

21. Stranadko E.F., Mechkov V.M., Riabov M.V. et al. Clinical photodynamic therapy using russian photosensitizers Photoheme and Photosense. Six-year experience // Laser Use in Oncology II. Proc. SPIE. – 2000. – Vol. 4059. – P. 25–31.
22. Stranadko E.F., Ponomarev G.V., Mechkov V.M., Riabov M.V. et al. The first experience of Photodithazine clinical application for photodynamic therapy of malignant tumors // Optical Methods for Tumor Treatment and Detection: Mechanisms and Techniques in Photodynamic Therapy IX. Proc. SPIE. – 2000. – Vol. 3909. – P. 138–144.
23. Stranadko E.F., Riabov M.V., Volkova N.N. et al. Photodynamic therapy with a new photosensitizer photodithazine – a derivative of chlorin E-6 // Materials of the 1st International Symposium «Quantum Medicine and New Medical Technologies». – 2001. – P. 182–185.
24. Taber S.W., Fingar V.H., Coats C.T., Wieman T.J. Photodynamic therapy using mono-L-aspartyl chlorin E-6 (Npe6) for the treatment of cutaneous disease: a Phase I clinical study // Clin. Cancer Res. – 1998. – Vol. 4. – № 11. – P. 2741–2746.
25. Walther M.M., Delaney T.F., Smith P.D. et al. Phase I trial of photodynamic therapy in the treatment of recurrent superficial transitional cell carcinoma of the bladder // Urology. – 1997. – Vol. 50. – № 2. – P. 199–206.
26. Wolfsen H.C., Woodward T.A., Raimondo M. Photodynamic therapy for dysplastic Barrett esophagus and early esophageal adenocarcinoma // Mayo Clin. Proc. – 2002. – Vol. 77. – № 11. – P. 1176–1181.

Photodynamic therapy of skin cancer with preparation «Fotolon»: experience in application and optimization of parameters

Y.F. Stranadko, M.V. Ryabov

Clinical investigation of tolerability, efficacy, selectivity of antitumoral action and cosmetic effects of PDT with Fotolon has been performed in 16 patients with skin cancer. Standard PDT protocol with recommended doses of the drug and light and our optimized protocol with reduced drug and light doses has been tested.

Fotolon-based PDT was well-tolerated by the patients. Treatment of skin cancer with Fotolon-based PDT led to complete tumor resorption in 100% of cases.

Application of standard Fotolon PDT protocol leads to a number of side-effects and complications in form of excessive and spacious necrosis of surrounding normal tissues even beyond the bounds of irradiation area. At that, the term of wound healing is prolonged and cosmetic results of the treatment worsen.

Optimized protocol of skin cancer PDT – Fotolon dose 1,5–1,7 mg/kg, laser energy density 100 J/cm² – preserves 100% therapeutic efficacy with less damage to surrounding normal skin, adequate terms of wound healing and excellent cosmetic results.

УДК 616.9-058.86-08

В.А. Дуванский, В.И. Елисеенко

Эндоскопическая фотодинамическая терапия дуоденальных язв

ФГУ «Государственный научный центр лазерной медицины Росздрава»

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, лазер, фотосенсибилизатор

Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки занимает важное место в структуре заболеваний органов пищеварения. По данным мировой статистики, ее распространенность среди взрослого населения всех стран достигает от 7 до 10% [20]. За последнее десятилетие в нашей стране отмечается повышение заболеваемости язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и особенно осложненными ее формами [8, 13, 17].

Результаты лечения больных с воспалительными изменениями желудка и двенадцатиперстной кишки зависят от адекватности эрадикации *Helicobacter pylori*, чего добиваются назначением наряду с традиционной противоязвенной терапией различных схем антибиотикотерапии согласно Маастрихтскому соглашению. Значительно снижают успешность эрадикационной терапии развитие резистентности *Helicobacter pylori* к антибиотикам, различные проявления токсических эффектов и непереносимости адекватной антибактериальной терапии [1, 9].

Накоплен значительный материал по лечению язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и

ее осложнений, в частности по применению различных лазерных методик [5, 11, 12].

В последние годы появились экспериментальные и клинические работы по изучению влияния фотодинамической терапии (ФДТ) на репаративные процессы, которые показали, что фотодинамическая терапия оказывает антибактериальное действие, купирует микроциркуляторные нарушения, стимулирует репаративную регенерацию [3, 4, 15, 16].

Данные экспериментальных исследований показали, что *Helicobacter pylori* чувствителен к фотоактивации *in vitro* и *ex vivo* с целым рядом фотосенсибилизаторов [3, 14, 18, 19]. Клинический эффект ФДТ при заболеваниях двенадцатиперстной кишки, ассоциированных с *Helicobacter pylori*, был получен при применении фотосенсибилизаторов дисульфированного фталоцианина алюминия и метиленового синего [2, 7].

Однако вопросы применения фотодинамической терапии в лечении дуоденальных язв вообще и применения фотосенсибилизаторов хлоринового ряда в частности находятся на этапе пер-

вичного накопления научного материала, что и послужило основанием для выполнения настоящего исследования.

Цель исследования – оценить эффективность комплексного лечения больных с дуоденальными язвами с применением эндоскопической фотодинамической терапии.

Материал и методы исследования

Нами (совместно с к. м. н. Е.А. Поповой) проведен анализ результатов обследования и лечения 101 больного с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. Отбор больных был осуществлен при наличии следующих условий: существование язвы луковицы двенадцатиперстной кишки, острая фаза и положительный тест на *Helicobacter pylori*.

В зависимости от проводимого лечения все больные были разделены на две группы: основную и контрольную.

В основную группу вошли 50 больных с язвами двенадцатиперстной кишки, которым на фоне стандартной консервативной противоязвенной терапии проводили эндоскопическую фотодинамическую терапию (ЭФДТ) по разработанной методике [6, 10]. Мужчин было 32 (64%), женщин – 18 (36%). Для проведения эндоскопической фотодинамической терапии применяли фотосенсибилизатор второго поколения – производный хлорина Е-6 «Фотодитазин» (Россия). В качестве источника лазерного излучения мы использовали медицинскую лазерную установку «Аткус-2» (Россия). Выходная мощность излучения 2 Вт, длина волны – 661 нм. После приема препарата «Фотодитазин» внутрь, через 1–1,5 ч через «биопсийный» канал эндоскопа световод подвели к слизистой и осуществляли лазерное воздействие на луковицу двенадцатиперстной кишки, антральный отдел и тело желудка в дозе 6 Дж/см².

Контрольную группу составили больные в количестве 51 человека с язвами двенадцатиперстной кишки, которые получали консервативное противоязвенное лечение по традиционной схеме: антисекреторные препараты и антибиотики согласно требованиям Российской ассоциации гастроэнтерологов. Среди обследованных было 34 (66,7%) мужчины, и 17 (33,3%) женщин.

Средний возраст больных составил $42,84 \pm 1,87$ года. Большинство пациентов были трудоспособного возраста, что свидетельствует о социально-экономической значимости проблемы.

Распределение пациентов в зависимости от размеров язвенного дефекта было следующим: размер язвенного дефекта более 1,0 см отмечали у 23 (46%) пациентов основной группы и 14 (27,5%) – контрольной; размер язвенного дефекта от 0,5 до 1,0 см у 17 (34%) пациентов основной и 24 (47%) – контрольной групп; размер язвенно-

го дефекта до 0,5 см имели 10 (20%) пациентов основной группы и 13 (25,5%) – контрольной.

На передней стенке луковицы двенадцатиперстной кишки язвенные дефекты были обнаружены у 14 (28%) пациентов основной группы и у 12 (23,5%) пациентов контрольной. Другую локализацию и сочетанные поражения имели 10 пациентов основной (20,7%) и 10 (19,6%) – контрольной групп. Язвенные дефекты на задней стенке луковицы двенадцатиперстной кишки отмечали у 7 (14%) пациентов основной группы и 9 (17,6%) – контрольной.

Анализ исследования язвенного анамнеза показал, что 14% больных основной и 12,6% контрольной групп считают давность заболевания до 3 лет. Большее число больных (80% основной группы и 82,7% контрольной) страдали язвенной болезнью от 2 до 10 лет, и у 6% больных основной и 4,7% – контрольной групп язвенный анамнез составил более 10 лет. По характеру течения заболевания все больные основной и контрольной групп отмечали обострения заболевания 1–2 раза в год.

Всем больным выполняли эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) и биопсию для проведения в последующем морфологического, иммуногистохимического исследования и для уреазного теста с целью определения степени обсемененности желудка *Helicobacter pylori* и оценки динамики репаративных процессов до лечения, на 7-е сутки и через 4 недели после. Оценку степени обсемененности проводили по методу Л.И. Аруина, выделяя 3 степени. Слабая степень обсемененности – до 20 микробных тел в поле зрения, средняя – от 20 до 50, сильная – больше 50 микробных тел в поле зрения. Оценку состояния микроциркуляции слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки проводили методом лазерной доплеровской флоуметрии с использованием аппарата ЛАКК-01 (Россия) и специального эндоскопического зонда.

Результаты и их обсуждение

Результаты проведенных исследований показали (табл.), что применение эндоскопической фотодинамической терапии в комплексном лечении дуоденальных язв способствует сокращению сроков заживления язвенного дефекта. На 7-е сутки мы отмечали заживление язвенного дефекта у 43 (86%) пациентов, а на 14-е сут – у 3 (6%) пациентов из оставшихся 7. В то время как у пациентов контрольной группы заживление на 7-е сут было отмечено у 30 (78%) пациентов. Из оставшихся 21 пациента у 15 (29,4%) заживление язвенного дефекта произошло на 14-е сут. Таким образом, по нашим наблюдениям, в основной группе число пациентов, у которых заживление язвенного дефекта произошло к 7-м сут, в 1,43 раза превы-

Таблица
Динамика заживления дуоденальных язв
у больных основной и контрольной групп, n (%)

Эндоскопические параметры	Группы	Контроль на 7-е сут	Контроль на 14-е сут
Заживление язвы	Основная (n = 50)	43 (86%)*	3 (6%)*
	Контрольная (n = 51)	30 (59%)	15 (29,4%)
Купирование перифокального воспаления	Основная (n = 50)	39 (78%)**	11 (22%)**
	Контрольная (n = 51)	20 (39%)	28 (54,9%)

Примечание. * – достоверность отличия от контрольной группы ($p < 0,005$); ** – достоверность отличия от контрольной группы ($p < 0,001$).

шало данные, зарегистрированные у пациентов контрольной группы.

Купирование перифокального воспаления на 7-е сут в основной группе отмечали у 39 (78%) больных, у оставшихся 11 (22%) пациентов – на 14-е сут. В контрольной группе купирование перифокального воспаления было отмечено на 7-е сут у 20 больных (39%), а из оставшихся 31 пациента на 14-е сут – у 28 больных (54,9%). Таким образом, число пациентов, у которых перифокальное воспаление было купировано на 7-е сут, в основной группе в 1,95 раза превышало показатели контрольной.

Результаты оценки степени обсемененности *Helicobacter pylori* показали, что до лечения выраженная степень обсемененности была у 6 (12%) пациентов основной и 5 (9,8%) – контрольной, после лечения – у 4 (8%) и 5 (9,8%) соответственно. Число пациентов с умеренным обсеменением слизистой *Helicobacter pylori* до лечения было 11 (22%) в основной группе и 13 (25,5%) в контрольной, в то время как после лечения умеренную степень обсемененности отмечали у 3 (5,2%) пациентов основной группы и 2 (4%) – контрольной. Пациенты со слабой степенью обсеменения до лечения составили 33 человека (66%) в основной группе и 33 (64,7%) – в контрольной, после проведения лечения их число составило 2 человека (4%) в основной группе и 1 (1,96%) – в контрольной. Таким образом, после лечения *Helicobacter pylori* не был выявлен при контрольном исследовании у 84,2% пациентов контрольной группы и 82% – основной, что сопоставимо и соответствует рекомендациям Российской ассоциации гастроэнтерологов.

Анализируя общее количество рецидивов в группах, мы отметили, что в течение 6 мес. после лечения в основной группе обострения заболевания были отмечены лишь у 2 (4%) больных, а в течение 12 мес. – у 6 (12%). В контрольной группе эти значения составили 5 (9,8%) и 10 (19,6%) соответственно. Также отмечено, что в основной группе количество рецидивов за 6 мес. состави-

ло – 2, за 12 мес. – 7 случаев. В контрольной группе данные показатели отличаются: за 6 мес. количество рецидивов составило 5, а за 12 мес. – 10. Отличие числа больных и количества рецидивов за один и тот же период обусловлено возможным наличием у одного больного 2 и более рецидивов. Полученные результаты свидетельствуют о меньшем числе случаев развития рецидивов у больных основной группы, получавших комплексное лечение с использованием фотодинамической терапии, – в 1,67 раза.

Результаты морфологических исследований показали, что комплексное лечение дуоденальных язв с применением эндоскопической фотодинамической терапии оказывает стимулирующее действие на процессы нормализации регионарной микроциркуляции и репаративной регенерации. Эндоскопическая фотодинамическая терапия в комплексном лечении дуоденальных язв способствует ликвидации «сладж-синдрома» в капиллярах, восстановлению нормальной структуры сосудистой стенки капилляров, активации фагоцитарной активности с увеличением количества макрофагов в зоне язвенного дефекта и раннему уменьшению лимфоплазмоцитарной инфильтрации слизистой оболочки.

Исследования регионарной микроциркуляции методом лазерной доплеровской флоуметрии свидетельствуют, что применение разработанной методики в комплексном лечении больных с дуоденальными язвами активизирует транскапиллярный обмен в области язвенного дефекта, способствует восстановлению структуры и функции микроциркуляторного русла пораженной области, что приводит к сокращению сроков восстановления регионарной микроциркуляции.

Клинический пример

Больной П. (46 лет), и/б 1156, поступил в клинику 27.04.2003 г. с диагнозом: язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки в стадии обострения. При поступлении предъявлял жалобы на постоянные ноющие боли в эпигастральной области. Язвенный анамнез 7 лет. В связи с частыми обострениями язвенной болезни двенадцатиперстной кишки неоднократно лечился амбулаторно и в стационаре. При первичной эзофагогастродуоденоскопии был выявлен язвенный дефект средней глубины, локализующийся на передней стенке луковицы двенадцатиперстной кишки, размером 0,7 см в диаметре, дно покрыто фибрином (рис. 1). После выявления язвы луковицы двенадцатиперстной кишки у пациента была взята биопсия для уреазного теста, морфологического и иммуногистохимического исследований. Выявили наличие *Helicobacter pylori* (+++) – выраженная степень обсемененности. Через день пациенту провели сеанс эндоскопической фотодинамической терапии по разработанной методике

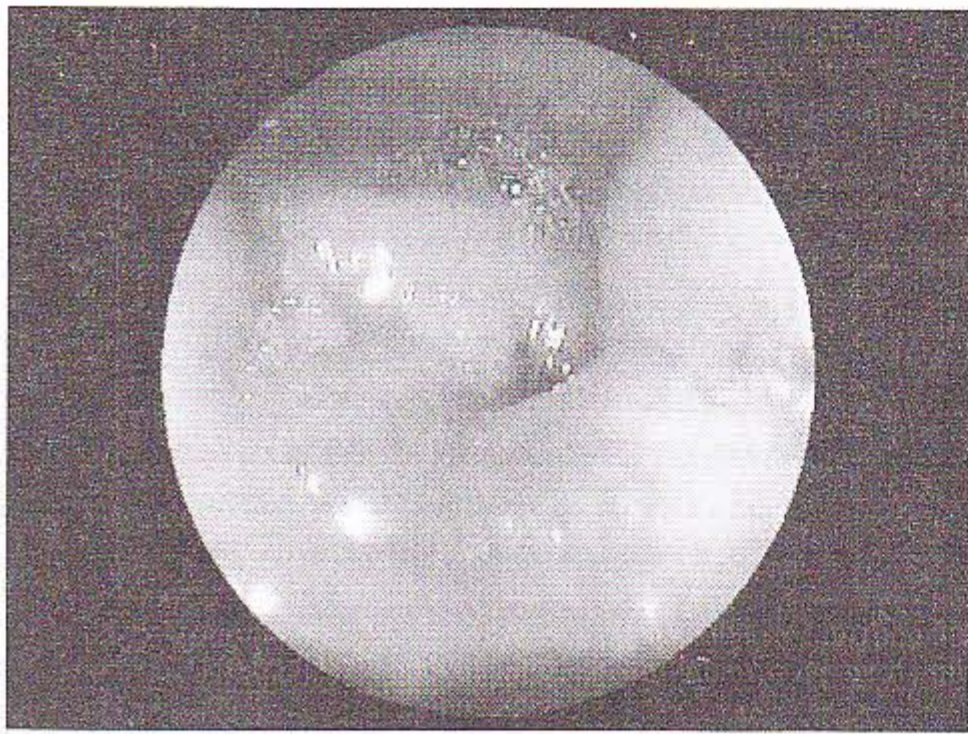


Рис. 1. Больной П. (46 лет). Эндоскопическая картина язвы луковицы двенадцатиперстной кишки до лечения



Рис. 2. Тот же больной. Эндоскопическая картина проведения фотодинамической терапии

(фотосенсибилизатор «Фотодитазин», лазерная установка «Аткус-2» (Россия), доза лазерного излучения – 6 Дж/см²; рис. 2). Контрольное исследование произвели через 7 дней после фотодинамической терапии. При контрольной ЭГДС: язвенный дефект на передней стенке луковицы двенадцатиперстной кишки в виде нежного рубца на фоне невыраженной гиперемии и перифокального отека слизистой (рис. 3). С момента выявления язвенного дефекта пациент принимал антисекреторные препараты. Болевой синдром был полностью купирован после проведения сеанса ЭФДТ. По результатам иммуногистохимического исследования при контрольной эзофагогастродуоденоскопии *Helicobacter pylori* не был выявлен. Пациент в удовлетворительном состоянии был выписан из стационара.



Рис. 3. Тот же больной. Эндоскопическая картина луковицы двенадцатиперстной кишки после эндоскопического лечения на 7-е сут

Заключение

Проведенный сравнительный анализ результатов лечения больных основной и контрольной групп свидетельствует, что применение эндоскопической фотодинамической терапии в комплексном лечении дуоденальных язв способствует нормализации регионарной микроциркуляции в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки, стимуляции репаративных процессов, сокращению сроков заживления язвенного дефекта, уменьшению частоты развития рецидивов дуоденальных язв, и как следствие, улучшению результатов лечения.

Литература

1. Баранская Е.К. Язвенная болезнь и инфекция *Helicobacter pylori* // Рус. мед. журн. – 2000. – Т. 2 (1). – С. 15–18.
2. Васильев Н.Е. Фотодинамическая терапия заболеваний двенадцатиперстной кишки, ассоциированных с *Helicobacter pylori* // Лазерная медицина. – 1999. – Т. 3 (3–4). – С. 16–20.
3. Васильев Н.Е., Огиренко А.П. Антимикробная фотодинамическая терапия // Лазерная медицина. – 2002. – Т. 6 (1). – С. 32–38.

4. Дуванский В.А., Елисеенко В.И. Фотодинамическая терапия больных с гнойными заболеваниями мягких тканей // Georgian Med. News. – 2004. – № 11 (116). – С. 7–9.
5. Дуванский В.А., Попова Е.А. Первый опыт применения фотодинамической терапии в комплексном лечении дуоденальных язв // Лазерная медицина. – 2004. – Т. 8 (3). – С. 138.
6. Дуванский В.А., Попова Е.А. Фотодинамическая терапия в комплексном лечении дуоденальных язв // Росс. журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2004. – Т. 14. – № 5. – С. 538.
7. Заблудский А.Н., Плавский В.Ю., Третьякова А.И. и др. Фотодинамическая терапия метиленовым синим геликобактериоза у детей // Иммунопатол., алергол., инфектология. – 2001. – № 3. – С. 74–77.
8. Пащырев Ю.М., Сидоренко В.И., Федоров Е.Д. Роль оперативной эндоскопии в диагностике и лечении острых язвенных желудочно-кишечных кровотечений // Мед. помощь. – 1995. – № 4. – С. 14–18.
9. Пасечников В.Д. Основные принципы проведения эрадикационной терапии при *Helicobacter pylori* – ассоциированных гастродуоденальных заболеваниях // Consilium – medicum. – 2001. – Т. 4 (6). – С. 274–280.
10. Попова Е.А. Эндоскопическая фотодинамическая терапия в комплексном лечении дуоденальных язв: Автореф... дис. канд. мед. наук. – М., 2005. – 26 с.

11. Скобелкин О.К. Применение низкоинтенсивных лазеров в клинической практике. – М.: Медицина, 1997. – 120 с.
12. Соколов Л.К., Брехов Е.И., Кондрашов В.В. и др. Современные возможности местного воздействия на заживление хронических язв желудка и двенадцатиперстной кишки // Новые методы диагностики и лечения в клинике внутренних болезней и хирургии: Мат. науч. конф. – М., 1983. – С. 98–104.
13. Станулис А.И., Кузеев Р.Е., Гольдберг А.П. Хирургическая тактика и оперативное лечение при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, осложненной кровотечением. – М.: Инфомедиа Паблишерз, 2005. – 140 с.
14. Странадко Е.Ф. Гастродуоденальный геликобактериоз и ассоциированные с ним заболевания как объекты для фотодинамической терапии // Лазерная медицина. – 2002. – Т. 6 (1). – С. 53–58.
15. Странадко Е.Ф., Рябов М.В., Фурлетова Н.М. и др. Исследование антибактериальной активности фотодинамической терапии с новым фотосенсибилизатором хлоринового ряда в эксперименте *in vitro* // Лазерная медицина. – 2002. – Т. 6 (1). – С. 44–47.
16. Толстых П.И., Клебанов Г.И., Шехтер А.Б. и др. Антиоксиданты и лазерное излучение в терапии ран и трофических язв. – М.: Издательский дом «Эко», 2001. – С. 196–227.
17. Ярема И.В., Уртаев Б.М., Ковальчук Л.А. Хирургия язвенной болезни желудка. – М.: Медицина, 2004. – 304 с.
18. Millson C.E., Wilson M., MacRobert A. et al. Lethal photosensitization of *Helicobacter species* // Photodynamic therapy of Cancer II / D. Brault, G. Jori, J. Moan, B. Ehrenberg (Ed.): Proc. SPIE 2325. – 1995. – P. 174–180.
19. Millson C.E., Wilson M., MacRobert A., Bown S. *Ex vivo* treatment of gastric *Helicobacter* infection by the photodynamic therapy // J. Photochem. Photobiol. B: Biol. – 1996. – Vol. 32. – P. 59–65.
20. Suadicani P. et al. Genetic and life-style determinants of peptic ulcer The Copenhagen Male Study // Scand. J. of Gastroenterol. Scand. University Press. – 1999. – Vol. 34. – P. 12–17.

Endoscopic photodynamic treatment of duodenal ulcers

V.A. Duvanskiy, V.I. Yeliseenko

The present study analyses the results of examination and treatment of 101 patients with peptic ulcers in the duodenum. 51 patient had traditional treatment. 50 patients were treated with endoscopic photodynamic therapy. For this photosensitizer «Photoditazin», a laser apparatus «Atkus-2» (Russia) and a technique specifically developed by the authors have been used. Endoscopic photodynamic therapy in the complex treatment of duodenal ulcers helps to normalize local microcirculation in the gastric and intestinal mucous more rapidly, stimulates reparative processes, accelerates healing in the ulcerous defect, reduces the frequency of recurrences and, consequently, improves the results of treatment.

УДК 612.017:615.849.19

Е.Л. Малиновский, А.В. Картелишев, А.Р. Евстигнеев

Тест-прогнозирование индивидуальной реакции больных на курсовую низкоинтенсивную лазерную терапию

Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии Росздрава, г. Москва;
Калужский медико-технический лазерный центр Лазерной академии наук РФ, г. Калуга

Ключевые слова: низкоинтенсивная лазерная терапия, синдром «вторичного обострения», тест Люшера, тестирование вегетативной реактивности

В отечественной и зарубежной медицине последнего десятилетия находят все более широкое и успешное применение лечебные технологии с использованием низкоинтенсивных терапевтических лазеров красного и инфракрасного диапазона волн [4, 11]. Ежегодно расширяется список заболеваний разных нозологических форм, в лечении которых используют и достигают достоверно положительного клинического эффекта технологии низкоинтенсивной лазерной терапии (НИЛТ), которого ранее не достигали при проведении традиционного лечения больных [5, 11].

Однако многие врачи в ходе проведения стандартизованных методик НИЛТ нередко отмечают появление у наблюдаемых больных ряда отрицательных реакций, которые рассматриваются ими как осложнения лазерной терапии [2, 4, 5]. Развитие подобных «осложнений» часто служит поводом к отказу от дальнейшего проведения лечебных процедур НИЛТ или к утверждению

(порой совсем не обоснованному) наличия индивидуальных противопоказаний к лазерному воздействию. Такое положение особенно негативно отражается на больных (да и на лечащих их специалистах) поликлинического этапа терапии и реабилитации.

Безусловно, отрицательные реакции имеют нежелательные последствия, так как, с одной стороны, подрывают веру пациентов в эффективность лазеролечения и с другой – вносят неуверенность в действия врача. При этом считается, что появление как «первичных», так и вторичных отрицательных реакций организма при проведении лазеролечения связано с «передозировкой» лазерного воздействия и сигнализирует о запуске компенсаторных, а не адаптивных реакций в ответ на слишком активное действие физического фактора НИЛТ на уровне клеточных структур [4]. Например, установлено, что при «передозировке» лазерного излучения возника-