

49 жен. и 9 муж.) методами: А – общей анестезии (ОА) и В – мультимодальной ОА, потенцированной сеансами транскутанного лазерного облучения крови (ТЛОК) полупроводниковым аппаратом (излучение 650 нм, общей мощностью 35 мВт с дополнительным воздействием на акупунктурные точки) «LASPOT» (КНР). Длительность операций $72,3 \pm 15,1 - 90,6 \pm 17,4$ мин. ОА (группа А) на фоне инсуффляции $N_2O:O_2$ проводили в/в введением пропофола и фентанила (по классическому протоколу). Мультимодальную ОА (группа В) – за 20 мин до вводного наркоза проводили медленную в/в инфузию акупана в р-ре парацетамола 100 мл и 1 сеанс ТЛОК (30 мин). Индукция: пропофол – 1,6–2,2 мг/кг, тест-доза троакриума – 10 мг, кеторол – 30 мг, листенон – 2 мг/кг, интубация трахеи. Поддержание ОА на фоне инсуффляции $N_2O:O_2$: перманентная инфузия пропофола в дозе 3,5 мг/кг/ч. На травматичном этапе 30 мг в/в кеторола и ТЛОК (30 мин). Операционный мониторинг интегральной реовазографии и биспектрального индекса.

Результаты. Изученные показатели в группах А и В (ЧСС, АД_с, АД_д, АД_{ср}, СИ, УИ, ОПСС, РЛЖ, БИС-индекс) характеризовались стабильностью, отражая адекватность АЗ. В группе В было обеспечено снижение дозировок препаратов и отказ от наркотических анальгетиков.

Заключение. Таким образом, разработанная схема мультимодальной ОА в сочетании с ТЛОК по эффекту, сравнимому с классической фармакологической ОА, позволяет проводить адекватную АЗ пациента и значительно снизить фармакологическую нагрузку, что является важным для пациентов пожилого и старческого возраста.

Шумилин И.И.

ЛАЗЕРНАЯ ОБЛИТЕРАЦИЯ СИНОВИАЛЬНЫХ ГАНГЛИЕВ

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский ГМУ», г. Челябинск, Россия

Shumilin I.I. (Chelyabinsk, RUSSIA)

LASER OBLITERATION OF SYNOVIAL GANGLIA

Обоснование. Синовиальный ганглион (гигрома) – доброкачественное новообразование в виде грыжевидного выпячивания синовиальной оболочки сустава или сухожилия,

заполненное вязкой синовиальной жидкостью, которое создает косметический дефект и болевые ощущения при физической нагрузке. Известны следующие методы лечения ганглиона: раздавливание, пункционные методики, хирургическое удаление. Все они имеют недостатки и значительный процент неудовлетворительных результатов.

Цель исследования: повышение эффективности и улучшение результатов лечения больных с синовиальными ганглиями малоинвазивным способом чрескожной лазерной облитерации.

Материалы и методы. С 2010-го по 2016 г. пролечено 76 пациентов с синовиальными ганглиями в возрасте от 14 до 59 лет, из них женщин – 69, мужчин – 7. Операцию выполняли амбулаторно в перевязочной в условиях местной анестезии. Проводили чрескожную пункцию гигромы инъекционной иглой и аспирацию содержимого. Затем через просвет иглы вводили стерильный кварцевый световод, иглу смещали проксимально и проводили гипертермию внутренних стенок ганглиона при помощи энергии диодного лазера инфракрасного диапазона. Мощность излучения 2,5–3 Вт, длина волны 0,97 мкм или 1,56 мкм, непрерывный режим работы, экспозиция от 1,5 до 4,5 мин. Параметры зависели от объема полости, анатомических особенностей и локализации ганглиона. Контроль осуществляли при помощи УЗИ или детектором инфракрасного измерения температуры кожи. Энергия лазерного излучения на ткани вызывает денатурацию и коагуляцию стенок ганглиона, что в дальнейшем приводит к прочному их склеиванию и рубцеванию.

Результаты. В послеоперационном периоде ни один из пациентов не использовал анальгетики. Незначительная отечность в области операции полностью купировалась в течение 3–5 сут. Все пациенты сохранили трудоспособность по основному месту работы. Отдаленные результаты лечения прослежены у 51 человека. Косметическим результатом были довольны все пациенты, хотя у 6 произошел рецидив гигромы (7,8%). После проведения повторной чрескожной лазерной облитерации все рецидивы купированы.

Заключение. Чрескожная лазерная облитерация синовиальных ганглиев – простой, минимально инвазивный, нетравматичный способ лечения, проводимый амбулаторно, с отличным косметическим результатом, отсутствием послеоперационных осложнений и низким уровнем рецидивов.

Фотодинамическая терапия и флуоресцентная диагностика Photodynamic Therapy and Fluorescent Diagnosis

Странадко Е.Ф.

РОЛЬ ГОСУДАРСТВЕННОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА ЛАЗЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ В РАЗВИТИИ ФДТ В РОССИИ

ФГБУ «ГНЦ ЛМ ФМБА России», г. Москва, Россия

Stranadko E.Ph. (Moscow, RUSSIA)

THE ROLE OF THE STATE SCIENTIFIC CENTER OF LASER MEDICINE IN THE DEVELOPMENT OF PDT IN RUSSIA

С первых лет своего существования ГНЦ лазерной медицины был источником зарождения инновационных разработок в медицине. Одним из таких пионерских инновационных направлений в медицине является фотодинамическая терапия (ФДТ). Касаясь юбилейной даты – 30-летия института, необходимо прежде всего уделить внимание начальным, самым трудным этапам развития этого нового направления исследований в медицине.

Инициатором разработки ФДТ в СССР был основатель и первый директор института – член-корреспондент РАМН, профессор О.К. Скобелкин. Идеи О.К. Скобелкина реализовали на

уровне экспериментальных исследований проф. М.И. Петухов, Р.Д. Барабаш, В.Е. Норманский и др. сотрудники института. Совместно с МНИОИ им. П.А. Герцена, Московским институтом тонкой химической технологии им. М.В. Ломоносова (МИТХТ), другими НИИ и кафедрами МГУ им. М.В. Ломоносова проведены скрининговые исследования различных химических соединений для выявления фотосенсибилизирующих свойств, выделения и химической модификации гематопорфирина. Эти усилия увенчались успехом, и в 1990 г. в МИТХТ под руководством проф. А.Ф. Миронова был создан первый отечественный фотосенсибилизатор из группы производных гематопорфирина, который был назван Фотогемом. На этапе доклинического изучения общетоксического и специфического действия производных гематопорфирина в сравнении с другими фотосенсибилизаторами были определены средние дозы производного гематопорфирина, селективность накопления в опухолях, изучена острая темновая и световая токсичность, определены границы терапевтических доз в зависимости от различных световых режимов, описаны закономерности фотосенсибилизированного танатогенеза, сыгравшие важную

роль в последующем в разработке морфологических критериев эффективности ФДТ при проведении клинических испытаний различных фотосенсибилизаторов. В многочисленных экспериментах были изучены особенности фармакокинетики при внутривенном и внутрибрюшинном способах введения фотосенсибилизатора. В опытах на крысах была доказана большая эффективность ФДТ при внутривенном введении фотосенсибилизатора. Изучены морфологические особенности сенсибилизированной фотодеструкции различных опухолей, проведены экспериментальные исследования по разработке оптимальных параметров фотодинамической деструкции опухолей. Установлены бесспорные преимущества Фотогема для диагностики и лечения злокачественных опухолей перед другими красителями.

Однако ни в одном из научно-исследовательских учреждений страны еще не проводились клинические испытания ФДТ ни с зарубежными, ни с отечественными фотосенсибилизаторами. По инициативе О.К. Скобелкина в 1991 г. в ГНЦ лазерной медицины было создано первое клиническое отделение фотодинамической терапии (руководитель отделения – профессор Е.Ф. Странадко). Сотрудниками отделения подготовлен пакет документов, получено разрешение Фармакологического комитета СССР на клинические испытания, и уже в феврале 1992 года мы приступили к клиническим испытаниям метода ФДТ с первым отечественным фотосенсибилизатором – Фотогемом.

В ГНЦ лазерной медицины к этому времени была подготовлена материально-техническая база для проведения клинической ФДТ: оборудовано помещение и приобретен лазер на красителе с аргоновой накачкой «Иннова-200» американской фирмы «Coherent» (длина волны светового излучения для ФДТ с производными гематопорфирина 630 нм, выходная мощность излучения в непрерывном режиме 5 Вт).

Параллельно с этим в ГНЦ лазерной медицины совместно с техническими соисполнителями ГНЦ по программе разработки и внедрения метода ФДТ в России разрабатывались отечественные лазеры и нелазерные источники света для ФДТ с Фотогемом.

Несмотря на появление лекарственной формы Фотогема, еще не были определены в клинических условиях его фотосенсибилизирующие свойства, эффективные лечебные дозы, широта терапевтического действия, оптимальные параметры лазерного излучения, кожная фоточувствительность и фототоксичность и возможные другие побочные реакции и осложнения.

Мы начали применять ФДТ при наиболее доступных опухолях наружных локализаций: раке кожи, внутрикожных метастазах рака молочной железы и меланомы, раке языка и слизистой оболочки полости рта. Первыми пациентами были больные с рецидивными и метастатическими опухолями, абсолютно бесперспективные для традиционных методов лечения (хирургического, лучевого, комбинированного и даже комплексного). ФДТ проводили в стационарных условиях, в специально оборудованных затемненных палатах, после проб на лекарственную аллергию к Фотогему и чувствительность к лазерному свету.

Следует отметить, что для первоначального этапа клинические испытания проводились довольно интенсивно. За первый год методом ФДТ было пролечено 33 больных с различными злокачественными опухолями. Несмотря на тяжелый контингент подвергнутых ФДТ больных, у 30 из них (91%) был получен положительный эффект, в том числе у 16 (48,5%) – полная резорбция опухолей.

Результаты первого года клинических испытаний ФДТ с Фотогемом были доложены на первом Европейском конгрессе по ФДТ рака 1–3 сентября 1993 года в Будапеште (Венгрия).

Получив в результате первых курсов ФДТ полную или выраженную (более 50%) резорбцию поверхностных опухолей при отсутствии осложнений, мы уже с апреля 1992 года начали применять интратканевую ФДТ при раке молочной железы, а 1 сентября 1992 года впервые в России применили эндоскопическую ФДТ при центральном раке нижней доли левого

легкого с ателектазом. В наши дни паллиативная эндоскопическая ФДТ обтурирующих злокачественных опухолей трахеи, крупных бронхов, пищевода и кардиального отдела желудка, пищеводно-кишечных и пищеводно-желудочных анастомозов стала перспективным направлением применения данного метода в России.

В октябре 1992 года к программе клинической ФДТ рака присоединился МНИОИ им. П.А. Герцена (директор – академик РАМН, проф. В.И. Чиссов, руководитель отделения эндоскопии – проф. В.В. Соколов). В последующие годы клинические испытания метода ФДТ в России приобрели широкомасштабный характер. Наряду с 4 столичными институтами (ГНЦ лазерной медицины Минздрава России, МНИОИ им. П.А. Герцена, Онкологический научный центр РАМН и факультетская хирургическая клиника Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова) клинические испытания стали проводиться в Медицинском радиологическом научном центре РАМН (г. Обнинск), в ряде региональных центров лазерной медицины, на клинических базах кафедр медицинских университетов и в практических лечебных учреждениях.

Важным этапом развития ФДТ в России явилось участие ГНЦ «НИОПИК» (директор центра – член-корреспондент РАН, проф. Г.Н. Ворожцов), в котором в 1994 году синтезирован и передан на клинические испытания фотосенсибилизатор второго поколения Фотосенс – сульфированный фталоцианин алюминия (длина волны возбуждающего света 675 нм). Впервые о клиническом применении Фотосенса для ФДТ рака различных локализаций мы сообщили на Объединенной конференции Европейской лазерной ассоциации и Международного общества биомедицинской оптики, проходившей 9–10 сентября 1994 года в городе Лиль (Франция). В последующем в институте НИОПИК разработан аналог зарубежной 5-аминолевулиновой кислоты (ALA) – Аласенс и продолжалась разработка новых фотосенсибилизаторов. В дальнейшем клинические исследования по ФДТ с Фотосенсом в рамках клинических испытаний развернулись и в других научно-исследовательских институтах Москвы и практических лечебных учреждениях.

Опыт первых 5 лет клинического применения ФДТ в России нашел отражение в статье в первом номере вновь созданного журнала «Лазерная медицина». К тому времени ФДТ была проведена у 288 пациентов с 1210 очагами опухолей различных локализаций.

В 1996–1998 годах в Институте биомедицинской химии РАМН им. В.Н. Ореховича профессором Г.В. Пономаревым и его учениками создан целый ряд фотосенсибилизаторов второго поколения, производных хлорина е6 (Фотодитазин, Радахлорин и др.) с длиной волны возбуждающего света 662 нм, и уже в 1998 году в ГНЦ лазерной медицины начаты клинические испытания Фотодитазина. Они проведены на 78 опухолях как наружных, так и внутренних локализаций у 72 больных. Фотодитазин имеет целый ряд преимуществ перед фотосенсибилизаторами первого поколения. С его применением получены хорошие результаты ФДТ: полной резорбции подверглись 70% опухолей.

В настоящее время фотосенсибилизаторы хлориновой группы являются наиболее востребованными как в России (Фотодитазин), так и во всем мире.

Новым перспективным направлением исследований становится изучение роли ФДТ в составе многокомпонентных комбинированных и комплексных методов лечения злокачественных новообразований, которое мы начали в 2003 г. совместно с проф. В.А. Титовой (РНЦ рентгенодиагностики Минздрава России, г. Москва). В последнее десятилетие эти исследования интенсивно проводятся под руководством проф. М.А. Каплана в МРНЦ (г. Обнинск), проф. М.Л. Гельфонда в НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова (г. Санкт-Петербург).

В ведущих научных центрах России, специализированных по лазерной медицине, онкологии и медицинской физике, проводятся экспериментальные и клинические исследования новых фотосенсибилизаторов, разрабатываются методики

флюоресцентной диагностики и клинические протоколы ФДТ опухолей основных локализаций, а также целого ряда неопухольевых заболеваний. Наряду с онкологией наиболее широкое научное и практическое применение ФДТ получила в стоматологии, дерматологии и косметологии.

Организованы кабинеты ФДТ во многих территориальных центрах лазерной медицины, областных и городских онкологических диспансерах.

Для популяризации знаний по ФДТ и объединения усилий отдельных научно-исследовательских институтов и центров лазерной медицины на базе ГНЦ лазерной медицины в 1995 году проведен первый Всероссийский симпозиум по фотодинамической терапии. В последующем аналогичные симпозиумы с международным участием проводили через 2 года (1997, 1999, 2001) с изданием трудов симпозиумов, включавших публикации по клиническим, экспериментальным и техническим исследованиям. Начиная с 2003 г. проводятся секционные заседания по ФДТ в рамках всероссийских научно-практических конференций по лазерной медицине. Труды этих конференций публикуются в журнале «Лазерная медицина».

В ГНЦ лазерной медицины, МНИОИ им. П.А. Герцена и некоторых учебных институтах ведется преподавание курса по лазерной медицине и фотодинамической терапии.

В 2012 году в России создана Национальная фотодинамическая ассоциация и новый тематический журнал «Фотодинамическая терапия и фотодиагностика», который с 2015 г. издается в русском и английском вариантах и называется «Bio-medical Photonics».

Сотрудники ГНЦ лазерной медицины принимают активное участие в организации и проведении конференций, семинаров, мастер-классов в различных регионах Российской Федерации и странах ближнего зарубежья.

Алексеев Ю.В.¹, Миславский О.В.², Пономарев Г.В.³, Мкртчян В.М.⁴, Шумилова Н.М.¹

ИЗУЧЕНИЕ ФАКТОРОВ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИХ ФОТОДИНАМИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРА «СИГРИНОЛЬ»

¹ ФГБУ «ГНЦ ЛМ ФМБА России», г. Москва, Россия;

² ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии ФМБА России», г. Москва, Россия;

³ ФГБНУ «НИИ биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича», г. Москва, Россия;

⁴ ООО «Ареал», г. Москва, Россия

Alekseev Yu.V., Mislavsky O.V., Ponomarev G.V., Mkrtychyan V.M., Shumilova N.M. (Moscow, RUSSIA)

STUDIES OF FACTORS DETERMINING A PHOTODYNAMIC EFFECT OF PHOTOSENSITIZER «SIGRINOL»

Обоснование. Из действующего вещества «ЭВОхлорофилл» (ТС № RU Д-РУ.АЮ18.В.05307) геля «Сигриноль» (ТС № RU Д-РУ.АЮ18.В.05307) были выделены химически чистый хлорин Е6 (до 15%) и остаточная фракция (ОФ), содержащая продукты растительного происхождения, в том числе хлорин Е6, возможно, связанный с различными полисахаридами и полипептидами.

Цель работы: выявление факторов, определяющих фотодинамический эффект «ЭВОхлорофилла».

Материалы и методы. Лазерный аппарат «АСТ» (ООО «Панков-медикл»), мощность – 0,5 Вт, λ – 405 нм. Эксперимент проводился на эритроцитах крови, взятой из подязычной вены крыс. Брели 1 мл крови в мерную пробирку, содержащую 3 мл физиологического раствора (физ. р-р). Далее осаждали эритроциты на центрифуге, удаляли тромб и отмывали. Отмытые эритроциты разводили физ. р-ром до оптической плотности (ОП) 0,6–0,7, измеряемой с помощью аппарата «Multiscan MS» (фирма LabSystems, Финляндия). В пластиковые чашки диаметром 57 мм, высотой 14 мм к 1 мл взвеси разведенных эритроцитов добавляли эпиквоты хлорина Е6 и ОФ, развороненных в физ. р-ре. Контролем в данной

работе служила взвесь эритроцитов в физ. р-ре с облучением. Экспериментальные образцы: взвеси эритроцитов с добавлением растворов хлорина Е6 и ОФ в физ. р-ре с облучением. Объем экспериментальной смеси составлял 2 мл с концентрацией $\sim 7 \times 10^6$ клеток в 1 мл. Облучение проводили с дозой 1,2 Дж/см², в течение 1 мин с расстояния 5 см. Регистрацию ОП вели до облучения и после облучения через определенные промежутки времени.

Результаты. Были определены минимальные значения концентраций хлорина Е6 и ОФ (начало гемолиза) и максимальные их значения, вызывающие полный гемолиз эритроцитов, которые составили ≈ 4 мкг/мл и ≈ 31 мкг/мл соответственно.

Заключение. Установлено, что исследуемые фракции по определению порога гемолиза в полосе Сорэ практически не отличаются по фотодинамической активности. Таким образом, необходимость выделения чистого хлорина Е6 из действующего вещества для получения максимального эффекта отсутствует. Дальнейший интерес заключается в изучении остаточной фракции на предмет расширения возможностей клинического применения «ЭВОхлорофилла».

Алексеев Ю.В.¹, Шумилова Н.М.¹, Мкртчян В.М.², Пономарев Г.В.³, Шиковный Ю.С.⁴, Вяльцева Н.И.¹

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРА «СИГРИНОЛЬ» ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СПОСОБАХ СВЕТОВОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

¹ ФГБУ «ГНЦ ЛМ ФМБА России», г. Москва, Россия;

² ООО «Ареал», г. Москва, Россия;

³ ФГБНУ «НИИ биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича», г. Москва, Россия;

⁴ ЗАО «Медицинские услуги», поликлиника № 6, г. Москва, Россия

Alekseev Yu.V., Shumilova N.M., Mkrtychyan V.M., Ponomarev G.V., Shikovny Yu.S., Vyaltseva N.I. (Moscow, RUSSIA)

SOME ASPECTS OF CLINICAL APPLICATION OF PHOTOSENSITIZER «SIGRINOL» AT VARIOUS WAYS OF LIGHT EXPOSURE

Введение. Новый отечественный препарат – гель «Сигриноль» (ТС № RU Д-РУ.АЮ18.В.05307) с действующим веществом «ЭВОхлорофилл» (ТС № RU Д-РУ.АЮ18.В.05307) производства ООО «Ареал» предназначен для использования как вспомогательное средство при комплексном лечении ряда дерматологических заболеваний. В экспериментах по изучению «порога гемолиза» показана эффективность, лишь ненамного уступающая хлорину Е6. Изготовлен из сырья растительного происхождения.

Цель работы. Изучить особенности состава препарата, определяющие его эффективность, и способы его применения.

Материалы и методы. Химические реактивы, хроматограф LC-20 Prominence (Япония), спектрофотометр SPD-20A, колонка фирмы «НР», PR-18,4 × 250 мм. Источники излучения: ртутно-кварцевый терапевтический облучатель ДРТ-400 (Екатеринбургский завод ЭМА), аппарат для локальной и полной терапии Varia-400, Saalman GmbH (Германия), с типом лампы Uvarur, солярий Sunshine 7000 (Нидерланды). 19 пациентов в возрасте от 17 до 56 лет с угревой сыпью и вульгарным псориазом, часть из них пользовалась препаратом только при естественном освещении.

Результаты. Из действующего вещества препарата выделено до 15% чистого хлорина Е6, по предварительным данным, в остатке – хлорин Е6, связанный с различными полисахаридами и полипептидами, а также три вида фитостероидов. Это, по-видимому, определяет и его специфический эффект. У всех пациентов получен положительный клинический результат при отсутствии нежелательных побочных эффектов, хотя у 2 пациентов с акне на первых сеансах от-