

МИНИСТЕРСТВО ОБОРОНЫ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ
В ДЕРМАТОЛОГИИ**

1706



2011

ГЛАВНЫЙ ВОЕННЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ГОСПИТАЛЬ

МИНИСТЕРСТВО ОБОРОНЫ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ГЛАВНОЕ ВОЕННО-МЕДИЦИНСКОЕ УПРАВЛЕНИЕ
МИНИСТЕРСТВА ОБОРОНЫ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ГЛАВНЫЙ ВОЕННЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ГОСПИТАЛЬ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА Н.Н. БУРДЕНКО**

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В ДЕРМАТОЛОГИИ

Методические рекомендации

Москва

ГВКГ им. Н.Н. Бурденко

2011

УДК 617.8

ББК 55.83

Ф 81

А в т о р ы: **В.Н. Волгин**, врач-специалист КВО ГВКГ им. Н.И. Бурденко, д-р мед. наук; **Т.В. Соколова**, д-р мед. наук, профессор кафедры дерматовенерологии ГИУВ МО РФ; **М.С. Колбина**, ассистент кафедры дерматовенерологии ГИУВ МО РФ; **А.А. Соколовская** и **О.В. Тришкина**, ординаторы кафедры дерматовенерологии ГИУВ МО РФ.

Р е ц е н з е н т ы: профессор кафедры онкологии ГИУВ МО РФ, д-р мед. наук В.И. Бабский и заведующий КВО ГВКГ им. Н.И. Бурденко, д-р мед. наук И.А. Ламоткин.

Фотодинамическая терапия в дерматологии:
Ф 81 Методические рекомендации / В.Н. Волгин и др.
М: ГВКГ им. Н.И. Бурденко, 2011. 67 с.

Фотодинамическая терапия – новый перспективный метод лечения различных кожных заболеваний. Он эффективен как при опухолевых, так и неопухолевых заболеваниях кожи и слизистых оболочек, особенно при локализациях, неудобных для обычных методов лечения, а также при лечении больных в амбулаторных условиях. В методических рекомендациях отражено современное состояние проблемы лечения заболеваний кожи и слизистых различных локализаций в дерматологии, определены показания к проведению фотодинамической терапии, отработаны оптимальные режимы светового воздействия при различных методах введения и нанесения фотосенсибилизатора. Методические рекомендации базируются на результатах научной работы, выполненной в ГВКГ им. Н.И. Бурденко в рамках НИР.

Методические рекомендации предназначены для широкого круга специалистов – дерматологов, онкологов, оториноларингологов, радиологов, хирургов и других врачей, работающих в системе МО РФ.

УДК 617.8

ББК 55.83

© ГВКГ им. Н.И. Бурденко, 2011

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	5
Введение	6
Показания к фотодинамической терапии	7
Противопоказания к фотодинамической терапии	9
Фотодинамическая терапия в дерматоонкологии: современное состояние проблемы диагностики и лечения базально-клеточного и плоскоклеточно- го рака кожи	9
Фотодинамическая терапия базально-клеточного рака кожи с внутривенным введением фотосенси- билизатора	15
Методика внутривенного введения фотосенсиби- лизатора	15
Распределение больных базально-клеточным раком кожи различных локализаций с учетом возраста и длительности течения патологиче- ского процесса	18
Фотодинамическая терапия базально-клеточного рака кожи с местным введением фотосенсиби- лизатора	28
Фотодинамическая терапия базально-клеточного рака кожи с аппликационным нанесением фо- тосенсибилизатора	28
Отработка оптимальных режимов фотодинамиче- ской терапии при аппликационном нанесении фотодитазина	32
Фотодинамическая терапия базально-клеточного рака кожи с интерстициальным введением фо- тосенсибилизатора	39
Распределение больных базально-клеточным раком кожи различных локализаций с учетом возраста и длительности течения патологиче- ского процесса	39

Отработка оптимальных режимов фотодинамической терапии при интерстициальном введении фотодитазина	44
Алгоритм лечения базально-клеточного рака кожи методом фотодинамической терапии	49
Фотодинамическая терапия в дерматологии, ее схемы при различных неопухолевых заболеваниях кожи и слизистых	52
Осложнения фотодинамической терапии	57
Профилактика осложнений	58
Приложения:	
1. Таблица расчета плотности мощности лазерного излучения при фотодинамической терапии в зависимости от размеров светового пятна	60
2. Протокол сеанса фотодинамической терапии ...	62
Список литературы	63

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БКРК	базально-клеточный рак кожи
ПКРК	плоскоклеточный рак кожи
ПР	полная резорбция
ФДТ	фотодинамическая терапия
ФС	фотосенсибилизатор
ЧР	частичная резорбция
Е	доза световой энергии, Дж/см ²
Р	выходная мощность источника света, Вт
Р _s	плотность мощности излучения, Вт/см ²
Т	время светового воздействия (облучения), с

ВВЕДЕНИЕ

Фотодинамическая терапия (ФДТ) представляет собой принципиально новую стратегию лечения, основанную на использовании фотодинамического повреждения патологических клеток в ходе фотохимических реакций. Большое число специалистов считает ФДТ эффективным и малоинвазивным методом лечения с отличными косметическими результатами [19, 25, 26].

Интерес к ФДТ дерматологов и онкологов обусловлен тем, что разрушение опухоли или патологических тканей достигается при облучении их низкоинтенсивным лазерным излучением после местного или системного введения фотосенсибилизатора (ФС), что исключает опасность неконтролируемого термического повреждения тканей и органов, т. е. фотодинамическое повреждение эффективно разрушает опухоль и патологические ткани, максимально сохраняя окружающие здоровые [8].

Явление, названное фотодинамическим действием, было открыто в работах студента Оскара Рааба и профессора Херманна фон Таппайнера в Мюнхенском Фармакологическом институте и описано в 1900 г. [28]. Механизмы цитотоксичного действия ФДТ, детально показанные в работах Т. J. Dougherty и соавт. [26], можно представить следующим образом. Введенные в организм молекулы ФС избирательно фиксируются на мембранах опухолевых клеток или в патологических тканях и митохондриях. При облучении фотосенсибилизированной ткани лазером происходит переход нетоксичного триплетного кислорода в синглетный кислород, обладающий выраженным цитотоксичным действием, что приводит к разрушению клеточных мембран патологических клеток. Синглетный кислород, несмотря на короткое время действия, успевает полностью разрушить патологические клетки. Цитоток-

сический эффект зависит от концентрации ФС и глубины проникновения света в ткани опухоли.

Инициатором внедрения в практику отечественной медицины и совершенствования метода ФДТ стал член-корреспондент РАМН, профессор О.К. Скобелкин. Под его руководством в начале 80-х годов предприняты первые попытки разработок отечественных ФС для ФДТ. В 1990 г. в МИТХТ им. М.В. Ломоносова совместно с ГНЦ лазерной медицины Минздрава РФ и МНИОИ им. П.А. Герцена был получен первый отечественный ФС из группы производных гематопорфирина – фотогем. Эффективный ФС должен обладать следующими свойствами: задерживаться или впитываться тканью-мишенью, обладать высокой абсорбцией в диапазоне лечебных длин волн для оптимальной пенетрации в ткань, вырабатывать большое количество синглетного кислорода, производить и/или передавать электроны молекулам субстрата, быстро выводиться из сыворотки и здоровой ткани, иметь небольшой интервал между приемом препарата и его накоплением в очаге, обладать высокой химической чистотой, не вызывать побочных эффектов и не иметь мутагенного потенциала [6]. Наиболее перспективными считаются препараты хлоринового ряда, которые имеют сильное поглощение в красной области с максимумом на 650-660 нм и полностью выводятся из организма в течение 3-4 сут. К таким препаратам относится фотодитазин [4].

ФС можно вводить системно (перорально или внутривенно) или местно (аппликационно или интестерициально).

ПОКАЗАНИЯ К ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

В настоящее время ФДТ эффективно применяется в дерматоонкологии и дерматовенерологии как основной

или альтернативный метод лечения.

В дерматоонкологии показаниями к ФДТ являются:

- опухоли при высоком риске осложнений после лучевого и хирургического методов лечения;
- пожилой возраст и сопутствующая тяжелая соматическая патология;
- опухоли, резистентные к стандартным методам лечения;
- рецидивы опухолей;
- отказ больных от традиционных методов лечения.

Чаще всего ФДТ с системным введением ФС проводят при распространенном актиническом кератозе, язвенной форме базально-клеточного рака кожи (БКРК), опухолевой форме БКРК толщиной больше 2 мм, начальных стадиях плоскоклеточного рака кожи (ПКРК), синдроме Горлина–Гольца.

ФДТ с местным введением ФС проводят при поверхностной форме БКРК, опухолевидной форме БКРК толщиной до 1 мм, актиническом хейлите, болезни Боуэна, саркоме Капоши, грибковидном микозе, перианальной экстрамаммарной болезни Педжета, эритроплазии Кейра, кератоакантоме.

В дерматологии показаниями к ФДТ являются:

- дерматозы, резистентные к стандартным методам лечения;
- отказ больных от традиционных методов лечения;
- частое рецидивирование дерматозов;
- обширные очаги поражения, возможность возникновения осложнений и присоединение вторичной инфекции.

ФДТ чаще всего применяется при псориазе, акне, вульгарных бородавках, гигантских кондиломах, верруциформной эпидермоплазии, гипертрихозе, гирсутизме, гнездовой алопеции, трофических язвах, келоидных рубцах, склеродермии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Противопоказания к ФДТ могут быть абсолютными и относительными.

Абсолютные противопоказания:

- сердечно-сосудистая и дыхательная недостаточность;
- заболевания печени и почек в стадии декомпенсации;
- системная красная волчанка;
- кахексия.

Относительные противопоказания:

- аллергические заболевания;
- отдаленные и регионарные метастазы опухолей.

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В ДЕРМАТООНКОЛОГИИ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БАЗАЛЬНО-КЛЕТОЧНОГО И ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА КОЖИ

В последние десятилетия во всем мире отмечается неуклонный рост заболеваемости немеланомным раком кожи. Ежегодный прирост составляет от 3 до 10% [24]. В структуре онкологической заболеваемости населения Российской Федерации в 2007 г. злокачественные новообразования кожи, за исключением меланомы, заняли второе ранговое место, составив 13,6% среди онкологических больных женского пола и 9,8% среди мужчин. За период с 1999 по 2007 г. заболеваемость раком кожи увеличилась в 1,3 раза ($p < 0,01$). Ежегодный рост заболеваемости БКРК и ПКРК достигает 10% [7]. Рост онкологической патологии обусловлен не только старением населения, ухудшением экологической обстановки, но и увеличением выявляемости злокачественных новообразо-

или альтернативный метод лечения.

В дерматоонкологии показаниями к ФДТ являются:

- опухоли при высоком риске осложнений после лучевого и хирургического методов лечения;
- пожилой возраст и сопутствующая тяжелая соматическая патология;
- опухоли, резистентные к стандартным методам лечения;
- рецидивы опухолей;
- отказ больных от традиционных методов лечения.

Чаще всего ФДТ с системным введением ФС проводят при распространенном актиническом кератозе, язвенной форме базально-клеточного рака кожи (БКРК), опухолевой форме БКРК толщиной больше 2 мм, начальных стадиях плоскоклеточного рака кожи (ПКРК), синдроме Горлина–Гольтца.

ФДТ с местным введением ФС проводят при поверхностной форме БКРК, опухолевидной форме БКРК толщиной до 1 мм, актиническом хейлите, болезни Боуэна, саркоме Капоши, грибковидном микозе, перианальной экстрамаммарной болезни Педжета, эритроплазии Кейра, кератоакантоме.

В дерматологии показаниями к ФДТ являются:

- дерматозы, резистентные к стандартным методам лечения;
- отказ больных от традиционных методов лечения;
- частое рецидивирование дерматозов;
- обширные очаги поражения, возможность возникновения осложнений и присоединение вторичной инфекции.

ФДТ чаще всего применяется при псориазе, акне, вульгарных бородавках, гигантских кондиломах, верруциформной эпидермоплазии, гипертрихозе, гирсутизме, гнездовой алопеции, трофических язв, келоидных рубцах, склеродермии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Противопоказания к ФДТ могут быть абсолютными и относительными.

Абсолютные противопоказания:

- сердечно-сосудистая и дыхательная недостаточность;
- заболевания печени и почек в стадии декомпенсации;
- системная красная волчанка;
- кахексия.

Относительные противопоказания:

- аллергические заболевания;
- отдаленные и регионарные метастазы опухолей.

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В ДЕРМАТООНКОЛОГИИ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БАЗАЛЬНО-КЛЕТОЧНОГО И ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА КОЖИ

В последние десятилетия во всем мире отмечается неуклонный рост заболеваемости немеланомным раком кожи. Ежегодный прирост составляет от 3 до 10% [24]. В структуре онкологической заболеваемости населения Российской Федерации в 2007 г. злокачественные новообразования кожи, за исключением меланомы, заняли второе ранговое место, составив 13,6% среди онкологических больных женского пола и 9,8% среди мужчин. За период с 1999 по 2007 г. заболеваемость раком кожи увеличилась в 1,3 раза ($p < 0,01$). Ежегодный рост заболеваемости БКРК и ПКРК достигает 10% [7]. Рост онкологической патологии обусловлен не только старением населения, ухудшением экологической обстановки, но и улучшением выявляемости злокачественных новообразо-

ваний. Среди злокачественных новообразований кожи наиболее часто встречается БКРК, составляя в России 267,8 случая на 100 тыс. населения [9]. БКРК по частоте занимает второе место среди всех злокачественных новообразований после рака легких, составляя 11-12% [15, 24]. По уровню заболеваемости БКРК в 10 раз превышает ПКРК и в 18-29 раз – меланому [24]. Частое рецидивирование базалиом, преимущественная локализация на открытых участках (головы и шеи), увеличение числа первично-множественных форм обуславливает важное практическое значение совершенствования методов лечения [4, 18]. Поиск эффективных и щадящих методов терапии БКРК ведется в разных направлениях, одним из которых является ФДТ. Это определило цель исследования, проводимого нами на базе КВО ГВКГ им. Н.Н. Бурденко.

Метод ФДТ применяется в России с 1992 г. для лечения злокачественных новообразований кожи [19]. ФДТ при раке кожи проводится, как правило, в случаях неудачи предшествующего традиционного лечения, невозможности выполнения хирургической операции из-за сопутствующей патологии, при локализации опухоли в труднодоступных для иссечения местах (угол глаза, нос, ушная раковина и др.), при наличии множественных опухолевых очагов поражения (например, при синдроме Горлина–Гольтца). Положительный эффект при лечении БКРК методом ФДТ колеблется в пределах 70-100% и зависит от стадии и локализации опухолевого процесса, химической структуры и дозы ФС, параметров лазерного облучения [18, 27]. Полный регресс опухолей регистрируется у 75-80% больных, а длительность безрецидивного периода колеблется от 2 мес до 5 лет [15, 30].

Преимущественной локализацией БКРК является лицо и волосистая часть головы. При локализации БКРК в труд-

нодоступных местах (угол глаза, наружный слуховой проход, крыло носа) лечение сопряжено с определенными сложностями. При этом учитываются анатомические особенности данных областей.

Новообразования ушной раковины среди опухолевых поражений головы составляют около 15% [1, 14]. Среди злокачественных новообразований головы по результатам гистологических исследований ведущее место принадлежит БКРК (83,4%), а ПКРК встречается лишь в 13,6% случаев [2, 12]. Однако зачастую данные статистики по частоте БКРК и ПКРК наружного уха в литературе суммируются. В то же время течение и прогноз этих заболеваний различны. ПКРК развивается быстрее и протекает более агрессивно [11]. По локализации БКРК и ПКРК преобладают на ушной раковине (85%), чаще в верхней ее половине, реже они наблюдаются в наружном слуховом проходе (10%) и среднем ухе (5%). Базалиома относится к местно-деструктирующим опухолям кожи. Метастазирование в регионарные околоушные и шейные лимфатические узлы практически отсутствует. В то же время склонность к инфильтративному росту, хотя и несколько замедленному, позволяет отнести базалиому к злокачественным процессам [17]. В связи с этим лечить ее следует так же, как и другие злокачественные опухоли.

Анатомически и клинически нос имеет наружный и внутренний отделы. Наружный нос, *nasus externus*, является важной анатомической составляющей лица, определяя во многом его индивидуальные особенности. Внешнюю форму носа сравнивают с трехгранной пирамидой. В наружном носе различают: корень, расположенный между обеими глазницами; кончик (верхушку носа); спинку носа; боковые стороны и крылья носа; ноздри, ограниченные крыльями носа; перегородку носа. Наруж-

ный нос состоит из костной и хрящевой частей. В хрящевую часть перегородки носа входят: верхнее ребро четырехугольного хряща перегородки носа, являющееся продолжением спинки носа; парные латеральные и большие хрящи крыльев, а также добавочные (сесамовидные) хрящи. Латеральные хрящи, имея треугольную форму, составляют остов хрящевой части наружного носа. Большой хрящ крыла вместе с одноименным хрящом противоположной стороны формирует верхушку носа и ноздри. Пространство между латеральными, большими и сесамовидными хрящами заполнены фиброзной тканью, которая формирует и край ноздрей. Костные и хрящевые образования наружного носа покрыты кожей. Внутренняя поверхность преддверия носа также выстилается кожей [17].

БКРК обычно распространяется неравномерно во всех направлениях как поверхностно, так и в глубину. Так как параллельно с ростом опухоли происходят некротические процессы, то образуются дефекты кожи – язвы. Они постепенно увеличиваются в диаметре, достигая в запущенных случаях большой величины. Базалиома чаще локализуется на крыльях носа, по ходу носогубной складки (области эмбриональных линий соединения лицевых складок) в виде одиночного узла у людей старше 50 лет.

Особую опасность БКРК представляет для органа зрения. Базалиома обычно располагается на открытых участках тела, в первую очередь на лице, в том числе на веках и в углах глаз. Лечение БКРК вспомогательного аппарата глаза достаточно сложное, что связано с локализацией около глазного яблока и возможностью его повреждения.

С каждым годом расширяются и углубляются исследования по различным проблемам онкологии, в том числе новообразованиям органа зрения и методам их лече-

ния. Прогноз при злокачественных новообразованиях глаза и его придатков часто неблагоприятен не только для сохранения зрения, но и для жизни больного. Орган зрения в анатомическом и функциональном отношении сложен. Известно, что почти все разновидности новообразований, которые возникают у человека, встречаются и в органе зрения. Однако некоторые из них являются специфическими для органа зрения.

Исходя из анатомо-топографических особенностей органа зрения, целесообразно говорить об опухолях придаточного аппарата глаза (опухоли век, конъюнктивы, слезоотводящих путей, орбиты, внутриглазные опухоли). Многообразие опухолей органа зрения невозможно объединить только в две группы – доброкачественных и злокачественных образований. Многие из них не обладают способностью метастазировать, однако характеризуются местно-деструктивным ростом, т. е. занимают промежуточное положение между двумя указанными группами. Среди них преобладают эпителиальные и пигментные новообразования. По данным различных авторов, на первом месте по частоте возникновения находятся новообразования век и конъюнктивы. Эти опухоли преимущественно эпителиальные, и источниками их развития являются эпидермис кожи и его придатки (сальные и потовые железы, волосяные фолликулы).

По статистическим данным онкологических учреждений, рак кожи составляет 12,5% всех раковых поражений вообще, на долю рака век приходится около 6% от общего количества всех раковых поражений кожи. По наблюдениям ряда авторов, рак кожи век в общем числе злокачественных новообразований органа зрения наблюдается в 79% случаев. Базалиомы составляют 60-80% всех злокачественных опухолей век и наблюдаются чаще у женщин.

Опухоли из группы местно-деструирующих наблюдаются редко. Это пигментные опухоли – прогрессирующий невус, предраковый меланоз мягких тканей – гемангиоэндотелиома, гемангиоперицитома. Злокачественные опухоли век встречаются достаточно часто. При этом в структуре злокачественных новообразований преобладают опухоли эпителиального происхождения. Их доля достигает 95%. Меланомы, саркомы и другие злокачественные опухоли встречаются в единичных случаях.

Веки представляют собой наружную мягкотканную стенку глазницы, защищающую глазное яблоко спереди от повреждающих воздействий внешней среды. Каждое веко состоит из двух слоев: наружного кожно-мышечного и внутреннего конъюнктивально-хрящевого. Их граница видна в области интермаргинального края. Особенностью кожного покрова век является отсутствие подкожного жирового слоя, что обуславливает их тонкость, эластичность и легкую смещаемость [17]. Также хорошо развит придаточный аппарат кожи. Он представлен волосяными фолликулами ресниц и пушковых волос, а также сальными и потовыми железами. Веки имеют хорошо развитую систему кровоснабжения, что, по-видимому, обуславливает преобладание узловых форм базалиом над язвенными.

При лечении БКРК традиционными методами являются хирургический и лучевой. При достаточном радикализме хирургического метода его существенным недостатком является возможный косметический дефект. После проведения лучевой терапии могут сохраняться остатки опухоли, что требует выполнения электроэксцизии новообразования после стихания лучевого эпидермита.

Весьма эффективен криогенный метод лечения. Однако при злокачественных новообразованиях кожи

глубокое промораживание не всегда приводит к полной резорбции и излечиванию. Кроме того, криодеструкция может сопровождаться достаточно выраженным косметическим дефектом, требующим пластической коррекции или протезирования [16]. В последние годы все большую распространенность среди органосохраняющих методов лечения злокачественных новообразований получают методы лазерной хирургии и ФДТ [2, 13, 15].

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ БАЗАЛЬНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА КОЖИ С ВНУТРИВЕННЫМ ВВЕДЕНИЕМ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРА

Методика внутривенного введения фотосенсибилизатора

Данный метод лечения включает четыре этапа (А.Ф. Миронов, 1996). На первом этапе пациенту вводят внутривенно раствор ФС. Второй этап необходим для накопления ФС в опухоли, продолжительность этапа зависит от вида ФС и составляет от нескольких часов до 3 сут. При этом в зависимости от химической природы вещества и типа опухоли устанавливается определенное соотношение концентрации сенсибилизатора в опухоли и в окружающей нормальной ткани. Для используемых сегодня препаратов это соотношение колеблется от 1:3 до 1:10. На этом этапе по флюоресценции сенсибилизатора судят о размерах опухоли и ее расположении. Характерными свойствами ФС является его способность флюоресцировать. Электроны молекулы ФС, поглотившей свет определенной длины волны, переходят на более высокий энергетический уровень, при возвращении электронов на исходный уровень часть их энергии излучается в виде

фотонов, длина волны которых больше длины волны возбуждающего света. Лазероиндуцированная флюоресценция регистрируется с помощью специальной аппаратуры [3, 25, 31].

ФДТ с внутривенным введением ФС проводят в случаях неудачи предшествующего традиционного лечения, невозможности выполнения хирургической операции из-за сопутствующей патологии или возможности нанесения существенного косметического повреждения, а также при наличии у больных множественных опухолевых поражений (например, при синдроме Горлина–Гольца) [9, 18, 20, 27].

Накопление ФС в коже после его системного введения в терапевтических дозах достаточно для генерации синглетного кислорода под воздействием солнечного облучения. Механизм развития фотодерматоза связан с повреждением синглетным кислородом клеток и высвобождением гистамина, что, в свою очередь, приводит к развитию патофизиологических изменений, выраженных в виде отека и гиперемии. У некоторых больных пигментация развивается минуя стадию ожога при многократном пребывании в условиях яркой освещенности с небольшой длительностью экспозиции. При множественных и обширных опухолевых очагах, особенно изъязвленных, и бурной фотохимической реакции с обширными некробиотическими процессами возможна гипертермическая реакция и интоксикация вследствие всасывания продуктов распада [10, 11]. Отек в ближайшие сутки после сеанса ФДТ как проявление фотохимической реакции в тканях вследствие внутритканевого рассеивания света в той или иной степени отмечается почти у всех больных, особенно он бывает выраженным при ФДТ кожи лица. Этот отек не требует специального лечения и проходит самостоя-

тельно через 3-4 дня после сеанса облучения [8, 21, 22]. Так как ФС накапливается в коже и задерживается в ней, необходимо с момента его внутривенного введения строгое соблюдение больным ограниченного светового режима в течение определенного временного интервала. Под этим понятием подразумевается защита от яркого прямого и рассеянного света. Допускается освещенность не более 50 лк. Парентеральное введение ФС производится в затемненном помещении. Больному необходимо носить темные светозащитные очки и одежду, закрывающую открытые участки кожи. Время полного выведения препарата можно определить с помощью теста на фоточувствительность.

Длительность светового режима зависит от вида ФС. При использовании ФС первого поколения этот срок соответствует 3-4 нед. При использовании ФС второго поколения из группы фталоцианинов, в частности фотосенса, ограничительный световой режим может продолжаться до 6 мес [22], при использовании ФС производных хлорофилла (фотолон, фотодитазин) – до нескольких дней. Для уменьшения токсических проявлений, связанных с кожной фототоксичностью, ряд авторов [5, 20, 23] рекомендует, начиная с первых суток после проведения ФДТ, прием антигистаминных и антиоксидантных препаратов, использование солнцезащитных кремов. Кроме кожи и слизистых ФС накапливается в органах с высокой метаболической активностью, в частности в почках и печени с небольшим нарушением функциональной способности этих органов. Поэтому некоторые авторы [5, 18] считают, что заболевания почек и печени, сопровождающиеся почечной и печеночной недостаточностью, являются одним из противопоказаний к применению ФДТ с парентеральным введением ФС.

Необходимо осторожно назначать ФДТ с внутривенным введением ФС больным с предшествующими заболеваниями гепатобилиарной системы и почек, а также больным с сопутствующей тяжелой артериальной гипертензией, вегетососудистой дистонией по гипотоническому типу и с отягощенным аллергологическим анамнезом [4, 6].

**Распределение больных базально-клеточным
раком кожи различных локализаций
с учетом возраста и длительности течения
патологического процесса**

Материал получен при анализе данных лечения больных методом ФДТ в КВО ГВКГ им. Н.Н. Бурденко и в Государственном научном центре лазерной медицины МЗ РФ за последние 12 лет (1995–2007). Под наблюдением было 456 больных с БКРК в возрасте от 21 года до 93 лет, мужчин – 71,4%, женщин – 28,6%. Группу мужчин составили преимущественно военнослужащие ВС МО РФ, а женщин – члены их семей. Данные о больных БКРК отражены в табл. 1.

Т а б л и ц а 1

**Распределение больных БКРК
различных локализаций с учетом возраста и
длительности течения патологического процесса**

Показатель	Первичный БКРК	Рецидивный БКРК	Всего
Число больных, %	55,9	44,1	100,0
Средний возраст, лет	64,3	71,5	69,8
Средняя длительность заболевания, годы	3,7	12,4	9,7

Из данных табл. 1 видно, что преобладают больные с первичным БКРК – 55,9%. Рецидивы опухоли наблюдаются у 44,1% больных. Рецидивы в основном встречаются

ся после удаления опухолей методом криодеструкции или хирургическим путем. Группа больных с рецидивным БКРК несколько старше по возрасту, чем группа больных с первичным БКРК. Однако эти различия статистически недостоверны ($p > 0,05$). В то же время давность заболевания в первом случае в 3,4 раза больше, чем во втором ($p < 0,05$), что закономерно в связи с рецидивирующим течением заболевания при неэффективности предшествующих методов терапии.

Топическая локализация БКРК различна. Преобладают опухоли головы и шеи (84%), в области туловища – 12%, на конечностях – 4%.

Клинические варианты БКРК представлены солидной, поверхностной, язвенной, пигментной и склеродермоподобной формами.

Первая форма преобладает (68%); реже встречаются поверхностная (23%) и в единичных случаях – язвенная, пигментная и склеродермоподобная формы. Единичные опухоли встречаются значительно чаще (83,6%), чем множественные (16,4%). Имеют место сочетание БКРК с ПКРК (2,2%).

Аппаратура для ФДТ. Для лечения больных БКРК можно использовать лазерные установки НПО ПОЛЮС «АЛЬФА-ФОТОСЕНС», «МИЛОН», «КРИСТАЛЛ», «АТКУС» (Россия), «КЕРАЛАЗ» (Германия). Физико-технические условия этих установок приведены в табл. 2.

Т а б л и ц а 2

Физико-технические условия лазерного воздействия при использовании ФДТ

Показатель	Минимальная величина	Максимальная величина	Средняя величина
Выходная мощность, Вт	0,1	3,0	1,3
Плотность мощности, Вт/см ²	0,1	2,0	0,3
Плотность энергии, Дж/см ²	20	400	150

Введение фотосенсибилизатора. Количество вводимого ФС рассчитывается на 1 кг массы тела больного и составляет для фотогема от 1 до 2,5 мг/кг, для фотосенса – от 0,5 до 1 мг/кг, для производных хлорина-еб – от 0,5 до 1,5 мг/кг. В процессе лечения больных БКРК методом ФДТ показано, что наиболее оптимальными дозами при высоком терапевтическом эффекте являются 1,5 мг/кг для фотогема, 0,7-1,0 мг/кг для фотосенса и 0,7 мг/кг для производных хлорина-еб.

Промежуток времени между введением ФС и началом ФДТ зависит от вида ФС. При использовании фотогема и фотосенса этот промежуток времени составляет 24-48 ч. Ряд хлориновых производных, характеризующихся высокой скоростью накопления в опухолях, позволяет проводить сеансы светового воздействия уже через 1-3 ч после внутривенного введения ФС (фотодитазин, радахлорин и др.). Это позволяет сократить время терапевтического воздействия (сеанса ФДТ) до 2-4 ч, что делает данный метод очень удобным для амбулаторного применения, особенно для иногородних больных. Кроме того, производные хлорина-еб характеризуются быстрым клиренсом (коротким временем выведения из организма), что практически решает проблему длительной кожной фототоксичности. Кожная фототоксичность, свойственная ФС первого поколения (1,5-2 мес и более), является одним из основных недостатков этих препаратов.

Доза световой энергии E (в Дж/см²) зависит от клинической формы, гистологической характеристики и локализации опухоли. Она колеблется от 20 до 400 Дж/см². Опыт работы на значимом клиническом материале позволил выбрать оптимальный режим дозирования световой энергии для каждого ФС. Так, при использовании минимальных (20-100 Дж/см²) и максимальных (300-400 Дж/см²) доз плотности световой энергии при лечении БКРК про-

изводными хлорина-еб полная резорбция (ПР) опухолей наступает в 76,5 и 90% случаев соответственно. В то же время при минимальной дозе световой энергии косметические дефекты тканей незначительны. При высокой дозе наступает глубокое повреждение тканей с выраженной деформацией органа. Однако в обоих случаях эти косметические дефекты менее значительны, чем при использовании других, ранее перечисленных методов терапии. Учитывая опыт нашей работы, можно считать, что оптимальной дозой световой энергии является 200 Дж/см² при использовании производных хлорина-еб, что достаточно эффективно при хороших косметических результатах. Если при оценке результатов ФДТ через 15-20 мин после сеанса эффект воздействия на опухоль будет недостаточный, то дозу световой энергии необходимо повысить на 100 Дж/см².

При использовании фотогема и фотосенса подход к тактике лечения больных несколько иной. При этом учитываются клиническая форма и размеры опухоли. При поверхностной форме БКРК оптимальной является доза 100-150 Дж/см². При солидной форме доза увеличивается до 150-200 Дж/см², при язвенной форме с глубоким инфильтративным ростом и при больших размерах опухоли (более 2 см в диаметре) – до 200-300 Дж/см². Выбор минимальной или максимальной дозы зависит от высоты опухоли над уровнем кожи. Если опухоль возвышается на 3 мм и более, берется максимальная доза, в остальных случаях – минимальная.

При наличии тонкого кожного покрова, например на веках, в углах глаза, на носу, ушных раковинах, первоначально рекомендуется дозу световой энергии давать минимальной. Эффективность воздействия оценивается через 15-20 мин, и в случае недостаточного фотодинамического эффекта доза световой энергии повышается на 50-100 Дж/см². Аналогично следует повышать дозу

световой энергии и при других локализациях БКРК.

Плотность мощности излучения P_s (в Вт/см²) является решающим параметром фотодинамического повреждения опухоли и рассчитывается путем деления мощности излучения на выходе световода P_v на площадь поля облучения S , т. е. светового пятна:

$$P_s = P_v / S,$$

где P_s – плотность мощности излучения, Вт/см²; P_v – мощность лазерного излучения на выходе световода, Вт; S – площадь светового пятна, см².

Расчет времени облучения. Длительность облучения зависит от размера опухоли и составляет от 30 с до 15 мин. При возникновении локальной болезненности делается перерыв на несколько минут, т. е. облучение фактически проводится фракционно. Для облучения опухолей на видимых участках кожи используется световод с микролинзой на конце. При локализации опухоли в наружном слуховом проходе применяется световод с цилиндрическим диффузором.

Длительность облучения T (в с) определяется путем деления дозы световой энергии E , которую необходимо подвести к опухоли, на рассчитанную плотность мощности P_s :

$$T = E / P_s.$$

Для облегчения расчетов приводим таблицу плотности мощности (P_s) в зависимости от выходной мощности на конце световода (P_v) и размеров светового пятна (приложение 1).

При использовании световодов с цилиндрическим диффузором величина подводимой световой мощности P_d рассчитывается на 1 см длины диффузора (в Вт/см):

$$P_d = P_{vi} / d,$$

где P_{vi} – интегральная мощность на конце световода,

Вт (при отсутствии дозиметра для интегрального измерения мощности $P_{вн}$ можно условно принять выходную мощность источника излучения, уменьшенную на 10-15%); d – длина диффузора, см.

Время облучения T (в с) с цилиндрического диффузора определяется по формуле

$$T = E / P_d,$$

где E – заданная доза энергии, Вт/см²; P_d – величина световой мощности, приходящаяся на 1 см длины диффузора, Вт/см.

Ниже приводятся примеры расчета времени облучения БКРК с учетом локализации, клинической формы и размера опухоли.

Пример 1. Рассчитываем время облучения солидного БКРК области носа диаметром 1 см, возвышающегося над уровнем кожи на 3 мм. Размер светового поля должен превышать размер опухоли на 1 см, т. е. добавляется по 0,5 см к максимальному размеру опухоли с каждого края. Таким образом, размер светового поля, необходимого для проведения ФДТ, будет 2 см в диаметре (D). При использовании ФС фотосенса заданная доза световой энергии (E) при солидной форме, возвышающейся на 3 мм над уровнем кожи, равна 200 Дж/см². Мощность на выходе световода определяется показателем дозиметра используемого аппарата. Например, ее величина равна 0,5 Вт. Рассчитываем площадь светового пятна S (в см) по формуле

$$S = \pi r^2 = \pi D^2 / 4,$$

где π – постоянная величина, равная 3,14; r – радиус светового пятна, см; D – диаметр светового пятна, см.

В нашем случае $S = 3,14 \cdot 2^2 / 4 = 3,14$ см².

В приложении 1 находим плотность мощности излучения при $P_{вн} = 0,5$ Вт и площади светового пятна $S = 3,14$ см²: $P_s = 0,16$ Вт/см².

Рассчитываем время облучения T :

$$T = E/P_s = 200/0,16 = 1250 \text{ с} = 21 \text{ мин.}$$

Пример 2. При описанных выше характеристиках опухоли, но при мощности лазерного излучения на выходе световода (P_v), равном 1,5 Вт, расчет времени облучения проводим аналогичным образом. В приложении 1 находим P_s при P_v , равной 1,5 Вт, и S , равной 3,14 см². Это значение равно 0,48 Вт/см².

Рассчитываем время облучения T :

$$T = E/P_s = 200/0,48 = 416 \text{ с} = 6,9 \text{ мин.}$$

Пример 3. Рассчитываем время облучения БКРК наружного слухового прохода. Характеристика опухоли: циркулярная, размером 1,5 см по ходу наружного слухового прохода, на 3 мм выступает в его просвет. Диаметр слухового прохода 1 см. Используем световод с цилиндрическим диффузором длиной 2 см. Доза световой энергии при использовании ФС фотогема составляет 200 Дж/см². Интегральная выходная мощность на конце световода ($P_{ви}$) с цилиндрическим диффузором, заданная характеристиками прибора, равна 0,8 Вт:

$$P_d = 0,8 \text{ Вт} / 2 \text{ см} = 0,4 \text{ Вт/см};$$

$$T = 200/0,4 = 500 \text{ с} = 8,3 \text{ мин.}$$

Сеансы ФДТ (введение ФС, сеансы светового воздействия), а также динамическое наблюдение за больными и их перевязки в большинстве случаев проводились амбулаторно. Среднее количество визитов больного к врачу, начиная с первичного осмотра и до результатов оценки эффективности выбранного метода терапии (спустя 2 мес), составляло в среднем 7 раз.

Данные световых параметров и рассчитанное время облучения на каждый очаг кожи записывались в протоколе ФДТ (приложение 2).

Оценка эффективности ФДТ проводится по следующим критериям:

- ПР опухоли – отсутствие визуальных и пальпатор-

ных признаков опухолевого роста;

- частичная резорбция (ЧР) – уменьшение размеров опухоли не менее чем на 50%;

- без эффекта – уменьшение размеров опухоли менее чем на 50%.

При этом следует учитывать, что ЧР принято оценивать как положительный терапевтический эффект. В соответствии с общепринятой установкой в онкологии оценка непосредственных результатов ФДТ производится через 2 мес. Этот срок в большинстве случаев достаточен для резорбции опухолей и эпителизации дефектов кожи. Если заживление не наступает в течение 2 мес, то проводится повторный соскоб либо биопсия с гистологическим или цитологическим исследованием материала. При выявлении атипичных клеток, даже при минимальном размере опухоли, результат лечения расценивается как ее ЧР.

Результаты лечения БКРК различных локализаций представлены в табл. 3.

Т а б л и ц а 3

**Эффективность лечения больных БКРК
различных локализаций методом ФДТ**

Характер опухоли	Число больных	Результаты ФДТ			
		ПР		ЧР	
		абс.	%	абс.	%
Первичный БКРК	255	236	91,9	19	8,1
Рецидивный БКРК	201	173	86,1	28	13,9
Всего ...	456	409	89,7	47	10,3

Из данных табл. 3 видно, что ПР опухоли при использовании метода ФДТ наступает в 89,7% случаев, ЧР – в 10,3%. Оба результата принято оценивать как положительный терапевтический эффект. Важно отметить, что при первичном БКРК ПР наблюдается в 1,36 раза чаще. Абсолютной резистентности опухолей к ФДТ не обнаружено. Больным с ЧР можно провести повторный курс ФДТ,

а при небольшом размере остаточной опухоли – электрокоагуляцию.

Анализ отдаленных результатов лечения больных БКРК методом ФДТ при сроке диспансерного динамического наблюдения от 4 мес до 8 лет отражен в табл. 4.

Т а б л и ц а 4

Отдаленные результаты лечения больных БКРК различных локализаций методом ФДТ

Характер опухоли	Число больных	Отдаленные результаты ФДТ			
		без рецидива		с рецидивом	
		абс.	%	абс.	%
Первичный БКРК	236	205	86,9	31	13,1
Рецидивный БКРК	173	136	78,6	37	21,4
Всего ...	409	341	83,4	68	16,6

При ПР опухолей рецидивы заболевания в процессе динамического наблюдения возникают в 16,6% случаев. Рецидивы наблюдаются в 1,6 раза чаще при лечении рецидивного БКРК, чем при лечении первичного (21,4% против 13,1%).

Оценена эффективность ФДТ при лечении БКРК различных локализаций с учетом использования различных ФС (табл. 5).

Т а б л и ц а 5

Эффективность ФДТ первичного и рецидивного БКРК различных локализаций при использовании различных ФС

Фотосенсибилизаторы	Число больных	Первичный БКРК				Рецидивный БКРК			
		ПР		ЧР		ПР		ЧР	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Фотогем	66	24	77,4	7	22,6	27	77,3	8	22,7
Фотосенс	106	49	90,7	5	9,3	42	80,8	10	19,2
Производные хлорина-еб	284	163	95,9	7	4,1	104	91,2	10	8,8
Всего ...	456	236	91,9	19	8,1	173	86,1	28	13,9

Из табл. 5 видно, что при первичном БКРК ПР наблюдается значительно чаще при использовании производных хлорина-еб (95,9%), реже при использовании фотосенса (90,7%) и фотогема (77,4%). При рецидивном БКРК также лучше результаты при использовании производных хлорина-еб (91,2%), с меньшим эффектом при использовании фотосенса (80,8%) и фотогема (77,3%). Преимуществами фотогема и фотосенса является то, что лечение можно проводить в течение 1-3 дней за счет медленного выведения ФС из организма, что актуально при множественных очагах БКРК.

Отдаленные результаты лечения БКРК различных локализаций ФДТ с использованием разных ФС отражены в табл. 6.

Т а б л и ц а 6

**Отдаленные результаты лечения больных БКРК
различных локализаций с разными ФС
методом ФДТ**

Фотосенсибилизаторы	Число больных	Эффективность ФДТ (через 2 мес)				Отдаленные результаты ФДТ			
		ПР		ЧР		без рецидива		с рецидивом	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Фотогем	66	51	77,3	15	22,7	38	74,5	13	25,5
Фотосенс	106	91	85,7	15	14,2	69	75,8	22	24,2
Производные хлорина-еб	284	267	94,0	17	6,0	234	87,6	33	12,4
В с е г о ...	456	409	89,7	47	10,3	341	83,4	68	16,6

Эффективность ФДТ БКРК различных локализаций, оцениваемая по ПР, спустя 2 мес после окончания лечения оказалась наивысшей при использовании производных хлорина-еб (94,0%). Меньший эффект получен при использовании фотосенса (85,7%) и фотогема (77,3%). При анализе отдаленных результатов лечения отсутствие

рецидива опухоли регистрируется наиболее часто при использовании производных хлорина-е6 (87,6%), реже при использовании фотосенса (75,8%) и фотогема (74,5%).

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ БАЗАЛЬНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА КОЖИ С МЕСТНЫМ ВВЕДЕНИЕМ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРА

Фотодинамическая терапия базально-клеточного рака кожи с аппликационным нанесением фотосенсибилизатора

Создание максимальных концентраций некоторых лекарственных и диагностических веществ в пораженных органах актуально в хирургии, онкологии, фтизиатрии и других медицинских дисциплинах. Решение проблемы адресной доставки лекарственного средства позволяет снизить токсичность некоторых видов лечения [14]. Кроме методики системного введения ФС при проведении ФДТ существуют методики локального его введения: интерстициальное введение и аппликационное нанесение. При данном методе лечения не требуется соблюдение пациентами светового режима и возможно лечение больных пожилого и старческого возраста с различными соматическими заболеваниями [30].

Для оценки эффективности ФДТ с аппликационным нанесением ФС фотодитазина были отобраны больные с поверхностной и опухолевидной формами БКРК. Диагноз подтверждали в 100% случаев цитологическим методом. Дополнительное гистологическое исследование проведено только 12 (12,9%) больным.

В процессе работы для удобства оценки эффективности проводимой терапии все поверхностные очаги (134,

или 73,6%) были разделены на две подгруппы в зависимости от диаметра: до 10 мм – 108 (80,6%) опухолей и более 10 мм – 26 (19,4%) опухолей.

Очаги, относимые к опухолевидной форме (48, или 26,4%), имели высоту до 1 мм.

Оценка эффективности ФДТ с аппликационным нанесением ФС фотодитазина проводилась у больных с первичным и рецидивным БКРК. В связи с этим проведена оценка репрезентативности групп больных (табл.7).

Т а б л и ц а 7

Характеристика больных первичным и рецидивным БКРК

Характеристика групп	Первичный БКРК (n=68)		Рецидивный БКРК (n=25)	
	абс.	%	абс.	%
Пол:				
- мужской	52	76,5	18	72,0
- женский	16	23,5	7	28,0
Средний возраст, лет	72,4±11,2		69,2±10,4	
Клиническая форма БКРК:				
- поверхностная	101	75,9	33	67,3
- опухолевидная	32	24,1	16	32,7
Диаметр поверхностной формы:				
- до 10 мм	84	63,2	24	49,0
- более 10 мм	17	36,8	9	51,0
Число очагов:				
- единичные	45	66,2	17	68,0
- множественные	23	33,8	8	32
Среднее число опухолей	1,96±1,42		1,93±1,63	

Данные табл. 7 свидетельствуют о том, что практически по всем показателям выборки больных первичным и рецидивным БКРК были репрезентативными, что

обосновывает возможность сравнения обеих групп при оценке эффективности метода ФДТ с аппликационным нанесением ФС фотодитазина.

Пациентов информировали о механизмах действия ФДТ, возможных побочных эффектах и осложнениях. Детально давались советы о возможности их предупреждения. Каждый пациент подписывал информированное согласие на проведение лечения методом ФДТ, фотосъемки и дерматоскопии очагов поражения. Все исследования проводились в соответствии с протоколами, утвержденными Фармакологическим комитетом РФ и Комитетом по этике при Федеральном органе контроля качества лекарственных средств. Для унификации клинических данных и оценки эффективности терапии были разработаны специальные медицинские карты.

Методика проведения ФДТ. Сеансы ФДТ, а также динамическое наблюдение за больными в большинстве случаев проводили амбулаторно. Больных с тяжелой сопутствующей патологией госпитализировали на 1-2 нед. Для ФДТ использовалась аппликационная форма ФС фотодитазина. Методика проведения ФДТ с аппликационным нанесением ФС включала три этапа.

I этап – разметка полей облучения (рис. 1). Границы полей облучения должны выходить на 5 мм за пределы видимого или пальпируемого края опухоли. Их отмечали на коже пациента медицинским маркером, чернилами или фломастером.

II этап – нанесение ФС фотодитазина на очаг поражения так, чтобы он покрывал весь отмеченный участок с опухолью. Процедура выполнялась в затемненном процедурном кабинете. Допускалось использование искусственного освещения (50-100 лк). После нанесения препарата для исключения воздействия естественного освещения на

опухоль накладывалась полиэтиленовая пищевая пленка, фиксируемая пластырем (рис. 2).



Рис. 1. Очаги поражения на правой и левой руке больного К.



Рис. 2. Нанесение фотосенсибилизатора под повязку на опухоли, локализирующиеся на правой и левой руке больного К.

Обязательным условием было наличие у больного одежды из непрозрачных плотных тканей (хлопчатобумажных, шерстяных и др.) для дополнительной защиты очагов поражения от света. Время экспозиции ФС на коже составляло 10-40 мин и зависело от формы опухоли, первичности или рецидивирования процесса, площади очага поражения, размера опухоли, ее локализации. За этот период происходило селективное накопление ФС в ткани опухоли.

III этап – освобождение очага поражения от повязки с ФС и проведение лазерного облучения.

Диспансерное наблюдение осуществлялось от 6 до 34 мес. Среднее количество визитов больного к врачу в течение первых 2 месяцев составляло до 3-4.

Отработка оптимальных режимов фотодинамической терапии при аппликационном нанесении фотодитазина

При проведении больным БКРК сеансов ФДТ с аппликационным нанесением ФС фотодитазина было установлено, что дозы световой энергии должны быть индивидуальными для каждого пациента. Выбор оптимальных доз зависит от формы опухоли и характера процесса (первичного или рецидивного).

Оценка эффективности ФДТ при использовании аппликационной формы ФС фотодитазина проведена по критериям резорбции опухолей в группе из 93 больных БКРК. Результаты ФДТ больных БКРК оценивали через 2 мес.

Результаты лечения БКРК методом ФДТ при аппликационном нанесении ФС фотодитазина отражены в табл. 8.

Таблица 8

**Эффективность лечения больных БКРК
методом ФДТ при аппликационном нанесении
ФС фотодитазина (через 2 мес)**

Характер опухоли	Число больных	Результаты ФДТ			
		ПР		ЧР	
		абс.	%	абс.	%
Первичный БКРК	68	62	91,1	6	8,9
Рецидивный БКРК	25	17	68,0	8	32,0
Всего ...	93	79	85,0	14	15,0

Данные табл. 8 свидетельствуют о том, что ПР опухолей при первичном (91,1%) и рецидивном (68,0%) БКРК наблюдалась более чем у 3/4 больных. ЧР опухолей отмечена у остальных пациентов. Иными словами, положительный эффект от лечения зарегистрирован у всех больных независимо от характера течения процесса. Высокий процент ЧР при рецидивном БКРК объясняется характером патологии больных. Для более информативного определения результатов лечения прослежены результаты лечения всех очагов БКРК, что отражено в табл. 9.

Таблица 9

**Эффективность лечения очагов БКРК
методом ФДТ при аппликационном нанесении
ФС фотодитазина (через 2 мес)**

Характер опухоли	Число опухолей	Результаты ФДТ			
		ПР		ЧР	
		абс.	%	абс.	%
Первичный БКРК	133	126	94,7	7	5,3
Рецидивный БКРК	49	39	79,6	10	20,4
Всего ...	182	165	90,7	17	9,3

Данные табл. 9 свидетельствуют о том, что данный метод лечения наиболее эффективен при первичном БКРК (94,7%), однако ПР всех очагов (90,7%) свидетельствует о высокой эффективности терапии как при первичном, так

и при рецидивном процессе.

Отдаленные результаты лечения БКРК методом ФДТ оценивались по частоте возникновения рецидивов опухоли после ее ПР при диспансерном наблюдении за больными. Полученные данные при аппликационном нанесении ФС фотодитазина представлены в табл. 10.

Т а б л и ц а 10

Частота рецидивов БКРК при лечении больных методом ФДТ при аппликационном нанесении ФС фотодитазина

Характер опухоли	Число больных	Отдаленные результаты ФДТ			
		без рецидива		с рецидивом	
		абс.	%	абс.	%
Первичный БКРК	62	55	88,7	7	11,3
Рецидивный БКРК	17	12	70,6	5	29,4
Всего ...	79	67	84,8	12	15,2

Из табл. 10 видно, что частота рецидивов при лечении больных БКРК методом ФДТ с аппликационным нанесением ФС фотодитазина была в 2,6 раза выше при рецидивном процессе, чем при первичном (29,4% против 11,3%). Данную ситуацию можно объяснить низким накоплением и неравномерным распределением ФС в очаге из-за выраженных рубцово-склеротических изменений после предшествующего лечения опухоли при рецидивном процессе. Это создает благоприятные условия для сохранения жизнеспособности опухолевых клеток в глубине рубцовой ткани и является одной из главных причин неполной резорбции опухолей и их рецидивирования.

Рецидивы БКРК возникали, как правило, в течение 1,5 лет после ФДТ, в среднем через 6 мес. Частота рецидивов всех очагов БКРК отражена в табл. 11.

Т а б л и ц а 11

**Частота рецидивов очагов БКРК при лечении
больных методом ФДТ при аппликационном
нанесении ФС фотодитазина**

Характер опухоли	Количество очагов	Отдаленные результаты ФДТ			
		без рецидива		с рецидивом	
		абс.	%	абс.	%
Первичный БКРК	126	118	93,7	8	6,3
Рецидивный БКРК	39	34	87,2	5	12,8
Всего...	165	152	92,1	13	7,9

По данным табл. 11 можно сделать вывод о том, что при лечении БКРК методом ФДТ с аппликационным нанесением ФС фотодитазина частота рецидивов составила всего 7,9%, что свидетельствует о высокой эффективности этого метода лечения.

В ходе выполнения работы отмечено, что при использовании одних и тех же доз ФД при лечении первичного и рецидивного БКРК эффективность терапии в последнем случае была несколько ниже. Это послужило поводом для проведения оценки эффективности ФДТ при использовании различных доз фотодитазина. Полученные данные для очагов первичного БКРК представлены в табл. 12.

Т а б л и ц а 12

**Эффективность ФДТ очагов первичного БКРК
при использовании различных доз фотодитазина**

Доза фотодитазина, мл/см ²	Количество очагов	Результаты ФДТ (через 2 мес)			
		ПР		ЧР	
		абс.	%	абс.	%
0,10	11	4	36,4	7	63,6
0,15	71	70	98,6	1	1,4
0,20	37	37	100	-	-
0,25	14	14	100	-	-
Всего...	133	125	94	8	6

Данные табл. 12 свидетельствуют о том, что при первичном БКРК использование при ФДТ различных доз фотодитазина приводило к ПР опухолей от 36,4 до 100% больных. Наивысшая эффективность зарегистрирована при дозе препарата 0,20-0,25 мл/см², когда ПР опухолей наступала у всех больных. При поступлении пациентов с осложненными формами и неудобными для традиционных методов лечения локализациями повышения фотодинамического действия мы увеличивали дозы ФС и света или одного из этих показателей.

Аналогичные исследования проведены при оценке эффективности лечения рецидивного БКРК методом ФДТ с фотодитазином. Результаты представлены в табл. 13.

Т а б л и ц а 13

Эффективность ФДТ очагов рецидивного БКРК при использовании различных доз фотодитазина

Доза фотодитазина, мл/см ²	Количество очагов	Результаты ФДТ (через 2 мес)			
		ПР		ЧР	
		абс.	%	абс.	%
0,15	5	1	20	4	80
0,20	9	4	44,4	5	55,6
0,25	27	27	100	-	-
0,30	8	8	100	-	-
Всего...	49	40	81,6	9	18,4

Оптимальной для ФД при лечении рецидивного БКРК оказалась доза 0,25-0,30 мл/см².

Для подбора оптимальных световых доз при ФДТ различных клинических форм БКРК с фотодитазином проведен анализ эффективности лечения при первичном и рецидивном характере заболевания. Полученные результаты представлены в табл. 14.

Таблица 14

Эффективность ФДТ различных клинических форм первичного и рецидивного БКРК с фотодиназием при использовании разных доз световой энергии

Форма опухоли	Характер БКРК	Количество очагов/число случаев ПР						
		всего	при дозе световой энергии, Дж/см ²					
			100-150	150-200	200-250	250-300	300-350	350-450
Поверхностная, диаметром до 10 мм	Первичный	84/82	11/9	51/51	15/15	7/7	-	-
	Рецидивный	24/21	6/4	8/7	8/8	2/2	-	-
Поверхностная, диаметром более 10 мм	Первичный	17/15	-	6/4	7/7	4/4	-	-
	Рецидивный	9/6	-	1/0	2/0	3/3	3/3	-
Опухолевидная высотой 1 мм	Первичный	32/28	-	-	2/1	9/6	12/12	9/9
	Рецидивный	16/13	-	-	-	2/0	5/4	9/9
Итого ...		182/165	17/13	66/62	34/31	27/22	20/19	18/18

Данные табл. 14 свидетельствуют о том, что общий терапевтический эффект ФДТ (ПР+ЧР) зависел от повышения дозы светового излучения при различных формах опухолей: при первичном БКРК – от 150-200 Дж/см² (поверхностная форма) до 300-450 Дж/см² (опухолевидная форма с высотой опухоли 1 мм), а при рецидивном – от 200-250 до 350-450 Дж/см² соответственно. Косметические результаты после лечения расценены как отличные и хорошие.

В результате проведенных исследований установлено, что дозы светового воздействия при лечении больных БКРК методом ФДТ при аппликационном нанесении фотодитазина следует подбирать в зависимости как от первичного или рецидивного характера опухоли, так и от ее клинической формы. Полученные результаты представлены в табл. 15.

Т а б л и ц а 15

Оптимальные дозы светового воздействия при лечении больных БКРК методом ФДТ при аппликационном применении фотодитазина

Клиническая характеристика	Оптимальная доза светового излучения, Дж/см ²
Первичный БКРК:	
- поверхностная форма диаметром до 10 мм	150-200
- поверхностная форма диаметром более 10 мм	200-300
- опухолевидная форма высотой 1 мм	300-400
Рецидивный БКРК:	
- поверхностная форма диаметром до 10 мм	200-250
- поверхностная форма диаметром более 10 мм	250-350
- опухолевидная форма высотой 1 мм	350-450

**Фотодинамическая терапия базально-клеточного
рака кожи с интерстициальным введением
фотосенсибилизатора**

***Распределение больных базально-клеточным
раком кожи различных локализаций с учетом
возраста и длительности течения
патологического процесса***

Нами было пролечено 65 больных БКРК методом ФДТ при интерстициальном введении ФС фотодитазина. Данный метод введения препарата обусловлен тем, что при рецидивной форме БКРК, по результатам мониторинга 300 «Клинико-эпидемиологических карт больных БКРК», более 3/4 (76,4%) пациентов имели поверхностную и опухолевидную формы БКРК. Эти формы нередко сочетались, причем преобладали множественные очаги небольших размеров (до 15 мм в диаметре) с локализацией в нескольких анатомических областях, в том числе на лице. Именно эти клинические характеристики БКРК обосновывают целесообразность интерстициального введения ФС.

Мужчин было 56 (86,2%), женщин – 9 (13,8%). Возраст больных колебался от 39 лет до 91 года, составляя в среднем 71,8 лет.

В табл. 16 показано распределение больных БКРК с учетом возраста.

Т а б л и ц а 16

Распределение больных БКРК с учетом возраста

Возраст больных	Количество больных	
	абс.	%
I период зрелого возраста (21-35 лет)	-	-
II период зрелого возраста (36-60 лет)	11	16,9
Пожилый возраст (56-74 лет)	24	36,9
Старческий возраст (75-89 лет)	29	44,6
Долгожители (90 лет и старше)	1	1,6
Всего ...	65	100,0

Данные табл. 16 свидетельствуют о том, что основную часть выборки (81,5%) составили больные пожилого (36,9%) и старческого (44,6%) возрастов.

Цитологическое исследование проведено в 100% случаев. Диагноз считался достоверным при обнаружении атипичных клеток. Гистологическое исследование потребовалось только у 7 (10,8%) больных.

Распределение больных БКРК с учетом первичности и рецидивирования процесса представлено на рис. 3.



Рис.3. Распределение больных БКРК с учетом первичности и рецидивирования процесса

На рис. 3. отчетливо видно, что больные первичным БКРК преобладали, составляя более 2/3 – 44 (67,7%) чел. Однако рецидивный БКРК составлял почти 1/3 выборки – 21 (32,3%) чел.

Распределение больных БКРК с учетом давности заболевания представлено на рис. 4.

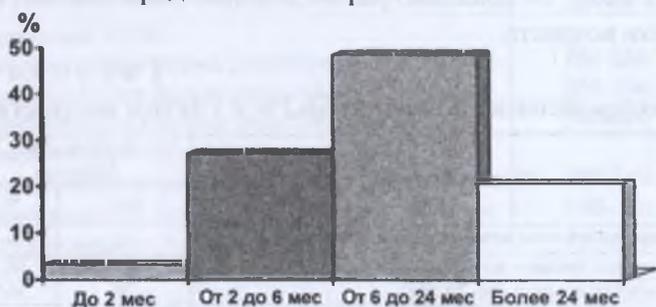


Рис. 4. Распределение больных БКРК с учетом давности заболевания

Данные рис. 4 свидетельствуют о том, что в ранние сроки к врачу обращались единичные больные (до 2 мес всего 3,3%). От 2 до 6 мес рецидив существовал более чем у 1/4 (27,3%), от 6 мес до 2 лет – почти у половины (48,7%) и более 2 лет – у 1/5 (20,7%). Это свидетельствует об отсутствии онкологической настороженности даже у пациентов, ранее имевших рак кожи.

Распределение больных БКРК с учетом количества опухолей представлено на рис. 5.



Рис. 5. Распределение больных БКРК с учетом количества опухолей

Данные рис. 5 свидетельствуют о том, что в выборке преобладали пациенты с множественными очагами БКРК – 53,8% (35 чел.) по сравнению с больными, имеющими единичные опухоли – 46,2% (30 чел.). Однако эти различия статистически недостоверны ($p > 0,05$). Среди больных с множественными опухолями 60% составляли пациенты с двумя очагами, 25,7% – с тремя, 8,6% – с четырьмя, 5,7% – с пятью. Всего у 65 больных насчитывалась 121 опухоль, в среднем $1,9 \pm 0,8$ опухолей на 1 больного.

Для оценки эффективности ФДТ с интерстициальным введением фотодитазина отобраны пациенты с опухолевидной и поверхностной формами БКРК. Их встречаемость представлена на рис. 6.



Рис. 6. Распределение больных БКРК с учетом клинической формы опухоли

Данные рис. 6 свидетельствуют о преобладании в выборке больных с опухолевидной формой БКРК, которая составляла более 3/4 как при первичном (76,9%), так и при рецидивном БКРК (76,7%). Поверхностная форма встречалась реже – 23,1 и 23,3% соответственно.

Размер опухолей колебался от 5 до 15 мм. Распределение больных БКРК с учетом размера опухолей представлено на рис.7.

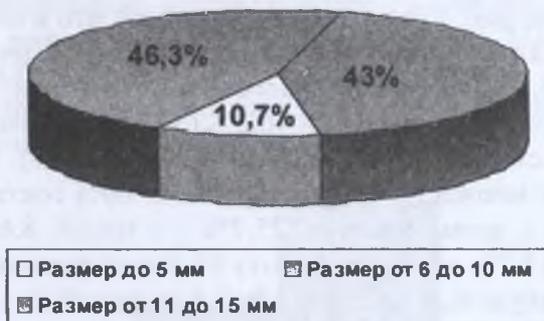


Рис. 7. Распределение больных БКРК с учетом размера опухолей

Как видно из рис. 7, размер опухолей у больных БКРК в большинстве случаев составлял 6-10 мм (46,3%) и 11-15 мм (43%). Значительно реже встречались более мелкие очаги – до 5 мм (10,7%).

Распределение больных БКРК с учетом высоты опухолевидных очагов представлено на рис. 8.

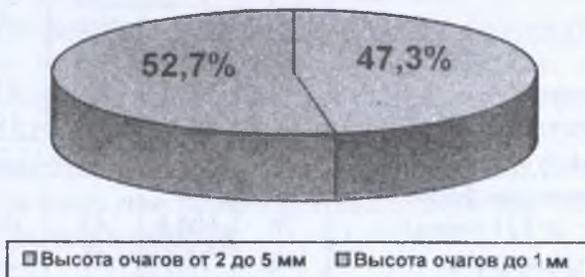


Рис. 8. Распределение больных БКРК с учетом высоты опухолевидных очагов

На рис. 8 видно, что опухолевидные очаги практически одинаково часто были высотой от 2 до 5 мм (52,7%) и до 1 мм (47,3%).

В табл. 17 дана клиническая характеристика больных БКРК с учетом первичности и рецидивирования процесса.

Данные табл. 17 свидетельствуют о том, что основные клинические характеристики (пол, возраст больных, встречаемость поверхностной и опухолевидной форм, высота опухолей, среднее количество опухолей и их размер) были практически идентичными у больных с первичным и рецидивным БКРК. При рецидивном БКРК только в 1,8 раза чаще наблюдались множественные очаги поражения (76,2% против 23,8%). Полученные данные позволяют считать выборки репрезентативными.

Таблица 17

**Клиническая характеристика больных БКРК с
учетом первичности и рецидивирования процесса**

Параметры	Первичный БКРК (n=44)		Рецидивный БКРК (n=21)	
	абс.	%	абс.	%
Пол:				
- мужчины	39	88,6	17	81,0
- женщины	5	11,4	4	19,0
Средний возраст, годы	71,7±9,8		72±10,2	
Клиническая форма (расчет от 121 очага):	78	100,0	43	100,0
- поверхностная	18	23,1	10	23,3
- опухолевидная	60	76,9	33	76,7
в том числе:				
- до 1 мм высотой	28	46,7	16	48,5
- 2-5 мм высотой	32	53,3	17	51,5
Число очагов:				
- один	25	56,8	5	23,8
- два и более	19	43,2	16	76,2
Среднее число опухолей	1,8		2,1	
Средний размер опухолей, мм	1,96±1,42		1,93±1,63	

***Отработка оптимальных режимов
фотодинамической терапии при
интерстициальном введении фотодитазина***

Использование метода ФДТ с интерстициальным введением фотодитазина при лечении поверхностных и опухолевидных форм БКРК показало, что эффективность при единой тактике лечения зависит от первичности и рецидивирования процесса. Это послужило поводом для подбора индивидуальных доз световой энергии и доз ФС

для каждого больного в зависимости от формы опухоли и характера процесса – первичного или рецидивного.

Оценка эффективности ФДТ при интерстициальном введении фотодитазина выполнена у 65 больных БКРК.

Отработка индивидуальных доз ФС и световой энергии проводилась параллельно. Учитывая, что множественные очаги опухолевого роста в нашей выборке (65 больных) наблюдались более чем в половине случаев (53,8%), оценка эффективности проводилась из расчета общего числа опухолей (121) у больных с первичным и рецидивным БКРК.

Эффективность ФДТ с интерстициальным введением фотодитазина при первичном БКРК с учетом дозы ФС представлена в табл. 18.

Т а б л и ц а 18

**Эффективность ФДТ первичного БКРК
при использовании различных доз фотодитазина**

Доза фотодитазина, мг/см ³	Число очагов	Результаты ФДТ (через 2 мес)			
		ПР		ЧР	
		абс.	%	абс.	%
1,0	10	5	50,0	5	50,0
1,5	23	22	95,7	1	4,3
2,0	33	33	100,0	-	-
3,0	12	12	100,0	-	-
Всего ...	78	72	92,3	6	7,7

Данные табл. 18 свидетельствуют о том, что наивысшая эффективность лечения первичного БКРК достигнута при использовании фотодитазина в дозе 1,5 мг/см³ (ПР – 95,7% и ЧР – 4,3%) и 2,0 мг/см³ (ПР – 100%). Повышение дозы до 3 мг/см³ нерационально, так как оптимальный эффект лечения достигается при меньших дозах – 1,5-2,0 мг/см³. Аналогично выполнены исследования по оценке эффективности лечения рецидивного БКРК мето-

дом ФДТ с фотодитазином при учете доз ФС (табл. 19).

Т а б л и ц а 19

**Эффективность ФДТ рецидивного БКРК
при использовании различных доз фотодитазина**

Доза фотодитазина, мг/см ³	Число очагов	Результаты ФДТ (через 2 мес)			
		ПР		ЧР	
		абс.	%	абс.	%
1,0	8	5	62,5	3	37,5
1,5	10	6	60,0	4	40,0
2,0	13	13	100,0	-	-
3,0	12	12	100,0	-	-
Всего ...	43	36	83,7	7	16,3

Данные табл. 19 свидетельствуют о том, что эффективность лечения рецидивного БКРК также зависит от дозы фотодитазина. При использовании фотодитазина в дозе 1,5 мг/см³ ПР опухолей достигнута только в 60% случаев, ЧР – в 40%. Использование доз 2,0-3,0 мг/см³ дало 100% ПР.

Как при первичном, так и при рецидивном БКРК наивысшую из отработанных доз ФС следует применять при наличии крупных очагов поражения, большей их высоте и множественном процессе.

Одновременно проводилась отработка эффективной дозы светового воздействия. В этом случае учитывали не только первичность и рецидивирование опухолей, но и их форму (поверхностную и опухолевидную с учетом высоты последней).

Отработаны дозы световой энергии при ФДТ с интерстициальным введением фотодитазина. При этом учитывались первичность и рецидивирование процесса, форма опухоли (поверхностная и опухолевидная с учетом высоты последней). Результаты представлены в табл. 20 и 21.

Таблица 20

Эффективность ФДТ с интерстициальным введением фотодитазина при различных дозах световой энергии при первичном и рецидивном поверхностном БКРК

Доза световой энергии, Дж/см ²	Первичный БКРК (n=18)		Рецидивный БКРК (n=10)		Всего (n=28)	
	Число опухолей	ПР	Число опухолей	ПР	Число опухолей	ПР
От 130 до 200	8	7 (87,5%)	4	2 (50%)	12	9 (75%)
От 200 до 250	8	8 (100%)	5	5 (100%)	13	13 (100%)
От 250 до 300	2	2 (100%)	1	1 (100%)	3	3 (100%)

Данные табл. 20 свидетельствуют о том, что при поверхностной форме БКРК доза световой энергии для получения максимального эффекта не зависела от первичности и рецидивирования опухоли и составляла от 200 до 250 Дж/см².

Данные табл. 21 свидетельствуют о том, что при первичном опухолевидном БКРК при высоте опухоли до 1 мм максимально эффективной была доза световой энергии от 250 до 350 Дж/см², а при высоте опухоли от 1 до 5 мм – от 350 до 450 Дж/см². При рецидивном БКРК доза световой энергии возрастала. При высоте опухоли до 1 мм она составляла уже от 300 до 400 Дж/см², а при высоте от 1 до 5 мм – 400-450 Дж/см².

Обобщенные результаты исследования представлены в табл. 22.

Результаты исследования показали, что доза световой энергии при лечении больных БКРК должна подбираться индивидуально. При этом учитываются первичность или рецидивирование опухоли, ее клиническая форма и высота очага при опухолевидной форме.

Эффективность ФДТ с интерстициальным введением фотодитазина при различных дозах световой энергии при первичном и рецидивном опухолевидном БКРК

Доза световой энергии, Дж/см ²	Первичный БКРК (n=60)			Рецидивный БКРК (n=33)		
	Высота до 1 мм (n=28)		Высота от 1 до 5 мм (n=32)	Высота до 1 мм (n=16)		Высота от 1 до 5 мм (n=17)
	Число опухолей	ПР	Число опухолей	ПР	Число опухолей	ПР
От 200 до 250	13	10 (76,9%)	-	-	-	-
От 250 до 300	12	12 (100%)	-	-	7 (71,4%)	-
От 300 до 350	3	3 (100%)	14	12 (85,7%)	7 (100%)	-
От 350 до 400	-	-	15	15 (100%)	2 (100%)	8 (87,5%)
От 400 до 450	-	-	3	3 (100%)	-	9 (100%)

**Оптимальные дозы светового воздействия
при лечении больных БКРК методом ФДТ
с использованием фотодитазина**

Клиническая характеристика	Оптимальная доза светового излучения, Дж/см ²
Первичный БКРК: - поверхностная форма	200-250
- опухолевидная форма высотой 1 мм	250-300
- опухолевидная форма высотой 2-5 мм	350-400
Рецидивный БКРК: - поверхностная форма	200-250
- опухолевидная форма высотой 1 мм	300-350
- опухолевидная форма высотой 2-5 мм	400-450

**АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ
БАЗАЛЬНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА КОЖИ
МЕТОДОМ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ**

Лечение БКРК методом ФДТ при различных путях введения и нанесения фотодитазина строится в зависимости от первичного или рецидивного характера опухоли, распространенности, локализации процесса, а также от клинической формы опухоли и ее высоты. При проведении ФДТ учитывались все эти факторы. Проанализировав использованные параметры ФДТ и достигнутые результаты, мы получили возможность выбрать оптимальные схемы лечения применительно к ФДТ. На основании полученного опыта разработан алгоритм лечения БКРК при аппликационном нанесении ФС (рис. 9) и при интестрициальном введении ФС (рис. 10).

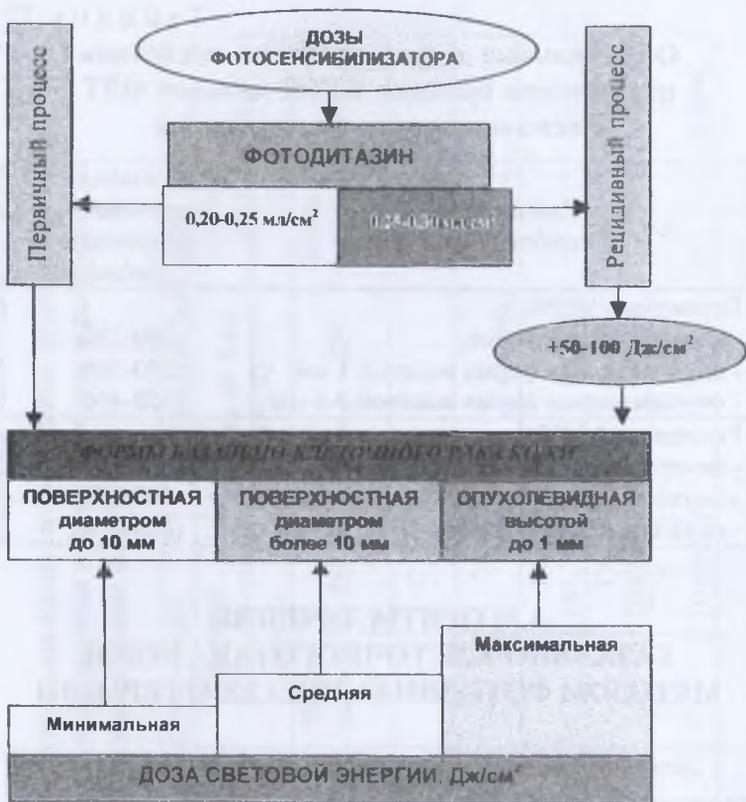


Рис. 9. Алгоритм лечения БКРК методом ФДТ при аппликационном нанесении фотодитазина

По данным рис. 9, доза ФС при ФДТ с аппликационным нанесением фотодитазина при рецидивном процессе повышается в 1,3-2 раза. Минимальные дозы световой энергии рекомендуются при поверхностной форме опухоли диаметром до 10 мм, средние – при поверхностной диаметром более 10 мм, а максимальные – при опухолевидной форме высотой до 1 мм. Дозы световой энергии рецидивного процесса по сравнению с первичным увеличиваются в среднем на 50-100 Дж/см².

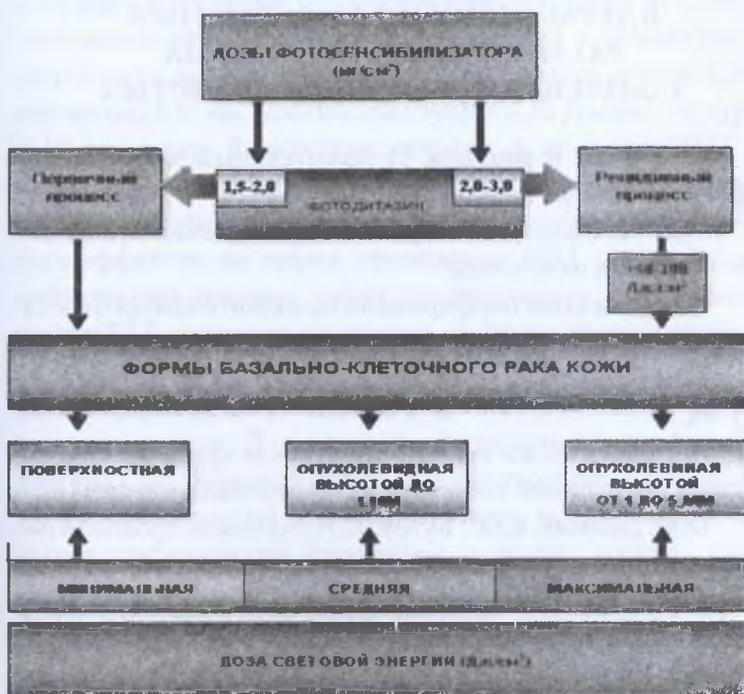


Рис. 10. Алгоритм лечения БКРК методом ФДТ при интерстициальном введении ФС

По данным рис. 10, при интерстициальном введении ФС минимальные дозы световой энергии рекомендуются при поверхностной форме опухоли, средние – при опухолевидной форме высотой до 1 мм, а максимальные – при опухолевидной форме высотой 1-5 мм. Дозы световой энергии рецидивного процесса по сравнению с первичным увеличиваются в среднем на 50-100 Дж/см².

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В ДЕРМАТОЛОГИИ, ЕЕ СХЕМЫ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ НЕОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КОЖИ И СЛИЗИСТЫХ

ФДТ акне и розацеа. Положительный эффект ФДТ при угревой болезни обусловлен:

- улучшением состояния кожи при воздействии видимого спектра излучения;
- поглощением порфиринами бактерий видимого света длиной волны 415 нм;
- способностью сальных желез к захвату и метаболизму ФС.

Гистологическое исследование после курса ФДТ показывает уменьшение себореи и размера сальных желез [1].

О.М. Демина, Ю.С. Бутов, С.Н. Ахтямов проанализировали истории болезни 70 пациентов, в том числе с акне (51 чел.) и с розацеа (19 чел.). Мужчин было 24, женщин — 46. Все пациенты были в возрасте 18-60 лет с продолжительностью заболевания от 1 года до 8 лет и ранее без особого эффекта лечились традиционными медикаментозными препаратами. Для определения концентрации эндогенных порфиринов, степени накопления ФС аласенса в коже и контроля ФДТ оценивали спектр флюоресценции порфиринов с помощью лазерной электронно-спектральной установки (ЛЭСА-01-БИОСПЕК).

По уровню флюоресценции эндогенных порфиринов все пациенты были разделены на две группы. Первую группу составили 39 (55,7%) пациентов с высоким уровнем эндогенных порфиринов, поэтому дополнительного применения ФС не требовалось и проводили только облучение. Второй группе из 31 (44,3%) пациента после истощения эндогенных порфиринов применяли аласенс

в форме 10-20% мази 5-аминолевулоновой кислоты в виде наружных аппликаций под окклюзионную повязку на 1,5-2 ч. Облучение проводили один раз в неделю у пациентов с акне и один раз в 2 нед у пациентов с розацеа светом длинной волны 630 нм, плотностью энергии 36 Дж/см², на курс 4-10 процедур. Результаты лечения: в процессе ФДТ у 62 (88,6%) пациентов достигнута клиническая ремиссия, у остальных пациентов наступило улучшение. Из побочных эффектов во время проведения ФДТ с аласенсом наблюдались жжение, тепло, болезненность, после окончания ФДТ – эритема и/или отек, пустулы, корки, которые самостоятельно разрешались в течение 3-5 дней. ФДТ с активизацией эндогенных порфиринов эффективна при их высоком уровне. Для усиления фотодинамической реакции был использован аласенс (производное 5-аминолевулоновой кислоты), который оказался высокоэффективным в стабилизации процесса и позволил достичь клинической ремиссии у 88,6% больных, преимущественно с папулопустулезной формой акне.

ФДТ при фотостарении. О фотостарении кожи свидетельствует появление большого количества морщин, дисхромий и телеангиэктазий. Такая кожа склонна к развитию актинического кератоза и различных опухолей. Весьма эффективна фототерапия с применением амилолевулоновой кислоты и голубого или пульсирующего света. Данный метод не имеет соответствующей регистрации, но весьма успешно используется достаточно широким кругом дерматологов. Механизм действия ФДТ в лечении фотостарения кожи не до конца изучен, однако на фоне терапии отмечается значительное повышение количества организованного коллагена в коже, увеличивающего ее упругость и улучшающего визуальное восприятие кожных покровов [10, 12]. Ориентируясь на европей-

ские протоколы использования ФДТ в комплексе с метиламлолевулином, алгоритм лечения можно представить следующим образом.

На этапе предварительного обследования производят биопсию кожи с гистологическим исследованием, замеры очага, обследование больного для выявления других аналогичных очагов и фотосъемку биопсированного очага. Пациентов уведомляют о проведении ФДТ в устной и письменной форме, после чего они подписывают согласие на выполнение процедуры. Следует отметить, что при установленном диагнозе «актинический кератоз» пациент должен быть информирован о проведении предварительного кюретажа очага, либо за несколько дней до начала процедуры он должен начать использовать крем на основе мочевины. Из исследования исключают пациентов с узловой, пигментной и склеродермоподобной формой базалиомы, с наличием аллергических реакций, младше 18 лет. Производят удаление чешуек и корок. Если отшелушивающий крем пациент не применял, производят кюретаж под местной анестезией. Крем накладывают на поверхность очага, захватывая здоровую кожу отступа 5 мм. На очаг накладывают полиэтиленовую пленку, поверх нее повязку, роль которой заключается в предотвращении дополнительного облучения. Временная экспозиция под повязкой составляет 3 ч при температуре не ниже 15°C. После 3-часовой выдержки крем или экссудат из очага удаляют. Пациент и врач надевают защитные очки. Источник света располагают на расстоянии 5-8 см от очага облучения. Рекомендуемая доза составляет 37-75 Дж/см².

Непосредственно после окончания терапии возможно развитие местной воспалительной реакции, поэтому в течение нескольких дней после терапии целесообразно применение противовоспалительного крема с антибакте-

риальным компонентом. Субъективные ощущения могут сохраняться до 24 ч. До полной эпителизации очага пациент не должен подвергаться облучению. При появлении в очаге геморрагических корочек их необходимо сохранить. Контрольный осмотр осуществляют спустя 7-30 дней после проведенной терапии для решения вопроса о назначении повторного курса лечения. Активный кератоз обычно разрешается после первой процедуры. Если после второй процедуры не развилась ремиссия, ставят вопрос о назначении альтернативных вариантов терапии. Наблюдение за состоянием пациента производят в течение 3 мес, а затем – каждые полгода. Безусловно, возможности местной ФДТ исследованы еще недостаточно подробно, однако бесспорно, что эта методика является полноценной альтернативой хирургическому способу лечения [13].

ФДТ псориаза. Основываясь на избирательном накоплении ФС в пролиферирующих тканях, А.М. Шубина, М.А. Каплан предложили применять ФДТ при псориазе. Они проанализировали 36 больных псориазом в прогрессирующей и стационарной стадии. Пациенты были равномерно распределены по способу проводимого лечения на две группы, сопоставимые по полу, возрасту и стадии заболевания.

Основная группа пациентов (20 чел.) получала ФДТ с внутривенным введением ФС фотодитазин в дозе 0,3-0,4 мг/кг массы тела. Через 1,5 ч после введения ФС больные получали внутривенное лазерное облучение на аппарате «Укол-01-ВЛОК» (длина волны 661 нм, мощность 15 мВт), время облучения 30 мин. Пациенты с крупными псориатическими бляшками (9 чел.) сразу после ФДТ с внутривенным введением ФС получали локальную ФДТ на область бляшек. Бляшки облучались по полипозици-

онной методике из расчета плотности подведенной дозы 35-40 Дж/см². Все пациенты получали ФДТ амбулаторно.

Пациенты контрольной группы (16 чел.) получали традиционную медикаментозную терапию (препараты кальция, антигистаминные, седативные препараты, витамины, иммуномодуляторы и транквилизаторы, мази с глюкокортикоидами). Продолжительность лечения в стационаре составляла 25-30 дней. У пациентов, получивших ФДТ, положительный терапевтический эффект составил 100%: у 50% больных отмечалась клиническая ремиссия, у 30% – значительное улучшение и у 20% – улучшение. Сравнение результатов лечения ФДТ и медикаментозной терапии показало, что ФДТ с использованием фотодитазина достоверно эффективнее классической медикаментозной терапии ($p < 0,025$). Метод ФДТ показал высокую эффективность в лечении псориаза. Использование ФС фотодитазин при ФДТ позволяет избежать побочных реакций и уменьшить продолжительность светового режима до 2 сут. Методика может проводиться в амбулаторных условиях, длительность лечения составляет 1 сут, что позволяет значительно снизить стоимость лечения пациентов.

Нами было проведено лечение больных с псориазом (8 чел.), трофическими язвами кожи (11 чел.), келоидными рубцами (4 чел.), хейлитом (3 чел.). Использовали лазерные установки «Аткус-2», «Кералаз», «Кристалл». Выходная мощность лазеров составляла 0,1-3,0 Вт. Во время лечения плотность мощности излучения была от 0,1 до 1,0 Вт/см². Фотодитазин вводили внутривенно из расчета 0,7-1,0 мг/кг, интерстициально – 2 мкл/см², аппликационно – 2 мкл/см². Достигнуто значительное улучшение.

ОСЛОЖНЕНИЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Основным недостатком фотогема, фотосенса и ряда других ФС, применяемых в настоящее время в России и за рубежом, является их длительная задержка в коже. Даже при минимальной концентрации ФС в коже они обуславливают повышенную чувствительность кожи к свету и фототоксичность.

Результатом клинического проявления этой фототоксичности при несоблюдении светового режима может быть ожог I степени кожи лица и открытых участков тела с последующей пигментацией. У некоторых больных пигментация развивается, минуя стадию ожога, при многократном пребывании в условиях яркой освещенности с небольшой длительностью экспозиции.

При множественных и обширных опухолевых очагах, особенно изъязвленных, и бурной фотохимической реакции с обширными некробиотическими процессами возможна гипертермическая реакция и интоксикация вследствие всасывания продуктов распада.

Отек в ближайшие сутки после сеанса ФДТ как проявление фотохимической реакции в тканях вследствие внутритканевого рассеивания света в той или иной степени отмечается почти у всех больных. Особенно он бывает выраженным при ФДТ кожи лица. Этот отек не требует специального лечения и проходит самостоятельно через 3-4 дня после сеанса облучения.

Редким осложнением ФДТ является герпес с преимущественным проявлением на губах. Сроки его возникновения колеблются от 3-4 дней до 2 нед.

В отдаленном периоде у некоторых больных развивается индукция подкожной клетчатки в зоне облучения и

отмечаются парестезии.

В целом частота осложнений не превышает 5%.

ПРОФИЛАКТИКА ОСЛОЖНЕНИЙ

Так как фотогем, фотосенс и их аналоги в минимальных концентрациях попадают в кожу и длительно задерживаются в ней, сразу после внутривенного введения ФС необходимо соблюдение большим ограниченного светового режима в течение 3-4 нед. Под этим понятием подразумевается защита от яркого света. В домашних условиях допускается освещенность не более 50 лк.

Для профилактики осложнений, связанных с повышенной кожной светочувствительностью, рекомендуется с первых дней после внутривенного введения длительно выводимых из организма ФС применять солнцезащитные кремы и мази, содержащие вещества, фильтрующие и задерживающие солнечные лучи, особенно в зоне пика поглощения ФС. Такие мази изготавливают многие косметические фирмы, например «L-OREAL», «Биодерма». С 5-7-х суток после сеанса ФДТ, когда основные механизмы фотодинамического повреждения опухоли уже сработали и идет реализация эффекта, рекомендуется прием внутрь антиоксидантов, прежде всего бета-каротина, витаминов А, С и Е. Профилактика осложнений, связанных с самим фотодинамическим повреждением опухоли и окружающих здоровых тканей, состоит в правильном выборе световой дозы. Максимальные параметры плотности мощности чаще всего ограничены техническими возможностями источника лазерного излучения, но плотность световой энергии, определяющая скорость развития фотодинамического повреждения, глубину некроза и повреждения подлежащей и окружающей ткани, подби-

рается исходя из опыта врача, с учетом особенностей опухоли и пораженного органа в зоне локализации опухоли.

Уменьшению частоты и тяжести осложнений при неизменной или даже повышенной эффективности ФДТ способствует применение специальных схем дробления общей дозы ФС и фракционирования дозы световой энергии.

Фотодинамическая терапия существенно расширяет арсенал методов лечения как первичного, так и рецидивного БКРК. Она обоснована при лечении опухолей с «неудобной» для традиционных методов лечения локализацией, например при расположении БКРК на ушной раковине, в наружном слуховом проходе, в углу глаза, в области носа. ФДТ целесообразна в случаях резистентности опухоли к ранее проводимым методам лечения. Установлено, что эффективность ФДТ зависит от физико-химических свойств ФС, их дозы и плотности световой энергии.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Таблица расчета плотности мощности P_s зависимости от размеров светового пятна

Pв, Вт	Диаметр светового пятна (D), см										
	0,5	0,75	1,0	1,25	1,5	1,75	2,0	2,25	2,5	2,75	3,0
	Площадь светового пятна (S), см ²										
	0,20	0,44	0,79	1,23	1,77	2,40	3,14	3,97	4,90	5,94	7,07
0,10	0,50	0,227	0,127	0,813	0,056	0,042	0,032	0,025	*	*	*
0,15	0,75	0,34	0,20	0,122	0,085	0,063	0,048	0,038	0,031	0,025	0,021
0,20	1	0,454	0,253	0,163	0,113	0,083	0,064	0,050	0,041	0,034	0,028
0,25	1,25	0,568	0,316	0,203	0,141	0,104	0,079	0,062	0,051	0,042	0,035
0,30	1,5	0,681	0,379	0,243	0,169	0,125	0,095	0,075	0,061	0,050	0,042
0,35	1,75	0,795	0,443	0,285	0,198	0,146	0,111	0,088	0,071	0,060	0,050
0,40	2	0,909	0,506	0,325	0,226	0,167	0,127	0,101	0,081	0,067	0,057
0,45	2,25	1,022	0,570	0,366	0,254	0,186	0,143	0,113	0,091	0,076	0,064
0,50	2,5	1,136	0,633	0,407	0,282	0,208	0,159	0,126	0,102	0,084	0,071
0,55	2,75	1,25	0,696	0,447	0,311	0,229	0,175	0,139	0,112	0,093	0,078
0,60	3	1,363	0,759	0,488	0,339	0,25	0,191	0,151	0,122	0,101	0,085
0,65	3,25	1,477	0,823	0,528	0,367	0,271	0,207	0,164	0,133	0,109	0,092
0,70	3,5	1,590	0,886	0,569	0,395	0,292	0,223	0,176	0,143	0,118	0,099
0,75	3,75	1,705	0,949	0,610	0,424	0,313	0,239	0,189	0,153	0,126	0,106
0,80	4	1,818	1,013	0,650	0,452	0,333	0,255	0,202	0,163	0,135	0,113
0,90	4,5	2,045	1,139	0,732	0,508	0,375	0,287	0,227	0,184	0,152	0,127
0,95	4,75	2,159	1,203	0,772	0,537	0,396	0,303	0,239	0,194	0,160	0,134
1,0	5	2,273	1,266	0,813	0,565	0,417	0,318	0,252	0,204	0,168	0,141
1,1	5,5	2,5	1,392	0,894	0,621	0,458	0,350	0,277	0,224	0,185	0,156
1,2	6	2,727	1,519	0,976	0,678	0,5	0,382	0,302	0,245	0,202	0,170
1,3	6,5	2,955	1,646	1,057	0,734	0,542	0,414	0,327	0,265	0,219	0,184
1,4	7	3,182	1,772	1,138	0,791	0,583	0,446	0,353	0,286	0,236	0,198
1,5	7,5	3,409	1,899	1,220	0,847	0,625	0,478	0,378	0,306	0,253	0,212
1,6	8	3,636	2,025	1,301	0,904	0,677	0,510	0,403	0,327	0,269	0,226
1,7	8,5	3,864	2,151	1,382	0,960	0,708	0,541	0,428	0,347	0,286	0,240
1,8	9	4,091	2,278	1,463	1,017	0,75	0,573	0,453	0,367	0,303	0,255
1,9	9,5	4,318	2,405	1,545	1,073	0,792	0,605	0,479	0,388	0,320	0,269
2,0	10	4,545	2,531	1,626	1,130	0,833	0,637	0,504	0,408	0,337	0,283
2,1	10,5	4,773	2,658	1,707	1,186	0,875	0,669	0,529	0,429	0,354	0,297
2,2	11	5	2,785	1,789	1,243	0,917	0,701	0,554	0,449	0,370	0,311
2,3	11,5	5,227	2,911	1,870	1,300	0,958	0,732	0,579	0,469	0,384	0,325
2,4	12	5,455	3,038	1,951	1,356	1	0,764	0,605	0,490	0,404	0,339
2,5	12,5	5,681	3,165	2,033	1,412	1,04	0,796	0,630	0,510	0,421	0,354

* Ввиду того, что плотность энергии, необходимая для возбуждения фотоди- не приводятся.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

(в Вт/см²) лазерного излучения при ФДТ в
и мощности лазерного излучения P_в

3,25	3,5	3,75	4,0	4,25	4,5	4,75	5,0	5,25	5,5	5,75	6,0
8,29	9,61	11,03	12,56	14,17	15,84	17,71	19,63	21,63	23,76	25,95	28,26
*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
0,030	0,026	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
0,036	0,031	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
0,042	0,36	0,032	0,028	*	*	*	*	*	*	*	*
0,048	0,042	0,036	0,032	0,028	0,025	*	*	*	*	*	*
0,054	0,047	0,041	0,036	0,032	0,028	*	*	*	*	*	*
0,060	0,052	0,045	0,04	0,035	0,031	0,028	0,026	*	*	*	*
0,066	0,57	0,05	0,044	0,039	0,035	0,031	0,028	0,025	0,023	*	*
0,072	0,062	0,054	0,048	0,042	0,038	0,034	0,031	0,028	0,025	*	*
0,078	0,068	0,06	0,051	0,046	0,041	0,037	0,033	0,030	0,027	0,025	*
0,084	0,073	0,063	0,056	0,049	0,044	0,04	0,036	0,032	0,029	0,027	*
0,090	0,078	0,068	0,06	0,053	0,047	0,042	0,038	0,035	0,032	0,029	0,027
0,097	0,083	0,073	0,064	0,056	0,050	0,045	0,041	0,037	0,034	0,031	0,028
0,109	0,094	0,082	0,071	0,063	0,057	0,051	0,046	0,042	0,038	0,035	0,032
0,115	0,099	0,086	0,076	0,067	0,060	0,054	0,048	0,044	0,04	0,037	0,034
0,121	0,104	0,091	0,08	0,071	0,063	0,057	0,051	0,046	0,042	0,039	0,035
0,133	0,114	0,1	0,086	0,078	0,07	0,062	0,056	0,051	0,046	0,042	0,039
0,145	0,125	0,109	0,096	0,085	0,075	0,068	0,061	0,055	0,051	0,046	0,042
0,157	0,135	0,118	0,104	0,092	0,082	0,073	0,067	0,060	0,055	0,050	0,046
0,169	0,146	0,127	0,112	0,099	0,088	0,079	0,071	0,065	0,060	0,054	0,05
0,181	0,157	0,136	0,120	0,106	0,094	0,085	0,076	0,069	0,063	0,058	0,053
0,193	0,166	0,145	0,127	0,113	0,101	0,090	0,082	0,074	0,068	0,062	0,057
0,205	0,177	0,154	0,135	0,120	0,107	0,096	0,087	0,079	0,072	0,066	0,060
0,217	0,187	0,163	0,143	0,127	0,113	0,102	0,092	0,083	0,076	0,069	0,064
0,229	0,198	0,172	0,151	0,134	0,119	0,107	0,097	0,088	0,08	0,073	0,067
0,241	0,208	0,181	0,159	0,141	0,126	0,113	0,102	0,092	0,084	0,078	0,071
0,253	0,219	0,190	0,167	0,148	0,132	0,119	0,107	0,097	0,088	0,081	0,074
0,265	0,229	0,2	0,175	0,155	0,138	0,124	0,112	0,102	0,093	0,085	0,078
0,277	0,239	0,209	0,183	0,162	0,145	0,130	0,117	0,106	0,097	0,089	0,081
0,290	0,250	0,218	0,191	0,169	0,151	0,136	0,122	0,111	0,101	0,093	0,085
0,302	0,260	0,227	0,199	0,176	0,157	0,141	0,127	0,116	0,105	0,096	0,088

намической реакции, равна 0,025 Дж/ см², значения этой величины в таблице

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

ПРОТОКОЛ
сеанса фотодинамической терапии

от « _____ » _____ 201__ г.

ФИО _____

Возраст _____ Вес _____

Диагноз _____

Фотосенсибилизатор _____

Доза, мг/кг _____

Время интерстициального введения, с _____

Дата и время облучения _____

Лазер _____ Световод _____

Микролинза _____

Лекарственно-световой интервал, ч _____

Номера очагов	1	2	3	4	5
Размер очага D, мм					
Размер светового пятна D+10, мм					
Площадь светового пятна S, см ²					
Плотность мощности Ps, Вт/см ²					
Время облучения T, с					
Выходная мощность Pв, Вт					
Плотность энергии E, Дж/см ²					

Подпись врача _____

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Адаскевич В.П., Козин В.М.* Кожные и венерические болезни. М.: Мед. лит., 2006.

2. *Антонив В.Ф., Дмитриев А.А., Дайхес Н.А.* и др. Адаптивная лазерная иммунотерапия и фотодинамическая терапия в ЛОР-онкологии // Вестн. оториноларингол. 1990. № 5. С. 3-8.

3. *Альмяшев А.З., Кунаев М.Т., Макогон И.П.* и соавт. Метод флюоресцентной диагностики пигментных и беспигментных опухолей кожи: градиент накопления эндогенных и экзогенных фотосенсибилизаторов в опухоли и здоровой ткани // Фотодинамическая терапия: Материалы III Всеросс. симпоз. М., 1999. С. 17-25.

4. *Гельфонд М.Л., Барчук А.С., Васильев Д.В.* и др. Возможности фотодинамической терапии в онкологической практике // Рос. биотер. журн. 2003. № 2 (4). С. 67-71.

5. *Дубенский В.В., Гармонов А.А.* Современные аспекты эпидемиологии, патогенеза, клиники и лечения базально-клеточного рака кожи // Вестн. дерматол. и венерол. 2004. № 6. С. 7-12.

6. Европейское руководство по лечению дерматологических болезней / Пер. с англ.; Под ред. А.Д. Кацамба, Т.М. Лотти. М.: МЕДпресс-информ, 2008. С. 575-579.

7. Злокачественные новообразования в России в 2007 году (заболеваемость и смертность) / Под. ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмед – технологий», 2009. 244 с.

8. *Капинус В.Н., Каплан М.А., Кудрявцева Г.Т.* и соавт. Флюоресцентная спектрометрия при опухолевых заболеваниях кожи головы и шеи. Современные методы фотодинамической (флюоресцентной) диагностики и фотодинамической терапии: Сб. науч. тр. Обнинск, 2001. С. 36-41.

9. *Каплан М.А., Молочков В.А., Романко Ю.С. и др.* Фотодинамическая терапия базально-клеточного рака кожи и синдрома Горлина–Гольтца // Актуальные вопросы венерологии, дерматологии и косметологии: Материалы юбилейн. науч.-практ. конф. Улан-Удэ, 1999. С. 108-110.

10. *Лотти Т., Росси Р., Адаскевич В.П., Козловская В.В.* Применение местной фотодинамической терапии в дерматологии // Рос. журн. кож. и вен. болезней. 2008. № 2. С. 20-23.

11. *Молочков В.А., Снарская Е.С., Лезвинская Е.М. и др.* Энциклопедия клинической онкологии: Руководство для практикующих врачей / Под ред. М.И. Давыдова и др. М., 2004. С. 347-350.

12. *Наседкин А.Н., Зенгер В.Г.* Лазеры в оториноларингологии. М.: ТОО «Фирма “Техника”», 2000. 140 с.

13. *Новоселов В.С., Новоселов А.В., Савенков В.В.* Физиотерапия в дерматологии и эстетической медицине. Инновации в anti-age терапии // Consilium Medicum. 2007. № 2. С. 62–66.

14. *Огиренко А.П., Никонов С.Д., Денисов А.Н. и др.* Регистрация эффектов флюоресценции для разработки способов адресной доставки лекарств к органам грудной клетки при непрямом лимфотропном введении // Лазерная медицина. 1999. Т. 3. Вып. 3-4. С. 60-62.

15. *Пачес А.И., Шенталь В.В., Птуха Т.П. и др.* Криогенный метод лечения опухолей головы и шеи. М.: Медицина, 1978. 168 с.

16. *Потекаев Н.Н., Индилова Н.И., Юрченко А.И.* Методы коррекции внешних проявлений старения // Consilium Medicum. Дерматология. 2007. № 2. С. 58-62.

17. *Привес М.Г., Лысенков Н.К., Бушкович В.И.* Анатомия человека / Под. ред. М.Г. Привеса. М.: Медицина, 1985. 672 с.

18. Романко Ю.С., Каплан М.А., Попучиев В.В. и др. Базально-клеточный рак кожи: проблемы лечения и современные аспекты фотодинамической терапии // Рос. журн. кож. и вен. болезней. 2004. № 6. С. 6-10.

19. Странадоко Е.Ф., Маркичев Н.А., Рябов М.В. Фотодинамическая терапия в лечении злокачественных новообразований различных локализаций: Пособие для врачей. М, 2002. 22 с.

20. Странадоко Е.Ф., Маркичев Н.А., Рябов М.В. Результаты первых этапов клинического применения фотодинамической терапии для лечения злокачественных образований. III Всерос. симп.: Фотодинамическая терапия. М., 1999. С. 68-73.

21. Сухова Т.Е. Особенности клиники и течения базалиомы в Московской области и разработка метода фотодинамической терапии базалиомы на основе отечественного фотосенсибилизатора фотосенса: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2001. 25 с.

22. Толстых П.И., Коробоев У.Н., Шехтер А.Б. и соавт. Экспериментальное изучение влияния фотодинамической терапии на заживление гнойных ран // Лазерная медицина. 2001. Т.5, № 2. С. 8-13.

23. Цыб А.Ф., Каплан М.А., Молочков В.А., Миронов С.В. и др. О применении фотодинамической терапии в лечении солитарных и множественных базалиом // Рос. журн. кож. и вен. болезней. 2000. № 4. С. 4-12.

24. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2003 году (заболеваемость и смертность). М., 2005. 256 с.

25. Diepgen T.L., Mehler V. // Br. J.Dermatol. 2002. Vol. 146 (Suppl. 61). P. 1-6.

26. Henderson B.W., Dougherty T.J. How does photodynamic therapy work? // Photochem Photobiol. 1992.

Vol. 55. P. 145-157.

27. *Mimura S.* Progress of photodynamic therapy in gastric cancer // 9 World Congress of the IPA. Miyazaki. Japan, 2003. 36 p.

28. *Raab O.* Über die Wirkung fluorescirender Stoffe auf Infusorieria (On the effect of fluorescent substances on infusoria) // J. Biol. 1900. Vol. 39. P. 524-546.

29. *Roewert-Huber J., Lange-Asschenfeldt B., Stockfleth E., Kerl H.* Epidemiology and aetiology of basal cell carcinoma // Br. J. Dermatol. 2007. Vol. 157. N 2. P. 47-51.

30. *Takenouchi T.* Basal cell carcinoma. Gan To Kagaku Ryoho. Japan. 2006. Vol. 33 (10). P. 1398-1403.

31. *Wilson B.D., Mang T.S., Sto U.H.* et al. Photodynamic therapy for treatment of basal cell carcinoma // Arch. Dermatol. 1992. Vol. 128. P. 1597-1601.

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В ДЕРМАТОЛОГИИ

Методические рекомендации

Редактор *Ж.И. Риманова*
Технический редактор *Л.Л. Миронова*
Корректор *К.В. Перьянова*
Компьютерная верстка *Л.Л. Миронова*

Изд. лиц. ЛР № 040846 от 23.09.1997. Подписано
в печать 8.02.2011. Формат 21х29,7. Бумага "Тум LUX".
Ризография. Уч.-изд. л. 2,3. Тираж 200 экз. Зак. 49

Отпечатано в типографии ГВКГ им. Н.Н. Бурденко
105229, Москва, Госпитальная пл., 3