

Результаты. Модифицирующие свойства БКС «Ок+Ак», «Тф+Ак» и «ЭТФ+Ак» изучены в отношении эффективности цисплатина, циклофосфана, доксорубина (Др), 5-фторурацила (5-Фу) и интаксела (Инт). Установлено, что эти БКС повышают эффективность монотерапии ДДП, Инт, 5-Фу в среднем на 60 %.

Максимальный терапевтический эффект у мышей с Р-388, Са-755 и АКЭ был отмечен при комбинированном применении исследуемых БКС и препарата цисплатин. У животных наблюдали повышение эффективности лечения по сравнению с монотерапией цисплатином на 40–110 %. В этих экспериментах удалось снизить дозу высокотоксичного цитостатика в 2–4 раза без снижения лечебного эффекта.

При изучении противоопухолевой эффективности комбинированного применения БКС на основе Ок, Тф и ЭТФ и лучевой терапии было установлено, что эти БКС являются эффективными радиомодификаторами. Так, у мышей с АКЭ при тотальном облучении животных и при использовании в качестве радиомодификатора БКС «Ок+Ак» и «Тф+Ак» в 100 и 70 % случаев соответственно наблюдали полное излечение животных от опухоли. На другой опухолевой модели – LLC, которая является более резистентной к терапии БКС и лучевой терапии, исследуемые БКС приводили к повышению эффективности лечения на 25 %.

Комбинированное применение 3 методов лечения – бинарной каталитической терапии (БКС на основе Ок и ЭТФ), химиотерапии (препарат цисплатин) и лучевой терапии приводило к повышению эффективности лечения (по ингибированию роста опухоли) на 45–50 % по сравнению с эффективностью лечения только цисплатином или лучевой терапии.

Заключение. Таким образом, проведенные исследования показали, что БКС на основе Ок, Тф и ЭТФ являются эффективными химио- и радиомодификаторами.

Работа выполнена при финансовой поддержке Правительства г. Москвы.

М.Н. Якунина¹, С.В. Зонтов¹, Г.А. Меерович²,
Е.М. Трещалина¹, Б.Я. Коган³, О.Л. Каляя³,
О.Н. Ворожцов³

ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛАЗЕРНОЙ ТЕРМОХИМИОТЕРАПИИ ПОВЕРХНОСТНЫХ ОПУХОЛЕЙ КОЖИ У ДОМАШНИХ ЖИВОТНЫХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КАТАЛИТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ТЕРАФТАЛ + АСКОРБИНОВАЯ КИСЛОТА

¹ГУ РОНЦ им. Н.Н. БЛОХИНА РАМН, МОСКВА

²ИОФ им. А.М. ПРОХОРОВА РАН, МОСКВА

³ФГУП ГНЦ НИОПИК, Москва

Введение. Локальная гипертермия, в том числе лазерная (Л-ГТ), используется в качестве одного из консервативных методов лечения поверхностных опухолей у собак различного генеза.

Однако по эффективности этот метод уступает хирургическому лечению. Для изучения возможности повышения эффективности Л-ГТ в настоящей работе апробирована новая бинарная каталитическая система терафтал + аскорбиновая кислота (ТФ+АК), которая находится на 2 фазе клинического изучения в гуманитарной клинике.

Материалы и методы. В исследование включены 12 собак и 1 кот с диагнозами: карцинома слизистой правого носового хода, плоскоклеточный неороговевающий рак дисневого края верхней челюсти, гистиоцитарная саркома, злокачественная фиброзная гистиоцитома кожи, фибросаркома, лимфома, меланома, неороговевающий плоскоклеточный рак кожи и мастоцитомы кожи.

Животным вводили ТФ+АК (90+168 мг/м²) капельно в/в последовательно и через 1 ч 45 мин проводили Л-ГТ ~45°C 15 – 30 мин. Термометрию выполняли с помощью термодатчиков, фиксированной под ложе и на поверхности опухоли. Оценка эффективности лечения стандартная: объективный эффект (ОЭ=ПР+ЧР) и суммарный эффект (СЭ=ПР+ЧР+СТ). Для выявления метастазирования и возможных побочных эффектов выполнено полное клиническое обследование. После 1–2 измерений опухоли определяли показания для оперативного удаления узла. Наблюдение за животными проводили в течение 2 мес после лечения.

Результаты. Комбинированная термотерапия Л-ГТ+ТФ+АК была высокоэффективна в 4 из 5 случаев гистиоцитомы или гистиосаркомы кожи: ПР=3/5, СТ=1/5, а также при 2 случаях плоскоклеточного рака края верхней челюсти и карциномы слизистой носа: ПР=2/2. В группе из 7 животных с гистиоцитарными и плоскоклеточными опухолями головы объективный эффект составил 71 %, общий эффект – 86 %. В 3 случаях лимфомы, меланомы и фибросаркомы эффективности низкая: ЧР=1/3, СТ=2/3. Мастоцитомы кожи не ответили на лечение: ПГ=3/3. Стимуляции метастазирования не зарегистрировано. В группе из 13 животных с различной локализацией поверхностных опухолей ОЭ=38 %, СЭ=62 %. Переносимость воздействия оценена как удовлетворительная, лимитирующих побочных эффектов нет.

Заключение. Указанный уровень эффективности метода Л-ГТ+ТФ+АК достаточен для положительной оценки и превышает крайне малочисленные сведения в литературе об эффективности неаблазивной лазерной гипертермии (45 °C) при лечении животных с указанными опухолями. При гистиоцитарных опухолях и плоскоклеточных опухолях головы следует продолжить изучение для определения терапевтического вклада ТФ+АК и получения статистически значимых результатов комбинированного лечения.

Исследования выполнены при финансовой поддержке Правительства Москвы.

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Ю.В. Алексеев¹, Е.В. Лихачева¹, Е.М. Борисова¹,
Д.В. Терешкин¹, Г.В. Пономарев²

ИЗУЧЕНИЕ НАКОПЛЕНИЯ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОВ ХЛОРИНОВОГО РЯДА ПРИ ПАТОЛОГИИ ЛОР-ОРГАНОВ

¹ФГУ ГНЦ ЛМ Росздрава, Москва

²ГУ НИИ БМХ РАМН, Москва

Данное исследование проведено с целью изучения физических параметров и оценки терапевтической

эффективности применения ФДТ с фотосенсибилизаторами – циклическими тетрапирролами хлоринового ряда в комплексном лечении больных оториноларингологическими заболеваниями.

В исследовании принимали участие 39 больных, распределенные на 2 нозологические группы: 9 пациентов с хроническими тонзиллитами и 30 с риносинуситами. В качестве фотосенсибилизаторов были применены следующие соединения хлоринового ряда:

фотодитазин, радахлорин, бальзам Залевского. Облучение производилось при помощи аппарата лазерного фотодинамического режима воздействия, программируемый ЛАХТА-«МИЛОН»-ML500-SP с λ 662 нм. Для проведения спектрометрии применялась установка лазерная электронно-спектральная ЛЭСА-01-БИОСПЕК.

В результате исследования выявлен процент снижения флюоресценции препаратов хлоринового ряда под воздействием лазерного излучения у пациентов, страдающих риносинуситами: флюоресценция фотодитазина снижается на 53 %, радахлорина – на 56,3 %, бальзама Залевского – на 65 %; у пациентов с хроническими тонзиллитами – на 56,5 % снижается флюоресценция радахлорина, на 50 % – флюоресценция фотодитазина.

На основании проведенного, по нашей методике исследования накопления фотосенсибилизатора в слизистых оболочках можно заключить, что исследуемые препараты способны одинаково хорошо накапливаться при различных воспалительных заболеваниях полости носа и ротоглотки. Интенсивность флюоресценции препаратов хлоринового ряда достоверно снижается после облучения источниками света с λ 662 нм. Установлена эффективность ФДТ с аппликационным применением производных хлорина Е6 в оториноларингологии.

ФДТ с наружным применением тетрапирролов хлоринового ряда является новым и эффективным способом лечения оториноларингологических заболеваний, позволяет добиться хороших клинических результатов в краткие сроки лечения этих заболеваний и имеет ряд преимуществ перед применяемыми до сих пор методиками.

С.А. Аминодов, М.Л. Гельфонд, Э.Н. Рябова

ЭНДОБРОНХИАЛЬНАЯ И ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ РАКА ЛЕГКОГО

ГУЗ ООД, Иваново

Задача исследования. Определение возможности применения эндобронхиальной и интраоперационной фотодинамической терапии в хирургическом лечении больных немелкоклеточным раком легкого.

Материалы и методы. Интраоперационная фотодинамическая терапия проведена 10 больным немелкоклеточным раком легкого II–IIIА стадии проходившим хирургическое лечение в условия онкологического диспансера. В том числе 4 пациентам с центральным раком легкого (РЛ), которым фотодинамическая терапия проводилась дважды – на первом этапе (дооперационно) эндобронхиально, для уменьшения размеров первичной опухоли, и на втором этапе интраоперационно. Во время операции для определения степени накопления фотосенсибилизатора в тканях проводилась локальная спектроскопия с помощью спектрально-флюоресцентной диагностической установки «Спектр-Кластер». Эндобронхиальная ФДТ проводилась по стандартной методике. Интраоперационная ФДТ проводилась на зону медиастинальной лимфодиссекции, культю бронха и париетальную плевру.

Фотодинамическая терапия проводилась препаратом фотодитазин в дозе 1 мг/кг и лазерным облучением через 2 ч аппаратом «Аткус-2», плотность энергии 350 и 150 Дж/см² при эндобронхиальной и интраоперационной ФДТ соответственно.

Результаты. У трех пациентов с центральным раком легкого эндобронхиальная ФДТ уменьшила размеры опухоли, а в одном случае был достигнут

полный эффект, что позволило выполнить меньший объем операции. Интраоперационная спектроскопия показала, что экзогенная флюоресценция фотодитазина детектируется в первичной опухоли и метастатических лимфоузлах и не детектируется в неизмененных тканях.

При этом спектр накопления фотодитазина в ложе удаленных лимфоузлов был выше, чем в неизмененных тканях, что подтверждалось наличием опухолевых клеток в мазках-отпечатках из зоны лимфодиссекции.

После проведения интраоперационной фотодинамической терапии отмечалось увеличение сброса экссудата по дренажам в течение первых двух суток. Других особенностей и осложнений течения послеоперационного периода не выявлено.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о значимости метода флюоресцентной спектроскопии и фотодинамической терапии в лечении больных раком легкого.

И.П. Аминодова, С.А. Аминодов, Э.Н. Рябова
ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВУЛЬВЫ

ГУЗ ООД, ИВАНОВО

Задача исследования. Изучить эффективность метода фотодинамической терапии в лечении заболеваний вульвы.

Материалы и методы. Фотодинамическая терапия проведена 8 пациенткам с заболеваниями вульвы в возрасте от 23 до 67 лет. В том числе 4 женщинам с лейкоплакией вульвы, 3 пациенткам с остроконечными кондиломами и 1 больной с плоскоклеточным раком вульвы II стадии. У 6 женщин (75 %) при ПЦР-исследовании диагностирована ВПЧ-инфекция, из них у 2 выявлены 16 и 18 типы вируса.

Лазерное воздействие осуществлялось через 2 ч после местной аппликации фотосенсибилизатора на участок поражения слизистой при помощи полупроводникового лазерного аппарата «Аткус-2». λ составила 662 нм при плотности энергии 150 Дж/см², мощности лазерного излучения на выходе 1 Вт и времени воздействия от 6 мин. (остроконечные кондиломы) до 20 мин (при раке вульвы).

Результаты. Эффективность методики оценивалась на основании данных кольпоскопии, и цитологического исследования. При раке вульвы после лечения произведена контрольная биопсия.

У всех пациенток с остроконечными кондиломами и у 3 женщин с лейкоплакией вульвы отмечен полный клинический эффект лечения. Эпителизация слизистой полностью завершилась через 4 нед. У одной пациентки с грубой лейкоплакией перианальной зоны отмечено улучшение местного статуса, заживление трещин, уменьшение зуда и исчезновение болей.

При проведении контрольного ПЦР-исследования (через 1 мес. после ФДТ) ни у одной из пациенток ВПЧ не определялись.

У пациентки с раком вульвы краевая эпителизация началась спустя 3 нед. от проведения ФДТ, полная эпителизация слизистой отмечена через 6 недель. При контрольном цитологическом и гистологическом исследованиях атипических клеток не обнаружено.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о том, что фотодинамическая терапия является высокоэффективным методом лечения и может служить средством выбора для пациенток с патологией вульвы.

Ю.А. Белый, А.В. Терещенко, М.А. Плахотный
**ИНТРАВИТРЕАЛЬНАЯ
 ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ
 ВНУТРИГЛАЗНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО
 ПРОЦЕССА С ПРЕПАРАТОМ ФОТОДИТАЗИН**

КФ ФГУ МНТК МГ им. акад. С.Н. Федорова, Калуга

Цель исследования. Оценить эффективность интравитреальной антибактериальной фотодинамической терапии с фотосенсибилизатором хлоринового ряда в лечении экспериментального эндофтальмита.

Материалы и методы. 30 глаз (30 кроликов) с экспериментальным эндофтальмитом (*Enterococcus faecium*). Животные были разделены на 3 группы по 10 особей. В I группе не позднее 12 ч после заражения проводили субтотальную витрэктомию. Во II группе проводили витрэктомию с клафораном, 16 мг/мл, в качестве ирригационного раствора.

В III группе выполняли витрэктомию с АФДТ по разработанной методике: в витреальную полость вводили раствор ФС 0,001% до уровня радужки, после чего глаз герметизировали на 10 мин, затем ФС удаляли из глаза; через склеротомическое отверстие в витреальную полость вводили моноволоконный кварцевый световод с диффузором и проводили интравитреальное облучение лазером с λ 662 нм и минимальной плотностью энергии 5 Дж/см². Выполнены микробиологические, клинические и морфологические исследования. Срок наблюдения – до 72 ч с момента заражения.

Результаты. АФДТ позволяет значительно уменьшить количество микроорганизмов в витреальной полости как сразу после вмешательства, так и в период до 72 ч. Аналогичные данные получены и при применении витрэктомии с использованием раствора клафорана. Клиническая картина при использовании антибиотика и АФДТ сходная, характеризуется стиханием явлений воспаления на вторые–третьи сутки после лечения. Морфологические исследования показали, что при проведении витрэктомии в сочетании с антибиотикотерапией или АФДТ степень выраженности гистологических изменений была достоверно ниже по сравнению с изолированной витрэктомией ($p < 0,005$).

Заключение. Предложенная методика интравитреальной АФДТ является эффективной в лечении экспериментального эндофтальмита. Необходимо проведение дальнейших исследований по изучению безопасности АФДТ для внутриглазных структур.

Ю.А. Белый¹, А.В. Терещенко¹, П.Л. Володин¹,
 М.А. Каплан², В.В. Шаулов¹
**ФЛЮОРЕСЦЕНТНАЯ ДИАГНОСТИКА ПРИ
 ПРОВЕДЕНИИ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ
 ТЕРАПИИ В ОФТАЛЬМОЛОГИИ**

¹КФ ФГУ МНТК МГ им. акад. С.Н. Федорова, Калуга

²ГУ МРНЦ РАМН, Обнинск

Цель исследования. Оценка возможностей флюоресцентной диагностики при проведении фотодинамической терапии с фотосенсибилизатором хлоринового ряда в офтальмологии.

Материалы и методы. Клинические исследования включили 16 пациентов (16 глаз) с неоваскулярной офтальмопатологией (9 случаев с хориоидальной неоваскуляризацией, 2 случая с неоваскуляризацией радужки и 2 – с васкуляризованными бельмами роговицы) и 3 пациентов с меланомами хориоидеи (МХ).

В работе использовался отечественный хлориновый фотосенсибилизатор – препарат фотодитазин (бис-N-метилглюкаминная соль хлорина е6) (ООО «БЕТА-ГРАНД», Россия) (регистрационное удостоверение № ЛС – 001246 от 10.02.2006).

Результаты. Флюоресцентная диагностика с фотосенсибилизатором фотодитазин является критерием

«достаточности» лазерного облучения, определяемого по мере «выгорания» (выцветания) препарата в ходе фотодинамической реакции.

Последнее существенно облегчает техническое выполнение лазерного облучения, в особенности при внутриглазных опухолях больших размеров, требующих использования нескольких полей облучения. Оптимальными временными интервалами от момента введения препарата до лазерного облучения в ходе фотодинамической терапии являются: для неоваскуляризации роговицы, радужки и сосудистой оболочки глаза – 10–15 мин, а для внутриглазных новообразований – 90–120 мин.

Заключение. Полученные клинические данные позволяют оптимизировать методику и повысить эффективность фотодинамической терапии с препаратом фотодитазин в лечении различной неоваскулярной офтальмопатологии и внутриглазных новообразований.

Ю.А. Белый¹, А.В. Терещенко¹, П.Л. Володин¹,
 М.А. Каплан²

**СОЧЕТАНИЕ
 ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ
 И ИНТРАВИТРЕАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ
 ИНГИБИТОРОВ АНГИОГЕНЕЗА В ЛЕЧЕНИИ
 ХОРИОИДАЛЬНОЙ НЕОВАСКУЛЯРИЗАЦИИ**

¹КФ ФГУ МНТК МГ им. акад. С.Н. Федорова, Калуга

²ГУ МРНЦ РАМН, Обнинск

Цель исследования. Оценка клинической эффективности фотодинамической терапии в сочетании с интравитреальным введением ингибиторов ангиогенеза в лечении хориоидальной неоваскуляризации.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 9 пациентов (9 глаз) с хориоидальной неоваскуляризацией (ХНВ) различной этиологии. Острота зрения (ОЗ) до лечения варьировала от 0,1 до 0,5. За 1 нед. до фотодинамической терапии с фотодитазинем всем пациентам проводилось интравитреальное введение препарата авастин в дозе 1,25 мг/кг.

В 6 случаях авастин вводился однократно и в 3 – двукратно (с интервалом между инъекциями 1 мес).

Показаниями для повторного введения препарата являлось сохранение экстравазальной флюоресценции («ликеджа»).

Для проведения ФДТ использовали фотосенсибилизатор фотодитазин, который вводился внутривенно капельно в минимальной клинической дозе 0,8 мг/кг веса с продолжительностью 10 мин.

Через 5 мин после окончания введения препарата проводили транспупиллярное лазерное облучение области хориоидальной неоваскулярной мембраны, которое выполнялось под эпibuльбарной анестезией с использованием контактной роговичной линзы «Ocular PDT 1,6x» («Ocular instruments», США) с плотностью энергии 20–25 Дж/см² и диаметром пятна от 2,0 до 4,5 мм, в зависимости от максимального линейного размера мембраны.

Сроки наблюдения составили от 3 мес. до 1 года.

Результаты. Через 3 мес. после проведения комбинированного лечения ОЗ улучшилась на 7 глазах (на 0,1–0,32) и осталась неизменной на 2 глазах. К 1 году после лечения повышение остроты зрения достигнуто на 6 глазах; на 2 ОЗ соответствовала исходной до лечения и в 1 случае снизилась (на 0,1) в связи с рецидивом ХНВ.

Заключение. Сочетание ФДТ с препаратом фотодитазин и интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза позволяет значительно повысить эффективность лечения ХНВ со стабилизацией и улучшением функциональных показателей в 89 % случаев, а также снизить частоту рецидивов ХНВМ.

Ю.А. Бельй, А.В. Терещенко, П.Л. Володин, В.В. Шаулов
ФЛЮОРЕСЦЕНТНАЯ ДИАГНОСТИКА
ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ФДТ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ
НЕОВАСКУЛЯРИЗАЦИИ
ХОРИОИДЕИ И РОГОВИЦЫ

КФ ФГУ МНТК МГ им. акад. С.Н. Федорова, Калуга

Цель исследования. Оценка возможностей флюоресцентной диагностики при проведении фотодинамической терапии с фотосенсибилизатором хлоринового ряда в эксперименте.

Материалы и методы. Экспериментальные исследования проводились на 26 кроликах породы шиншилла с индуцированными моделями неоваскуляризации хориоидеи (18 глаз 18 кроликов) и неоваскуляризации роговицы (8 глаз 8 кроликов).

Фотосенсибилизатор фотодитазин вводили болюсно в дозе 2,4 мг/кг веса. Лазерное облучение при проведении флюоресцентной диагностики осуществляли расфокусированным пучком ($\varnothing$ от 4 до 16 мм) с плотностью мощности 20–40 мВт/см² в различные временные интервалы после введения фотосенсибилизатора.

Результаты. При проведении фотодинамической терапии хориоидальной неоваскуляризации, равно как и неоваскуляризации роговицы, оптимальным временем для лазерного облучения следует считать интервал, соответствующий максимуму контрастирования неоваскулярной сети, до начала выраженного экстравазального выхода препарата во избежание нежелательного фотодинамического повреждения прилежащих интактных глазных структур.

Исследования динамики накопления фотосенсибилизатора фотодитазин методом флюоресцентной диагностики *in vivo* позволили определить оптимальное время для лазерного облучения в ходе фотодинамической терапии неоваскуляризации роговицы и сосудистой оболочки глаза, соответствующие временным интервалам 10–15 мин от введения препарата.

Заключение. Полученные экспериментальные данные являются основой для оптимизации и повышения эффективности фотодинамической терапии с фотодитазин в лечении неоваскулярной офтальмопатологии (васкуляризированных белым роговицы, неоваскуляризации радужки, хориоидальной неоваскуляризации).

Ю.А. Бельй¹, А.В. Терещенко¹, А.В. Шацких², И.А. Молоткова¹, М.А. Каплан¹, Р.А. Бродский³, Л.Н. Бандурко³
ПЕРВЫЙ ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ
ВНУТРИГЛАЗНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ
МЕТОДОМ ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКОГО ЛИЗИСА

¹КФ ФГУ МНТК МГ им. акад. С.Н. Федорова, Калуга

²ФГУ МНТК МГ им. акад. С.Н. Федорова, Москва

³ФГУ МРНЦ РАН, Обнинск

Цель исследования. Разработка метода электролитического лизиса внутриглазных новообразований большого размера и морфологическое изучение воздействия электрохимической абляции на структуру меланомы сосудистой оболочки глаза человека.

Материалы и методы. Исследование проводилось у пациента К. (58 лет) с меланомой хориоидеи большого размера Т₃Н₀М₀ (высота проминенции – 12,8 мм, $\varnothing$ основания – 15 на 18 мм), подлежащей энуклеации (предварительным этапом выполнена процедура электрохимического лизиса МХ). Проведено гистологическое исследование энуклеированного глаза.

Результаты. Патогистологический диагноз: МХ, состояние после электролизиса, слабопигментированная, преимущественно веретенноклеточная (тип АВ), с выраженным полиморфизмом ядер и клеток, инфильтрирующая внутренние слои склеры, с обширными очагами некроза. Некроз значительной части опухоли, 84%. Нек-

ротизированная ткань МХ повсеместно подвергается захвату и перевариванию многочисленными макрофагами, при этом активность их наиболее выражена вокруг анода. В области катода происходит резкое расширение просвета крупных сосудов наряду с деструкцией стенок капилляров с обширными кровоизлияниями в некротизированную ткань.

Прогноз в отношении дальнейшей редукции опухоли гипотетичен: разрушение сосудов на большом расстоянии вокруг катода позволяет предположить ее более определенный распад в отдаленный срок. Большая сохранность сосудов в мало измененном у анода фрагменте опухоли может способствовать выживанию и прогрессии его клеток, несмотря на более высокую макрофагальную активность в этой области.

Заключение. Полученные данные могут являться морфологическим обоснованием для использования ЭХЛ в офтальмоонкологии как самостоятельного метода органосохранного лечения хориоидальных меланом больших размеров.

Н.Н. Булгакова

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ
ФЛЮОРЕСЦЕНТНОЙ СПЕКТРОСКОПИИ
В КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ

ИОФ ИМ. А.М. ПРОХОРОВА РАН, МОСКВА

ЛФС основана на регистрации спектров флюоресценции биологических тканей при возбуждении в УФ или видимом диапазонах спектра и является чувствительным неинвазивным методом, позволяя получать количественную информацию о флюоресценции биологических тканей при контакте волоконно-оптического катетера с поверхностью кожи или слизистой оболочки полого органа. Основную сложность представляет интерпретация спектральных данных, полученных *in vivo*. Создание надежных методов измерений спектров и расчетов спектрально-флюоресцентных диагностических алгоритмов позволяет в реальном времени (*in vivo*) получать объективную количественную информации о наличии патологии в той точке поверхности ткани, где производятся измерения спектров.

Для флюоресцентной диагностики рака метод ЛФС используется самостоятельно либо в комбинации с эндоскопическими методами получения изображений – как в белом свете, так и в свете эндогенной или экзогенной флюоресценции. Последний подход более перспективен для флюоресцентной диагностики ранних форм рака слизистых дыхательных путей, мочевого пузыря и др. полых органов. При этом наиболее эффективен алгоритм расчета спектрально-флюоресцентных диагностических параметров, учитывающий соотношение экзогенной и эндогенной флюоресценции ткани. Объем ткани, анализируемый методом ЛФС, зависит от ее оптических свойств на λ возбуждения и в среднем составляет 1–4 мм³, что сравнимо с V ткани, удаляемой щипцовой биопсией. Размер выборки в случае ЛФС значительно больше, поскольку спектры можно измерять из множества точек, а количество биопсий ограничено. За время, необходимое для одной биопсии, можно измерить большое количество спектров на поверхности ткани. В целом, как доказали клинические исследования, ЛФС повышает диагностическую точность исследований.

Для целей ФДТ применение ЛФС позволяет:

- 1) проводить неинвазивный контроль накопления и выведения ФС в тканях пациентов с целью оптимизации времени проведения ФДТ;
- 2) контролировать фотофизическое состояние ФС с целью планирования тактики проведения ФДТ;
- 3) контролировать реакцию биологической ткани на световое воздействие по спектрам лазер-индуцированной аутофлюоресценции.

Н.Н. Брысин, К.Г. Линьков, Т.А. Савельева, В.Б. Лощенов
**УНИВЕРСАЛЬНЫЙ ИЗМЕРИТЕЛЬ
 МОЩНОСТИ ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ
 ДЛЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ВОЛОКОННО-
 ОПТИЧЕСКИХ СИСТЕМ ДОСТАВКИ СВЕТА**
 ИОФ ИМ. А.М. ПРОХОРОВА РАН, МОСКВА

Проведение точных измерений выходной оптической мощности лазерных установок с волоконно-оптическим выходом является актуальной задачей при флюоресцентной диагностике и фотодинамической терапии, особенно при терапии внутриполостных органов.

Задачу измерения мощности направленного излучения можно успешно решить с помощью существующих серийных измерителей мощности. Однако для измерения мощности излучения, выходящего из рассеивающего наконечника оптического волокна требуется использовать дополнительные приспособления, например, сферу Ульбрихта (она же интегрирующая сфера). Сфера Ульбрихта позволяет измерять мощность излучения от наконечников оптических волокон любой конфигурации, но имеет ряд недостатков, не позволяющих применять ее при проведении сеансов ФДТ.

Авторы данной работы в качестве решения проблемы оперативного измерения мощности лазерного излучения, исходящего из волоконно-оптических систем доставки света различных конфигураций, предлагают использовать рассеиватель, выполненный с возможностью рассеяния излучения по собственному объему, по меньшей мере, один фотоприемник, расположенный на поверхности рассеивателя таким образом, чтобы обеспечить возможность регистрации уровня падающего на него излучения. Это позволяет ощутимо сократить габариты устройства и решить проблему с точным позиционированием оптического волокна.

Во время проведения терапии в санитарных целях была предусмотрена извлекаемая стеклянная колба. Измеряемые оптические волокна не вводятся непосредственно в рассеиватель, а вводятся в небольшую стеклянную колбу, которая установлена в рассеивателе измерителя мощности. После проведения сеанса терапии колбу можно вынуть и продезинфицировать. Такой подход позволяет не только соблюдать санитарные нормы, но и устранять различные загрязнения, которые могли образоваться в полости рассеивателя, если бы волокно вводилось непосредственно в рассеиватель.

Данное устройство уже длительное время применяется в ЗАО «Биоспек» для тестирования новых и эксплуатирующихся терапевтических лазеров.

Оригинальность и эффективность решений, использованных при разработке измерителя мощности РМ-3-Biospec, подтверждается полученным российским патентом RU79176U1.

Н.В. Бурмистрова, М.А. Каплан, Г.В. Пономарев, А.И. Малыгина

**ИЗУЧЕНИЕ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ
 АКТИВНОСТИ АМИДОАМИНХЛОРИНА**

ГУ МРНЦ РАМН, Обнинск

Введение. Фотосенсибилизаторы амидоаминхлорин (I) и (II) разработаны профессором Г.В. Пономаревым в Институте биомедицинской химии РАМН на основе взаимодействия метилфеофорбида а с различными первичными аминами. Амидоаминхлорины обладают определенными преимуществами по сравнению с известными ФС на основе хлорина е6 (фотолон, радахлорин, фотодитазин). Наиболее перспективным, по нашему мнению, является амидоаминхлорин (I), который заметно превосходит известные ФС по эффективности воздействия на раковые опухоли по сравнению с хлорином е6. Этот препарат не растворим в воде, но легко может быть переведен в липосомальную форму и использован для

в/в применения. Для экспериментальных исследований может быть также применен раствор в водном димексиде. Амидоаминхлорин является химической модификацией периферических заместителей хлорина Е6. Один из пиков поглощения находится на волне 662 нм, высокая степень фототоксичности связана с высоким квантовым выходом интерконверсии, что коррелирует с высоким квантовым выходом синглетного кислорода. Спектральные характеристики амидоаминхлорина (I), как в спирте, так и в воде, позволяют использовать его с теми же лазерами, которые применяются для других ФС хлоринового ряда, т.е. с максимумом излучения при 662 нм. С другой стороны, амидоаминхлорин в липосомальной форме в воде имеет максимум поглощения при 666 нм, что позволяет использовать для его облучения также и другие, более длинноволновые, лазеры, например, с λ излучения при 668 нм и даже ниже.

Цель исследования. Изучение специфической активности амидоаминхлорина в растворе и липосомальной форме для фотодинамической терапии саркомы М-1 (крысы) и карциномы Эрлиха (мышь).

Материалы и методы. Работа выполнена на 170 беспородных крысах (самки) с перевитой под кожу в область бедра саркомой М-1 и на 80 беспородных мышах (самцы) с имплантированной карциномой Эрлиха. Контролем служили интактные животные-опухоленосители. Исследуемый фотосенсибилизатор амидоаминхлорин использовали в растворимой и липосомальной форме для внутрибрюшинного введения. Облучение проводили через 1,5 ч после введения сенсибилизаторов на полупроводниковом лазерном аппарате «Аткус-2» (λ 662 нм).

Результаты. В данной работе предусматривается исследование модифицированного фотосенсибилизатора на основе хлорина Е6 для фотодинамической терапии разных видов злокачественных новообразований (соединительнотканной саркомы М-1 и асцитной эмбриокарциномы Эрлиха).

При изучении эффективности ФДТ с амидоаминхлорином обнаружили, что препарат обладает высокой фотодинамической активностью, большим коэффициентом контрастности (отношение концентрации в опухоли и нормальной ткани составляет 10:1), быстрым клиренсом (выведение препарата происходит через 3–4 ч после введения). Быстрое выведение амидоамина из организма разрешает проблему кожной фототоксичности, свойственную большинству применяемых в клинике фотосенсибилизаторов. Благодаря быстрому накоплению в опухоли с высоким градиентом контрастности между опухолевой и нормальной тканью, амидоаминхлорин позволяет сократить лечебную процедуру с нескольких суток до 2–3 ч. Максимум накопления препарата в опухоли саркома М-1 наступает через 1 ч.

ФДТ с раствором амидоаминхлорин приводит к полной регрессии опухоли в 80 % случаев. После ФДТ с липосомальным амидоаминхлорином полную регрессию опухоли наблюдали в 100 % случаев. Важно отметить тот факт, что амидоаминхлорин обладает высокой фотодинамической активностью при дозах в 3–4 раза ниже, чем терапевтические дозы используемых в клинической практике сенсибилизаторов. При этом отмечали результативные разрушения опухоли при минимальном повреждении мышечно-соединительнотканых и сосудистых структур бедра.

Полученные данные свидетельствуют о перспективности разработки приемов и методов повышения эффективности ФДТ за счет использования в качестве ФС амидоамина хлорина, поскольку при минимальной дозе препарата и относительно невысокой плотности энергии достигается высокий терапевтический эффект при отсутствии глубоких некродистрофических и рубцовых изменений.

Н.Е. Васильев

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ФДТ В ОНКОЛОГИИ

СЦЛМ, Новосибирск

ФДТ является сложным воздействием, важным компонентом которого является влияние на клетки иммунной системы. Уникальность биологического действия ФДТ обусловлена индукцией повреждений биологических структур под действием АФК и окислов азота, природных регуляторов клеточной пролиферации, метаболизма и апоптоза. В настоящее время рассматривается три основных механизма противоопухолевого эффекта ФДТ: прямое повреждение опухолевых клеток, нарушение сосудистой стромы опухолей, элиминация под действием иммунных клеток. Важным фактором индукции ФДТ-опосредованного иммунного ответа является повреждение клеточных мембран и сосудов опухоли. Фотоокислительные нарушения индуцируют выделение медиаторов, провоцирующих местную воспалительную реакцию. Следствием этих процессов является окклюзия сосудов опухоли и индуцированная цитотоксическая активность клеток воспаления в отношении опухолевых клеток. Разрушение клеток и сосудов опухолей служит пусковым фактором развития специфических иммунных реакций. Рекрутируемые в область опухоли макрофаги и дендритные клетки захватывают и презентуют опухолевые антигены, обеспечивая узнавание опухолеспецифических эпитопов Т-лимфоцитами и их последующую активацию. Хотя специфическая иммунная реакция может быть менее значимой, чем другие эффекты ФДТ на ранних стадиях процесса, она важна для долгосрочного контроля роста опухоли. Доказанное наличие иммунологического компонента фотодинамического воздействия позволяет говорить не только о перспективности сочетания методов ФДТ и иммунотерапии для улучшения результатов лечения онкологических заболеваний, но и о возможном применении иммуномодулирующих воздействий ФДТ с целью коррекции иммунологических реакций как в эксперименте, так и в клинике.

В.Н. Волгин¹, Е.Ф. Странадоко², М.В. Садовская¹, М.В. Рябов²

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ФДТ БАЗАЛЬНОКЛЕТОЧНОГО РАКА КОЖИ РАЗЛИЧНЫХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ С ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОМ ФОТОДИТАЗИН

¹ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко, Москва

²ГНЦ ЛМ МЗ и СР РФ, Москва

Введение. Проблема лечения базальноклеточного рака кожи актуальной для населения страны в целом. Это обусловлено уровнем заболеваемости, рецидивирующим характером течения, частой локализацией на открытых участках кожного покрова, особенно на лице, недостаточной эффективностью существующих методов терапии, значимыми косметическими дефектами.

Задачи исследования. Отработка схем ФДТ при различных клинических формах БКРК в зависимости от рецидивирования опухолей.

Материалы и методы. В ГВКГ им. Н.Н. Бурденко совместно с ГНЦ лазерной медицины МЗ и СР РФ лечение методом ФДТ с фотодитазинном проведено 127 больным с БКРК, в возрасте от 20 до 93 лет (в среднем 66,2 года), мужчин 98 (77,2 %), женщин 29 (22,8 %). Больные первичным БКРК встречались чаще (66,9 %), чем рецидивным (33,1 %). Использовали лазерные установки Аткус-2, Кералаз, Кристалл. Выходная мощность лазеров составляла 0,1–3,0 Вт. Плотность мощности излучения 0,1–1,50 Вт/см². Оценка результатов ФДТ проводилась по следующим критериям: полная резорбция опухоли – отсутствие визуальных и пальпаторных признаков опухолевого роста; частичная резорбция, уменьшение раз-

меров опухоли не менее чем на 50 %; без эффекта, уменьшение размера опухоли менее чем на 50 %.

Результаты. В целом по выборке ПР опухолей наступила у 118 (92,9 %) больных, частичная – у 9 (7,1 %). Абсолютной резистентности к ФДТ не было.

После ПР опухолей у 118 больных рецидивы в дальнейшем возникли у 11 (10,3 % случаев). Частота рецидивов при ФДТ первичного БКРК значимо ниже, чем при рецидивном ($p < 0,05$). В процессе исследования отработана доза световой энергии при использовании фотодитазина. Оценена эффективность доз световой энергии от 50 до 500 Дж/см². Наиболее оптимальной дозой для поверхностных очагов оказалась 100–200 Дж/см², солидных образований – 200–300 Дж/см², а язвенных и экзофитных форм опухолей с глубоким инфильтративным ростом – 300–500 Дж/см².

А.В. Гейниц, Е.Ф. Странадоко

ВОЗМОЖНОСТИ ФДТ С ФОТОДИТАЗИНОМ В ОНКОЛОГИИ

ФГУ ГНЦ ЛМ РосЗдрава, Москва

Введение. Фотодитазин (N-диметилглюкаминная соль хлорина е₆) – препарат растительного происхождения, созданный на основе производных хлорофилла, получаемого из биомассы микроводоросли *Spirulina platensis*. Основными достоинствами фотодитазина с точки зрения клинициста являются краткосрочный пик и высокая селективность наполнения в опухоли, высокий квантовый выход синглетного периода и быстрое удаление из организма (интенсивный клиренс). Немаловажной является и большая λ возбуждающего света (662 нм), обеспечивающая более глубокое проникновение в биологические структуры светового потока с адекватной плотностью мощности. Все это позволяет за короткое время разрушать глубоко расположенные опухоли без нежелательной длительной кожной фототоксичности.

Клинические испытания фотодитазина проведены в ГНЦ лазерной медицины в 1998 г. Первые обнадеживающие результаты позволили нам расширить сферу применения ФДТ с фотодитазинном на труднодоступные для лечения локализации.

Задачи исследования. Изучение эффективности ФДТ с фотодитазинном проведено по 3 протоколам:

1. При первичном и рецидивном раке кожи – у 54 больных.
2. При раке внепеченочных желчных протоков, желчного пузыря и большого дуоденального сосочка – у 6 больных.
3. С паллиативной целью для реканализации при обтурирующем раке пищевода, кардиального отдела желудка, трахеи, крупных бронхов – у 19 больных.

Материалы и методы. Фотодитазин применяли в дозах от 0,3 до 1,5 мг/кг. Средняя доза составила 0,8 мг/кг. Минимальная эффективная доза – 0,3 мг/кг.

Использовали диодные лазеры «Милон» с выходной мощностью 2,5 Вт, λ 662 нм, а также твердотельный лазер на алеминате иттрия «Полус-2» с выходной мощностью до 2 Вт, λ 670 нм (производство НИИ «Полус», Россия). Плотность мощности при наружном облучении составляла 0,3 Вт/см², плотность энергии 180–240 Дж/см². При ФДТ внутренних органов плотность энергии колебалась от 75 до 300 Дж/см².

С целью реканализации ФДТ повторяли через 7–14 дней, добиваясь поэтапного восстановления просвета трубчатого органа.

Результаты. Из 79 больных 55 проведено по одному курсу ФДТ, 2 курса – 11, а 3–5 курсов ФДТ – 8 больным. Всего 79 больным проведено 113 курсов ФДТ: 110 – с в/в фотодитазина, 3 – с внутритканевым.

Полная резорбция достигнута у 52 (63 %) больных, частичная – у 27 (37 %), получавших ФДТ с паллиативной целью (среди них у 12 – с целью реканализации пищевода, кардии, трахеи и бронхов и у 3 с распространенным раком рото- и носоглотки). Более половины больных с полной резорбцией опухоли пережили 5-летний период, т.е. практически излечены от рака.

Заключение. Фотодитазин – высоко активный фотосенсибилизатор, применимый для ФДТ рака наружных и внутренних (висцеральных) локализаций. Быстрое выведение фотодитазина из организма практически полностью разрешает проблему кожной фототоксичности, свойственную большинству применяемых в клинике фотосенсибилизаторов. Благодаря быстрому накоплению в опухоли с высоким градиентом контрастности между опухолевой и нормальной тканью фотодитазин позволяет сократить всю лечебную процедуру с нескольких суток до 2–3 ч. Это свойство фотодитазина, наряду с высоким коэффициентом контрастности и имеющимися недорогими портативными надежными диодными лазерами с соответствующей λ света, делает его весьма привлекательным фотосенсибилизатором для ФДТ.

А.А. Гладышев, Л.В. Телегина, В.В. Соколов, И.В. Решетов, Л.Э. Завалишина, С.Г. Кузьмин, Г.Н. Ворожцов

ЭНДОЛАРИНГЕАЛЬНАЯ ЭЛЕКТРО-ЛАЗЕРНАЯ ХИРУРГИЯ И ФДТ ПРИ ВИРУССОЦИИРОВАННОМ РЕЦИДИВИРУЮЩЕМ ПАПИЛЛОМАТОЗЕ ГОРТАНИ И ТРАХЕИ

ФГУ МНИОИ им. П.А.Герцена
ГУП «МНКЦ «Интермедбиофизхим»

Разработан метод комбинированного эндоскопического лечения при ВАРП гортани и трахеи. На первом этапе лечения проводилась Nd:YAG-лазерная термоабляция и/или аргоноплазменная коагуляция папиллом гортани. На втором этапе (после полного хирургического удаления папиллом) выполнялась ФДТ с адыювантной и противовирусной целью. Оба этапа лечения проводились с помощью гибкой видеоэндоскопической аппаратуры.

В 1995–2008 гг. по данной схеме лечение ВАРП гортани проведено 36 больным. Плоскоклеточная папиллома с дисплазией I–II ст. сочеталась у 13 (36%), дисплазией III ст. – у 5 (14%), раком *in situ* – у 4 (11%) пациентов. ВПЧ (HPV) был выявлен методом гибридизации у 29 (96%) из 30 больных (HPV общего типа – в 21%, 6/11 типы – в 83%; 16/18 типы – в 17% случаев).

Для адыювантной ФДТ использовались фотосенсибилизаторы радахлорин, фотосенс и аласенс (5-ALA) – индуктор протопорфирина IX. Для облучения гортани применялись диодные лазеры (ν 662; 670; 635 нм) при плотности энергии от 80 до 200 Дж/см².

Полная регрессия в зависимости от распространенности в гортани и трахее – 78–100%. Исчезновение HPV достигнуто в 65% случаев. После завершения комбинированного лечения в сроки от 5 до 18 мес, рецидив в гортани диагностирован у 14 (39%) больных, максимальный срок наблюдения без рецидивов – 7 лет.

В.А. Дербенев, Ф.Е. Шин, П.Г. Мамонтов, А.Д. Соловьёва, И.Ю. Кулешов

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОВ В ТКАНЯХ, ФОРМИРУЮЩИХ ОЖОГОВУЮ РАНУ

ФГУ ГНЦ ЛМ ФМБА, Москва

Для проведения ФДТ ожоговых ран важно знать кинетику накопления и выведения фотосенсибилизаторов в тканях, формирующих ожоговую рану. Изучение распределения фотосенсибилизатора в тканях, форми-

рующих ожоговую рану, методом локальной спектроскопии показало, что диффузия фотосенсибилизатора в глубину через струп при обеих лекарственных формах фотодитазина (раствор, гель) достаточна. В случае применения холосенса интенсивность флюоресценции с внутренней стороны ожогового струпа в 25 раз меньше, чем с внешней, что указывает на низкую диффузию холосенса в глубь тканей ожоговой раны. В случае покрытия ожоговой раны раствором фотосенса типичные спектры флюоресценции этого препарата достоверно детектированы как с внешней, так и внутренней стороны струпа, при этом распределение интенсивности флюоресценции фотосенса было более однородно, чем для холосенса. Интегральная интенсивность флюоресценции на внутренней поверхности струпа была в среднем в 7 раз меньше, чем с внешней поверхности струпа. В случае применения холосенса его диффузия в ткани ожоговой травмы крайне незначительна. При использовании фотодитазина, иммобилизованного методом комплексирования лекарственных средств на амфифильных полимерах, отмечена более быстрая и полная диффузия в глубину тканей через ожоговый струп. Таким образом, диффузия фотосенсибилизатора в ткани ожоговой травмы, достаточная для проведения ФДТ, выявлена при использовании фотосенса и фотодитазина.

В.А. Евтушенко¹, А.Н. Солдатов², И.В. Реймер², М.В. Вусик¹

ЛАЗЕРНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ КОМПЛЕКС ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ «ЛИТТ-ФДТ»

¹ГУ НИИО СО РАМН, Томск

²ТГУ, Томск

Введение. Одним из новейших подходов к лечению злокачественных новообразований является ФДТ. Этот метод, основанный на лекарственной фотосенсибилизации опухолей и последующем световом воздействии, является перспективной технологией, позволяющей добиваться селективного разрушения опухоли с максимальным сохранением здоровой ткани. Для лечения злокачественных новообразований методом ФДТ используются различные типы лазеров, в основном – полупроводниковые лазерные установки, главными недостатками которых являются дискретность λ и ориентация только на 1 тип фотосенсибилизатора.

Материалы и методы. В работе представлен лазерный медицинский комплекс «ЛИТТ-ФДТ» с возможностью плавной перестройки λ в широком диапазоне, перекрывающем большинство полос поглощения выпускаемых современных фотосенсибилизаторов.

Задачи исследования. Создание новой лазерной системы для ФДТ с возможностью плавной перестройки λ в широком диапазоне. Основа разработки – ЛК с накачкой излучением ЛПМ. За счет плавной перестройки λ эта лазерная система является универсальной и позволит работать в паре с любым ФС в диапазоне λ 630–700 нм, ЛМК имеет автоматизированное управление от ПК, позволяющее изменять параметры генерируемого излучения и задавать режим работы с помощью оригинальной программы, делающей его удобным в эксплуатации.

Результаты. В течение года проводилась клиническая апробация ЛМК «ЛИТТ-ФДТ»+ ФДТ с фотодитазинном, в лечении базальноклеточного рака кожи у пациентов с тяжелой сопутствующей патологией. Непосредственный эффект 3 мес. у 13 больных отмечена полная регрессия опухоли, 2 проведены повторно сеансы ФДТ с хорошим эффектом (4–6 мес).

Выводы. Применение ФДТ с фотодитазинном при лечении базальноклеточного рака кожи с использованием лазерного комплекса «ЛИТТ-ФДТ» позволяет провести адекватное лечение опухоли.

К.В. Ермакова¹, И.Ю. Кубасова¹, З.С. Смирнова¹,
Л.М. Борисова¹, М.П. Киселева¹, Н.А. Оборотова¹,
И.Г. Меерович¹, Г.А. Меерович³, Е.А. Лукьянец²,
Г.Н. Ворожцов²

ЗНАЧЕНИЕ ФДТ ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ ГЛИОМ КРЫС

¹ГУ РОНЦ ИМ. Н.Н.БЛОХИНА РАМН, МОСКВА

²ФГУП ГНЦ НИОПИК, Москва

³ЦЕНИ ИОФ ИМ. А.М.ПРОХОРОВА РАН, МОСКВА

Введение. Злокачественные глиомы являются наиболее распространенными первичными опухолями головного мозга. Несмотря на усовершенствование методов лечения, прогноз для больных с глиомой остается неблагоприятным. Так, медиана выживаемости больных с мультиформной глиобластомой после частичной резекции опухоли составляет 8,8 мес, при полном удалении – 11 мес. После ЛТ медиана выживаемости не превышает 12 мес, при сочетании ЛТ и химиотерапии с темодалом – 15 мес. При использовании ФДТ для адьювантной терапии, медиана выживаемости достигает 21 мес.

Цель исследования. Оценка эффективности ФДТ с использованием отечественного фотосенсибилизатора тиосенс в комбинированном лечении глиомы С6 крыс.

Материалы и методы. Глиому С6 перевивали интракраниально крысам породы Wistar по 400–10³ опухолевых клеток. Тиосенс в липосомальной лекарственной форме вводили в/в в дозе 3 мг/кг через 6 дней после перевивки опухоли и за 24 ч до проведения ФДТ. Уровень накопления тиосенса оценивали спектрально-флуоресцентным методом. Лазерное облучение проводили в дозе 120 Дж/5 мм². Лизомустин вводили в/в однократно в дозе 80 мг/кг. Критерием эффективности служило увеличение продолжительности жизни опытных крыс по сравнению с контрольными животными (УПЖ, %).

Результаты. При проведении исследования установлено, что тиосенс проникает через гематоэнцефалический барьер и селективно накапливается в глиоме С6, достигая максимального уровня на 7 день после перевивки опухоли и через 24 ч после введения препарата. Терапевтическая эффективность ФДТ с использованием тиосенса при лазерном облучении через трепанационное отверстие составляет 42 % УПЖ, в сочетании с декомпрессионной краниэктомией (3–4 мм) – 54 %, а в сочетании с резекцией опухоли – 68 %. Наибольшая терапевтическая эффективность – 84 % – УПЖ наблюдается при комбинированном лечении с использованием хирургического удаления опухоли, ФДТ с тиосенсом и ХТ. При функциональной оценке микрососудов опухоли установлено динамическое увеличение их проницаемости, достигающее максимума через 3 ч после сеанса ФДТ. При иммуногистохимическом исследовании показано, что их количество в опухоли достоверно уменьшается через 3 дня после терапии.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о повышении эффективности лечения глиом при использовании ФДТ с тиосенсом в комбинированном лечении опухолей головного мозга.

Е.В. Загайнова¹, М.В. Ширманова^{1,2}, М.А. Сироткина¹,
И.В. Балалаева², М.С. Клешин³, А.Г. Орлова^{1,3}

ФЛЮОРЕСЦЕНТНАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ БИОРАСПРЕДЕЛЕНИЯ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОВ IN VIVO

¹НиЖГМА, Н. Новгород

²ННГУ им. Н.И. Лобачевского, Н. Новгород

³ИПФ РАН, Н. Новгород

Введение. Эффективность флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии определяется уровнем накопления фотосенсибилизатора в опухоли и особенностями его распределения в нормальных тканях.

Цель исследования. Оценка возможностей метода диффузионной флуоресцентной томографии (ДФТ) для наблюдения биораспределения фотосенсибилизаторов *in vivo*.

Материалы и методы. Объектом исследования служили здоровые мыши гибриды BDF1, мыши линии СВА с привитым подкожно раком шейки матки РШМ-5 и гибриды BDF1 с карциномой легкого Льюис LLC. Использованы препараты фотосенс, аласенс, фотодитазин. Двумерные изображения получали на диффузионном флуоресцентном томографе ФДТ-2М (ИПФ РАН, г. Н. Новгород). Сканирование животных выполняли *in vivo* до введения препарата (контроль), через 0,5; 1; 2; 3; 24; 48; 72 ч.

Результаты. Накопление фотосенсибилизаторов в органах и тканях приводит к возрастанию ДФТ-сигнала в соответствующих участках изображения. Показана прижизненная динамика накопления фотосенсибилизаторов в опухоли, коже и органах брюшной полости.

Продемонстрирована возможность идентификации печени, почек, мочевого пузыря на изображении по форме и локализации флуоресцирующих зон. Установлено, что в результате внутривенного введения фотосенса и фотодитазина уже через 30 мин происходит увеличение уровня сигнала по всей площади изображения за счет циркуляции препаратов в крови.

Через 1,5–2 ч отмечена преимущественная концентрация их в опухоли и органах брюшной полости. При этом интенсивность сигнала в печени соизмерима и даже выше, чем в опухоли. Возрастание сигнала в опухоли и нормальных тканях в результате накопления 5-алаиндуцированного ПпIX наблюдается позднее, через 3–4 ч.

Динамика накопления фотосенсибилизаторов в тканях и органах здоровых животных и животных с опухолями не отличается. При этом картина распределения фотосенсибилизаторов в органах брюшной полости животных характеризуется индивидуальностью. Результаты ДФТ подтверждены методами флуоресцентной спектроскопии и конфокальной микроскопии *ex vivo*.

Заключение. Полученные результаты открывают перспективу использования метода ДФТ для прижизненного мониторинга биораспределения новых фотосенсибилизаторов.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проекты №№ 07-02-01262, 07-02-01146).

Ю.П. Истомин, В.Н. Чалов, Е.А. Ваккер, Д.А. Церковский ФДТ БАЗАЛЬНОКЛЕТОЧНОГО РАКА КОЖИ С ПРЕПАРАТОМ ФОТОЛОН

ГУ РНПЦ ОМР ИМ. Н.Н. АЛЕКСАНДРОВА, МИНСК

Цель исследования. Изучение эффективности, переносимости и косметического эффекта ФДТ с препаратом фотолон, производства РУП «Белмедпрепараты» (Республика Беларусь).

Материалы и методы. Методом ФДТ с препаратом фотолон были пролечены 54 пациента с морфологически верифицированными базальноклеточными карциномами кожи (T₁N₀M₀) с преимущественной локализацией в области головы и шеи.

Среди них были 21 (38,9 %) мужчина и 33 (61,1 %) женщины в возрасте 25–79 лет, в среднем – 53,9 года. В общей сложности был пролечен 61 очаг. Фотолон вводили внутривенно капельно в течение 30 мин в дозе 2,0–2,5 мг/кг.

Световое воздействие осуществлялось в условиях специально подготовленной светозащитной палаты через 1–3 ч после инъекции препарата с использованием полупроводникового лазера LD680 (Биоспек, Москва) с λ 671 нм и мощностью излучения световода 0,107–0,997 Вт в световой дозе 50–300 Дж/см².

Плотность энергии составила 0,1–1,14 Вт/см², время облучения – 3–33,33 мин. Минимальный размер опухоли был 0,5 см, максимальный – 1,5 см. Осложнений во время инфузии препарата и проведения сеанса ФДТ не было. В течение 3–4 дней после проведенного лечения пациенты строго соблюдали световой режим.

Результаты. Эффективность лечения оценивали через 1–2 мес. после сеанса ФДТ с препаратом фотолон. ПР опухолей была достигнута в 87,04 % случаев, частичная регрессия – в 9,26 %, стабилизация – в 1,85 % и продолжение роста опухоли – в 1,85 % случаев. Объективный терапевтический эффект составил 98,15 %. В сроки наблюдения 3–60 мес. у 6 пациентов отмечено возникновение точечных рецидивов, успешно излеченных с использованием хирургического метода и короткофокусной рентгенотерапии.

Выводы. При фотодинамической терапии с препаратом фотолон достигнуты высокие терапевтические и косметические результаты, что позволяет говорить о данном методе как о прекрасной альтернативе традиционным методам лечения базальноклеточного рака кожи.

М.А. Каплан, В.А. Ольшевская, Р.Г. Никитина, А.Н. Савченко, В.Н. Калинин, А.В. Зайцев, М.М. Мойсенович, А.А. Рамонова, Ф.Ф. Штиль

ВОЗМОЖНОСТИ БОРИРОВАННОГО ХЛОРИНА В КАЧЕСТВЕ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ФДТ

ГУ МРНЦ РАМН, Обнинск

Цель исследования. Изучение эффективности борированного хлорина как фотосенсибилизатора при проведении ФДТ в эксперименте на моделях опухолей саркома М-1 и меланомы В-16.

Материалы и методы. Исследования были проведены на мышках и крысах. Препарат вводили внутривенно в дозах: 2,5; 5,0; и 10,0 мг/кг массы животного. Плотность энергии лазерного излучения составляла 150 и 300 Дж/см², плотность мощности – 0,25; 0,42 и 0,44 Вт/см². Наблюдения за животными велись в течение 21 дня. Эффективность лечения оценивали по коэффициенту абсолютного прироста опухоли, проценту полной регрессии опухоли, торможению роста опухоли относительно контроля – нелеченных животных и проценту животных с метастазами в легких.

Результаты. ФДТ саркомы М-1 крыс при облучении лазером с плотностью энергии 300 Дж/см² и плотности мощности 0,42 Вт/см² вызывала стойкую полную регрессию опухоли при всех испытываемых дозах фотосенсибилизатора. При лечении меланомы В-16 мышшей наиболее эффективной ФДТ оказалась при дозе борированного хлорина 10,0 мг/кг, плотности энергии лазерного излучения 150 Дж/см² и плотности мощности 0,25 Вт/см². При других изученных параметрах опыта в целом по группам были получены положительные результаты, но у отдельных животных на 10–21 после начала лечения мог появиться продолженный рост опухоли. Тем не менее, на 21-е ни у одного животного не было метастазов в легких. В контроле они были зарегистрированы в разных группах в 28,6–43,3 % случаев.

Исследование поддержано грантами РФФИ 08-03-999084-r-ofi и 09-04-97511-r-centre_a.

М.А. Каплан, Г.В. Пономарев, Н.В. Бурмистрова, А.И. Малыгина

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНИРОВАННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ФДТ И ХТ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

ГУ МРНЦ РАМН, Обнинск

Введение. Современная терапия злокачественных новообразований не ограничивается применением од-

ного способа лечения, а использует их комбинированное воздействие. Это вызвано тем, что каждый из используемых методов имеет наряду с преимуществами и недостатки, которые необходимо компенсировать.

Цель исследования. Изучение противоопухолевой эффективности комбинированного воздействия фотодинамической терапии с фотосенсибилизатором амидоамин хлорина Е6 и химиотерапии с цитостатиком широкого спектра действия цисплатином.

Материалы и методы. Работа выполнена на 90 беспородных крысах (самки) с перевитой под кожу в область бедра саркомой М-1 и на 80 мышках-гибридах (СВА С₅₇Bl₆)-F1 (самки) с имплантированной меланомой В16. Контролем служили интактные животные-опухоленосители. Цисплатин в дозе 1,62 мг/кг (что соответствует половине рекомендуемой клинической дозы с учетом перерасчета на животных) вводили внутривенно трижды в неделю на 1; 4; 7 сут после пальпаторного определения опухолевого узла. На 8-е сутки проводили фотодинамическую терапию с фотосенсибилизатором амидоамин хлорина в дозе 2,0 мг/кг. Облучение проводили через 1,5 ч после введения сенсибилизатора на полупроводниковом лазерном аппарате «Аткус-2» (λ – 662 нм), E – 150 Дж/см², P_s – 0,38 Вт/см². Эффективность воздействия оценивали по проценту полной регрессии и коэффициенту абсолютного прироста опухоли.

Результаты. Комбинированное воздействие фотодинамической и химиотерапии показало высокую противоопухолевую эффективность, которая превышала показатели применения методов в отдельности. Полная регрессия опухоли при фотодинамической терапии с указанными параметрами составила 40 %, а коэффициент прироста опухолей – 49,24, что в 3 раза ниже контрольных показателей (163,08). При изучении эффективности цисплатина отмечена четкая зависимость результата лечения от дозы введенного цитостатика. При введении половины рекомендуемой дозы полная регрессия составила 50 %, рост остальных опухолей был достоверно ниже контроля. При комбинации обоих методов лечения с указанными параметрами полная регрессия наблюдалась в 80 % случаев, а коэффициент прироста – в 10 раз ниже контроля.

Заключение. Полученные данные указывают на перспективность комбинированного применения ФДТ и ХТ онкологических новообразований.

М.А. Каплан, А.М. Шубина СИСТЕМНАЯ ВНУТРИВЕННАЯ ФДТ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ III–IV СТАДИИ

ГУ МРНЦ РАМН, Обнинск

Цель исследования. Оценить возможности системной внутривенной ФДТ в комбинированном лечении онкобольных с метастазами.

Материалы и методы. Эффективность возможности системной внутривенной фотодинамической терапии была изучена у 98 пациентов с различной локализацией опухолевого процесса. У 22 из них метастазы локализовались только в лимфатических узлах, у 23 – в лимфатических узлах и мягких тканях, у 31 одного пациента диагностировалось метастатическое поражение внутренних органов и костей. Всем пациентам в течение предыдущих 1–8 лет проводилось комбинированное лечение (хирургическое, лекарственное, ЛТ). 15 пациентов получали на данном этапе лечения внутривенную ФДТ в виде монотерапии.

Системная ФДТ реализована по следующей методике: в кубитальную вену внутривенно капельно вводили фотосенсибилизатор хлоринового ряда в дозе 0,8–1,7 мг/кг массы тела.

Одновременно проводили внутривенное облучение крови в кубитальной вене противоположной руки на лазерных аппаратах с λ 661 нм при следующих параметрах: $P=10-20$ мВт, $t=30-50$ мин. Курс системной ФДТ состоял из 2 процедур с перерывом в 5–6 дней. 20 пациентов получили более одного курса внутривенной ФДТ (2–5). 45 из 98 пациентов проводилось исследование показателей иммунного статуса до и после курса ФДТ.

Результаты. 34 пациента, получивших внутривенную ФДТ, отметили повышение качества жизни в виде уменьшения болевого синдрома, уменьшения общей слабости, улучшения аппетита.

У 16 пациентов с метастазами в лимфатические узлы после внутривенной ФДТ пораженные узлы пальпаторно уменьшались, становились более эластичной консистенции, при этом конгломераты разделялись на отдельные участки, изменялась их экзогенность по данным УЗИ. У 5 пациентов внутрикожные метастазы переставали определяться как пальпаторно, так и по данным УЗИ. У 25 больных с поражением лимфатических узлов и паренхиматозных органов наблюдалась стабилизация процесса в виде отсутствия новых очагов в течение 6–12 мес. после лечения. У 4 больных с метастатическим поражением печени по данным УЗИ отмечалось уменьшение метастатических очагов, изменение их ультразвуковой структуры. При метастатическом поражении легких у 10 больных наблюдалась стабилизация процесса в виде отсутствия новых очагов в течение 6–10 мес. после лечения. Медиана времени до прогрессирования метастазами в легкие составила 6,0 2,1 мес. При оценке иммунного статуса выявлена нормализация показателей клеточного иммунитета после ФДТ.

Заключение. Системная ФДТ может быть с эффектом применена в комбинированном лечении при онкологических заболеваниях, что способствует улучшению качества жизни пациентов. Данный метод требует дальнейшего изучения и определения влияния его на продолжительность жизни онкобольных.

М.А. Каплан, В.С. Медведев, В.В. Польшкин, В.Н. Капинус, И.С. Спиченкова, А.М. Шубина
ФДТ С ПРЕПАРАТОМ ФОТОЛОН В САМОСТОЯТЕЛЬНОМ И КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА
 ГУ МРНЦ РАМН, Обнинск

Введение. Лучевая терапия опухолей полости рта и ротоглотки до настоящего времени является наиболее часто применяемым, а у большинства больных – единственным методом лечения. Недостатками лучевой терапии являются сравнительно низкие показатели местного эффекта лечения и выраженные лучевые реакции. Хирургическое лечение рака слизистой оболочки полости рта также имеет недостатки, связанные с тем, что излечения, даже при относительно небольшом поражении, удается добиться при выполнении больших по объему, исключительно трудоемких оперативных вмешательств.

Цель исследования. Разработка методики и оценка эффективности ФДТ с применением препарата фотолон в самостоятельном и комплексном лечении больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта.

Материалы и методы. В клинике ГУ МРНЦ РАМН в период с 2004 по 2009 год 32 больным раком слизистой оболочки полости рта в возрасте от 28 до 81 года (мужчины – 20, женщины – 12) проведена ФДТ: у 16 исходно диагностирован рак языка, у 9 – рак дна полости рта, у 5 – рак слизистой оболочки щек и по 1 случаю – рак слизистой оболочки преддверия полости рта и альвеолярного отростка нижней

челюсти. У 21 больного опухоли были рецидивными или остаточными после комбинированного или комплексного лечения (дистанционная лучевая терапия, полихимиотерапия, оперативное вмешательство). В качестве фотосенсибилизаторов использовался препарат фотолон (0,9-2,0 мг/кг). ФДТ проводилась на лазерных терапевтических установках «Аткус-2» и «Латус» с выходной мощностью от 0,4 до 2,0 Вт. К экзофитным и эрозивным опухолевым образованиям подводилась световая энергия от 200 до 400 Дж/см² дистанционно с помощью световодов с микролинзами, а при наличии инфильтрации подлежащих тканей проводилось дополнительное контактное облучение с помощью специальных контактных линз в световой дозе 200 до 600 Дж/см². Количество сеансов ФДТ варьировало от 1 до 3 в зависимости от клинической ситуации. Проведено 48 сеансов ФДТ. Непосредственные результаты оценивались через 2 мес. после проведения ФДТ.

Результаты. Полная регрессия опухоли была отмечена у 24 больных (75%), частичная регрессия – у 5 больных (15,6%), стабилизация – у 3 (9,4%). Таким образом, объективный противоопухолевый эффект (ПР+ЧР) составил 90,6 %. Сроки наблюдения за больными составили от 2 до 44 мес. В различные сроки наблюдения рецидив первичной опухоли отмечен у 7 (21,9%) больных. Пациентам с частичной регрессией и стабилизацией опухоли проводились повторные сеансы ФДТ, что позволило продлить им жизнь, стабилизировать процесс и улучшить качество жизни.

Выводы. ФДТ с препаратом фотолон может быть эффективно применена у больных раком слизистой оболочки полости рта в самостоятельном и комплексных планах лечения с первичными и рецидивными опухолями с хорошими функциональными и косметическими результатами.

С.Н. Курченко, М.Г. Дудин, Г.И. Нетелько, Е.А. Мазуркевич, А.А. Шапко, В.В. Ашмаров, Г.В. Пономарев
ПРИМЕНЕНИЕ ФДТ С ПРЕПАРАТОМ ФОТОДИТАЗИН ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДЕГЕНЕРАТИВНО-ДИСТРОФИЧЕСКИХ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОПОРНОДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ
 СПб ГУЗ ВЦДОиТ ОГОНЕК, Санкт-Петербург
 ФГУ РосНИИТО им. Р.Р. Вредена, Санкт-Петербург
 ООО ВЕТА-ГРАНД, МОСКВА

Введение. Фотодинамическая терапия известна с 1970-х гг. и уже завоевала свой авторитет в ряде медицинских дисциплин. Одним из главных механизмов действия ФДТ является фотоиндуцированная диссоциация – фотосенсибилизаторы образуют синглетный кислород, образуя гидроксилрадикалы, которые реагируют с органическими молекулами, и поэтому могут вызывать гибель клетки. Это явление используется в фотодинамической терапии рака.

Благодаря применению фотосенсибилизатора, который хорошо накапливается в патологических клетках, можно селективно разрушать эти клетки в здоровой ткани после определенного времени накопления, причем здоровая ткань остается неповрежденной. Этот эффект можно использовать не только для лечения онкологической патологии, но и при заболеваниях, сопровождающихся локальной тканевой гипоксией.

В патогенезе многих дегенеративно-дистрофических заболеваний опорно-двигательного аппарата лежит нарушение локального кровообращения, что непременно вызывает гипоксию и костной и окружающих мягких тканей. Все вышеизложенное дало основание для применения ФДТ в ортопедии и травматологии.

Материалы и методы. Среди не очень широкого спектра препаратов (фотосенсибилизаторов) наше внимание привлек отечественный препарат фотодитазин, который имеет целый ряд преимуществ, а именно: фотодитазин – полученный путем химической модификации метилфеофорбида – обладает мощной полосой поглощения в длинноволновой красной области спектра (λ 662 нм), где биоткани характеризуются большим пропусканием и флюоресценцией, прекрасно растворяется в воде, не образуя агрегированных форм.

Фотодитазин быстро накапливается в очагах поражения (не более 2 ч) и быстро выводится из организма, что не требует ограничения светового режима и не вызывает фотохимических осложнений. Есть все основания использовать данный препарат у детей и подростков.

Мы не ставили задачу сравнивать его с другими препаратами, так как нас он полностью устраивает, в том числе – по цене и эффективности.

Для правильного обоснования возможности применения данного метода в лечении воспалительных и дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов у детей и подростков в экспериментальной лаборатории ФГУ РОСНИИТО им. Р.Р. Вредена под руководством д.н.н., проф. Г.И. Нетелько была проведена серия экспериментальных исследований на беспородных мышках различного возраста. В результате были получены следующие данные: гель фотодитазин максимально накапливается во всех тканях сустава (капсула, гиалиновый хрящ, ростковая зона) через 120 минут после нанесения.

Результаты. С середины 2006 г., в сотрудничестве с ООО «ВЕТА-ГРАНД» мы спровели большую группу пациентов и получили удовлетворяющие нас результаты.

В группу вошли пациенты с дегенеративно-дистрофическими и воспалительными заболеваниями ОДА различных локализаций и степени тяжести: идиопатический и посттравматический асептический некроз головки бедренной кости, диспластический коксартроз, остеохондропатии бугристости большеберцовой и пяточной костей, остеохондропатия апофизов тел позвонков, ювенильный идиопатический артрит, ревматоидный артрит. Все эти заболевания объединяют основные патогенетические процессы: нарушение локального кровообращения, гипоксия, нарушение кислотно-щелочного и электролитного балансов, что в клинической картине проявляется болевым синдромом, нарушением функции суставов, дистрофией и, учитывая особенности жизнедеятельности костной ткани, эти заболевания протекают длительно от одного до трех лет. Всем пациентам до начала ФДТ проводили: сбор жалоб и анамнеза, клинический осмотр, развернутый анализ крови, ультразвуковое и рентгенологическое исследования, термографию области поражения.

В работе мы использовали: Лазерный аппарат АТКУС-2 λ 662 нм, мощность излучения 0,1–2 Вт., компьютерный тепловизионный комплекс Радуга М, УЗИ– диагностику, рентгенодиагностику.

Пациентам проводилась одна процедура фотодинамической терапии с препаратом фотодитазин на гелевой основе.

Учитывая возрастную контингент и непереносимое требование детской ортопедии – неинвазивность гель фотодитазин наносился на кожу в области поражения из расчета 0,1 мл на 1 см², через 2 ч остатки препарата тщательно удалялись с кожных покровов теплой водой и проводилось облучение области лазерным излучением красного диапазона в непрерывном режиме с дозировкой 70–150 Дж/см².

Оценка эффективности лечения осуществлялась по результатам клинического, тепловизионного и ультразвукового исследований. Оказалось, что температура над зоной поражения нормализуется, исчезают при-

знаки асептического воспаления, купируется болевой синдром, увеличивается объем безболезненных движений в суставах.

Заключение. Наблюдение в течение 2 лет за пациентами, которым проводилась ФДТ, позволяет говорить о высокой эффективности предложенного нами метода лечения у данной категории больных.

Е.В. Лихачева¹, Ю.В. Алексеев¹, Е.М. Борисова¹, Г.В. Пономарев², А.Р. Евстигнеев¹

ФДТ НЕОПУХОЛЕВЫХ ЛОР-ЗАБОЛЕВАНИЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ РАЗЛИЧНЫХ ИСТОЧНИКОВ ИЗЛУЧЕНИЯ

¹ФГУ ГНЦ ЛМ Росздрава, Москва

²ГУ НИИ БМХ РАМН, Москва

Целью данной работы является расширение возможностей фотодинамической терапии в амбулаторной оториноларингологии путем использования разных источников излучения.

В качестве фотосенсибилизатора применялся гель фотодитазина 0,35% (препарат хлоринового ряда), удобный для местного аппликационного использования на слизистых оболочках и коже, а также обладающий широким спектром поглощения света с излучением разных λ .

В качестве источников света применялись следующие аппараты:

1. Традиционно используемый лазерный аппарат «Милон-Лахта» (λ 665 нм), с мощностью излучения до 1 Вт на выходе световода.
2. Источник некогерентного света в синем диапазоне с λ 305–495 нм (с пиком 405 нм).
3. Лазерный аппарат «Утро» для фотодинамической терапии (производства г. Калуга), обладающий следующими параметрами: мощность на выходе 100 мВт; λ 661 нм, работающий в непрерывном режиме.

Аппарат отличается малыми габаритами (длина до 20 см) автономного питания (перезаряжаемые аккумуляторы), простотой управления (одна кнопка), что оптимально для применения в амбулаторных условиях. Также в комплекс с данным источником излучения можно применять любые универсальные терапевтические насадки, что позволяет доставлять излучение прецизионно к облучаемой поверхности.

Под наблюдением находились пациенты, получающие лечение, со следующими диагнозами: хронические риниты и риносинусопатии (включая пациентов, в анамнезе перенесших радикальную гайморотомию), хронические фарингиты, тонзиллиты, хронические наружные и средние отиты.

Применяя разные источники излучения, мы получили положительные клинически сравнимые между собой результаты, на основании чего можно сделать следующие выводы:

Использование когерентного и некогерентного излучения в спектре поглощения препарата хлоринового ряда (фотодитазина 0,35%) позволяет более широко внедрять фотодинамическую терапию при неопухолевых ЛОР-заболеваниях.

В дальнейшем планируется изучить особенности каждого из вариантов ФДТ с применением разных источников света.

Учитывая малые габариты, простоту в использовании, доступную цену, можно рекомендовать лазерный терапевтический прибор «Утро» в амбулаторно-клинической службе при лечении неопухолевых заболеваний.

Г.А. Меерович¹, И.Г. Меерович², А.К. Волков³,
М.А. Грин⁴, В.М. Деркачева³, В.И. Поздеев⁴, А.Г. Ци-
провский⁴, В.М. Негримовский³, С.В. Барканова³,
Л.М. Борисова², З.С. Смирнова², Н.А. Оборотова²,
Е.А. Лукьянец³, В.Б. Лоценов¹, А.Ф. Миронов⁴, Г.Н.
Ворожцов³, А.Ю. Барышников²

НАНОСТРУКТУРИРОВАННЫЕ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРЫ БЛИЗНЕГО ИНФРАКРАСНОГО ДИАПАЗОНА

¹ИОФ РАН ИМ. А.М. ПРОХОРОВА, МОСКВА

²ГУ РОНЦ ИМ. Н.Н. БЛОХИНА РАМН, МОСКВА

³ФГУП ГНЦ НИОПИК, Москва

⁴МИТХТ им. М.В. Ломоносова, Москва

Материалы и методы. Исследования проводились на гидрофобных фенилтио- и алкилтио-производных фталоцианинов: тетра-3-фенилтиофталоцианине алюминия гидроксида (тиосенс) и окта-4,5-децилтио-окта-3,6-хлорофталоцианине цинка (октасенс) с поглощением в спектральном диапазоне 715-740 нм, производных N-алкоксициклоимидов бактериохлорина р, поглощающих в диапазоне 790-800 нм. Для введения ФС *in vivo* были созданы наноструктурированные (липосомальные и мицеллярные) инъекционные формы. Тиосенс вводился в виде липосомальной дисперсии с активным веществом, введенным в липидный бислой (размер липосом 100-150 нм), Октасенс – в виде мицеллярной дисперсии на основе Эмукола (размер везикул 180-215 нм), производное алкоксициклоимидов бактериохлорина р – в виде мицеллярных дисперсий на основе кремофора (размер везикул 12-15 нм), липосомальной дисперсии с активным веществом, введенным в липидный бислой (размер липосом 130-190 нм), мицеллярной дисперсии на основе эмукола (размер везикул 180-260 нм).

Для всех фотосенсибилизаторов изучались наноструктурные параметры, спектры поглощения и флуоресценции *in vivo*, динамика уровня и селективности накопления активного вещества в опухоли и его выведения из нормальной ткани, эффективность ФДТ.

Для исследования *in vivo* фотосенсибилизаторы вводились мышам F1 с опухолью Эрлиха и мышам BDF1 с меланомой В16, внутримышечно перевитыми соответственно за 4 и 7 дней до введения препаратов.

Результаты и обсуждение. Фотосенсибилизаторы эффективно и селективно накапливаются в опухоли по сравнению с нормальной тканью. Индекс селективности накопления тиосенса превышает 4,5:1, Октасенса достигает 7:1, эфира оксима алкоксициклоимидов бактериохлорина р – 6:1. В нормальной ткани содержание тиосенса и октасенса уменьшается до предела обнаружения за 5-7 дней, а эфира оксима алкоксициклоимидов бактериохлорина р – менее чем за 8 ч. ФДТ опухоли Эрлиха с использованием липосомальной Тиосенса в дозе 6 мг/кг (облучение через 4-5 часов после введения с плотностью мощности 400 мВт/см² в течение 20 мин) и с использованием мицеллярной дисперсии Октасенса в дозе 2 мг/кг (облучение с плотностью мощности 150 мВт/см² в течение 20 мин) вызывает эффективное торможение роста опухоли, индекс ТРО достигает 80%. При ФДТ меланомы В16 с использованием производного алкоксициклоимидов бактериохлорина р в дозе до 1 мг/кг (облучение с плотностью мощности 200 Вт/см² в течение 20 мин) индекс ТРО достигал 91%, увеличение продолжительности жизни животных – 61%.

Выводы. Предложенные новые эффективные наноструктурированные фотосенсибилизаторы на основе фенилтио- и алкилтиопроизводных фталоцианинов и производного N-алкоксициклоимидов бактериохлорина р характеризуются высокой селективностью накопления и избирательностью действия, быстрым выведением из нормальной ткани и высокой эффективностью при ФДТ опухолей больших размеров, включая меланому.

Работа по производным фталоцианинов выполнена при финансовой поддержке Правительства Москвы. Работа по производным бактериохлоринов поддержана грантом РФФИ 07-03-00452-а. Работа к.б.н. Мееровича И.Г. поддержана грантом Президента РФ МК-4675.2008.4.

И.Г. Меерович¹, Л.Р. Арсланбаева¹, Д.В. Соколова²,
О.С. Бузова², Н.В. Андропова², А.Ю. Барышников²,
А.П. Савицкий¹

ИЗУЧЕНИЕ ИММУНОФЕНОТИПА ФЛЮОРЕСЦИРУЮЩИХ КЛЕТОК

MEL KOR-TURBO-RFP IN VITRO И IN VIVO.

¹ИБ им. А.Н. Баха РАН, Москва

²НИИ ЭДитО РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва

Флуоресцирующая клеточная линия mel Kor-Turbo-RFP создана для прижизненного *in vivo* мониторинга роста опухоли у лабораторных животных. Показано, что она обладает стабильными культуральными и морфологическими характеристиками, по скорости роста *in vitro* и *in vivo* и ряду других свойств адекватно отражает свойства исходной клеточной линии меланомы человека mel Kor.

Исходная клеточная линия характеризуется экспрессией меланомных (дифференцировочных), опухолеассоциированных маркеров и отсутствием антигенов гистосовместимости первого и второго класса.

Представляется важным подтвердить, что новое по сравнению с исходной клеточной линией свойство клеток клеточной линии mel Kor-Turbo-RFP экспрессировать красный флуоресцирующий белок не повлияло на иммунофенотип клеток. Кроме того, информация об антигенах, презентированных на поверхности клеток mel Kor-Turbo-RFP необходима для случаев, когда на флуоресцирующей модели опухоли животных предполагается исследовать противоопухолевое действие препаратов, основанных на антителах к этим антигенам, либо когда другие препараты планируется доставлять к опухоли при помощи антитело-опосредованного направленного транспорта (конъюгаты препаратов с антителами, иммунолипосомы и т.д.)

Имунофенотип клеток линии mel Kor-Turbo-RFP до инокуляции мышам, а также клеток выросшей опухоли определяли при помощи проточной цитофлуориметрии. При проведении анализа использовали реакции прямой и непрямой иммунофлуоресценции. Проводили также ИГХ-исследования срезов опухоли.

Полученные результаты показывают, что клетки mel Kor-Turbo-RFP характеризуются экспрессией меланомного клеточного маркера CD63, подчеркивающего специфичность данной клеточной линии, и отсутствием антигенов гистосовместимости I и II классов.

Таким образом, клеточная линия mel Kor-Turbo-RFP по исследованным маркерам сохранила иммунофенотип по сравнению с исходной меланомой mel Kor.

В.М. Моисеенко, М.Л. Гельфонд, И.А. Балдуева,
Т.Л. Нехаева, А.В. Новик, О.Л. Фахрутдинова,
А.О. Данилов, А.Б. Данилова

ЛЕЧЕНИЕ ДИССЕМИНИРОВАННОЙ МЕЛАНОМЫ ВАКЦИНОЙ НА ОСНОВЕ ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТОК, АКТИВИРОВАННЫХ ОПУХОЛЕВЫМИ КЛЕТКАМИ В СОСТОЯНИИ ФОТОИНДУЦИРОВАННОГО ФОТОДИТАЗИННОГО АПОПТОЗА

ФГУ НИИО ИМ. Н.Н. ПЕТРОВА, САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

Введение. По современным научным представлениям, угнетение противоопухолевого иммунного надзора связано с нарушением функции периферических дендритных клеток.

Это обусловлено снижением экспрессии главного комплекса гистосовместимости, ответственного за презентацию антигенов и молекул CD80 и CD86, стимулирующих активность Т-лимфоцитов. Следовательно, дефекты противоопухолевого иммунитета могут быть преодолены успешной презентацией опухолюассоциированных антигенов. Известен способ нагрузки моноцитарных дендритных клеток апоптотическими опухолевыми клетками *ex vivo*, который позволяет наблюдать до 15 % эффективных ответов (Qian K., Wang Y., Shi H. et al., 2007; Dhodapkar M.V. et al., 2008).

Существует способ иммунотерапии плоскоклеточного рака у экспериментальных животных с помощью опухолевых клеток в состоянии фотоиндуцированного апоптоза, тормозящий развитие опухоли у большинства вакцинированных животных (Korbelik M. et al., 2007). Реализуются как локальные, так и системные иммунные реакции, приводящие к элиминации опухолевых клеток при введении наивных дендритных клеток в опухоль, подвергнутую ФДТ (Saji H. et al., 2006).

В НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова реализована методика лечения диссеминированной меланомы с помощью дендритных клеток, активированных клетками опухоли в состоянии фотоиндуцированного апоптоза.

Материалы и методы. В исследование включено 5 больных с гистологически верифицированным диагнозом диссеминированной меланомы кожи, ранее получивших хирургическое лечение. Средний возраст 49,8 лет (от 30 до 59). Мужчин 2, женщин 3. Предшествующее лечение получали 4 больных, из них 2 была проведена только иммунотерапия, 2 пациентов получали химиотерапию/иммунотерапию, дополненные локальными методами (ИРП, ЛТ) контроля.

После 5-дневной стимуляции выхода стволовых CD34⁺-гемопоэтических клеток из костного мозга в периферическую кровь с помощью Г-КСФ проводился их аферез на сепараторе клеток крови «Coba Spectra». Полученные СКПК культивировались в присутствии ГМ-КСФ в течение 5 дней.

Функциональная зрелость с иммунофенотипом CD11c⁺CD1a⁺HLA DR⁺CD14⁺CD19⁺CD3⁺CD56⁺. Через 2 ч после внутривенного введения фотодитазина проводилась интратестикулярная ФДТ опухоли (доза света 100–120 Дж). Через 6 ч после ФДТ полученные «наивные» дендритные клетки вводились в центр опухоли, по ее периферии и эндолимфатически. Первые 5 вакцинаций проводились ежедневно, последующие – с интервалом в 21 день.

Результаты. Вакцинотерапия сопровождалась как типичными для ФДТ местными проявлениями, так и системными реакциями в виде лихорадки 1 ст, реактивной гиперплазии регионарных лимфатических узлов. Все явления носили преходящий характер и не требовали лечения. Оценка эффективности проводилась по критериям RECIST.

Стабилизация процесса (длительность 28 недель и 6+) достигнута у 2 пациенток. У обеих отмечен незначительный регресс имеющихся мягкотканых метастазов и пораженных лимфатических узлов, в т.ч. у одной полностью купирован болевой синдром 2 ст.

Прогрессирование процесса зарегистрировано у 3 больных. У двоих изначально имелся большой объем опухолевой массы, а у одной пациентки на фоне полного регресса мягкотканых метастазов и частичного регресса периферических лимфоузлов диагностировано поражение твердой мозговой оболочки СМ.

Системный цитотоксический эффект был подтвержден эксцизионной биопсией отдаленных метастазов. ИГХ-исследование выявило лимфогистиоцитарную инфильтрацию стромы при полном отсутствии опухолевых клеток

Выводы. Специфическая иммунотерапия на основе дендритных клеток, нагруженных *in vivo* опухолевыми клетками в состоянии фотоиндуцированного апоптоза, приводит к индукции системного и локального противоопухолевого ответа.

Н.Б. Морозова, Т.Н. Андреева, Р.И. Якубовская, В.И. Чиссов

СРАВНЕНИЕ ОФИЦИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ФДТ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ *IN VIVO* ФГУ МНИИ им. П.А. ГЕРЦЕНА, МОСКВА

Цель исследования. Сравнительный анализ эффективности официальных фотосенсибилизаторов.

Материалы и методы. Фотосенсибилизаторы: фотогем, радахлорин и фотосенс. Животные: интактные мыши и мыши с опухолью LLC. Методики: биораспределение оценивали методом локальной флюоресцентной спектроскопии. ФДТ проводили на 7-й день роста опухоли; использовали светодиодные источники облучения с $\lambda_{\max}$ 640 нм (фотогем), 660 нм (радахлорин) и 670 нм (фотосенс). Облучение проводили в «высокоинтенсивном» режиме (P_s – 80–100 мВт/см², P_w – 90 Дж/см²). Критерии оценки противоопухолевого эффекта ФДТ: торможение роста опухоли, увеличение продолжительности жизни и критерий излеченности.

Результаты. Показано, что фотогем и фотосенс более длительно циркулируют в организме животных, чем радахлорин. В коже фотогем и фотосенс определяются до 3 мес., а радахлорин – в течение 2 сут. Во внутренних органах (печень, почки, селезенка и др.) фотогем и фотосенс регистрируется до 6 мес., радахлорин до 5 сут. Максимальные значения флюоресценции ФС в опухоли LLC зафиксированы на различные сроки после их введения: для радахлорина через 0,5–3 ч, для фотосенса – 0,25–24 ч., для фотогема – 4–24 ч. Максимальная флюоресцентная контрастность для радахлорина регистрируется в интервале 1–48 ч, для фотосенса – 0,25–72 ч, для фотогема – 4–24 ч.

Изучение фотоиндуцированной противоопухолевой активности препаратов, проведенное в мультипараметрической системе (учет дозы препарата, интервала между его введением и облучением (t), а также дозы света) выявило диапазоны максимально эффективных режимов и доз ФДТ. При высокоинтенсивном режиме облучения (P_w – 90 Дж/см²) для радахлорина наиболее эффективны дозы 5–7,5 мг/кг, t 0,25–0,5 ч; для фотосенса – дозы 2–5 мг/кг, t 0,25–24 ч; для фотогема – дозы 25–35 мг/кг, t 1–24 ч. При этом в течение 14 с наблюдалось высокое ТРО для всех ФС: от 53 до 100 %; для радахлорина и фотосенса при определенных режимах ФДТ УПЖ может достигать 91 и 47 %, КИ – 67 и 20 % соответственно.

Выводы. Наиболее длительно в организме животных циркулируют фотосенс и фотогем, а радахлорин выводится быстрее.

Максимальные значения ФК регистрируются для фотогема и радахлорина. Противоопухолевая активность существенно зависит от доз фотосенсибилизаторов и режимов облучения.

Отдельнова О.Б., Гельфонд М.Л., Хашукова А.З., Рылков В.В., Маслов В.Г.

ПРЕДКЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРА И ИСТОЧНИКА СВЕТА ДЛЯ ОПТИМИЗАЦИИ ФДТ

НИИО им. Н.Н.ПЕТРОВА, САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

ГОИ, Санкт-Петербург; ГОУ ВПО РГМУ, кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета, Москва

Учитывая все более активное внедрение в клиническую практику ФДТ, весьма актуальными остаются выбор фотосенсибилизатора и источников света.

Материал и методика. Для быстрой и объективной оценки фототоксических свойств фотодитазина (производного хлорина Е6) были проведены эксперименты на культурах клеток и на 800 белых мышах линии NMRI.

Учитывая ограниченность информации по действию полихромных источников света на биообъекты, было изучено влияние света от полихромного источника (газоразрядной лампы) различного спектрального состава на несенсибилизированные культуры клеток костного мозга здоровых доноров и больных хроническим миелолейкозом (1 диапазон 620–780 нм, 2 диапазон 440–780 нм, 3 диапазон 390–780 нм).

Результаты. Эксперименты с культурой клеток миеломы мыши позволили установить нетоксичную дозу фотосенсибилизатора, которая даже при длительной инкубации не приводит к развитию темновой фототоксичности.

Исследование сравнительной эффективности фотодинамического действия света различных спектральных диапазонов показало, что наибольшим биостимулирующим эффектом с зависимостью результата от подведенной дозы света отличался красный диапазон спектра. При воздействии на пролиферирующие клетки монохроматического света в красном диапазоне спектра существует два независимых эффекта: процесс стимуляции опухолевого роста во время абсорбции света эндогенными хроматоформами и процесс супрессии опухолевого роста при фотосенсибилизированных процессах.

Помимо прямого фототоксического действия фотосенсибилизатора на пролиферирующие клетки, а также повреждения эндотелия кровеносных сосудов с последующим их тромбозом, для фотодинамической терапии присущ еще один эффект, а именно иммунологический ответ организма на фотоповреждение клеток и тканей. В эксперименте на животных во всех случаях опухоли на обеих лапах реагировали синхронно. Таким образом, понятно, что наблюдаемые эффекты не могут быть объяснены только первыми двумя механизмами ФДТ. Становится очевидной фотосенсибилизированная стимуляция иммунных реакций, что можно связать, как с фотомодификацией иммунокомпетентных клеток крови во время облучения опухоли, так, очевидно, и с фотоиндуцированной экспрессией на поверхности клеток опухолеассоциированных антигенов. Презентация этих антигенов костномозговым дендритным клеткам приводит к продукции лейкоцитами фактора некроза опухоли и возрастанию киллерной активности лимфоцитов.

А.Д. Плутинская, Т.А. Кармакова, Р.И. Якубовская
СРАВНЕНИЕ ФОТОИНДУЦИРОВАННОЙ АКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТОВ ФОТОСЕНС, ФОТОГЕМ И РАДАХЛОРИН В СИСТЕМЕ *IN VITRO*

МНИОИ ИМ. П.А. ГЕРЦЕНА, МОСКВА

Цель исследования. Сравнительная оценка фотоиндуцированной активности препаратов фотосенс, фотогем и радахлорин в системе *in vitro*.

Разработанные нами методические подходы позволили оценивать эффективность фотосенсибилизаторов различных классов при фотодинамическом воздействии с учетом разнообразных факторов: природы опухолевых клеток человека (эпидермоидной карциномы гортаноглотки НЕР2, аденокарциномы легкого А549 и карциномы толстой кишки НТ29), их посевной концентрации (от 20 000 кл/мл до 150 000 кл/мл), концентрации препарата (от 0,25 мкг/мл до 8 мкг/мл), длительности инкубации клеток с фотосенсибилизатором до воздействия (от 30 мин до 4 ч), наличие или отсутствие красителя в среде во время облучения и т.д.

Оптимальным критерием оценки фототоксического эффекта *in vitro* были выбраны величины ИК₅₀ и ИК₉₀ – концентрации фотосенсибилизатора, при которых, соответственно, наблюдаются 50 и 90 % гибели опухолевых клеток.

Исследования показали, что высокий фототоксический эффект достигается для всех изученных фотосенсибилизаторов, независимо от природы опухолевых клеток. Однако он снижается с увеличением количества клеток в монослое. В экспериментах со сменой среды до облучения показано, что фотосенс и радахлорин более эффективно накапливаются в клетках, чем фотогем. При ФДВ с радахлорином и фотосенсом максимальный фототоксический эффект достигается через 2 ч инкубации клеток с фотосенсибилизатором, в то время как при ФДВ с препаратом фотогем – через 4 ч.

В условиях максимального накопления радахлорина эффективность ФДВ была сопоставима в отношении клеточных культур НЕР2, А549 и НТ29 (величина ИК₅₀ составила 5,3 1,2 мкг/мл, 6,0 1,5 мкг/мл и 7,1 1,7 мкг/мл соответственно). Фототоксичность фотосенса и фотогема в отношении исследованных клеточных линий варьировала. Так, клетки НЕР2 были наиболее чувствительны к ФДВ с фотосенсом и фотогемом (величина ИК₅₀ – 2 0,9 мкг/мл и 8,1 1,3 мкг/мл соответственно), менее чувствительны были клетки А549 (5,8 2,8 мкг/мл и 13,8 1,1 мкг/мл соответственно) и наименее чувствительными оказалось клетки НТ29 (19,5 2,5 мкг/мл и 28,2 2,5 мкг/мл соответственно).

Таким образом, адекватное сравнение фотоактивности красителей *in vitro* требует комплексного подхода с учетом возможных различий в кинетике накопления фотосенсибилизаторов в различных клеточных структурах и в чувствительности клеток различного гистогенеза к ФДВ.

П.Б. Попов

ВОЗМОЖНОСТИ ФДТ РАКА КОЖИ ВЕК С ПРЕПАРАТОМ ФОТОДИТАЗИН

ФГУ «Южный окружной медицинский центр»,
Клиника лазерной и фотодинамической терапии
Северокавказского противоракового фонда, Краснодар

Введение. Применение хирургического и лучевого лечения при поражении кожи век злокачественными новообразованиями ограничено из-за опасности развития выраженных анатомо-функциональных нарушений вплоть до потери зрения, и сопровождается ранним рецидивами или продолженным ростом опухоли. Использование фотодинамической терапии открывает возможность проводить радикальное лечение без снижения остроты зрения и с высоким косметическим результатом.

Материалы и методы. ФДТ была проведена 8 пациентам, страдающим раком кожи век, в возрасте 65–85 лет. Из них 6 с базальноклеточным раком, 1 – с плоскоклеточным, 1 – с узловой меланомой кожи. У 5 пациентов с базалиомой лечение проводилось по поводу рецидива после лучевого или хирургического лечения. Все опухоли морфологически верифицированы.

Фотосенсибилизатор фотодитазин вводился в/в болюсно 1–2 мг/кг, для возбуждения фотосенсибилизатора использовался лазер Аткус-2, λ 661 нм, плотность мощности 40–100 мВт/см², плотность энергии 100–150 Дж/см². Для подвода световой энергии использовались световоды оригинальной конструкции. Для защиты глазного яблока использовались оригинальные силиконовые контактные экраны, с нанесенным на них светоотражающим слоем. Результаты оценивались по критериям: полная регрессия, частичный эффект и без эффекта. В сложных для оценки случаях проводилась мультифокальная биопсия.

Результаты. Полной резорбции опухоли удалось добиться у всех больных. При сроках наблюдения от 1 года до 3 лет рецидивы выявлены только у 2 (25 %) больных с местнораспространенным базальноклеточным раком, которым ФДТ проводилась после безуспешного лучевого лечения. Этим пациентам были проведены повторные сеансы ФДТ с полным ответом.

У всех пролеченных больных отмечается высокое косметическое качество рубцов и сохранность остроты зрения на значениях не ниже исходного уровня.

Выводы. ФДТ фотодитазинотом может рассматриваться как метод выбора при лечении злокачественных новообразований кожи век, так как сочетает в себе радикальность наряду с высокими функциональным и косметическим результатами.

П.Б. Попов

ОПТИМИЗАЦИЯ РЕЖИМОВ ПРОВЕДЕНИЯ ФДТ С ПРЕПАРАТОМ ФОТОДИТАЗИН ПРИ ЛЕЧЕНИИ

МЕСТНОРАСПОСТРАНЕННОГО РАКА КОЖИ

ФГУ «Южный окружной медицинский центр»,

Клиника лазерной и фотодинамической терапии

Северокавказского противоракового фонда, Краснодар

Введение. Эффективность фотодинамической терапии заметно ниже в тех случаях, если она проводится по поводу местнораспространенного рака кожи, особенно плоскоклеточного и меланоклеточного типов. Нам представляется возможным увеличить процент полных регрессий и снизить число ранних рецидивов за счет оптимизации светового воздействия на опухоль и режима фотосенсибилизации.

Материалы и методы. ФДТ была проведена 5 пациентам с местнораспространенным раком кожи различной локализации и гистологической структуры. Площадь очагов составляла 100–170 см².

Фотодитазин вводился в/в болюсно 1–2 мг/кг или в/а 0,8мг/кг, облучение лазером Аткус-2 интерстициально оригинальными световодами с полимерными и сапфировыми диффузорами, плотность мощности не превышала 200 мВт на 1 см длины цилиндрического диффузора, плотность энергии 100–130 Дж/см² границы раздела опухоль/здоровая ткань. Для снижения светопотерь использовались оригинальные светоотражающие экраны.

Результаты. В большинстве работ плотность энергии лазерного излучения на очаг составляет 300–600 Дж/см². Причина, по которой используются такие высокие значения световой энергии, кроется в больших потерях с альбедо при дистантном облучении и недостаточная пенетрантность при поражении субдермальных структур, особенно при наличии пигмента в опухоли. Мы сознательно отказались от этих режимов, так как при 2 Вт выходной мощности, для достижения плотности энергии 300–600 Дж/см², очаг площадью 170см² требует уже 7–14 ч облучения, что совершенно неприемлемо. Использование интерстициального облучения решает сразу проблему потерь на отражение-поглощение и проблему пенетрации, так как свет непосредственно подводится к границе опухоли/здоровая ткань. Накрывая опухоль светоотражающим экраном, потерями света вообще можно пренебречь.

Тем самым расчет световой дозы можно проводить, пользуясь простой формулой:

$$E = K_p \times S,$$

где E – суммарная энергия, которую нужно подвести к очагу, Дж

S – площадь границы опухоли/здоровая ткань, см²

K_p – плотность энергии, необходимая до полного выгорания фотосенсибилизатора, Дж/см² (для фотодитазина составляет по результатам спектрофлюоресцентных исследований 80–100 Дж/см²).

Переносимость болюсного введения была хорошей, наблюдались преходящие парестезии в дисталь-

ной части конечности при в/а введении. Накопление препарата в опухоли было выше, чем при в/в кап. введении. Полная регрессия опухоли наблюдалась у всех больных. Время экспозиции самого большого очага (170 см²), не превысило 3 ч. Рецидивы наблюдались в сроки от 6 до 11 мес. Следует отметить, что рецидивные очаги были небольшого размера. Для их ликвидации использовалась лазерная деструкция или ЭХЛ, а в некоторых случаях ФДТ. Резистентности к повторной ФДТ не наблюдалось.

Выводы. Методика оптимизации доставки лазерного излучения оказалась высокоэффективной при терапии местнораспространенного рака кожи всех гистологических типов, включая меланоклеточный. Применение данной методики более чем в 2 раза снижает временные затраты на проведение ФДТ и экономит эксплуатационный ресурс лазерной техники. Болюсное внутривенное и внутриартериальное введение в использованных режимах хорошо переносится пациентами и способствует более высокому накоплению фотосенсибилизатора в опухоли.

В.А. Пурцхванидзе, А.В. Бабаджаниди, А.А. Радаев ОРГАНИЗАЦИЯ РАБОТЫ КАБИНЕТА И РОЛЬ МЕТОДА ФДТ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАКА КОЖИ В УСЛОВИЯХ ГОРОДСКОЙ ПОЛИКЛИНИКИ

ГП № 84 УЗ ЮЗАО, Москвы

В настоящее время в России и зарубежом рак кожи является одной из наиболее распространенных форм рака. Во всем мире доля больных раком кожи среди всех больных, лечащихся с применением ФДТ, доходит до 70 %, а терапевтическая эффективность ФДТ при данной локализации достигает 100 %. Кроме этого бесспорна роль ФДТ как полноценного альтернативного метода в лечении базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи «неудобных локализаций» на лице, в периорбитальной области, ушных раковинах, волосистой части головы, а также при множественных очагах. Тем не менее, традиционными методами лечения рака кожи все еще остаются хирургическое иссечение и близкофокусная рентгенотерапия, а сам метод ФДТ до сих пор является прерогативой крупных онкологических научных центров и стационаров.

Нами в условиях городской поликлиники организован кабинет высокотехнологических методов лечения и накоплен опыт применения ФДТ в амбулаторном лечении больных базально-клеточным, плоскоклеточным и метатипическим раком кожи. Изменяя физико-химические параметры ФДТ (тип и дозу фотосенсибилизатора, лекарственно-световой интервал, плотность световой мощности и плотность световой энергии), нам удалось разработать оптимизированные протоколы ФДТ, позволяющие повысить ее эффективность при некоторых локализациях рака кожи до 100%. ФДТ применялась у 157 больных первичным раком кожи, из которых у 135 отмечались «неудобные локализации» (на веках или в периорбитальных областях, на носу, в области носогубных складок, на ушных раковинах и на коже наружного слухового прохода), а у 22 – множественные очаги и обширные поражения (размер очага более 7 см в Ø). При этом использовались фотосенсибилизаторы 2 поколения – производные хлорина Е6: радахлорин (ООО «Рада-Фарма», Россия) и фотолон (ОАО «Белмедпрепараты», Белоруссия).

По сравнению с фотосенсибилизаторами первого поколения (фотофрин II, фотогем, фотосан, НрD) они имеют целый ряд преимуществ: большую длину возбуждающего света (662 нм против 630 нм), больший коэффициент контрастности (10–15 против 1,5–2,0), определяющий селективность накопления в опухоли, и больший квантовый выход синглетного кислорода.

Доза радахлорина составляла 0,4–0,6 мг/кг, ЛСИ – 3 ч, доза подводимой световой энергии – от 50 до 300 Дж/см². Доза фотолон – 1,0–1,5 мг/кг, ЛСИ – 3 ч, доза подводимой световой энергии – от 50 до 300 Дж/см². Для облучения опухолей использовали полупроводниковый лазер «Милон» λ 662 нм, работающий в непрерывном режиме излучения. Эффективность лечения оценивали по критериям ВОЗ. Терапевтический эффект был получен у всех пролеченных пациентов. При ФДТ с радахлорином из 131 случая полная резорбция опухоли наблюдалась в 129 (98,5 %), частичная резорбция – у 2 больных (1,5 %). При ФДТ с фотолоном из 26 наблюдений полная резорбция опухоли наблюдалась у 23 (88,5 %), частичная резорбция – у 3 больных (11,5 %). Однако при ФДТ с фотолоном наблюдались более глубокие некрозы опухолевых масс и окружающих опухоль здоровых тканей, что требовало более длительного времени для заживления дефекта. Осложнений не наблюдалось. Уменьшение плотности мощности приводило к безболезненной переносимости процедуры, быстрому заживлению дефекта и отличным косметическим результатам. Организация и функционирование кабинета ФДТ в системе муниципального поликлинического обслуживания населения обеспечивает быстрое, эффективное, экономичное и альтернативное лечение рака кожи. Лечение методом ФДТ назначается больным сразу после верификации заболевания, что обеспечивает более высокий процент их выздоровления. ФДТ выгодно отличается от других методов лечения благодаря сохранению коллагенового каркаса тканей и заживлению дефекта ткани после резорбции опухоли по типу репарации, а не рубцевания. Тем самым, ФДТ – органосохраняющий метод, обеспечивающий хорошие и отличные косметические результаты при лечении рака кожи, в особенности при «неудобных» локализациях.

Отсутствие побочных эффектов и осложнений после ФДТ обеспечивают щадящий характер метода. При этом фотосенсибилизаторы хлориновой группы, благодаря быстрому накоплению в опухоли и короткому лекарственно-световому интервалу, позволяют сократить длительность лечения с нескольких суток до нескольких часов, что делает ФДТ рака кожи удобным и эффективным методом в амбулаторных условиях.

В.В. Рукавов, В.И. Чиссов, В.В. Соколов, Р.В. Ульянов, А.А. Теплов, Е.В. Филоненко

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ АДЬЮВАНТНОЙ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ПОВЕРХНОСТНОМ РАКЕ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ В РОССИИ

ФГУ «МНИОИ им. П.А.Герцена», Москва

Введение. ФДТ при раке мочевого пузыря с применением фотосенсибилизатора Photofrin II была разрешена в мировой клинической практике с 1993 г. В России ФДТ для лечения рака мочевого пузыря впервые провели в 1992 г. В ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» АДТВ рака мочевого пузыря проводится с 1997 г.

Материалы и методы. На сегодняшний день АДТВ (после трансуретральной резекции) проводилась у 110 больных. В качестве фотосенсибилизаторов для ФДТ использовались фотогем (производное гематопопорфирина), фотосенс (сульфированный фталоцианин алюминия) и аласенс (5-аминолевулиновая кислота).

Результаты и выводы. Были проанализированы непосредственные, ближайшие и отдаленные результаты ФДТ в 3 группах больных с различной степенью риска развития рецидива. Частота рецидива рака мочевого пузыря после ТУР и АФДТ составила 13–37,5%, прогрессирование роста опухоли 0–2,7%. Проведен анализ эффективности АФДТ в различных группах больных в зависимости от типа использованных фотосенсибилизаторов.

Т.А. Савельева¹, А.А. Стратонников

ВОЗМОЖНОСТИ МУЛЬТИСПЕКТРАЛЬНОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ОКСИГЕНАЦИИ

ИОФ им. А.М. ПРОХОРОВА РАН, МОСКВА

В процессе изучения распределения и временного мониторинга оксигенации необходима динамическая информация о пространственном распределении значений этого параметра для локализации диагностически важных областей. Мультиспектральный анализ изображения поверхности биоткани с помощью набора фильтров на характерных длинах волн позволяет количественно оценить пространственное распределение степени насыщения крови кислородом. В данной работе рассматриваются различные подходы к решению данной задачи, проводится анализ моделей процесса обратного диффузного рассеяния, определяется оптимальная ширина полосы пропускания фильтров и динамический диапазон АЦП фотоприемника. Приводятся предварительные результаты оценки пространственного распределения оксигенации.

О.А. Скугарева, М.А. Каплан, А.И. Малыгина, А.А. Михайловская

ОЦЕНКА ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЙ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА МОДЕЛИ САРКОМЫ М-1 У КРЫС

ГУ МРНЦ РАМН, Обнинск

Введение. Интерстициальная ФДТ имеет большие перспективы применения. Она способствует более глубокому проникновению лазерного излучения и повышению эффективности разрушения опухоли.

Задачи исследования. Определение минимальных параметров (выходная мощность, время воздействия) для достижения оптимального эффекта воздействия, а также проведение термометрии тканей в процессе облучения опухоли.

Материалы и методы. Исследования проведены на самках беспородных крыс с перевитой подкожно в область бедра опухолью – саркомой М-1. В качестве фотосенсибилизатора использовали препарат хлоринового ряда фотолон в дозе 5 мг/кг (внутрибрюшинное введение). Источником излучения служили полупроводниковые лазерные аппараты «Латус 0,4» с λ 662 нм. Использовался световод с диффузором, длина активной части 1 см (изготовлен ООО «Полироник»), диффузор вводили вдоль наибольшего размера под основание опухоли. Измерение температуры проводили на диагностическом радиотермометре РТМ-01-РЭС с помощью ИК-датчика.

Эффективность лечения оценена по коэффициенту продолженного роста и проценту полной регрессии опухоли в сравнении с контрольной группой.

Результаты. Различным группам экспериментальных животных было проведено лечение при следующих условиях: 100 мВт (20 и 25 мин); 200 мВт (15, 20 и 25 мин); 300 мВт (10 и 15 мин). Результаты исследования показали, что при увеличении параметров воздействия растет процент полной регрессии опухолей.

При мощности облучения 100 мВт в группе исследуемых животных полная регрессия к концу срока наблюдения составила 82 % случаев при времени процедуры 25 мин. При 200 мВт, 25 мин % полной регрессии составил 87,5. В группе 300 мВт уже при облучении 15 мин полная регрессия была достигнута в 82 % случаев, однако наблюдались выраженные повреждения окружающих здоровых тканей.

Результаты термометрии показали, что увеличение мощности излучения приводит к росту температуры в зоне воздействия:

100 мВт – 35 °С; 200 мВт – 39 °С; 300 мВт – 45 °С.

Выводы. ИФДТ является эффективным методом при лечении саркомы М-1. Предпочтительно использование низкой мощности и достаточно длительного времени облучения. Увеличение мощности излучения приводит к повышению температуры в зоне лечения и к повреждению окружающих здоровых тканей.

З.С. Смирнова¹, Л.М. Борисова¹, М.П. Киселева¹,
Г.А. Меерович², Е.А. Лукьянец³, Г.Н. Ворожцов³
**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФДТ С ФОТОСЕНСОМ
РИ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
R3327 MATLYLU КРЫС**

¹ГУ РОНЦ им. Н.Н. БЛОХИНА РАМН, МОСКВА

²ЦЕНИ ИОФ им. А.М. Прохорова РАН, Москва

³ФГУП ГНЦ НИОПИК, Москва

Введение. РПЖ составляет 1,6% всех форм рака и относится к наиболее тяжелым онкологическим заболеваниям мужчин пожилого и старшего возраста. В последние годы отмечается рост заболеваемости. Правильное определение стадии процесса имеет решающее значение для выбора тактики лечения. Радикальное лечение (простатэктомия или лучевая терапия) возможно только при локальной форме РПЖ (T₁₋₂). Однако эти методы лечения вызывают тяжелые осложнения (импотенцию, недержание мочи, повреждение окружающих органов).

Альтернативным методом лечения локальной формы и рецидива РПЖ после ЛТ является ФДТ, которая вызывает значительно меньше побочных эффектов и уже применяется в клинической практике с фотосенсибилизаторами тукад, лотрин и фоскан.

Материалы и методы. Исследования проводились на крысах-самцах линии Copenhagen, массой 250 г. РПЖ R3327 MatLyLu перевивали ортотопически по 500 10³ опухолевых клеток в 5 мкл среды RPMI-1640. Фотосенс вводили в хвостовую вену в дозе 2 мг/кг на 6 день после перевивки. Интраоперационное внутритканевое лазерное облучение проводили на 7 день опыта с использованием лазера ЛФТ-630/670-01-БИОСПЕК.

Результаты. Показано, что на 7 день опыта интенсивность флуоресценции через 24 ч после введения фотосенса в ткани R3327 MatLyLu составляет 3,4 усл. ед, а в нормальной ткани предстательной железы – 1,7 усл. ед., т.е. индекс селективности равен 2. В окружающих органах: в мочевом пузыре и прямой кишке индекс селективности также равен 2, в семенных пузырьках – 3,4, в семенниках – 1,5 и коже лапы – 6,8. Оптимальный режим внутритканевого лазерного облучения: мощность – 50 мВт/см и время – 20 мин. Терапевтическая эффективность ФДТ с фотосенсом при таком режиме облучения составляет 61 % торможения роста опухоли. Кроме того, ФДТ при этом режиме облучения не стимулирует метастазирование R3327 MatLyLu в лимфатические узлы и легкие.

Заключение. В результате проведенного исследования установлен оптимальный режим внутритканевого лазерного облучения при проведении ФДТ с фотосенсом РПЖ R3327 MatLyLu крыс линии Copenhagen при ортотопической перевивке. На этой модели показан терапевтический эффект ФДТ с фотосенсом и не выявлено стимулирующего действия ФДТ на метастазирование в лимфатические узлы и легкие.

Д.В. Соколов¹, Л.В. Демидов², И.В. Булычева¹, А.Н. Махсон¹,
Г.Н. Ворожцов³, С.Г. Кузьмин³, Б.В. Шапков¹, В.В. Соколов³
**ВОЗМОЖНОСТИ СКРИНИНГА
МЕЛАНОМЫ КОЖИ В УСЛОВИЯХ
ОНКОЛОГИЧЕСКОГО УЧРЕЖДЕНИЯ**

¹МГОКБ №62, Москва

²ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

³ГУП МНКЦ Интермедбиофизхим, Москва

Несмотря на то, что частота меланомы составляет 3–5 % всех первичных злокачественных опухолей

кожи, она является главной причиной смерти больных в онкодерматологии. Сложность диагностики меланомы заключается в том, что практически у 90 % людей есть доброкачественные пигментные новообразования кожи, которые в ряде случаев имеют признаки, схожие с меланомой.

В рамках Научно-технической программы, утвержденной и финансируемой Правительством и мэрией Москвы, в МГОБ № 62 совместно с ГУП «МНКЦ «Интермедбиофизхим» разработан метод комплексной ранней диагностики МК на основе цифровой фотографии, эпилюминисцентной и флуоресцентной дерматоскопии.

Для разработки модели скрининга и отработки методических аспектов проведено комплексное дерматоскопическое обследование 467 больных. Всего исследовано 1735 пигментных новообразований кожи. Гистологически исследовано 287 пигментных новообразований кожи 247 пациентов. Цифровая фотография всех кожных покровов была проведена при наличии множественных атипичных невусов 87 пациентам.

Чувствительность и специфичность дерматоскопической диагностики меланомы составила 92 и 72 % соответственно. Все пациенты с наличием меланомы и атипичных меланоцитарных невусов вошли в группу высокого риска меланомы для динамического наблюдения. Предварительные результаты клинической апробации медицинской установки FotoFinder dermoscope II показали, что данный прибор позволяет проводить автоматическую диагностику меланомы с чувствительностью 80 %, специфичностью 90 %

Учитывая высокую эффективность, неинвазивный характер разработанной методики комплексной дерматоскопической диагностики меланомы кожи на основе цифровой фотографии и дерматоскопии, она должна быть в первую очередь использована для скрининга и динамического наблюдения в группах высокого риска меланомы.

Е.Ф. Странадко¹, А.И. Лобаков², В.А. Морохотов²,
Т.М. Ибрагимов¹

**ФДТ РАКА
БОЛЬШОГО ДУОДЕНАЛЬНОГО СОСОЧКА,
ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ
И ОБЩЕГО ЖЕЛЧНОГО ПРОТОКА**

¹ФГУ ГНЦ ЛМ Росздрава, Москва

²МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

Введение. Фотодинамическая терапия – перспективный метод лечения рака наружных и внутренних локализаций, включая труднодоступные для других методов лечения.

Цель исследования. Разработать методы подведения световой энергии (эндоскопически или с введением световодов непосредственно в билирный тракт под рентгено-телевизионным контролем), протоколы ФДТ рака большого дуоденального сосочка, желчного пузыря и общего желчного протока, а также оценить эффективность данного метода.

Материалы и методы. 21 больному раком (гистологически у 18 выявлена аденокарцинома, у 3 – рак без дополнительного уточнения) БДС, желчного пузыря, печеночных и общего желчного протока проведена ФДТ с фотосенсом или хлориновыми производными (в том числе 6 – с фотодитазинном). Все фотосенсибилизаторы вводили в/в. В зависимости от используемого фотосенсибилизатора через 2–3; 24 или 48 ч осуществляли световое воздействие. Применяли световоды с цилиндрическими диффузорами длиной 10–50 мм. Использовали катетеры, предварительно введенные для ликвидации механической желтухи методом чрескожного чреспеченочного дренирования или Т-образный дренаж после паллиативных операций.

Под рентгено-телевизионным контролем делали контрастную холангиографию и устанавливали диффузор с двумя металлическими метками в адекватной расположению опухолевого стеноза позиции. Осуществляли световое воздействие плотностью мощности 400–500 мВт/см² и общей плотностью световой энергии 100–200 Дж/см², используя полупроводниковые лазеры.

21 больному проведено 30 курсов ФДТ. Девять курсов ФДТ проведено повторно по 2–3 курса на больного через 4–6 мес. согласно протоколу для закрепления эффекта или в связи с продолженным ростом опухоли после первого курса ФДТ в сроки от 2 до 21 мес.

Результаты. У всех больных ФДТ сопровождалась улучшением субъективного самочувствия и объективных показателей (снижение уровня билирубина в сыворотке крови, уменьшение диаметра желчных протоков, отрицательные результаты биопсий).

Из осложнений заслуживает внимания развившееся у 1 больной после ФДТ рака БДС и общего желчного протока с комбинированным методом подведения света стенозирование двенадцатиперстной кишки, потребовавшее временной установки назогастрального зонда для питания с последующим восстановлением пассажа пищи и желчи естественным путем.

Средняя продолжительность жизни больных, прослеженных в соответствующие сроки, составила 2,5 года (в опубликованных в 1985–2005 гг. сериях наблюдений средняя продолжительность жизни больных после стентирования без ФДТ составляет от 45 до 127 дней). 1–; 3– и 5–летняя выживаемость больных, рассчитанная актуальным методом, составила 77,8; 63,6 и 38,2 % соответственно.

Заключение. При раке внепеченочных желчных протоков желчного пузыря и БДС ФДТ уменьшает явления холестаза, улучшает качество и увеличивает продолжительность жизни больных.

Результаты ФДТ данной локализации рака по продолжительности жизни пациентов вполне сравнимы с результатами радикальных операций и превышают таковые после паллиативных операций.

А.А. Стрижаков, А.А. Красновский
АНАЛИЗ ФОТОСЕНСИБИЛИЗИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ ПИГМЕНТОВ ПО ИЗМЕРЕНИЮ ФОСФОРЕСЦЕНЦИИ СИНГЛЕТНОГО КИСЛОРОДА ПРИ ЛАЗЕРНОМ ВОЗБУЖДЕНИИ
ИБ ИМ. А.Н. БАХА РАН, МОСКВА

Фотосенсибилизированная фосфоресценция синглетного кислорода с максимумом при ν 1270 нм, сопровождающая излучательный переход молекулы триплетного из низшего ($^1\Delta_g$) синглетного в основное триплетное состояние, широко используется для диагностики эффективности фотосенсибилизированного образования синглетного кислорода пигментами, важными для фотодинамической терапии рака и других болезней. В настоящем сообщении описаны методика измерения фотосенсибилизированной фосфоресценции кислорода на установке с импульсным лазерным возбуждением и информация о кинетических и спектральных свойствах синглетного кислорода и параметрах пигментов-фотосенсибилизаторов, которая может быть получена с их помощью.

В кюветное отделение флуориметра помещается кювета с исследуемой пробой. Возбуждение пробы происходит с помощью импульсных лазеров. Мы располагаем лазером на парах меди; λ генерируемого излучения – 511 и 578 нм (одинаковой интенсивности), частота импульсов – 12,5 кГц, мощность – 2 Вт; и лазером на парах золота, λ генерируемого излучения 628 нм, частота импульсов – 16 кГц, мощность – 0,65 Вт.

Фосфоресценция пробы регистрируется фотоумножителем, который охлаждается парами жидкого азота до –50 °С для уменьшения темнового шума. Установлено, что при облучении растворов пигментов наносекундными лазерными импульсами кинетика фосфоресценции хорошо описывается следующим двухэкспоненциальным уравнением:

$$I(t) = \frac{k_{\Delta} \cdot k_e \cdot [^3P]_0 \cdot [O_2]}{1/\tau_i - 1/\tau_{\Delta}} \cdot [\exp(-t/\tau_{\Delta}) - \exp(-t/\tau_i)]$$

где

k_{Δ} – скорость переноса энергии от триплетных молекул фотосенсибилизатора (3P) на кислород

k_e – константа скорости излучательной дезактивации синглетного кислорода в растворе;

τ_i – время жизни 3P в исследуемом содержащем кислород растворе;

$[^3P]_0$ – концентрация триплетных молекул фотосенсибилизатора в момент окончания возбуждающей вспышки;

$[O_2]$ – концентрация кислорода в растворе;

τ_{Δ} – время жизни синглетного кислорода в данном растворе.

Из этого уравнения можно получать данные о времени затухания и нарастания фосфоресценции синглетного кислорода после лазерной вспышки. Время нарастания равно времени жизни триплетного состояния красителя в данной системе, а время затухания равно времени жизни синглетного кислорода.

По интегральной сумме кинетической кривой можно рассчитать квантовый выход синглетного кислорода красителя (сравнивая со стандартами). Справедливость этих представлений и полученные с их помощью параметры красителей иллюстрируется на примере красителей пяти классов: производных тетрафенилпорфина, хлоринов и бактериохлоринов, фталоцианинов и флуоресцирующих цветных белков.

Данные показывают, что кинетический фосфоресцентный метод является исключительно эффективным способом изучения механизма и фотосенсибилизирующей активности пигментов.

П.И. Толстых, В.А. Дербенев, Ф.Е. Шин, П.Г. Мамонтов, А.Д. Соловьёва
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ФОТОДИТАЗИНА, ИММОБИЛИЗОВАННОГО НА АМФИФИЛЬНЫХ ПОЛИМЕРАХ, В ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ
ФГУ ГНЦ ЛМ ФМБА, Москва

В работах последних лет (П.И. Толстых и соавт., 2008; Solovieva A.B. et al., 2008; Souhodolskaya T.N. et al., 2008 и др.). Обнаружено, что некоторые малотоксичные амфифильные полимеры значительно увеличивают способность ряда порфириновых фотосенсибилизаторов, в том числе фотодитазина, катализировать процессы окисления с участием синглетного кислорода (патент РФ №2314806, 2008). В связи с этим, мы провели сравнительное исследование на 100 нелинейных крысах массой 240±30г по эффективности лазерной ФДТ с фотодитазин, иммобилизованным методом комплексования лекарственных средств, фотодитазин и холосенсом, которые использовались в форме геля и растворов. Установлено, что использование фотодитазина, иммобилизованного методом комплексования лекарственных средств на амфифильных полимерах, при лазерной ФДТ сокращает сроки очищения гнойных ран в 2,17 раза по сравнению с традиционным лечением и в 1,9 раза по сравнению с проведением фотодинамической терапии с использованием холосенса и фотодитазина в других лекарственных формах. Сроки заживления гнойных ран сократились на 5,8–3,5 суток соответственно.

Проведенные морфологические исследования показали, что лазерная фотодинамическая терапия с фотодитазиним, иммобилизованным методом комплексования лекарственных средств на основе амфифильных полимеров, по сравнению с другими формами фотосенсибилизаторов (растворами и гелем фотодитазина и холосенса) способствует нормализации микроциркуляторных нарушений, активации пролиферации клеточных элементов макрофагального и фибробластического ряда, ангио- и коллагеногенеза и ускорению созреванию грануляционной ткани.

На основании микробиологического исследования доказано, что лазерная фотодинамическая терапия с фотодитазиним, иммобилизованным методом комплексования лекарственных средств на амфифильных полимерах, более эффективно снижает бактериальную обсемененность тканей, формирующих рану, чем фотосенсибилизаторы в виде других лекарственных форм (холосенс и фотодитазин в растворе или геле).

О.И. Трушина¹, Е.Г. Новикова¹, В.В. Соколов¹, Е.В. Филоненко¹, Е. А. Чулкова¹, В.И. Чиссов¹, Г.Н. Ворожцов²
ФДТ ПРЕДРАКА И РАННЕГО РАКА ВУЛЬВЫ

¹ФГУ МНИОИ им. П.А.Герцена

²ГУП «МНКЦ «Интермедбиофизхим»

В ФГУ «МНИОИ им. П.А.Герцена» проведены клинические испытания ФДТ с оценкой эффективности устранения очагов предрака, раннего рака и эрадикации папилломовирусной инфекции (ПВИ) у 18 больных (группа 1) с тяжелой дисплазией (VIN III) и у 4 больных (группа 2) – с *cancer in situ* вульвы.

Все пациентки прошли стандартное гинекологическое обследование. ПВИ слизистой вульвы установлена в 89 % наблюдений. В первой группе ФДТ проводили с местным применением препарата аласенс (5-аминолевулиновая кислота) в виде аппликации 20 %-ной мази за 3-4 ч до лазерного облучения (λ 630 нм). Во второй группе ФДТ выполнялась с двумя фотосенсибилизаторами: эндогенным протопорфирином IX, индуцированным аласенсом, введенным *per os* за 2 ч до лазерного облучения (λ 630 нм) и радахлорином, введенным в/в в дозе 0,6 мг/кг за 2 ч до ФДТ (λ 662 нм). Лазерное облучение вульвы выполнялось с использованием макролинзы с Ø светового пятна 3–5 см. ФДТ проводилась тремя курсами с интервалом в 1-1,5 мес.

Полная регрессия в группе VIN III наблюдалась у 15 из 18 больных, в группе карциномы *in situ* – у 3 из 4. Эрадикация ПВИ достигнута у 86% женщин. В случае с частичной регрессией карциномы *in situ* после ФДТ была выполнена вульвэктомия.

Таким образом, ФДТ при предраке и раннем раке вульвы с применением отечественных фотосенсибилизаторов является эффективным органосохраняющим методом лечения, обладающим противоопухолевым и противовирусным действием, что особенно важно у женщин репродуктивного возраста.

А.З. Хашукова, О.Б. Отдельнова, М.И. Ибрагимова
ФДТ ПРИ ПАТОЛОГИИ ЭНДОМЕТРИЯ

Кафедра акушерства и гинекологии ГОУ ВПО РГМУ, Москва

Введение. Одним из перспективных и высокотехнологичных методов лечения гинекологических заболеваний является ФДТ, основанная на селективной деструкции пролиферирующих клеток в результате фотохимических реакций при взаимодействии накапливающегося в клетках фотосенсибилизатора и активирующего его света определенной λ.

Цель исследования. Оценка эффективности ФДТ при лечении гиперпластических процессов эндометрия.

Материалы и методы. Нами были обследованы 92 пациентки с морфологически верифицированным диагнозом гиперпластического процесса эндометрия. Из них фотодинамическая деструкция эндометрия была выполнена 60 больным, находящимся в пери- и постменопаузе, в возрасте 41–68 лет (ср. 50,8 ± 1,5 года). По характеру выявленной патологии эндометрия в группе ФДТ больные распределились следующим образом: 2 пациентки с атипичической гиперплазией эндометрия; 10 больных с простой гиперплазией без атипии и 24 больных со сложной гиперплазией без атипии; у 24 женщин выявлены полипы эндометрия. Все пациентки этой группы имели сопутствующую экстрагенитальную патологию различной степени выраженности, послужившую основанием для выбора в качестве метода лечения ФДТ, причем в 85 % случаев отмечалось сочетание различных нозологических форм. В контрольную группу были включены 32 женщины в возрасте 46–53 лет (ср. 52 ± 1,4 года), получившие гормональную терапию. У пациенток этой группы не было выявлено тяжелой сопутствующей патологии. Предоперационное обследование пациенток с ГПЭ стандартно включало УЗИ органов малого таза, гистероскопию с тотальным кюретажем эндометрия и последующим гистологическим исследованием полученного материала, обследование шейки матки.

Цель работы. Выбор оптимальных временных параметров начала облучения, соответствующих максимуму накопления ФС в эндометрии *in vivo*. Использован метод локальной флуоресцентной спектроскопии с помощью спектрально-флуоресцентной диагностической установки «Спектр-Кластер» («Кластер», ИОФ РАН, РФ). Измерения проводились до введения ФС (оценка эндогенной аутофлуоресценции) и через 30; 60; 90; 120 и 160 мин. после в/в введения ФС (экзогенная возбужденная флуоресценция тканей). Максимальные значения флуоресценции, а, следовательно, и накопления фотодитазина регистрировались в эндометрии через 1,5–2 ч после в/в введения. Именно эти исследования и явились определяющими в оптимизации начала лазерного облучения полости матки.

Согласно методике сеанс облучения слизистой тела матки осуществлялся на аппарате «Аткус-2» (λ 662 нм, мощность на выходе 1,85–2,0 Вт) через 1,5–2 ч после внутриматочного и/или в/в введения ФС фотодитазин в дозе 1–1,5 мг/кг без применения анестезиологического пособия. Использовался световод с оригинальным оптическим внутриматочным баллонным диффузором («Полироник», РФ). Расширения цервикального канала не требовалось благодаря небольшому (3 мм) Ø баллонного световода, проводимого через цервикальный канал. После введения в полость матки баллон заполняли стерильным раствором дистиллированной воды (3,5 мл) для принятия треугольной формы, соответствующей анатомии полости матки для равномерного распределения лазерного излучения. Световое воздействие проводили в непрерывном или фракционном режимах, длительность облучения составила 15–40 мин. при плотности энергии 150–300 Дж/см².

Лечение пациенток контрольной группы: в 17 случаях применялись агонисты ГРГ; в 13 – гестагены; в 2 – антиэстрогены. Длительность гормонотерапии – 3–6 мес.

Результаты. У больных с ГПЭ эффективность ФДТ оценивали на основании данных УЗИ срединных маточных структур на 7; 30-е сутки после процедуры, а также, спустя 3; 6 и 12 мес после операции. Анализ полученных данных показал: у всех пациенток на 7 день после проведения ФДТ отмечалось незначительное расширение полости матки (М-эхо 4–7 мм), что связано со скоплением в полости незначительного количества жидкости. Однако на 30-е сутки во всех наблюдениях отмечено линейное М-эхо. Через 6 мес в 88,7 % случаев М-эхо составило 2–4 мм. У 2 пациенток (через 2 до 6 мес.) выявлены рецидивы ГПЭ, что потребовало проведения повторной ФДТ.

У 20 пациенток прослежены отдаленные результаты лечения в сроки до 12 мес. У всех наблюдалась стойкая аменорея на фоне линейного М-эхо по данным ультразвукового исследования срединных маточных структур. Однако у одной пациентки сохранилась менструальная функция при отсутствии патологии эндометрия по данным морфологического исследования соскоба из полости матки.

Диагностическая гистероскопия выполнялась через 12 месяцев после проведения процедуры у всех пациенток с атипической гиперплазией эндометрия и у 18 больных с ГПЭ, получавших лечение методом ФДТ. Гистероскопическая картина была представлена атрофией эндометрия на фоне отсутствия облитерации полости матки.

Побочные эффекты были отмечены в 15 наблюдениях и заключались в слабо и умеренно выраженном болевом синдроме во время и непосредственно после проведения ФДТ, что быстро купировалось назначением ненаркотических анальгетиков в течение 12 ч. после сеанса. В 3 случаях имело место повышение температуры до субфебрильных цифр на 2 сутки после операции, что потребовало назначения профилактической антибактериальной терапии. В одном случае на 10 день после проведения ФДТ у пациентки с варикозной болезнью был диагностирован тромбоз в бассейне большой подкожной вены бедра. Больная прооперирована в плановом порядке.

Оценка эффективности гормональной терапии проводилась через 6 мес и основывалась на данных аспирационной биопсии эндометрия. Клиническая ремиссия отмечена в 84,4 % случаев. При этом у 5 больных (15 %) с сочетанной и соматической патологией возник рецидив ГПЭ в сроки от 6 до 24 мес после окончания лечения. Среди побочных эффектов преобладали прибавка массы тела у 29 больных и мастодиния у 13 пациенток. В то время как максимальное количество побочных реакций отмечалось в группе пациенток, получающих агонисты гонадотропин-релизинг гормона.

Выводы. Мониторинг отдаленных результатов в группе пациенток с гиперплазией эндометрия показал, что ФДТ была эффективна в 87 % случаев, а в случаях рецидива было возможно повторное проведение сеанса ФДТ с достижением полного клинического эффекта. В отличие от пациенток, получавших гормональную терапию в течение 6 месяцев, у этих больных не отмечено сколько-нибудь серьезных осложнений и побочных эффектов. В то же время в группе сравнения в большем проценте случаев наблюдались нежелательные побочные эффекты, которые носили стойкий характер. В 15 % случаев имел место рецидив заболевания, тогда как у женщин после ФДТ рецидив заболевания, купированный повторным сеансом фотодеструкции, отмечен только у 2 пациенток (3 %).

А.З. Хаиукова, О.Б. Отдельнова

ФДТ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРА ФОТОДИТАЗИН В ЛЕЧЕНИИ ДИСТРОФИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВУЛЬВЫ

Кафедра акушерства и гинекологии, ГОУ ВПО РГМУ, Москва

Введение. ФДТ в настоящее время завоевывает все новые рубежи в качестве эффективного метода терапии гинекологических заболеваний. ФДТ – метод воздействия на патологические ткани путем активации фотосенсибилизатора светом с заданной λ для деструкции патологических клеток преимущественно по механизму апоптоза.

Цель исследования. Изучение эффективности и переносимости метода ФДТ у пациенток с дистрофическими заболеваниями вульвы.

Материалы и методы. ФДТ была изучена при лечении 6 пациенток с доброкачественными заболеваниями

ми вульвы. Из них, у 4 больных со склеротическим лишаем вульвы и у 2 – с плоскоклеточной гиперплазией вульвы. Для уточнения характера выявленной патологии производилось онкоцитологическое исследование соскоба с вульвы, вульвоскопия, ПЦР-диагностика для выявления вируса папилломы человека различных типов, а на заключительном этапе диагностики была проведена биопсия патологических участков.

ФДТ была проведена с использованием ФС фотодитазин в комбинации внутривенного введения в дозе 1 мг/кг и местной аппликации на патологический очаг вульвы 1 мл 0,5%-ного геля–пенетратора фотодитазина. Время экспозиции облучения полупроводниковым лазером «Аткус-2» под местной анестезией 2%-ным раствором лидокаина составило 10–30 мин при плотности световой дозы 100–200 Дж/см².

Результаты. Лечебный эффект оценивался визуально и на основании указаний на наличие или отсутствие зуда в области вульвы. Так, исчезновение зуда в области вульвы отмечено у 3 из 4 больных склеротическим лишаем вульвы. Всем пациенткам с плоскоклеточной гиперплазией были проведены цитологические исследования соскобов с вульвы и вульвоскопия, на основании которых было достоверно диагностировано клиническое излечение. При наблюдении через 3 мес. лечебный эффект сохранялся. 1 больной со склеротическим лишаем вульвы потребовалось проведение повторного сеанса ФДТ ввиду сохранения клинических симптомов заболевания, после чего был достигнут положительный лечебный эффект. Больная прослежена в течение 3 мес. Побочные реакции отмечены во всех случаях и заключались в слабо, умеренно и сильно выраженном болевом синдроме во время проведения ФДТ, что ограничивало подведение адекватной терапевтической дозы световой энергии и потребовало досрочного завершения сеанса облучения у одной пациентки.

Полная клиническая ремиссия отмечена у 5 из 6 больных. Одной пациентке со склеротическим лишаем вульвы потребовалось проведение повторного сеанса ФДТ, после чего было диагностировано клиническое излечение. Во всех случаях был зафиксирован хороший косметический эффект, что является особенно актуальным у молодых пациенток репродуктивного возраста.

Заключение. Полученные предварительные результаты клинической апробации метода фотодинамической терапии с использованием ФС фотодитазин при лечении женщин с патологией вульвы неопухолового генеза показали его высокую лечебную активность, минимальное количество осложнений и побочных эффектов. Метод отличается избирательностью, а также деликатным характером воздействия на патологические ткани. Кроме того, простота выполнения процедуры ФДТ, а также отсутствие необходимости в анестезиологическом пособии делает возможным использование его в амбулаторных условиях и обуславливает необходимость внедрения в широкую клиническую практику.

В.И. Чиссов¹, Л.А. Вашакмадзе¹, В.В. Соколов¹, Н.А. Гришин¹, А.В. Бутенко¹, Е.Г. Новикова¹, Д.В. Сидоров¹, Е.В. Филоненко¹, М.В. Ложкин¹, В. Лукин¹, А. Шевчук¹, Г.Н. Ворожцов²

ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ ИНТРАПЕРИТОНЕАЛЬНАЯ ФЛУОРЕСЦЕНТНАЯ ДИАГНОСТИКА И ФДТ В ОНКОЛОГИИ

¹ФГУ МНИОИ ИМ. П.А. ГЕРЦЕНА, Москва

²ГУП «МНКЦ «Интермедбиофизхим»

В 2001–2007 гг. флюоресцентная лапароскопия в комбинации с локальной спектроскопией, лапароскопическая операция и лапароскопическая ФДТ были проведены 63 больным с абдоминальной опухолевой патологией.

У 51 больного использован индуктор протопорфирина IX аласенс (5-ALA) – интраперитонеальное или внутривенное введение, у 12 применен внутривенно препарат Фотогем в дозе 2,5-3,0 мг/кг, за 48 ч до лапароскопии. Для ФД использована флюоресцентная лапароскопическая система D-light/AF (Karl Storz, Германия). Для интраперитонеальной ФДТ очагов диссеминации применялась методика полипозиционного лазерного облучения всех участков обоих листков брюшины (λ 635 нм) с плотностью энергии 5-10 Дж/см².

Первую группу составляли пациенты, страдавшие раком желудка III ст. (28); вторую – больные с мезотелиомой и псевдомиксомой брюшины (6); третью – женщины, страдающие раком яичников после хирургического или комбинированного лечения (29). Лапароскопическая операция в сочетании с ФДТ брюшины была проведена 12 больным (19 лечебных сеансов): после гастрэктомии – 6, при мезотелиоме брюшины – 4, при псевдомиксоме брюшины – 2 больным.

У 4 (22,2 %) больных ФД выявила дополнительную скрытую опухолевую диссеминацию по брюшине, подтвержденную при морфологическом исследовании. Это позволило уточнить стадию заболевания, а также скорректировать программу и выбрать оптимальный метод лечения. После лапароскопической ФДТ у 7 из 12 больных констатирована полная или частичная регрессия очагов диссеминации по брюшине с клиническим признаками стабилизации опухолевого процесса, исчезновения или значительного снижения объема асцитической жидкости. Максимальный период стабилизации опухолевого процесса – 4,5 года. Токсических или аллергических реакций при применении фотосенсибилизаторов не было. Послеоперационный период у всех пациентов проходил без осложнений.

Н.М. Шахова^{1,2}, И.В. Балалаева^{3,1}, А.А. Брилкина^{3,1}, С.В. Гамаюмов², Е.В. Загайнова^{2,1}, Р.Р. Калугина², А.Г. Орлова^{1,2}, Е.А. Сергеева¹, В.В. Слугарев^{4,1}, Ю.А. Стрельцова², И.В. Турчин¹, М.В. Ширманова^{2,3}, И.А. Январева¹

ТЕХНОЛОГИЯ МОНИТОРИНГА ФДТ НА ОСНОВЕ МЕТОДОВ ОПТИЧЕСКОГО БИОИМИДЖИНГА

¹ИПФ РАН, Н. Новгород

²НижГМА Росздрава, Н. Новгород

³ННГУ им. Н.И. Лобачевского, Н. Новгород

⁴ГУЗ ООД, Н. Новгород

Задачи исследования. Работа направлена на развитие комплекса оптических методов визуализации применительно к фотодинамической терапии. Использование комплекса на основе диффузионной флюоресцентной томографии, многофотонной флюоресцентной микроскопии и ОКТ позволяет неинвазивно изучать селективность накопления и механизмы воздействия ФС на опухолевые ткани на разных уровнях живой системы.

Материалы и методы. В исследовании использованы ОКТ- и ДФТ-установки, разработанные в ИПФ РАН (Н. Новгород), и установка для МФМ (Carl Zeiss, Spectra Physics). Изучены отечественные фотосенсибилизаторы фотосенс, аласенс и фотодитазин. Объектами изучения были экспериментальные животные с привитыми опухолями (мыши линии СВА с привитым подкожно РШМ-5 и гибриды BDF1 с карциномой легкого Льюис LLC) и клеточные культуры опухоли (клеточная линия Т-24 карциномы мочевого пузыря). Клинические исследования выполнены с участием пациентов Областного онкологического диспансера.

Результаты. Показана возможность неинвазивного мониторинга биораспределения фотосенсибилизаторов на органном и организменном уровне методом ДФТ и на клеточном и субклеточном уровне методом МФМ. Проведена оценка пространственных и временных парамет-

ров, характерных для каждого препарата. С использованием ОКТ получены прижизненные изображения поверхностных опухолей человека на разных этапах ФДТ, показана возможность наблюдения за изменением структуры опухоли в результате воздействия.

Выводы. Разработанная технология может быть использована в экспериментальной онкологии для оптимизации и развития существующих и обоснования новых подходов к ФДТ. ОКТ перспективна для применения в клинической практике на этапе диагностики злокачественных новообразований и для оценки эффективности их лечения методом ФДТ.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проекты №№ 07-02-01262, 07-02-01146, 08-02-99049) и программы Президиума РАН «Фундаментальные науки – медицине»

С.А. Ягников, О.А. Кулешова ФДТ СПОНТАННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ РАЗЛИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ У СОБАК И КОШЕК

ГУ РОНЦ им. Н.Н. БЛОХИНА РАМН, МОСКВА

ООО Биоконтроль, Москва

Цель исследования. Изучить клиническую эффективность ФДТ у собак и кошек со спонтанными новообразованиями различной локализации.

Материалы и методы. ФДТ выполнена 11 животным (1 собака и 10 кошек разных пород, пола, возраста, массы тела), поступивших в клинику в 2007–2008 гг. На первичном приеме у животных был взят материал для цитологического исследования, по результатам которого у 4 кошек с новообразованием слизистой ротовой полости выявлен плоскоклеточный неороговевающий рак, у собаки – рабдомиосаркома, у остальных 6 кошек – реактивное разрастание ткани и воспаление. Перед проведением ФДТ в наркозе у животных брали биопсию из патологического очага для постановки окончательного диагноза. Гистологически ни в одном случае не обнаружено признаков опухолевого роста. По данным гистологического исследования новообразований поставлены следующие диагнозы: эозинофильная гранулема (1 из 11), плоскоклеточная папиллома (2 из 11), организующаяся ткань (1 из 11), грануляционная ткань (4 из 11), эпюлисы (2 из 11), воспаление (1 из 11). Для проведения ФДТ использовали ФС фотодитазин и источник лазерного излучения аппарат «Актус-2», с λ 661 нм.

Результаты. У 1 кошки с диагнозом эозинофильная гранулема на 20 день после одного курса ФДТ была отмечена полная регрессия новообразования. У 8 кошек из 10 с диагнозами организующаяся ткань, папиллярный гранулематоз, грануляционная ткань, эпюлисы, воспаление после 1, 2 курсов ФДТ наблюдали частичную регрессию процесса. У 1 кошки с новообразованием размером 1 см, гистологическое исследование которого соответствовало грануляционной ткани, после 1 курса ФДТ на 30 сутки – полная регрессия. Период ремиссии составляет 6 мес на момент написания данной статьи. У собаки через 1,5 мес после 3 курса ФДТ – полная регрессия новообразования языка, подтвержденная гистологически. Период ремиссии составляет 11 мес.

Выводы.

1. У кошек 2–4 лет и старше новообразования слизистой ротовой полости носят доброкачественный характер, наиболее типичны эозинофильная гранулема, разрастание грануляционной и организующейся ткани с экспансивной формой роста, эпюлисы, папилломы и хроническое воспаление.
2. ФДТ может быть методом выбора для лечения спонтанных новообразований различной локализации.

Д.М. Ягудеев¹, А.Е. Сорокатый¹, А.В. Гейниц²
ФДТ В УРОЛОГИИ

¹ГКБ № 51, Москва

²ФГУ ГНЦ ЛМ Росздрава, Москва

Введение. Перспективным, но недостаточно изученным направлением в диагностике и лечении опухолей нижних мочевыводящих путей является ФДТ – технология, основанная на химической реакции, катализатором которой является кислород, активированный энергией лазерного излучения, и фотосенсибилизатором. За последние десятилетия ФДТ занимает все более прочные позиции в лечении больных, страдающих злокачественными новообразованиями и некоторыми неопухолевыми заболеваниями. На протяжении прошедшего века специалисты неоднократно проявляли интерес к возможности использования фотодинамической терапии у урологических больных, в частности, при раке мочевого пузыря и аденоме предстательной железы. Широкому использованию ФДТ в урологии препятствовала высокая системная и местная токсичность применяемых ФС(фотофрин, фотогем, фотосан) и несовершенство методов проведения.

Цель исследования. Улучшить результаты лечения больных поверхностным раком мочевого пузыря и аденомой предстательной железы за счет разработки и внедрения новых методов ФДТ.

Материалы и методы. Для проведения ФДТ пациентам с РМП и АПЖ необходим набор инструментов и оборудования, включая управляемый операционный стол, эндоскопическую стойку, стандартный цистоскоп с прямым рабочим каналом, лазерный аппарат «АТКУС-2», интегральный измеритель мощности ИИП-1, спектрально-флуоресцентное диагностическое устройство «СПЕКТР-КЛАСТЕР», световое волокно с прямым отражением света и фиброоптическое волокно с цилиндрическим диффузором (длина диффузора 2 см), силиконовый баллон, специальный катетер с двумя силиконовыми баллонами для предстательной железы. Для ирригации использовалась дистиллированная вода. Фотосенсибилизатор фотодитазин (ООО «Вета-Гранд», Москва) – производное хлорина Е6. Сеанс ФДТ при РМП разделен на 2 этапа. На первом производится локальное облучение самой опухоли. Время экспозиции находится в прямой зависимости от площади, подвергаемой облучению, удельной мощности и дозы световой энергии, необходимой для деструкции опухоли. На втором этапе в мочевой пузырь вводится силиконовый баллон с размещенным внутри него фиброоптическим волокном с цилиндрическим диффузором и заполненный дистиллированной водой, после чего продолжается фотодинамическое воздействие без визуального контакта на всю слизистую оболочку мочевого пузыря.

ФДТ при АПЖ осуществляется путем фотодинамического воздействия на ткань предстательной железы диодным лазером с выходной мощностью от 0,5 до 2 Вт и λ 662 нм, удельной мощностью 200 МВт/см² и удельной дозой световой энергией 150–250 Дж/см² в течение 12,5–21 мин в присутствии фотосенсибилизатора фотодитазина, вводимого внутривенно из расчета 1 мг/кг за 3 ч до сеанса ФДТ.

Для проведения ФДТ было отобрано 50 мужчин, страдающих АПЖ с клиническими проявлениями заболевания. Возраст пациентов колебался от 58 до 79 лет ($M=70,53$; $m=0,81$) и 30 пациентов с поверхностным раком мочевого пузыря ($T_a - T_1$). Возраст пациентов колебался от 41 до 82 лет (средний 75,8 $\pm$ 0,83 года). Мужчин 16, женщин – 14.

Результаты. Опрос жалоб пациентов с АПЖ по системе I-PSS показал выраженность симптоматики и составил 22,6 $\pm$ 1,6 балла. Качество жизни пациентов – 1

4,33 $\pm$ 0,13. Объем предстательной железы варьировал от 35 до 164 см³ ($M=69,5$; $m=5,98$ см³). Объем остаточной мочи – 159,2 $\pm$ 24,1 см³. У всех пациентов отмечались сниженные уродинамические показатели. В частности, максимальная скорость потока мочи (Q_{max}) была снижена и составляла 5,62 $\pm$ 0,32 мл/с.

Первое контрольное обследование больных проводилось через 1 месяц после сеанса ФДТ. Опрос жалоб по системе I-PSS показал снижение выраженности симптомов до 11,1 $\pm$ 1,1 балла. L улучшилось и составило 2,57 $\pm$ 0,19. При УЗИ отмечалось уменьшение объема простаты до 56,33 $\pm$ 5,45 см³. Объем остаточной мочи уменьшился и составил 42,7 $\pm$ 9,7 см³. Q_{max} возросла до 7,84 $\pm$ 0,31 мл/с.

К третьему месяцу отмечена тенденция к улучшению показателей. I-PSS составил 10,07 $\pm$ 1,09 балла, L – 2,33 $\pm$ 0,18. Объем предстательной железы, по сравнению с исходным уменьшился и составил 53,0 $\pm$ 5,64 см³. Количество остаточной мочи сократилось до 22,97 $\pm$ 4,79 см³. Максимальная скорость потока мочи возросла до 9,14 $\pm$ 0,28 мл/с.

К году наблюдения I-PSS снизилось до 7,47 $\pm$ 1,28 баллов, качество жизни пациентов L – 1,93 $\pm$ 0,14. Объем предстательной железы уменьшился на 34,8 % и составил 45,33 $\pm$ 4,53 см³. Количество остаточной мочи сократилось до 14,67 $\pm$ 3,09 см³. Максимальная скорость потока мочи возросла до 10,51 $\pm$ 0,23 мл/с.

Продолжительность сеанса ФДТ при РМП колебалась от 15 до 60 мин и находилась в прямой зависимости от размера опухоли, а следовательно, от площади облучаемой поверхности. Общая выживаемость пациентов составила 96,7 %. Средняя продолжительность пребывания в стационаре пациентов с учетом повторных госпитализаций составила 12,1 $\pm$ 1,03 сут. Средний срок наблюдения – 2,7 года. Продолжительность дренирования мочевого пузыря уретральным катетером не превышала 1 сут. Самостоятельное мочеиспускание восстановилось у всех пациентов. Проявлений местной токсичности до сеанса ФДТ в виде дизурии, гематурии не было. Проявлений системной токсичности препарата в виде гипертермии, фотодерматита (солнечные ожоги кожных покровов) также не было.

В раннем послеоперационном периоде учащенное, болезненное мочеиспускание было у 13 (43 %) пациентов после удаления уретрального катетера на протяжении 1–3 сут. Макрогематурия отмечена у 3 (10 %) больных в первые сутки после ФДТ. Данных за позднее кровотечение ни в одном из случаев наблюдения замечено не было. Снижение емкости мочевого пузыря зарегистрировано у 1 (3,3 %) пациента.

Отметим, что у всех пациентов отмечена полная или частичная резорбция опухоли. У 4 (13 %) больных опухоль подверглась частичной резорбции после 1 сеанса ФДТ. В этом случае сеанс был повторен.

Общее количество рецидивов – 5 (16,6 %) случаев. Расчет безрецидивной выживаемости проводился по методу Каплана–Мейер (экспертный «life-table»-метод, рекомендуемый к применению UICC). Наибольший интерес представляет скорректированная 2-летняя БРВ: подавляющее количество рецидивов РМП возникает в течение первых двух лет наблюдения. После ФДТ при РМП БРВ составила 79,7 %.

Заключение. ФДТ является современным малоинвазивным методом лечения рака мочевого пузыря и аденомы предстательной железы и может использоваться как самостоятельно, так и в сочетании с другими методами лечения. Использование ФДТ по предложенным способам позволяет не только уменьшить сроки пребывания больного в стационаре, но и значительно снизить количество рецидивов и осложнений у пациентов пожилого и старческого возраста.