



УДК: 616. 21–006:615. 849. 19. 001. 6

ВЫБОР РЕЖИМА ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ ДЛЯ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЙ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВОООБРАЗОВАНИЙ

М. Ю. Улупов

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет

им. акад. И. П. Павлова

(Зав. каф. оториноларингологии с клиникой – з.д.н. РФ, проф. М. С. Плужников)

Фотодинамическая терапия (ФДТ) – современный активно развивающийся метод лечения онкологических заболеваний. В основе его лежит воздействие света определенной длины волны на опухолевую ткань после предварительного местного или системного введения фотосенсибилизирующего вещества. Необходимым условием также является наличие достаточного количества кислорода в тканях. Возникающие при этом фотохимические реакции приводят к прямой или опосредованной (за счет повреждения микроциркуляторного русла) гибели опухолевых клеток. В настоящее время в качестве источника световой энергии при фотодинамической терапии чаще всего используется лазер. Крайне редко используются дуговые лампы и диоды. Существует два способа облучения тканей:

- дистантный (источник излучения находится на расстоянии от поверхности опухоли);
- интерстициальный (конец световода погружается в толщу опухоли).

При дистантном способе облучения свет проникает в биологические ткани (в достаточном для развития фотохимической реакции количестве) на глубину от 0,5 до 1,5 см при длине волны от 630 до 700 нм соответственно. Более крупные и/или глубоколежащие опухоли могут быть облучены в полном объеме только при использовании интерстициальной методики. При интерстициальной ФДТ оголенный конец светового волокна или специальный рассеивающий свет наконечник (цилиндрический, сферический, полусферический) погружается в толщу опухоли под контролем УЗИ, компьютерной или магниторезонансной томографии. Облучение проводится в импульсном или постоянном режиме. Развивающийся в результате воздействия света на молекулы фотосенсибилизатора фотодинамический эффект приводит к развитию некроза опухолевой ткани радиусом 7–11 мм вокруг конца волокна [7]. Более крупные опухоли могут быть разрушены при облучении из нескольких точек вкола. Интерстициальная фотодинамическая терапия применяется в онкологии в основном с паллиативной целью, когда другие способы лечения (хирургия, лучевая терапия, химиотерапия) исчерпаны или невыполнимы из-за тяжелого соматического состояния больного. По данным литературы в последнее время происходит активное изучение возможностей интерстициальной фотодинамической терапии в лечении опухолей легких, печени, поджелудочной железы, простаты, кожи и мягких тканей [2, 3, 5, 7, 8]. Также определенные успехи достигнуты в лечении злокачественных новообразований головы и шеи [4, 6].

В клиническом исследовании P. J. Lou et al. [4] 45 пациентов со злокачественными опухолями головы и шеи были подвергнуты интерстициальной ФДТ с паллиативной целью. В качестве фотосенсибилизатора использовался мезо-тетрагидроксифенилхлорин (фоскан). Через 1 месяц после лечения у 9 пациентов (20 %) наблюдалась полная регрессия опухоли, у 24 (54 %) – частичная регрессия, у 6 (13 %) – размеры опухоли не изменились, у оставшихся 6 (13 %) наблюдалось прогрессирование заболевания. Несмотря на паллиативную направленность ФДТ в данном случае, 5 пациентов оставались живы без гистологических признаков рецидива в течение 10–60 месяцев после лечения. 24 пациента отметили уменьшение выраженности связанных с опухолью симптомов (боль, кровотечение). Средняя продолжительность жизни пациентов с полной или частичной регрессией опухоли составила 16 месяцев. Наблюдалось всего лишь одно серьезное осложнение – летальное кровотечение из сонной артерии у женщины с метастазами в лимфоузлы шеи. На МРТ за месяц до лечения было установлено близкое прилегание опухоли к стенке сонной артерии.



Н. R. Jager et al. [6] провели интерстициальную ФДТ с фосканом 14 пациентам с рецидивами рака головы и шеи. Все пациенты отметили улучшение качества жизни (уменьшение болей, частоты кровотечений, улучшение дыхания, глотания). На МРТ через 1–3 месяца наблюдалось либо уменьшение опухоли, либо стабилизация ее размеров. В трех случаях проводились повторные сеансы ФДТ. Продолжительность жизни после первого сеанса составила от 3 месяцев до 1,5 лет. Авторы отмечают, что прогноз существенно хуже, если объем опухоли превышает 100 см³.

В большинстве современных зарубежных исследований, посвященных интерстициальной ФДТ, используется фотосенсибилизатор второго поколения мезо-тетрагидроксифенил-хлорин (фоскан), применяются сходные режимы и методики облучения. Фоскан имеет максимум поглощения на длине волны 652 нм, для развития фотодинамического эффекта требует дозу световой энергии 15–20 Дж. Облучение производится с помощью световода, оголенный конец которого погружается в толщу опухоли через просвет инъекционной иглы. Выходная мощность на конце волокна 100 мВт, экспозиция 150–200 секунд. По мнению S. G. Bown [7] такой режим позволяет минимизировать фотокоагуляцию крови рядом с концом волокна, которая существенно снижает проницаемость тканей для света.

В клинике оториноларингологии СПбГМУ имени академика И. П. Павлова с 2006 года проводится изучение возможностей фотодинамической терапии опухолей ЛОР-органов с отечественным фотосенсибилизатором второго поколения «Радахлорин®», который является производным хлорина Е6. Данный фотосенсибилизатор активируется светом длиной волны 662 нм. Необходимая для развития фотохимической реакции доза световой энергии составляет 100–300 Дж, что в 10–15 раз превышает таковую при использовании фоскана. Очевидно, что для проведения интерстициальной фотодинамической терапии с радахлорином неизбежно значительное увеличение выходной мощности излучения и/или увеличение длительности облучения. И то, и другое может привести к усилению термического эффекта. Термический эффект, как и фотохимический, приводит к деструкции опухолевой ткани, и в этом его положительная сторона. Однако, термические изменения в тканях, непосредственно прилегающих к концу световода, снижают их проницаемость для света, а следовательно и эффективность всей процедуры. Наиболее значительно ухудшает проникновение света в ткани образование на конце волокна карбонизата [1].

Цель исследования: *in vitro* подобрать оптимальный режим лазерного излучения для проведения интерстициальной фотодинамической терапии злокачественных новообразований с фотосенсибилизатором радахлорином. Оптимальный режим должен отвечать следующим требованиям:

- Суммарная доза световой энергии 200 Дж.
- Минимальная длительность облучения.
- Отсутствие карбонизации тканей вокруг светового волокна к концу облучения.

Материалы и методы

В качестве моделей биологической ткани использовались сырой яичный белок и сырая говяжья печень. Источником световой энергии служил полупроводниковый лазер «ЛАХТА-МИЛОН®» с длиной волны 662 нм и максимальной выходной мощностью до 2 Вт.

В первой части эксперимента изучалось термическое воздействие различных режимов лазерного излучения на сырой яичный белок. В резиновую крышку флакона из-под пенициллина, заполненного сырым яичным белком, втыкалась инъекционная игла диаметром 18g. Световое волокно пропускалось через просвет иглы так, что оголенный его конец оказывался погруженным в белок. Облучение проводилось в постоянном режиме при мощности 2 Вт, 1,5 Вт, 1 Вт и 0,5 Вт; экспозиция составляла 100 сек, 133 сек, 200 сек и 400 сек соответственно. Результаты оценивались визуально.

Во второй части эксперимента подбор режимов облучения проводился на сырой говяжьей печени. Инъекционная игла со световым волокном в просвете погружалась в ткань печени на глубину 1 см. После этого иглу подтягивали на себя так, чтобы конец световода в тканях выступал за пределы иглы на 2–3 мм. Облучение проводилось в следующих режимах.



Таблица

Режимы облучения

№	Мощность (Вт)	Постоянный режим	Импульсный режим		Экспозиция (с)	Суммарная доза (Дж)
			скважность	Длительность импульса (мс)		
1	1,5	-	3	10	400	200
2	1,5	-	4	10	533	200
3	1	+	-	-	200	200
4	1	-	2	10	400	200
5	1	-	2	100	400	200
6	1	-	2	500	400	200
7	1	-	3	10	600	200
8	0,5	+	-	-	400	200
9	0,5	-	2	10	800	200
10	0,2	+	-	-	1000	200
11	0,1	+	-	-	2000	200

Скважность при импульсном режиме облучения вычисляется по следующей формуле:

$$\text{длительность импульса} + \text{длительность паузы} / \text{длительность импульса}$$

Использование мощности излучения менее 0,1 Вт считали нецелесообразным из-за значительного возрастания длительности фотодинамической терапии (более 35 минут). После завершения облучения печень разрезалась скальпелем так, чтобы плоскость разреза проходила через точку, в которой находился конец волокна. Результаты оценивались визуально. Измерялся диаметр коагулированной ткани, оценивалось наличие или отсутствие карбонизации.

Результаты и их обсуждение. При первой попытке проведения эксперимента с яичным белком на всех четырех режимах с первых секунд облучения наблюдалось образование и постепенное нарастание коагулята на конце волокна, происходило плавление и обугливание оболочки световода. После окончания облучения образовавшийся шарик коагулированного белка был разрезан скальпелем пополам. В центре его была обнаружена зона карбонизации (обугливания). После очистки волокна и образования на его конце ровного скола серия опытов была повторена. Во всех четырех случаях каких-либо термических изменений яичного белка получено не было. При мощностях 2 и 1,5 Вт наблюдалось плавление пластиковой поверхности стола под флаконом. Описанные выше наблюдения подчеркивают важность тщательной очистки конца светового волокна перед проведением интерстициальной фотодинамической терапии. Отсутствие термического эффекта во второй серии опытов объясняется хорошей проникаемостью белка для красного света (длина волны лазера 662 нм), световая энергия в основном поглощалась черной пластиковой поверхностью стола.

Во второй части эксперимента проводилось интерстициальное облучение ткани говяжьей печени в 11 различных режимах. На разрезах печени в 10 из 11 точек обнаружены зоны коагулированной ткани круглой формы разных размеров (от 1 мм до 8 мм). При использовании режима № 11 (мощность 0,1 Вт, экспозиция 2000 секунд) визуальных признаков термического повреждения отмечено не было. В центре каждого шарообразного коагулята имела зона карбонизации. Исключение составил режим № 10 (мощность 0,2 Вт, экспозиция 1000 секунд), при котором образовалась только зона коагуляции диаметром 1 мм. Таким образом, карбонизации ткани не было при облучении в постоянном режиме при мощности 0,1 и 0,2 Вт, экспозиции 2000 и 1000 секунд соответственно.

Выявлены следующие закономерности:

- в постоянном режиме облучения уменьшение мощности (от 1 до 0,2 Вт) при соответствующем увеличении экспозиции (от 200 до 1000 секунд) приводит к уменьшению размеров коагулята (от 8 до 1 мм)
- в импульсном режиме при неизменной мощности (1 Вт) и скважности (2) уменьшение длительности импульса (от 500 до 10 мс) приводит к уменьшению размеров коагулята (от 6 до 4 мм)



- при одинаковой экспозиции (400 секунд) уменьшение мощности (от 1,5 до 0,5 Вт) вместе с уменьшением скважности (3→2→непрерывное излучение) влияет на размеры коагулята. Наименьший коагулят (4 мм) получен при мощности 1 Вт, скважности 2, длительности импульса 10 мс. Наибольший (5,5 мм) – при мощности 0,5 Вт и облучении в постоянном режиме.

Выводы

1. При проведении интерстициального лазерного облучения биологической ткани на длине волны 662 нм при суммарной дозе света 200 Дж минимальное термическое повреждение (отсутствие карбонизации) наблюдается при мощности излучения 0,1 и 0,2 Вт, экспозиции в 2000 и 1000 секунд соответственно.
2. Во избежание карбонизации тканей на конце волокна, которая значительно снижает эффективность интерстициальной фотодинамической терапии, необходимо следить за тем, чтобы конец светового волокна не был загрязнен или обуглен.
3. При проведении интерстициального облучения в импульсном режиме уменьшение длительности импульса при неизменной мощности и скважности приводит к уменьшению термического воздействия на ткани.

ЛИТЕРАТУРА

1. Неворотин А. И. Введение в лазерную хирургию / А. И. Неворотин. – СПб.: СпецЛит, 2000. – 175 с.
2. Fine-Needle Interstitial Photodynamic Therapy of the Lung Parenchyma: Effects of Treatment Photosensitizer Distribution and Morphologic / D. I. Fielding, G. A. Buonaccorsi, A. J. MacRobert et al. // Chest. – 1999. – Vol. 115. – P. 502–510.
3. Interstitial photodynamic laser therapy in interventional oncology / T. J. Vogl, K. Eichler, M. G. Mack et al. // Eur Radiol. – 2004. – Vol. 14, № 6. – P. 1063–1073.
4. Interstitial photodynamic therapy as salvage treatment for recurrent head and neck cancer / P. J. Lou, H. R. Jager, L. Jones et al. // Br J Cancer. – 2004. – Vol. 91, № 3. – P. 441–446.
5. Interstitial photodynamic therapy: clinical experience with diffusing fibres in the treatment of cutaneous and subcutaneous tumours / C. P. Lowdell, D. V. Ash, I. Driver et al. // Br J Cancer. – 1993. – Vol. 67. – P. 1398–1403.
6. MR Imaging–Guided Interstitial Photodynamic Laser Therapy for Advanced Head and Neck Tumors / H. R. Jager, M. N. Taylor, T. Theodossy et al. // Am J Neuroradiol. – 2005. – Vol. 26. – P. 1193–1200.
7. Photodynamic therapy for cancer of the pancreas / S. G. Bown, A. Z. Rogowska, D. E. Whitelaw et al. // Gut. – 2002. – Vol. 50. – P. 549–557.
8. Preliminary results of interstitial motexafin lutetium-mediated PDT for prostate cancer / K. L. Du, R. Mick, T. M. Busch et al. // Lasers Surg Med. – 2006. – Vol. 38, № 5. – P. 427–434.

УДК: 616. 22–009. 11–085

ВОССТАНОВЛЕНИЕ ЗВУЧНОСТИ ГОЛОСА У БОЛЬНЫХ ПАРЕЗАМИ И ПАРАЛИЧАМИ ГОРТАНИ МЕТОДОМ НЕЙРОМЫШЕЧНОЙ ЭЛЕКТРОФОНОПЕДИЧЕСКОЙ СТИМУЛЯЦИИ

Е. А Филатова

*Ярославская государственная медицинская академия
(Зав. каф. ЛОР-болезней – проф. А. Л. Клочихин)*

Парезы и параличи относятся к органическим заболеваниям гортани, при которых ограничены или полностью отсутствуют движения голосовых складок вследствие расстройства иннервации мышечного аппарата органа, что затрудняет или делает невозможным регулирование голосовой функции. Только неповреждённые рецепторы обеспечивают правильное функционирование обратной связи для контроля над голосом [6].

Расстройства голосового аппарата снижают работоспособность практически здоровых лиц, а для некоторых создают угрозу профессиональной непригодности [3]. Поэтому своевременная диагностика и лечение этого недуга имеет социальное значение. Диагностировать