

В.И. РУСИН

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ХИРУРГИИ

УО «Гродненский государственный медицинский университет»,
Республика Беларусь

В обзоре представлены сведения об относительно новом методе лечения – фотодинамической терапии, являющемся одним из направлений лазерной медицины. Приводится краткая историческая справка о разработке данного способа лечения, освещаются принципы и механизмы его действия. Представлена классификация фотосенсибилизаторов, их основные свойства. Освещаются аспекты применения фотодинамической терапии в смежных с хирургией разделах. Анализируются возможности применения способа и описываются направления использования этого вида лечения в хирургической практике. Делается вывод о перспективности дальнейшей разработки метода для лечения хирургической патологии, а также его преимуществах перед другими ныне существующими способами лечения некоторых патологических состояний.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, фотосенсибилизатор, лазерное излучение, хирургическая патология

The review presents information about the relatively new method of treatment - photodynamic therapy, which is one of the directions of the laser medicine. We give a brief historical background concerning the development of this method of treatment and elucidate the principles and mechanisms of its action. The classification of photosensitizers, their basic properties are presented. The aspects of the application of photodynamic therapy with surgery in adjacent sections are given. We analyze the possibility of applying the method and describe the use of this type of treatment in the surgical practice. We make the conclusion about the prospects for further development of this method for the treatment of surgical pathology as well as its advantages over other current methods of treatment of certain pathological states.

Keywords: photodynamic therapy, photosensitizer, laser emission, surgical pathology

В последнее время постоянно растёт интерес к возможностям применения фотодинамической терапии (ФДТ), являющейся одним из интенсивно развивающихся направлений лазерной медицины, в медицинской практике больничных стационаров и биологических исследованиях [1, 2, 3, 4, 5]. В то же время возможности лазерной медицины для диагностики, профилактики и лечения заболеваний изучены далеко не полностью [6, 7, 8, 9].

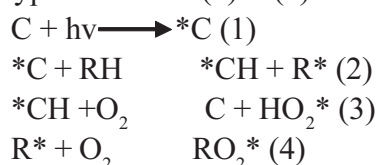
Возникновение фотодинамической терапии связывают с открытием в 1898 году профессором von Tarrinier вместе со своим учеником О. Raab светочувствительности одноклеточных организмов, окрашенных анилином [10]. Механизмы цитотоксического действия ФДТ были детально ос-

вещены в работах B.W. Henderson et al., G. Jori et al. [11, 12].

Фотодинамическая терапия представляет собой относительно новый способ лечения, основанный на применении фотосенсибилизаторов (чувствительных к свету веществ) и низкоинтенсивного лазерного излучения с длиной волны, соответствующей пику поглощения фотосенсибилизатора. Для проявления эффекта фотодинамической терапии необходимы три компонента: одним является световое воздействие, другим – фотосенсибилизатор, аккумулирующийся в патогенном очаге. При локальном облучении светом определенной длины волны, соответствующей пику поглощения фотосенсибилизатора, он переходит в возбуждённое состояние и пере-

даёт энергию третьему компоненту – кислороду в составе гемоглобина эритроцитов. Взаимодействие указанных компонентов обеспечивает фундаментальный фотобиологический процесс, на котором основана фотодинамическая терапия. В биологических объектах (раковые клетки, воспалённые и быстро пролиферирующие ткани, микроорганизмы и вирусы) начинается фотохимическая реакция с образованием синглетного кислорода и кислородных свободных радикалов, оказывающих токсическое воздействие на патогенный очаг [3, 10, 13, 14, 15, 16, 17]. В результате возможно развитие трёх типов реакций [3, 13, 18, 19].

Общий механизм по типу I представлен уравнениями (1) – (4):



На первом этапе (1) молекула сенсibilизатора C под действием света переходит в возбуждённую форму *C. Последняя реагирует с субстратом клетки, давая два радикала (2). Гидрированная форма сенсibilизатора (стадия 3) окисляется кислородом воздуха в исходную структуру. Радикал субстрата R* может окислять либо другие субстраты, либо присоединять кислород, образуя перекисные радикалы RO₂* (4).

При втором механизме (тип II) возбуждённая молекула сенсibilизатора взаимодействует с кислородом, давая активную синглетную форму кислорода O₂. Последняя обладает значительно большей подвижностью по сравнению с формой *C (тип I) и более активно окисляет внутренние элементы клетки. Механизм по типу II обычно преобладает при ФДТ. Третьим вариантом преобразования энергии, полученной при поглощении квантов излучения, является флуоресценция.

В процессе ФДТ условно выделяют 4 этапа. На первом производится введение

фотосенсibilизатора, осуществляемое, как правило, внутривенно. На втором – накопление его в патологическом очаге. На третьем этапе производится облучение патологического очага лазерным излучением с длиной волны, соответствующей максимуму поглощения фотосенсibilизатора. Четвёртый этап предполагает рассасывание разрушенных патологических элементов и замещение их нормальными клеточными [3, 20].

Для использования при ФДТ фотосенсibilизатор должен соответствовать определённым требованиям. Первоначально их сформулировали в 1989 г. R. Bonnet и M.C. Berenbaum. В дальнейшем они были дополнены и в настоящее время они выглядят следующим образом: 1) фотосенсibilизатор не должен проявлять никакой или иметь крайне низкую темновую и световую фототоксичность; 2) фармакокинетика препарата должна обеспечивать быстрое выведение его после сеанса терапии для уменьшения фототоксичности; 3) фотосенсibilизатор должен иметь неизменный состав и, желательно, состоять из одного вещества, обладать доступностью получения или синтеза; 4) желательно, чтобы сенсibilизатор имел высокий квантовый выход в триплетном состоянии с энергией триплета 94 кДж/моль (энергия возбуждения, необходимая для образования синглетного кислорода) и обеспечивал достаточный перенос энергии для образования синглетного кислорода; 5) препарат должен иметь выраженное поглощение в спектральном диапазоне, где биологические ткани имеют наибольшее пропускание (красный и ближний ИК-диапазоны 660–1500 нм); 6) оптимум между величинами квантового выхода флуоресценции и квантового выхода интерконверсии; 7) хорошая растворимость в воде или разрешённых для внутривенного введения жидкостях и кровезаменителях; 8) стабильность при хране-

нии; 9) фармакологически не взаимодействовать с другими лекарственными препаратами [3, 13, 21, 22, 23, 24].

В настоящее время все фотосенсибилизаторы делятся на три поколения [3, 20, 23]. Фотосенсибилизаторы первого поколения являются производными гематопорфирина и его коммерческими аналогами, такими, как фотофрин 1, фотофрин 2 (Канада, США), фотосан (Германия), фотогем (Россия), HPD (Китай). Они разрешены для клинического применения в медицине [3, 25, 26, 27]. К фотосенсибилизаторам второго поколения относятся фталоцианины, нафталоцианины, бензопорфирины, хлорины, пурпурины, тиопурины, тексафирины, порфицены [3, 28, 29]. В последнее время появились фотосенсибилизаторы, которые по своим свойствам и критериям относят к третьему поколению (например, бактерио-хлорофиллид-серин, Израиль) [3, 30].

Фотодинамическая терапия как метод лечения в настоящее время применяется в различных смежных с хирургией разделах, в первую очередь, в онкологии [2, 3, 10, 19, 31], а также в гинекологии [32, 33], офтальмологии [20, 34, 35], оториноларингологии [36], урологии [37], стоматологии [38], дерматологии и косметологии [39] и др. Перспективно применение фотодинамической терапии в общей хирургической практике [13, 15, 40].

Несмотря на то, что исследования по использованию фотодинамической терапии проводятся относительно давно, применение данного способа в клинике длительное время сдерживалось отсутствием эффективных нетоксических фотосенсибилизаторов [40]. В литературе часто описывается применение фотодинамической терапии для лечения гнойных ран различной этиологии, абсцессов и флегмон мягких тканей, трофических язв нижних конечностей, развившихся на фоне варикозной бо-

лезни, облитерирующего атеросклероза, посттромбофлебитической болезни, сахарного диабета, нарушения трофики вследствие наличия денервированных участков конечности при повреждении позвоночника или периферических нервных стволов [13, 14, 15, 40, 41].

Во флебологической практике применяют фотодинамическую терапию при следующих показаниях:

- варикозная болезнь нижних конечностей в случае наличия язв (по международной классификации CEAP – класс C6);

- посттромбофлебитическая болезнь нижних конечностей в случае наличия язв (по международной классификации CEAP – класс C6).

Лазерное облучение проводится с помощью гибкого моноволоконного световода. Применяется 3 способа подведения лазерного воздействия к пораженному участку:

- поверхностное облучение (при поверхностно расположенных патологических процессах небольших размеров);

- внутритканевое облучение с внедрением в ткань специально сконструированного диффузора;

- смешанное облучение, то есть последовательно или одновременно.

Способами введения фотосенсибилизаторов являются внутривенный и эндолимфатический, при хорошем репаративном процессе используется их наружное или смешанное применение [42].

Суть лечения больных с гнойными ранами и трофическими язвами нижних конечностей с помощью фотодинамической терапии сводится к следующему:

- хирургическая обработка раны или язвы с иссечением всех нежизнеспособных тканей и обработка дефектов растворами антисептиков;

- использование при лечении раны или язвы фотосенсибилизатора с дальнейшим

воздействием на патологический очаг лазерного излучения определённой длины волны;

- закрытие раневой или язвенной поверхности дерматомным кожным лоскутом.

Благодаря вышеописанному подходу в лечении наблюдается выраженный антибактериальный эффект фотодинамической терапии, ускорение некролитической фазы раневого процесса, стимуляция грануляции, что приводит к ускорению в 1,5–2 раза сроков предоперационной подготовки больных к аутодермопластике [3, 40, 41].

Применение фотодинамической терапии в хирургии для лечения хронической гнойной инфекции имеет определённые преимущества перед традиционной антибиотикотерапией в силу некоторых своих свойств [15, 40]:

- эффективность фотодинамической терапии не зависит от спектра чувствительности патогенных микроорганизмов к антибиотикам;

- сила противомикробного действия фотодинамической терапии не убывает с течением времени при длительном лечении хронических инфекционных процессов, у патогенных микроорганизмов не развивается устойчивость к фотодинамической терапии;

- фотодинамическая терапия обладает прямым бактерицидным и бактериостатическим воздействием, которое носит локальный характер и не оказывает системное губительное воздействие на нормальную микрофлору организма, эффект лимитирован зоной лазерного облучения sensibilized тканей;

- фотодинамическая терапия одинаково эффективна при острой и хронической инфекции и даже при некоторых видах бактерионосительства;

- фотодинамическая терапия индуцирует фагоцитоз бактерий и продуктов тка-

невого и клеточного распада нейтрофилами и макрофагами, разрушает дистрофически изменённые нейтрофилы;

- фотодинамическая терапия влияет на продукцию ТФР (трансформирующий фактор роста), НФ-кВ (нуклеарный фактор каппа-В), регулирующих воспалительные и иммунные реакции, пролиферацию фибробластов и ангиогенез.

В последнее время в литературе встречаются сведения о проведении экспериментальных исследований по применению фотодинамической терапии для лечения некоторых патологических процессов брюшной полости. В эксперименте на животных показана эффективность фотодинамической терапии в колоректальной хирургии для профилактики несостоятельности толстокишечных анастомозов [43, 44], а также её использования для лечения острого панкреатита [45].

Таким образом, в настоящее время постоянно расширяется перечень заболеваний, в том числе и хирургического профиля, для лечения которых может применяться фотодинамическая терапия. Несмотря на это, возможности использования данного метода далеко не исчерпаны и являются предметом проводимых исследований, так как фотодинамическая терапия является альтернативой уже существующим методам и подходам в лечении хирургической патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Буйлин, В. А. Низкоинтенсивные лазеры в хирургии: реальность и перспективы / В. А. Буйлин, Е. И. Брехов, В. И. Брыков // *Анналы хирургии*. – 2003. – № 2. – С. 8-10.
2. Миронов, А. Ф. Фотодинамическая терапия рака – новый эффективный метод диагностики и лечения злокачественных опухолей / А. Ф. Миронов // *СОЖ*. – 1996. – № 8. – С. 32-40.
3. Основные направления фотодинамической терапии в медицине / Р. М. Салмин [и др.] // *Новости хирургии*. – 2008. – № 3. – С. 155-162.

4. Саросек, Ю. К. Применение низкоинтенсивного полупроводникового лазера «Узор» в хирургии: метод. рекомендации / Ю. К. Саросек. – Гродно: Изд-во ГрГУ, 1991. – 38 с.
5. Терапевтическая эффективность низкоинтенсивного лазерного излучения / А. С. Крюк [и др.]; под общ. ред. А. С. Крюка. – Мн.: Наука и техника, 1986. – 231 с.
6. Владимиров, Ю. А. Лазерная терапия: настоящее и будущее / Ю. А. Владимиров // СОЖ. – 1999. – № 12. – С. 2-8.
7. Гамалея, Н. Ф. Лазеры в медицине / Н. Ф. Гамалея, З. М. Рудых, В. Я. Стадник; под ред. Н. Ф. Гамалея. – Киев: Здоровья, 1988. – 46 с.
8. Илларионов, В. Е. Основы лазерной терапии / В. Е. Илларионов. – М.: Респект, 1992. – 122 с.
9. Ohshiro, T. Low Level Laser Therapy: A practical introduction / T. Ohshiro, R. G. Calderhead. – Chichester-New York: John Wiley and Sons, 1988. – 180 p.
10. Фотодинамическая терапия при лечении злокачественных новообразований толстой кишки / Г. И. Воробьев [и др.] // Анналы хирургии. – 2000. – № 4. – С. 20-24.
11. Henderson, B. W. How does photodynamic therapy work? / B. W. Henderson, T. J. Dougherty // Photochem. Photobiol. – 1992. – Vol. 55. – P. 145-157.
12. Jori, G. The role of lipoproteins in the delivery of tumour-targeting photo-sensitizers / G. Jori, E. Reddi // Int. J. Biochem. – 1993. – Vol. 25. – P. 1369-1375.
13. Ищук, А. В. Фотодинамическая терапия: история развития метода и его практическое применение в лечении гнойных ран и трофических язв нижних конечностей / А. В. Ищук // Мед. журн. [Электронный ресурс]. – 2007. – № 4. – Режим доступа: http://www.bsmu.by/index.php?option=com_content&task=view&id=85&Itemid=52. – Дата доступа: 15.08.2009.
14. Первый опыт лечения гнойных ран методом фотодинамической терапии / В. Г. Стенько [и др.] // Журн. Гродн. гос. мед. ун-та. – 2006. – № 4. – С. 134-135.
15. Странадко, Е. Ф. Фотодинамическая терапия при гнойных заболеваниях мягких тканей / Е. Ф. Странадко, У. М. Корабоев, М. П. Толстых // Хирургия. – 2000. – № 9. – С. 67-70.
16. Возможности паллиативной фотодинамической терапии в эндоскопической практике / Е. Ф. Странадко [и др.] // Анналы хирургии. – 2003. – № 2. – С. 20-24.
17. Улащик, В. С. Фотодинамическая медицина и её применение в клинической медицине // Здоровоохранение. – 2006. – № 6. – С. 24-28.
18. Миронов, А. Ф. Фотодинамическая терапия рака – новый эффективный метод диагностики и лечения злокачественных опухолей // Соросовский образоват. журн. – 1996. – № 8. – С. 32-40.
19. Гельфонд, М. Л. Фотодинамическая терапия в онкологии. Практическая онкология. – 2007. – № 4. – С. 204-210.
20. Фотодинамическая терапия: перспективы применения в офтальмологии / С. Э. Аветисов [и др.] // Вестн. офтальмологии. – 2005. – № 5. – С. 3-6.
21. Попова, Н. А. Фотодинамическая терапия – подходы к повышению эффективности / Н. А. Попова, А. В. Волотовская // Медицина. – 2007. – № 4. – С. 8-12.
22. Преимущества фотодинамической терапии: лекции [Электронный ресурс] / Центр лазерной медицины «Волшебный луч». – Москва, 2007. – Режим доступа: <http://oncologic.narod.ru/Lekcii/fdt/l-fdt-1.html>. – Дата доступа: 25.08.2009.
23. Оценка биологических свойств новых фотосенсибилизаторов хлоринового ряда: лекции [Электронный ресурс] / Центр лазерной медицины «Волшебный луч». – Москва, 2007. – Режим доступа: <http://oncologic.narod.ru/Lekcii/fdt/l-fdt-5.html>. – Дата доступа: 16.08.2009.
24. Основные требования к фотосенсибилизаторам [Электронный ресурс] / Лазерные хирург. технологии: Межвуз. мед.-физ. центр. – Челябинск, 2004. – Режим доступа: <http://www.medphys.csu.ru/load.php?p=1252>. – Дата доступа: 02.08.2009.
25. Гордиенко, В. И. Фотосенсибилизированная порфиринами инактивация опухолевых клеток – основа лазерной фотодинамической терапии / В. И. Гордиенко, В. Н. Залесский // Врачебное дело. – 1987. – № 5. – С. 98-102.
26. Zalessky, V. N. Porphyrin – like compounds mediated laser photodynamic plague effect / V. N. Zalessky, B. A. Bobrov // Philippine L. Cardiol. – 1990. – Vol. 19. – P. 1341-1342.
27. Первые результаты ПА фазы клинических исследований фотодинамической терапии с препаратом «Фотосенс» субретинальных неоваскулярных мембран / С. Э. Аветисов [и др.] // Вестн. офтальмологии. – 2005. – № 5. – С. 6-9.
28. Отечественный фотосенсибилизатор «Радахлорин» в фотодинамической терапии опухолей эпидуральной и хориоидальной локализации (экспериментальные исследования) / С. Э. Аветисов [и др.] // Вестн. офтальмологии. – 2005. – № 5. – С. 9-13.
29. Antibiotic prophylaxis in elective neurosurgery / F. Santilli [et al.] // Minerva Chir. – 1994. – Vol. 49. – P. 829-836.
30. Лазерные системы для фотодинамической терапии [Электронный ресурс]. – 2006. – Режим доступа: <http://www.yachroma.com/auran/system.htm>. – Дата доступа: 22.08.2009.
31. Юсупов, А. С. Лазерная деструкция базальноклеточного рака кожи с последующей фотодинами-

- ческой терапией / А. С. Юсупов, И. Р. Рахматуллина // Здравоохранение Башкортостана [Электронный ресурс]. – 2002. – № 3. – С. 222-224. – Режим доступа: http://medgazeta.rusmedserv.com/2006/22/article_1566.html. – Дата доступа: 10.08.2009.
32. Фотодинамическая терапия в лечении патологии шейки матки и эндометрия / А. З. Хашукоева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 2. – С. 38-41.
33. Фотодинамическая терапия в лечении гинекологических заболеваний [Электронный ресурс] / О. В. Макаров [и др.]. – Москва: РГМУ. – 2009. – Режим доступа: <http://www.lvrach.ru/doctore/2009/03/7274884/>. – Дата доступа: 12.08.2009.
34. Фотодинамическая терапия субретинальной неоваскуляризации с использованием препарата визудин / А. В. Золотарев [и др.] // Вестн. офтальмологии. – 2007. – № 6. – С. 21-23.
35. Фотодинамическая терапия в лечении субретинальной неоваскуляризации / С. Э. Аветисов [и др.] // Вестн. Рос. акад. мед. наук. – 2007. – № 8. – С. 45-48.
36. Лазерная медицина в оториноларингологии / М. С. Плужников [и др.] // Вестн. оториноларингол. – 2000. – № 6. – С. 40-41.
37. Фотодинамическая терапия в комбинированном лечении рака мочевого пузыря [Электронный ресурс] / О. И. Аполихин [и др.] / Кафедра урологии Самар. гос. мед. ун-та. – 2009. – Режим доступа: <http://samara.uroweb.ru/articles/id-5>. – Дата доступа: 27.08.2009.
38. Кречина, Е. К. Фотодинамическая терапия воспалительных заболеваний пародонта [Электронный ресурс] / Е. К. Кречина, Н. В. Ефремова / Центральный науч.-исслед. ин-т стоматологии. – Москва. – Режим доступа: http://fotoditazin.ru/content_rus/ar039.doc. – Дата доступа: 28.08.2009.
39. Фотодинамическая терапия угревой болезни / Ю. С. Бутов [и др.] // Рос. журн. кожных и венер. болезней [Электронный ресурс]. – 2007. – № 3. – Режим доступа: <http://www.medlit.ru/medrus/koz/koz07.htm>. – Дата доступа: 30.08.2009.
40. Ищук, А. В. Использование фотодинамической терапии лазерным аппаратом «Родник-1» с фотосенсибилизатором «хлорофиллипт» в лечении гнойных ран и трофических язв нижних конечностей / А. В. Ищук, С. И. Леонович // Новости хирургии. – 2008. – № 1. – С. 44-54.
41. Фотодинамическая терапия и экзогенный оксид азота в комплексном лечении гнойных ран мягких тканей / В. А. Дуванский [и др.] // Хирургия. – 2004. – № 10. – С. 59-62.
42. Жуков, Б. Фотодинамическая терапия во флебологии / Б. Жуков, С. Мусиенко, М. Мельников // Мед. газ. [Электронный ресурс]. – 2006. – № 22. – Режим доступа: http://medgazeta.rusmedserv.com/2006/22/article_1566.html. – Дата доступа: 14.07.2009.
43. Кумова, И. В. Влияние НИЛИ и ФДТ на заживление толстокишечного анастомоза в условиях послеоперационного калового перитонита / И. В. Кумова, И. Г. Жук, М. Ю. Брагов // Журн. ГрГМУ. – 2007. – № 3 (19). – С. 58-61.
44. Кумова, И. В. Микробиологическое обоснование эффективности применения фотодинамической терапии в колоректальной хирургии / И. В. Кумова, А. И. Жмакин, И. Г. Жук // Мед. журн. БГМУ. – 2007. – № 1 (19). – С. 58-60.
45. Стенько, А. А. Экспериментальное обоснование низкоинтенсивного лазерного излучения и активируемого им фотосенсибилизатора в лечении послеоперационного панкреатита / А. А. Стенько, Е. В. Маркевич, И. В. Кумова // Тезисы докладов конф. студентов и молодых ученых, посвящ. памяти проф. И. Я. Макшанова, Гродно, 12-13 апр. 2006 г. / Гродн. гос. мед. ун-т. – Гродно, 2006. – С. 268-269.

Адрес для корреспонденции

230000, Республика Беларусь,
г. Гродно, пр-т Я. Купалы, д. 61, кв. 104,
тел. моб.: +375 29 781-95-47,
e-mail: rw_2006@mail.ru,
Русин В.И.

Поступила 28.09.2009 г.