

Белый Ю.А., Терещенко А.В.,
Володин П.Л., Семенов А.Д., Каплан М.А.,
Пономарев Г.В., Баум Р.Ф.

ПЕРВЫЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ОФТАЛЬМОЛОГИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОТЕЧЕСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА «ФОТОДИТАЗИН»

В эксперименте проведена оценка возможности применения отечественного фотосенсибилизатора «Фотодитазин» – для фотодинамической терапии в офтальмологии. Получены предварительные результаты, свидетельствующие о потенциальной возможности применения препарата «Фотодитазин» для фотодинамической терапии хориоидальной неоваскуляризации, степень же клинической эффективности при различных режимах проведения ФДТ ещё предстоит оценить.

Одним из перспективных направлений в лечении офтальмологических заболеваний, сопровождающихся развитием хориоидальной неоваскуляризации, в настоящее время является использование фотодинамической терапии (ФДТ) [1,3,8,9,11,12]. Достоинством данного метода является возможность достижения избирательной окклюзии новообразованных сосудов при минимальном повреждении окружающих тканей (хориокапилляров, пигментного эпителия и фоторецепторных клеток сетчатки). Это достигается за счет селективного накопления фотосенсибилизирующего агента (фотосенсибилизатора, ФС) в неоваскулярной ткани, который при последующей его активации лазерным излучением с длиной волны, соответствующей максимуму полосы поглощения вводимого ФС, приводит к фототоксическому повреждению эндотелия новообразованных сосудов [2, 3, 5, 8].

На сегодняшний день, потенциальную перспективность для использования в офтальмологии показали несколько фотосенсибилизаторов: бензопорфирин-дериват (BPD-MA, вертепорфин, «Visudyne»); тин-этил-этиопурпурин (SnET2), тексафирин лютеция (Lu-Tex) и моно-L-аспартил хлорин е6 (Npe6), находящиеся на различных стадиях экспериментальных и клинических исследований [5,7-9, 11-12]. Среди вышеперечисленных только вертепорфин («Visudyne») получил разрешение на широкие клинические испытания в лечении хориоидальной неоваскуляризации при возрастной макулярной дегенерации и патологической миопии [11, 12].

Однако анализ клинико-функциональных результатов ФДТ с препаратом «Visudyne» выявил ряд неблагоприятных эффектов. Одним из основных недостатков является непродолжительный характер окклюзии новообразованных сосудов, а также высокий риск фототоксического повреждения фоторецепторов и клеток пигментного эпителия сетчатки при проведении повторных сеансов ФДТ [6,8,9].

В этой связи не теряет своей актуальности поиск, разработка и изучение новых фотосенсибилизаторов применительно к офтальмологии.

Целью данного экспериментального исследования явилась оценка возможности применения отечественного фотосенсибилизатора – препарата «Фотодитазин» – для фотодинамической терапии в офтальмологии.

Материалы и методы исследований

Фотосенсибилизатор и система доставки лазерного излучения.

В работе использовался новый отечественный фотосенсибилизатор второго поколения на основе производных хлорина е6 – водорастворимый препарат «Фотодитазин» (бис-N-метил-глюкамоновая соль хлорина е6) (ООО «Вета-Гранд»). «Фотодитазин» обладает рядом спектральных, физико-химических и энергетических характеристик, выгодно отличающих его от других ФС. Это наличие мощной полосы поглощения в длинноволновой области видимого спектра (с максимумом – 655 нм в воде и 662 нм в биологических средах, что соответствует области наибольшей оптической прозрачности для биологических тканей); высокая степень чистоты; низкая токсичность, хорошая водорастворимость. Преимуществами данного ФС также являются: высокий контраст накопления в тканях-«мишенях» в сравнении с интактными тканями и высокая фотодинамическая активность при использовании малых доз; низкая темновая и световая токсичность и быстрая элиминация из организма (в течение 24-36 часов) [2, 10].

Офтальмологическая установка для проведения ФДТ включала модифицированную отечественную щелевую лампу (ЩЛ-2Б), оснащенную оптическим адаптером (формирователем пятен), позволяющим фокусировать излучение в пределах от 0,5 до 5 мм и соединенным посредством световода с источником лазерного излучения. Для проведения ФДТ использовал-

ся диодный лазер «Ламеда» (ООО «ЭММИ», Москва) с длиной волны лазерного излучения 662 нм, соответствующей длинноволновой полосе поглощения фотодитазина.

Фоторегистрация изображений глазного дна экспериментальных животных осуществлялась с использованием диагностической системы «RetCam-130» (США) и фундус-камеры «Canon CF-60UD».

Флюоресцентную ангиографию глазного дна (ФАГ) проводили стандартным методом на фундус-камере «Canon CF-60UD», оснащенной цифровой видеокамерой и системой архивации полученных изображений «САРИ» («ЭКОМ», Санкт-Петербург, Россия). В качестве контрастного вещества использовался 10% раствор флюоресцина натрия «Флюоресцид» (Alcon, США).

Экспериментальные исследования включали три этапа.

Первым этапом исследований являлось изучение возможности *фотоповреждающего (фотодинамического) воздействия лазерного излучения* на область интактной сетчатки и ретинальных сосудов экспериментальных животных (с предварительным введением фотосенсибилизатора).

Исследование проводилось на 16 кроликах (16 глаз) породы шиншилла. ФС вводился внутривенно болюсно в стандартных дозировках: 0,8-1,0 мг/кг веса животного. Лазерное воздействие осуществлялось транспупиллярно (8 глаз) и трансклерально (8 глаз) через 5 минут после введения ФС.

Параметры ФДТ: плотность энергии лазерного излучения – 25, 50, 75, 100, 150 и 200 Дж/см²; экспозиция – 80-180 с; диаметр пятна на глазном дне – 3 мм. Для трансклерального лазерного облучения использовался световод с наконечником «side-focus» диаметром 1,6 мм (ООО «Полироник», Москва). Через 1 неделю после фотодинамического воздействия проводилась фоторегистрация и ФАГ глазного дна подопытных животных.

Вторым этапом исследований явилось создание *экспериментальной модели хориоидальной неоваскуляризации* путем лазер-индуцированного воздействия на сетчатку кроликов.

Для этого 12 кроликам (24 глаза) проводилась лазеркоагуляция (ЛК) сетчатки в центральной области с использованием аргонного лазера «Coherent radiation» (Novus-2000) (длина волны лазерного излучения – 514 нм).

Для формирования хориоидальной неоваскулярной мембраны использовалась модифицированная методика, заключающаяся в последовательном нанесении лазеркоагулятов в центральной области глазного дна (в зоне диаметром 2-3 PD), концентрично от центра к периферии с постепенным уменьшением мощности воздействия [4]. Параметры лазеркоагуляции: мощность лазерного излучения – от 150 до 300 мВт, экспозиция – 0,1-0,2 с, диаметр пятна – от 50 до 100 мк, количество коагулятов – 40-60; расстояние между ними – 2-3 диаметра коагулята.

Третий этап экспериментальных исследований заключался в проведении *фотодинамической терапии индуцированной хориоидальной неоваскуляризации*.

ФДТ проводилась на 12 глазах (12 кроликов), парные глаза являлись контрольными. Фотодинамическое воздействие на новообразованные сосуды хориоидеи осуществлялось следующим образом. Сначала внутривенно болюсно вводился фотосенсибилизатор (в дозе 0,8-1,0 мг/кг веса), затем, начиная с 5-й минуты от начала введения, проводилось транспупиллярное лазерное облучение области хориоидальной неоваскуляризации, локализованной по данным ФАГ. Параметры лазерного излучения: длина волны – 662 нм, плотность энергии – 25, 50, 75 Дж/см², экспозиция – 60-120 сек., диаметр пятна на глазном дне – 3 мм.

Результаты

Фотоповреждающее (фотодинамическое) воздействие лазерного излучения на область интактной сетчатки и ретинальных сосудов

После проведения транспупиллярной ФДТ офтальмоскопические изменения были выявлены только при использовании высоких параметров плотности энергии лазерного излучения (200 Дж/см²), при меньшей плотности энергии эффекта не наблюдалось. Характер изменений заключался в появлении, соответственно, области лазерного воздействия (перипапиллярно), хориоретинальных фокусов серовато-желтоватого цвета с нечеткими границами диаметром от 1,5 до 2 PD, с распространением на область сосудистой аркады. Над очагами наблюдалась характерная «фрагментация» ретинальных сосудов, свидетельствующая о нарушении кровотока в них.

На флюоресцентной ангиограмме, соответственно хориоретинальному фокусу, определя-

лась обширная флюоресцентная зона, отчетливо просматривался дефект заполнения контрастом ретинальных сосудов над очагом, перифокально отмечалась неоднородная флюоресценция. Полученные офтальмоскопические и ангиографические данные, свидетельствовали о наличии индуцированного фототромбоза ретинальных и хориоидальных сосудов в области фотодинамического воздействия.

При *трансклеральном* фотодинамическом воздействии офтальмоскопически видимые изменения наблюдались при использовании плотностей энергии свыше 100 Дж/см² (в диапазоне от 100 до 200 Дж/см²) и проявлялись в виде хориоретинальных фокусов, внешне напоминающих лазеркоагуляты. С увеличением плотности энергии отмечалось повышение степени интенсивности лазеркоагулята на глазном дне. Через 1 неделю в зоне облучения отмечалась неравномерная пигментация, признаков хориоидальной неоваскуляризации выявлено не было.

Экспериментальная модель хориоидальной неоваскуляризации на животных. Через 1 неделю после проведенной лазеркоагуляции сетчатки при осмотре глазного дна экспериментальных животных в центральной области определялся плоский хориоретинальный очаг (диаметром 2-3 PD) с неравномерной пигментацией, отек сетчатки и кровоизлияния в указанной зоне отсутствовали.

В те же сроки на флюоресцентной ангиограмме наблюдались характерные ангиографические признаки хориоидальной неоваскуляризации с ранним контрастированием новообразованных хориоидальных сосудов и длительной флюоресценцией очага в поздних фазах исследования. Указанные изменения были зарегистрированы в части очага, в которой наносились лазеркоагуляты повышенной мощности.

Фотодинамическая терапия экспериментально индуцированной хориоидальной неоваскуляризации. Непосредственно после проведения сеанса ФДТ на область хориоидальной неоваскуляризации офтальмоскопически видимых изменений ни в одном случае выявлено не было. На следующий день в области воздействия, соответственно локализации хориоретинального очага отмечалось появление незначительного (локального) отека сетчатки, с последующей его резорбцией в течение 1-2-х недель. Указанные изменения наблюдались при использовании плотности энергии 50 и 75 Дж/см².

Анализ данных ФАГ, проведенной через 1 неделю после ФДТ, позволил предположить наличие частичной окклюзии новообразованных хориоретинальных сосудов, основываясь на значительном снижении экстравазальной флюоресценции, как в ранние, так и в поздние фазы исследования в части очага, подвергшейся фотодинамическому воздействию.

Заключение

В проведенных нами экспериментальных исследованиях получены предварительные результаты, свидетельствующие о потенциальной возможности применения препарата «Фотодитазин» для фотодинамической терапии хориоидальной неоваскуляризации.

Степень клинической эффективности при различных режимах проведения ФДТ с применением указанного ФС еще предстоит оценить. Тем не менее, уже на этом этапе экспериментальных исследований можно утверждать о перспективности применения отечественных водорастворимых ФС хлоринового ряда и необходимости проведения дальнейших исследований по оптимизации параметров фотодинамического воздействия.

Библиография:

1. Измайлов А.С., Балашевич Л.И. Хориоидальная неоваскуляризация (диагностика и лечение) // СПб.: СПбМАПО, 2001. – 24 с.
2. Каплан М.А., Капинус В.Н., Романко Ю.С. и др. Фотодитазин – эффективный фотосенсибилизатор для фотодинамической терапии // РБЖ. – 2004. – Т.3. – №2. – С. 51.
3. Родин А.С., Большунов А. В. Результаты ФДТ при субретинальных неоваскулярных мембранах по данным флюоресцентной ангиографии и оптической когерентной томографии // Вестник офтальмологии. – 2003. – №2. – С. 11-13.
4. Семенов А.Д., Качалина Г.Ф., Ильичева Е.В. Экспериментальная модель субретинальной неоваскулярной мембраны // Актуальные проблемы офтальмологии: Тез. докл. юбилейного симп. – М., 2003. – С. 411-412.
5. Mori K., Yoneya S., Ohta M. et al. Angiographic and histologic effects of fundus photodynamic therapy with a hydrophilic photosensitizer: mono-L-aspartyl chlorin e6 // Ophthalmology. – 1999. – Vol. 106. – P. 1384-1391.
6. Moshfeghi D., Kaiser P.K., Grossniklaus H. et al. Clinicopathologic study after submacular removal of choroidal neovascular membranes treated with verteporfin ocular photodynamic therapy // Am.J.Ophthalmol. – 2003. – Vol. 135. – No. 3. – P. 343-350.
7. Peyman G.A., Moshfeghi D.M., Moshfeghi A. et al. Photodynamic therapy for choriocapillaris using tin-ethyl-etiochlorin (SnET2) // Ophthalmic. Surg. Lasers. – 1997. – Vol. 28. – P.409-417.
8. Puliafito C.A., Rogers A.H., Martidis A., Greenberg P.B. Ocular photodynamic therapy // Slack Inc., NJ. – 2002. – 144 p.
9. Schmidt-Erfurth U., Miller J.W., Sickenberg M. et al. Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularization caused by age-related macular degeneration: results of retreatments in a phase 1 and 2 -study // Arch.Ophthalmol. – 1999. – Vol. 117. – P.1177-1187.
10. Stranadko E.Ph., Ponomarev G.V., Meshkov V.M. et al. The first experience of Photodithazine clinical application for

- photodynamic therapy of malignant tumors. In Optical Methods for Tumor Treatment and Detection: Mechanisms and Techniques in Photodynamic Therapy IX / T.J. Dougherty, Editor // Proc. SPIE. – 2000. – Vol. 3909. – P. 138-144.
11. Treatment of Age-related Macular degeneration with Photodynamic therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin. Two-year results of 2 randomized clinical trials – TAP report 2 // Arch. Ophthalmol. – 2001. – Vol. 119. – No. 2. – P. 198-207.
 12. Verteporfin in Photodynamic therapy Study Group. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration // Am. J. Ophthalmol. – 2001. – Vol. 131. – No. 5. – P. 541-560.

**Белый Ю.А., Терещенко А.В., Попов С.Н.,
Володин П.Л., Шкворченко Д.О., Новиков С.В.**

КОМБИНИРОВАННАЯ ХИРУРГИЧЕСКАЯ МЕТОДИКА ЛЕЧЕНИЯ ТРОМБОЗА ЦЕНТРАЛЬНОЙ ВЕНЫ СЕТЧАТКИ С ИМПЛАНТАЦИЕЙ ИСТОЧНИКОВ МАГНИТНОГО ПОЛЯ К ЗРИТЕЛЬНОМУ НЕРВУ

Разработана комбинированная методика хирургического лечения тромбозов ЦВС, включающая в себя интравитреальное декомпрессионное вмешательство на склеральном кольце зрительного нерва и реваскуляризирующую операцию с имплантацией магнитных устройств к ЗН. Проведена оценка эффективности данной методики в сроки наблюдения 3 месяца.

В настоящее время отмечается резкий рост заболеваемости общей сосудистой патологией: гипертонической болезнью, атеросклерозом, являющихся основными этиологическими факторами развития острых и хронических сосудистых нарушений сетчатки и зрительного нерва [2, 7].

К острым сосудистым нарушениям относится тромбоз центральной вены сетчатки (ЦВС) и ее ветвей, который составляет до 60% всей сосудистой патологии глаза и способен привести к необратимой слепоте [3, 4].

Этим объясняется возрастание интереса к проблемам лечения данной патологии во всем мире.

Сложность патогенеза, разнообразие клинической картины и опасность развития тяжелых осложнений делает лечение тромбозов ЦВС трудной задачей.

Неудовлетворенность результатами медикаментозного лечения и ограниченные возможности применения лазеркоагуляции сетчатки делают актуальным поиск новых комбинированных хирургических методов лечения тромбозов ЦВС.

Вопрос о целесообразности проведения хирургических вмешательств на зрительном нерве (ЗН) остается дискуссионным, учитывая высокую травматичность и отсутствие дозированнойности при проведении операции, что может привести, по мнению ряда авторов, к развитию серьезных осложнений (повреждению ЗН и его сосудов) [4, 6].

С учетом расширяющихся хирургических возможностей в последние годы большой интерес вызывает разработка интравитреальных методик декомпрессионных вмешательств, практически исключающих возможность вышеперечисленных осложнений, связанных с проведением рассечения склерального кольца ab externo.

Предложенные рядом авторов методики трансквитреальной декомпрессии ЗН включают проведение витрэктомии с удалением задней гиалоидной мембраны и радиальной оптической нейротомии (РОН). При этом отмечены положительные клинические результаты с улучшением зрительных функций на небольшом клиническом материале у пациентов с тромбозами ретинальных вен [8, 9, 10, 11, 12].

Исследованиями, проведенными Garsia-Arumi et al. (2003) с использованием оптической когерентной томографии, установлено, что после РОН образуются хориоретинальные анастомозы, которые, по мнению авторов, могут способствовать разрешению ретинального отека.

Однако изолированная декомпрессия ЗН оказывает свое влияние лишь на одно из нескольких звеньев патогенеза заболевания. На наш взгляд, присоединение реваскуляризирующих операций позволит усилить эффективность хирургического декомпрессионного лечения тромбоза ЦВС.

В этой связи представляет большой научный и практический интерес возможность использования имплантируемых источников постоянных магнитных полей (МП) [1] к зрительному нерву при проведении реваскуляризирующих операций в комбинированном хирургическом лечении тромбоза ЦВС с интравитреальной декомпрессией диска ЗН. На наш взгляд, это позволит оказать локальное лечебное и биостимулирующее воздействие постоянного магнитного поля непосредственно на патологический процесс в ЗН и улучшить гемодинамику глаза.

Целью данной работы явилась разработка комбинированной методики хирургического