тромбин-чувствительный фотодинамический агент (T-PS), протеазу, повышающую регуляцию в синовиальной ткани у пациентов с РА, для минимально инвазивной фотодинамической синовэктомии. В T-PS, ФС переносится с помощью линкеров (короткие участки ДНК, имеющие разные «липкие» концы, комплиментарные сшиваемым фрагментам). Активация T-PS экзогенным и эндогенным тромбином вызвала увеличение флуоресценции после расщепления в пробирке и селективное повышение флуоресценции в естественных условиях у мышей с коллаген-индуцированным артритом. Исследования *in vitro* на первичных человеческих синовиоцитах показали фототоксический эффект, проявившийся только после ферментативного расщеп-

ления пролекарства или светового облучения, тем самым подтвердив функциональность T-PS-индуцированного ФДТ [41].

В 2010 г. было проведено исследование по лечению РА с помощью светоизлучающих диодов. Были использованы красный, белый, жёлтый и инфракрасный светодиоды. В качестве ФС использовали метотрексат. Инфракрасные светодиоды показали максимальное проникновение и наименьшее рассеивание из всех используемых. Наблюдалось подавление воспалённых активированных клеток за счёт интенсивной световой энергии после инъекций метотрексата. Таким образом, ФДТ с использованием светоизлучающих диодов предлагается использовать как неинвазивный, эффективный и недорогой метод лечения РА [51].

### **Возможности применение ФДТ для диагностики повреждённых тканей**

Поскольку избирательность ФДТ зависит от распределения ФС в тканях во время лечения, исследование распространения лекарственных препаратов является ключевым моментом для эффективного выполнения ФДТ. Чтобы достичь точной оценки тканевой селективности ФС, был применён метод лазерно-индуцированной флуоресценции (ЛИФ). Данный метод использовался в исследовании для измерения интенсивности флуоресценции гематопорфирина монометилового эфира (ГММЭ) в различных тканях организма одновременно. Полученные результаты показали, что синовиальная оболочка имеет более высокую поглощающую способность ГММЭ, чем кожа и хрящевая ткань. Хотя количество ГММЭ, всасываемое в воспалённую синовиальную оболочку, не очень высоко в первые 20 мин, тем не менее, оно в шесть раз выше, чем в коже и хрящевой ткани. Кроме того, коэффициент поглощения ГММЭ гораздо выше для воспалённой синовиальной оболочки, чем для неповреждённой синовиальной оболочки [59].

В современной медицине метод лазерно-индуцированной флуоресценции успешно применяется в диагностике заболеваний разной этиологии, для оценки состояния внутренних органов, а также органов-трансплантатов. Однако использование для диагностики коротковолнового излучения небезопасно и может приводить к различным повреждениям на органном, тканевом и клеточном уровнях. Поэтому применение диагностического метода ЛИФ, основанного на использовании коротковолнового ультрафиолетового излучения в медицинской практике, требует оптимизации параметров излучения лазера [29].

Bagdonas S., Kirdaite G., Streckyte G. и др. из Центра лазерных исследований Вильнюсского университета (Литва) в 2005 г. показали, что селективное накопление эндогенных производных порфирина в воспалённой синовиальной ткани в присутствии экзогенной 5-аминолевулиновой кислоты (ALA) свидетельствует о целесообразности применения ФДТ в лечении РА и флуоресцентной диагностики воспалительных процессов в тканях [34].

Таким образом, рассмотренные в обзоре исследования показывают, что ФДТ может рассматриваться как новый метод диагностики и лечения воспалительных заболеваний синовиальной оболочки.

В настоящее время в мире ведется активный поиск новых ФС с целью повышения эффективности флуоресценции и их функциональных свойств (особенно селективности). Разрабатываются ФС на основе биосовместимых полимерных наночастиц – нанофотосенсибилизаторов (НФС) [2, 6, 31].

В 2010 г. Schmitt F. с коллегами из Института патологии Университета Лозанны и университетской больницы провели исследование на лабораторных животных по доставке ФС к патологическим тканям сустава. Макрофаги, играя ключевую роль в воспалительных заболеваниях, являются мишенями для лечения, направленного на их локальное разрушение в местах воспаления. Для улучшения избирательного поглощения и увеличения продолжительности терапевтического эффекта в воспалённых тканях были разработаны гидрофильные наногели на основе хитозана, поверхность которых покрыта гиалуронатом и одним из трёх различных анионных ФС [56]. Экспериментальные исследования показали хорошую фотоцитотоксичность НФС на основе хитозана. В «мышинной» модели ревматоидного артрита, введение свободных ФС привело к их быстрому выведению из суставов, в то время как нангель, инкапсулированный ФС, сохранялся в воспалённых суставах более длительное время. Авторы пришли к выводу, что инкапсуляция терапевтических агентов в гиалуронат-хитозан наногели является перспективным методом для адресной доставки ФС к макрофагам и продолжительного нахождения действующего вещества в воспалённых суставах [54].

### **Применение ФДТ для купирования местных проявлений ревматоидного артрита**

Несмотря на широкое использование иммуномодуляторов было отмечено, что последние, будучи эффективным средством в лечении РА, часто вызывают нежелательные побочные эффекты. В качестве альтернативы была предложена ФДТ. В исследовании рассматривали MRL – LPR мышей, у которых артрит был усилен внутрикожной инъекцией полного адъюванта Фрейнда. Одна группа получала трансдермально ФДТ с ФС BPD-MA (бензопорфирин), после инъекции полного адъюванта Фрейнда. Другим группам вводили подкожно-нестероидный противовоспалительный препарат – индометацин, внутривенно – циклоспорин А (иммунодепрессант, селективно действующий на Т-лимфоциты) или проводили сублетальное облучение всего тела в СОД 3 Гр. Было показано, что все препараты, кроме индометацина, значительно уменьшили обострение заболевания; индометацин оказал существенное влияние только на субсиновиальное воспаление. Авторы пришли к заключению, что ФДТ эффективна в лечении РА и не имеет отрицательных побочных эффектов при сравнении со стандартной терапией [52].

В 2001 г. в Российском научно-исследовательском институте травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена проводили исследования, при которых ФС наносили в виде аппликаций на кожу поражённой области опорно-двигательной системы, и затем воздействовали на данную область лазерным излучением. Результатом исследования было повышение местного и общего кровотока, снятие отёчного, воспалительного и болевого синдрома, разработка движений в суставах [27].

Предварительные результаты применения ФС фотодитазин в виде геля при ФДТ также позволяют надеяться на перспективность указанного метода при лечении дегенеративно-дистрофических и воспалительных заболеваний опорно-двигательного аппарата у детей и подростков [11].

Таким образом, анализ литературы показал, что современные подходы к лечению РА основаны на скорейшем и полном подавлении иммуновоспалительного процесса и улучшении качества жизни больных. Однако тяжесть течения РА, недостаточная эффективность, дороговизна и вероятность тяжёлых осложнений современных терапевтических методов вызывают необходимость поиска новых режимов лечения.

ФДТ – эффективный, органосохраняющий и относительно недорогой метод лечения без развития побочных эффектов. Возможность проведения повторных сеансов и сочетания с другими методами лечения может стать дополнительной результативной технологией терапии РА. Вместе с тем, необходимы комплексные исследования, позволяющие объективно сравнивать результаты различных схем лечения.

## Литература

1. **Балабанова Р.М., Амирджанова В.Н., Насонов Е.Л.** Применение генно-биологических препаратов при ревматоидном артрите в Российской Федерации //Научно-практическая ревматология. 2012. Т. 50, № 6. С. 10-14.
2. **Волгин В.Н., Странадко Е.Ф.** Изучение фармакокинетики фотодитазина при базально-клеточном раке кожи //Лазерная медицина. 2011. Т. 15. Вып. 1. С. 33-35.
3. **Кавалерский Г.М., Гаркави А.В., Меньшикова И.В., Сергиенко С.А.** Артроскопическая синовэктомия при ревматоидном синовите коленного сустава //Научно-практическая ревматология. 2009. № 4. С. 84-89.
4. **Каплан М.А., Капинус В.Н., Попучиев В.В. и др.** Фотодинамическая терапия: результаты и перспективы //Радиация и риск. 2013. Т. 22, № 3. С. 115-123.
5. **Каплан М.А., Никитина Р.Г., Романко Ю.С. и др.** Фотодинамическая терапия саркомы М-1 у экспериментальных животных //Лазерная медицина. 1998. Т. 2, № 2-3. С. 38-42.
6. **Каплан М.А., Пономарев Г.В., Баум Р.Ф. и др.** Изучение специфической фотодинамической активности фотодитазина при фотодинамической терапии саркомы М-1 у крыс //Российский биотерапевтический журнал. 2003. Т. 2, № 4, С. 23-30.
7. **Каплан М.А., Романко Ю.С.** Фотодинамическая терапия //Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2004. № 1. С. 43-48.
8. **Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Муравьев Ю.В. и др.** Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита //Научно-практическая ревматология. 2013. Т. 51, № 2. С. 117-125.
9. **Кильдюшевский А.В., Карзанов О.В., Ермилова А.И. и др.** Экстракорпоральная фотохимиотерапия в лечении аутоиммунных и пролиферативных заболеваний кожи //Альманах клинической медицины. 2007. № 15. С. 168-172.
10. **Кричевская О.А., Вакуленко О.Ю., Горячев Д.В., Эрдес Ш.Ф.** О некоторых подходах к количественной оценке снижения производительности труда при ревматических заболеваниях //Научно-практическая ревматология. 2012. Т. 50, № 6. С. 90-97.
11. **Курченко С.Н., Дудин М.Г., Мазуркевич Е.А., Шашко А.А.** Применение фотодинамической терапии с препаратом «фотодитазин» для лечения дегенеративно-дистрофических и воспалительных заболеваний опорно-двигательного аппарата у детей и подростков //Альманах клинической медицины. 2008. Т. 17, № 2. С. 215-216.
12. **Липина М.М., Макаров М.А., Амирджанова В.Н. и др.** Роль артроскопической синовэктомии коленного сустава при лечении больных ревматоидным артритом //Доктор.Ру. 2012. № 6 (74). С. 38-44.
13. **Маслянский А.Л., Иливанов Е.П., Рокоманюк В.И. и др.** Сочетанная пульс-терапия метотрексатом и дексаметазоном у больных ранним ревматоидным артритом с неблагоприятными прогностическими факторами: открытое рандомизированное исследование //Научно-практическая ревматология. 2013. Т. 51, № 2. С. 125-131.
14. **Молочков В.А., Снарская Е.С., Поляков П.Ю. и др.** К проблеме лечения базалиом кожи //Российский журнал кожных и венерических болезней. 2005. № 6. С. 4-9.
15. **Муравьев Ю.В.** Проблема неблагоприятных реакций на лекарственные препараты //Научно-практическая ревматология. 2010. № 3. С. 13-14.
16. **Мухин Н.А., Новиков П.И., Моисеев С.В. и др.** Оценка краткосрочной эффективности и безопасности биологических препаратов при различных ревматических заболеваниях – опыт многопрофильного терапевтического стационара //Научно-практическая ревматология. 2013. Т. 51, № 2. С. 138-144.
17. **Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е.** Применение генно-инженерных биологических препаратов для лечения ревматоидного артрита: общая характеристика //Научно-практическая ревматология. 2013. Т. 51, № 2. С. 163-169.

18. **Олюнин Ю.А.** Целенаправленное лечение ревматоидного артрита: рекомендации международной комиссии. Treatment to targent expert committee – экспертная комиссия по целенаправленному лечению //Современная ревматология. 2010. № 3. С. 7-9.
19. **Павлов В.П., Макаров С.А., Макаров М.А. и др.** Высокотехнологичные хирургические методы в комплексном восстановительном лечении суставной патологии верхних и нижних конечностей у больных с ревматическими заболеваниями //Современная ревматология. 2012. № 2. С. 103-108.
20. **Панасюк Е.Ю., Амирджанова В.Н., Авдеева А.С. и др.** Опыт применения тоцилизумаба у больных ревматоидным артритом (по данным многоцентрового исследования ЛОРНЕТ) //Научно-практическая ревматология. 2013. Т. 51, № 2. С. 104-110.
21. **Романко Ю.С.** Фотодинамическая терапия базально-клеточного рака кожи (экспериментально-клиническое исследование): дис. ... д-ра мед. наук. Обнинск: ГУ «Медицинский радиологический научный центр РАМН», 2005. 204 с.
22. **Романко Ю.С., Корнев С.В., Попучиев В.В. и др.** Основы фотодинамической терапии. Калининград, 2010. 136 с.
23. **Романко Ю.С., Цыб А.Ф., Каплан М.А., Попучиев В.В.** Влияние фотодинамической терапии с Фотодитазином на морфофункциональные характеристики саркомы М-1 //Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2004. № 12. С. 658-664.
24. **Романко Ю.С., Цыб А.Ф., Каплан М.А., Попучиев В.В.** Зависимость противоопухолевой эффективности фотодинамической терапии от плотности световой энергии //Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2005. Т. 139, № 4. С. 456-461.
25. **Салихов И.Г., Лапшина С.А., Кириллова Э.Р.** Лечение ревматоидного артрита //Практическая медицина. 2008. № 32. С. 3-7.
26. **Скугарева О.А., Попучиев В.В., Сухова Т.Е. и др.** Фотодинамическая терапия с интерстициальным облучением опухоли //Российский журнал кожных и венерических болезней. 2012. № 2. С. 4-6.
27. Способ фотодинамической терапии последствий и осложнений поражений опорно-двигательной системы: патент 2233678 Российская Федерация: МПК7 А61N5/067 /Мазуркевич Е.А., Корнилов Н.В., Гельфонд М.Л., Рассадин А.Ю., Мазуркевич Т.Э.; патентообладатель Российский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена. Оpubл. 10.08.2004. Бюл. 22.
28. **Странадко Е.Ф.** Основные этапы развития и современное состояние фотодинамической терапии в России //Лазерная медицина. 2011. Т. 16, Вып. 2. С. 4-8.
29. **Трошкова Г.П., Фатюхина О.Е., Радаева И.Ф., Колокольцова Т.Д.** Оценка безопасности и эффективности применения метода лазерно-индуцированной флуоресценции в медицине на модельной системе культивируемых клеток //Успехи современного естествознания. 2007. № 12. С. 385-386.
30. **Филоненко Е.В.** Флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия в онкологии: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2006. 195 с.
31. **Цыб А.Ф., Каплан М.А., Романко Ю.С., Попучиев В.В.** Клинические аспекты фотодинамической терапии. Калуга: Издательство научной литературы Н.Ф. Бочкаревой, 2009. 204 с.
32. **Шостак Н.А.** Ревматоидный артрит – современный взгляд на проблему //Медицинский совет. № 4. 2012. С. 89-91.
33. **Andreu G., Leon A., Heshmati F. et al.** Extracorporeal photochemotherapy: evaluation of two techniques and use in connective tissue disorders //Transfus Sci. 1994. V. 15, N 4. P. 443-454.
34. **Bagdonas S., Kirdaite G., Streckyte G. et al.** Spectroscopic study of ALA-induced endogenous porphyrins in arthritic knee tissues: targeting rheumatoid arthritis PDT //Photochem. Photobiol. Sci. 2005. V. 4, N 7. P. 497-502.
35. **Beischer A.D., Bhathal P., de Steiger R. et al.** Synovial ablation in a rabbit rheumatoid arthritis model using photodynamic therapy //ANZ J. Surg. 2002. V. 72, N 7. P. 517-522.

36. **Chowdhary R.K., Ratkay L.G., Canaan A.J. et al.** Uptake of verteporfin by articular tissues following systemic and intra-articular administration //Biopharm. Drug Dispos. 1998. V. 19, N 6. P. 395-400.
37. **Dall'Amico R., Zulian F., Montini G. et al.** Applications of extracorporeal photochemotherapy in "non-oncological" diseases //Int. J. Artif. Organs. 1993. V. 16, Suppl. 5. P. 168-172.
38. **Dasgupta B., Fernandes L., Darley C.** Photochemotherapy for rheumatoid arthritis //Br. J. Rheumatol. 1990. V. 29, N 5. P. 396-397.
39. **Edelson R., Berger C., Gasparro F. et al.** Treatment of cutaneous T-cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy. Preliminary results //N. Engl. J. Med. 1987. V. 316, N 6. P. 297-303.
40. **Funke B. Jungel A., Schastak S. et al.** Transdermal photodynamic therapy--a treatment option for rheumatic destruction of small joints? //Lasers Surg. Med. 2006. V. 38, N 9. P. 866-874.
41. **Gabriel D., Busso N., So A. et al.** Thrombin-sensitive photodynamic agents: a novel strategy for selective synovectomy in rheumatoid arthritis //J. Control Release. 2009. V. 138, N 3. P. 225-234.
42. **Ghosh P., Smith M.** Synovial ablation in a rabbit rheumatoid arthritis model using photodynamic therapy //ANZ J. Surg. 2002. V. 72, N 7. P. 461.
43. **Hansch A., Frey O., Gajda M. et al.** Photodynamic treatment as a novel approach in the therapy of arthritic joints //Lasers Surg. Med. 2008. V. 40, N 4. P. 265.
44. **Hendrich C., Hüttmann G., Lehnert C., Diddens H., Siebert W.E.** Photodynamic laser therapy for rheumatoid arthritis. Cell culture studies and animal experiments //Knee. Surg. Sports Traumatol. Arthrosc. 1997. V. 5, N 1. P. 58-63.
45. **Hendrich C., Hüttmann G., Vispo-Seara J.L. et al.** Experimental photodynamic laser therapy for rheumatoid arthritis with a second generation photosensitizer //Arthrosc. 2000. V. 8, N 3. P. 190-194.
46. **Hendrich C., Siebert W.E.** Photodynamic therapy for rheumatoid arthritis? //Lasers Surg. Med. 1997. V. 21, N 4. P. 359-364.
47. **Hilliquin P., Andreu G., Heshmati F., Menkès C.J.** Treatment of refractory rheumatoid polyarthritis by extracorporeal photochemotherapy //Rev. Rhum. Ed. Fr. 1993. V. 60, N 2. P. 125-130.
48. **Van Iperen H.P., Beijersbergen van Henegouwen G.M.** Clinical and mechanistic aspects of photopheresis //J. Photochem. Photobiol. B. 1997. V. 39, N 2. P. 99-109.
49. **Kirdaite G., Lange N., Busso N. et al.** Protoporphyrin IX photodynamic therapy for synovitis //Arthritis Rheum. 2002. V. 46, N 5. P. 1371-1378.
50. **Malawista S.E., Trock D.H., Edelson R.L.** Treatment of rheumatoid arthritis by extracorporeal photochemotherapy. A pilot study //Arthritis Rheum. 1991. V. 34, N 6. P. 646-654.
51. **Neupane J., Ghimire S., Shakya S. et al.** Effect of light emitting diodes in the photodynamic therapy of rheumatoid arthritis //Photodiagnosis Photodyn. Ther. 2010. V. 7, N 1. P. 44-49.
52. **Ratkay L.G., Chowdhary R.K., Neyndorff H.C. et al.** Photodynamic therapy; a comparison with other immunomodulatory treatments of adjuvant-enhanced arthritis in MRL-lpr mice //Clin. Exp. Immunol. 1994. V. 95, N 3. P. 373-377.
53. **Ratkay L.G., Waterfield J.D., Hunt D.W.** Photodynamic therapy in immune (non-oncological) disorders: focus on benzoporphyrin derivatives //BioDrugs. 2000. V. 14, N 2. P. 127-135.
54. **Romanko Yu.S., Tsyb A.F., Kaplan M.A., Popuchiev V.V.** Effect of photodynamic therapy with photodithazine on morphofunctional parameters of M-1 sarcoma /Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2004. V. 138, N 6. C. 584-589.
55. **Romanko Yu.S., Tsyb A.F., Kaplan M.A., Popuchiev V.V.** Relationship between antitumor efficiency of photodynamic therapy with photodithazine and photoenergy density //Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2005. V. 139, N 4, P. 460-464.
56. **Schmitt F., Lagopoulos L., Käuper P. et al.** Chitosan-based nanogels for selective delivery of photosensitizers to macrophages and improved retention in and therapy of articular joints //J. Control Release. 2010. V. 144, N 2. P. 242-250.

57. **Torikai E., Kageyama Y., Kohno E. et al.** Photodynamic therapy using talaporfin sodium for synovial membrane from rheumatoid arthritis patients and collagen-induced arthritis rats //Clin. Rheumatol. 2008. V. 27, N 6. P. 751-761.
58. **Trauner K.B., Gandour-Edwards R., Bamberg M. et al.** Photodynamic synovectomy using benzoporphyrin derivative in an antigen-induced arthritis model for rheumatoid arthritis //Photochem. Photobiol. 1998. V. 67, N 1. P. 133-139.
59. **Yu C.Q., Huang N.Y., Zhao H.Y. et al.** The simultaneous measurements of time-dependent laser-induced fluorescence intensity of hematoporphyrin monomethyl ether in animal tissues with rheumatoid arthritis //Guang Pu Xue Yu Guang Pu Fen Xi. 2004. V. 24, N 2. P. 138-141.
60. **Zic J.A., Miller J.L., Stricklin G.P., King L.E.** The North American experience with photopheresis //Jr. Ther. Apher. 1999. V. 3, N 1. P. 50-62.

### Photodynamic therapy for rheumatoid arthritis

**Romanko Yu.S., Kaplan M.A., Popuchiev V.V., Surova L.V., Epatova T.V.**

Medical Radiological Research Center of the Russian Ministry of Health, Obninsk

The review provides data on potentials of photodynamic therapy to serve as minimally invasive synovectomy, local anti-inflammatory therapy and extracorporeal photochemotherapy (photopheresis) in the treatment of rheumatoid arthritis. Analysis of the literature suggests that the use of photodynamic therapy for development of new effective treatments of rheumatoid arthritis is prospective.

**Key words:** *photodynamic therapy, rheumatoid arthritis, anti-inflammatory therapy, synovectomy, photopheresis.*