

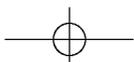
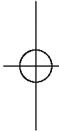


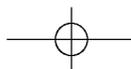
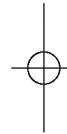
**ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ С ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОМ «ФОТОДИТАЗИН» В ОФТАЛЬМОЛОГИИ**

**А.В. Терещенко, Ю.А. Бельй,  
П.Л. Володин, М.А. Каплан**

**ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ  
С ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОМ  
«ФОТОДИТАЗИН»  
В ОФТАЛЬМОЛОГИИ**

**Калуга  
2008**





А.В. Терещенко, Ю.А. Белый, П.Л. Володин, М.А. Каплан

**ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ  
С ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОМ  
«ФОТОДИТАЗИН» В ОФТАЛЬМОЛОГИИ**

Под редакцией  
профессора Х.П. Тахчиди

Калуга  
2008

**Авторы:**

А.В. Терещенко, кандидат медицинских наук;  
Ю.А. Белый, доктор медицинских наук;  
П.Л. Володин, кандидат медицинских наук;  
М.А. Каплан, профессор.

**Под редакцией** профессора Х.П. Тахчиди

**Фотодинамическая терапия с фотосенсибилизатором «Фотодитазин» в офтальмологии / А.В. Терещенко [и др.]; Под редакцией Х.П. Тахчиди. – Калуга, 2008. – 288 с., ил.**

В книге представлены результаты собственных исследований авторов по экспериментальной разработке и внедрению в клиническую практику метода фотодинамической терапии с фотосенсибилизатором «Фотодитазин» в офтальмологии для лечения широкого спектра дистрофических, воспалительных и сосудистых заболеваний, сопровождающихся развитием неоваскулярных осложнений: вторичная неоваскулярная глаукома, васкуляризированные бельма роговицы, хориоидальная неоваскуляризация при возрастной макулярной дистрофии и осложненной миопии, а также внутриглазных новообразований. Работа содержит клинические примеры, насыщена таблицами и фотографиями, которые иллюстрируют возможности применения фотодинамической терапии в офтальмологии.

Книга предназначена для врачей-офтальмологов, а также для врачей всех специальностей, интересующихся фотодинамической терапией.

ISBN 978-5-94289-038-4

© А.В. Терещенко, Ю.А. Белый, П.Л. Володин, М.А. Каплан, 2008

## ВВЕДЕНИЕ

### Фотодинамическая терапия в медицине

Лечебные свойства света описаны еще греками, а Геродот считается отцом гелиотерапии. Однако первые попытки разобраться в причинах и усилить лечебный эффект света относятся уже к началу XX столетия.

Фототоксический эффект ряда природных красителей (эозин, порфирины, псоралены и т.д.) был открыт студентом-медиком Оскаром Раабом, работавшим под руководством проф. фон Ташайнера в Мюнхене. Такие природные красители получили название фотосенсибилизаторов (ФС) (von Tarreiner, 1903), а сам метод – фотодинамическое воздействие. Первоначально эти термины распространялись на все процессы, в которые были вовлечены ФС, живая ткань (клетка) и световое облучение. Позже понятия «фотосенсибилизатор» и «фотодинамическая терапия» (ФДТ) стали применять только при описании процессов, где при возбуждении макромолекулы в механизме разрушения клетки оказывался задействованным активный кислород.

История развития современных представлений о ФДТ включает ряд принципиальных открытий, которые стали своеобразными ориентирами для дальнейших научных поисков. В ряде обзоров имеются подробные описания исследований (Странадко Е.Ф., 1999, 2002; Bonnett R., 1999; Dougherty T.J. et al., 1998), отдельные из которых можно считать определяющими.

*Начальный период* становления ФДТ неразрывно связан с именем датского физиотерапевта Нильса Роберга Финсена. Статьи по использованию красного цвета для лечения последствий оспы, опубликованные им в 1893-1894 гг., принесли автору международную известность. Важным событием стало основание в Копенгагене в 1896 г. Института светолечения, который он возглавил. Как уже было отмечено выше, в 1898 г. студент Мюнхенского университета О. Рааб описал способность видимого света повреждать живую ткань в присутствии красителя на опытах с парамециями (семейство простейших),

которые, находясь в растворе акридинового кислого, погибали после экспозиции солнечным светом. Результаты этих наблюдений позволили высказать предположение о том, что некоторые флюоресцирующие субстраты способны трансформировать световую активность в химическую энергию.

Значительной вехой в развитии ФДТ стало присуждение в 1903 г. Нобелевской премии Финсену за заслуги в лечении болезней – особенно туберкулезной волчанки – с помощью концентрированного светового излучения. В этом же году впервые была проведена ФДТ рака кожи с использованием эозина в качестве ФС и появились первые сообщения о фототерапии рака (Jesionek A., 1903, 1905). Вскоре было установлено, что хлорофилл вызывает гемолиз эритроцитов в присутствии света и доказана необходимость кислорода для развития фотогомолиза (Hasselbach K.A., 1909; Hausmann W., 1907). С именем Hausmann W. (1911) связаны первые работы с использованием в качестве ФС гематопорфирина. Несколько позже Fischer H. (1912, 1916) и его коллеги исследовали на мышах фотодинамическое влияние порфиринов, имеющих разную структуру, и провели их сравнительную оценку.

Диагностическое значение флюоресценции в ультрафиолетовом свете эндогенных порфиринов было показано в 1924 г. и свидетельствовало об их накоплении в ткани экспериментальных опухолей (Policard A., 1924).

В 1942 г. были получены первые хорошо аргументированные данные о «фотонекрозе» опухолей. Животным с опухолью вводили гематопорфирин с одновременным облучением кварцевой лампой, а наличие порфиринов контролировалось спектроскопически. Наряду с известными в тот период симптомами, такими как световая эритема и отек, у экспериментальных животных развивались некроз и отторжение опухолевых тканей (Auler H. et al., 1942). После этого началось интенсивное исследование и расширение знаний о первом поколении ФС, представленном производными гематопорфирина, благодаря чему появились новые возможности лечения, а также сведения о механизмах действия. На данном этапе была продемонстрирована способность быстро пролиферирующих тканей поглощать гематопорфирин и его

цинк-порфириновые комплексы и высказано предположение о возможности проведения фототерапии рака с использованием порфиринов (Figue F.H. et al., 1948).

Важным событием, предопределившим развитие ФДТ на долгие годы, явилась также разработка фотосенсибилизатора производного гематопорфирина с улучшенными свойствами, получившего название HpD (von Tarpeiner H., 1903). Было установлено, что при введении этого вещества оно накапливалось в различных опухолях, которые при этом флюоресцировали в красном диапазоне при облучении ультрафиолетом, что в последующем позволило предложить использовать HpD с диагностической целью (Lipson R.L., 1964). Позднее эти наблюдения привели к созданию флюоресцентной эндоскопии, а индуцированная флюоресценция после облучения лазером и в настоящее время остается ценной методикой визуализации новообразований при использовании порфиринов в качестве флюоресцирующих агентов (Zeng H. et al., 2001, 2002).

Переломной стала экспериментальная работа, открывшая возможность использования гематопорфирина с терапевтической целью при условии смены облучающего света с ультрафиолета на видимый свет (Diamond I., 1972).

*Период 40-80 годов XX века можно назвать временем формирования аргументированных представлений о механизмах действия и возможностях использования ФДТ в лечебных и диагностических целях. Основными сенсибилизаторами в данный период были производные гематопорфирина – ФС первого поколения.*

Развитие метода ФДТ в конце XX – начале XXI века связано с появлением ФС второго поколения, обладающих лучшими качествами: низкая фототоксичность, высокая селективность, быстрое выведение из организма. Их клинические испытания начали активно проводиться в конце XX века. В основном это были соединения из классов хлоринов, бактериохлоринов, фталоцианинов и др. (Миронов А.Ф., 1998).

В настоящее время ФДТ с *ФС второго поколения* используется в основном для воздействия на местно распространенные опухоли. ФДТ применяют в лечении злокачественных заболеваний кожи, таких как базалиома и плоскоклеточный рак

(в том числе обширный поверхностный, множественный, при «неудобных» локализациях на лице, ушных раковинах) (Jori G., 1983, 1995), злокачественные меланомы (первичные и внутрикожные метастазы, как правило, в сочетании с полихимиотерапией), саркома Капоши (Вакуловская Е.Г., Шенталь В.В., 1999, 2002; Гатинская Л.Г. и др., 2004; Каплан М.А. и др., 2004; Мионов А.Ф., 1999; Boyle R.W., 1993).

Имеется широкий опыт проведения ФДТ у пациентов со злокачественными опухолями языка (Hilf R. et al., 1984; Hisazury M., 1983), слизистой оболочки полости рта и нижней губы, в том числе «остаточных» после лучевой терапии и рецидивных опухолей (Залесский В.Н., Фильченков А.А., 2004; Jewell S.A. et al., 1982).

Известно об успешном применении ФДТ для лечения небольших очагов эндобронхиального плоскоклеточного рака (Hariman A., 1995; Nelson J.S. et al., 1990), начального рака желудка (Kaue A.H., 1987) и пищевода (Pass H.I. et al., 1992, 1993), плевральных раков, включая рак легких III стадии, отдельные плевральные метастазы и мезотелиомы (Nishinaki G. et al., 1989; Ortner M.A., 1998; Ost D., 2004). При далеко зашедших опухолевых процессах трахеи, крупных бронхов, головного мозга (Мусс В.Ф., 1999; Muller P.J., 1987), пищевода (Каплан М.А. и др., 2003; Пономарев Г.В. и др., 1999; Kessel D., 1989), кардиального отдела желудка ФДТ проводится с целью реканализации (Гельфонд М.Л., 2004).

Положительный эффект удается получить в лечении рака мочевого пузыря (поверхностно стелющийся, множественный, узловой) (Посудин Ю.Н. и др., 1982; Fritsch C., 1996), молочной железы (первичный, рецидивы на грудной стенке, внутрикожные метастазы) (McCaughan J.S., 1984, 1989), гениталий (рак вульвы, рецидивный рак влагалища после традиционных методов лечения, начальный рак шейки матки) (Pass H.I. et al., 1991; Peng Q. et al., 1997). Ряд авторов сообщает об успехах лечения с помощью ФДТ рака большого дуоденального соска и холедоха для восстановления проходимости желчевыводящих путей (Hayata Y., 1982; Heier S.K., 1995; Hilf R., 1986). В иностранной литературе описывается использование ФДТ во время операций – для обработки основания опухоли мозга после ее

резекции, а также для непосредственного разрушения самой опухоли (McCaughan J.S. et al., 1986; Moghissi K., 1994; Morgan A.R. et al., 1989).

Намечаются и другие тенденции использования ФДТ: в предоперационном периоде для уменьшения объема операции, во время некоторых нерадикальных операций, например, при опухолях головного мозга, билиодигестивной зоны, для повышения радикализма операции и повышения результатов лечения (Гельфонд М.Л. и др., 2004).

Успешное развитие и широкое внедрение фотодинамической терапии онкологических заболеваний определяет все возрастающий интерес исследователей к возможностям применения данного метода в других областях медицины, в том числе в офтальмологии.

Данная монография раскрывает содержание экспериментальных и клинических исследований, направленных на развитие и внедрение ФДТ в офтальмологию. Она посвящена решению актуальных проблем, связанных с оптимизацией параметров данного метода, для повышения эффективности лечения тяжелой, прогностически неблагоприятной офтальмопатологии.

## ГЛАВА 1.

**ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ  
В ОФТАЛЬМОЛОГИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

На современном этапе развития офтальмологии отмечается повышенный интерес исследователей к использованию фотодинамической терапии (ФДТ) как эффективного и малоинвазивного метода лечения различной офтальмопатологии [1-4, 7, 8-12, 18-24, 30, 32, 39-41, 48, 54, 57, 66, 70, 71, 94, 102, 103, 123, 129-133, 138, 143-145, 150-152].

Среди известных механизмов действия ФДТ применительно к лечению глазных заболеваний особый интерес вызывает так называемый противосудистый эффект, основанный на фототоксическом повреждении эндотелия новообразованных сосудов, являющегося первичной «мишенью» фотодинамического воздействия [13, 34, 56, 60, 61, 118, 126]. Преимущественное накопление фотосенсибилизатора (ФС) в неоваскулярной ткани, по сравнению с окружающими интактными тканевыми структурами, с последующим низкоинтенсивным лазерным облучением с длиной волны, соответствующей максимуму поглощения данного препарата, определяет высокую избирательность и эффективность ФДТ, что является несомненным достоинством метода.

В этой связи, потенциальной сферой успешного применения ФДТ в офтальмологии в настоящее время становится целый ряд дистрофических, воспалительных и сосудистых заболеваний как переднего, так и заднего отрезков глаза, сопровождающихся развитием неоваскулярных и пролиферативных изменений (неоваскуляризации роговицы, радужной и сосудистой оболочек глаза (хориоидеи), а также эпibuльбарные и внутриглазные новообразования) [1-3, 18, 19, 21, 22, 30, 32, 39, 40, 57, 94, 102, 123, 139, 145, 152].

Одной из основных нерешенных проблем офтальмологии остается лечение неоваскулярных форм центральных дистрофий сетчатки, прежде всего возрастной макулярной дистрофии и высокой осложненной миопии. Особенностью этих заболеваний является центральная локализация патологического процесса, определяющая при естественном течении

заболевания крайне неблагоприятный прогноз в отношении зрительных функций [10, 17, 30, 47, 69, 75, 154].

Основной задачей лечения указанной офтальмопатологии является достижение необходимого лечебного эффекта (облитерации неоваскулярной сети) при минимальном повреждении окружающих тканей. Необходимость столь высокой избирательности, или «сверхселективности», при хориоидальной неоваскуляризации обусловлена анатомической близостью области поражения к имеющим важное функциональное значение клеточным элементам (фоторецепторы, ретинальный пигментный эпителий, хориокапилляры сосудистой оболочки) [10, 17, 147]. В таких условиях отсутствие четкой дозированности воздействия, например, при использовании традиционных методов лечения, таких как высокоинтенсивная лазеркоагуляция, сопряжено с высоким риском снижения зрительных функций [6, 46, 99].

Вышеуказанным требованиям в полной мере отвечает метод ФДТ. На сегодняшний день ФДТ с препаратом «Визудин» признана «золотым стандартом» в лечении возрастной макулярной дистрофии и патологической миопии, осложненной развитием хориоидальной неоваскуляризации [9-12, 24, 30, 41, 123, 132, 133, 138, 143-145, 150-152].

Напротив, ФДТ при внутриглазных новообразованиях находится лишь в начале своего бурного развития. Так, в течение последних нескольких лет появились первые клинические результаты «пилотных» исследований о применении ФДТ с различными фотосенсибилизаторами (вертепорфин, фотосенс, фотолон, фотодитазин) у пациентов с беспигментными и слабопигментированными меланомами, хориоидальными гемангиомами, а также хориоидальными метастазами [21, 22, 39, 40, 82, 87, 94, 122, 137].

Однако, несмотря на очевидные клинические достижения в лечении различной офтальмопатологии, остается нерешенным целый ряд вопросов. Как известно, степень избирательности и эффективности ФДТ зависит от множества факторов: химических, фотофизических и фармакокинетических характеристик применяемого фотосенсибилизатора, дозы препарата, параметров лазерного излучения, а также

временных интервалов от начала введения препарата до облучения.

В этой связи остаются актуальными поиск, разработка и изучение новых ФС, обладающих более приемлемыми характеристиками, выбор способов направленной доставки указанных препаратов, а также оптимизация режимов и параметров лазерного облучения в ходе проведения ФДТ в зависимости от характера, распространенности и стадии патологического процесса.

Ниже будут рассмотрены механизмы действия ФДТ, основные классы ФС, находящихся на различных фазах экспериментальных и клинических исследований в лечении различной офтальмопатологии.

### **1.1. Современные представления о механизмах действия фотодинамической терапии**

Проведение ФДТ, как правило, требует системного внутривенного введения фотосенсибилизирующего препарата, обладающего способностью избирательно накапливаться в тканях-мишенях.

Как показали многочисленные экспериментальные и клинические исследования, введение ФС в организм сопровождается его преимущественной аккумуляцией в тканях с повышенной митотической активностью, в частности, в эндотелии новообразованных сосудов, в васкуляризированной пролиферативной ткани, а также клетках паренхимы опухолей [25, 31, 54, 68, 105]. При этом контраст накопления по отношению к здоровой ткани может достигать от 4:1 до 10:1, в зависимости от характера патологического очага и типа применяемого ФС. Подобная избирательность накопления обусловлена тропностью рецепторов патологических клеток к мономерам ФС, в первую очередь, за счет сферического строения мономеров, а также за счет образования различных конъюгатов в плазме крови [62].

Световое облучение очага поражения с длиной волны, соответствующей максимуму поглощения ФС, переводит его из электронного начального состояния в триплетное состояние,

то есть на более высокий (возбужденный) уровень. Возбужденный ФС быстро возвращается в начальное состояние и в процессе передает энергию другим молекулам. Когда эта энергия передается молекулярному кислороду, в механизме второго типа, образуется синглетный кислород, который затем взаимодействует с протеинами, нуклеиновыми кислотами и липидными мембранами [27, 56, 64, 65].

В процессе передачи энергии от возбужденного ФС другим соединениям, в механизме первого типа, могут образовываться супероксид, гидроксил и другие свободные радикалы [44, 56]. Эти высокореактивные молекулы вызывают повреждения клеточных структур, приводя к апоптозу или некрозу. Установлено, что фотодинамические эффекты не приводят к существенному повышению температуры тканей-мишеней, что принципиально отличает их от традиционной высокоинтенсивной лазеркоагуляции [74, 118].

Факторы, управляющие эффективностью каждого конкретного ФС, многочисленны и во многом зависят от его фотофизических и фотохимических свойств [34]. Спектр поглощения ФС определяет оптимальную для проведения ФДТ с данным препаратом длину волны, соответствующую, как правило, максимальному пику поглощения фотосенсибилизатора. Глубина эффективного проникновения лазерного излучения зависит от длины волны и оптических свойств биоткани. Обычно она составляет 2-3 мм при длине волны 630 нм и возрастает до 5-6 мм при больших длинах волн (700-800 нм). Эти значения могут меняться при изменении биологических и физических характеристик ФС. Считается, что препараты, поглощающие более длинные волны, с высоким молярным поглощением на этих длинах волн, являются более эффективными фотодинамическими агентами [55, 118].

К другим важным аспектам, заслуживающим особого внимания в отношении ФС, относятся: метаболизм, pH и способ введения препарата. В большинстве случаев в офтальмологической практике ФС вводятся внутривенно капельно или болюсно. Ключевым моментом в ФДТ является способность ФС локализоваться преимущественно в тканях-мишенях с минимальным накоплением в окружающих тканях [128].

В качестве средств направленной доставки ФС используются липосомы, эмульсии в комплексе с липопротеинами, а также конъюгаты с «нацеливающими» антителами или пептидами [16, 84]. Следует отметить, что в качестве средств доставки лекарственных препаратов исследуются и другие наночастицы: наносuspensions, твердые липидные наночастицы, полимерные наносферы [16]. Последние два типа наночастиц находят применение и в офтальмологии [85, 86, 91].

Как уже отмечалось выше, облучение патологического очага светом с длиной волны, соответствующей максимуму поглощения данного ФС, в присутствии кислорода, приводит к возникновению фотоповреждений патологически измененных клеток [5, 25, 27, 33, 55].

Механизм действия ФДТ включает целый комплекс прямых и непрямых реакций взаимодействия различных компонентов, ведущих к цитотоксическим эффектам [56, 72].

Образование  $^1\text{O}_2$  является основой ФДТ, при этом установлено, что концентрация кислорода в биоткани должна составлять не менее 2% [118]. Потенциальными реагентами, взаимодействующими с  $^1\text{O}_2$ , являются ненасыщенные липиды, из которых построены биологические мембраны, аминокислоты в составе белков (цистин, гистидин, триптофан, тирозин), липопротеины низкой плотности (ЛПНП) и другие молекулы [44]. Следует отметить, что длина диффузионного пробега синглетного кислорода не превышает 0,1 мкм, поэтому ФС должен быть связан с субстратом для повышения эффективности ФДТ [64, 65, 104].

Первоначально ФС абсорбируются на внешней мембране клеток, дальнейший транспорт через мембрану клетки и внутриклеточная локализация определяется его химической структурой (гидрофильной, липофильной или амфифильной), а также зависит от его лекарственной формы и природы переносчиков ФС в кровотоке (альбумины, ЛПНП).

К механизмам трансмембранного переноса различных форм фотосенсибилизаторов можно отнести: диффузию липофильных ФС, эндоцитоз (пиноцитоз) водорастворимых препаратов и рецепторно-опосредованный эндоцитоз ФС, связанных с ЛПНП. Установлено, что высокая тропность

водорастворимых ФС к неоваскулярной ткани определяется наличием в последней активного эндоцитоза [126].

Внутриклеточные цели ФС также могут быть различными [84]. Одни препараты вызывают повреждения преимущественно в плазматической мембране и митохондриях, другие – в ядрах или лизосомах. Внутриклеточная локализация оказывает влияние на характер клеточного повреждения, при этом митохондриальная локализация в большей степени приводит к апоптозу, чем к некрозу, тогда как локализация в плазматических мембранах или лизосомах чаще всего вызывает некроз [35, 92, 93, 114].

Применительно к лечению офтальмопатологии определяющее значение, помимо прямого цитотоксического эффекта, играет противососудистый фактор. В работах целого ряда авторов показано, что основной мишенью ФДТ *in vivo* является сосудистая система, а именно эндотелиальные клетки капиллярной сети [60, 61, 126, 155]. Известно, что клетки эндотелия характеризуются повышенным уровнем мембранных рецепторов к ЛПНП, что способствует «захвату» связанных с ЛПНП молекул ФС [36, 61, 85, 86].

Результатом фотодинамического повреждения эндотелиальных клеток являются адгезия тромбоцитов и дегрануляция, влекущие за собой стаз и агрегацию клеток крови с последующей окклюзией сосудов. После ФДТ происходит высвобождение эйкозаноидов, включая тромбоксан и гистамин, а также фактора некроза опухоли –  $\alpha$ , ответственных за сосудистую окклюзию [61].

Очевидно, что нарушение перфузии с последующим гипоксемическим некрозом является важным вариантом клеточной гибели наряду с прямым повреждением клеточных структур [129].

## **1.2. Фотосенсибилизаторы для фотодинамической терапии в офтальмологии**

Как известно, фотосенсибилизатор является ключевым элементом в ФДТ. В свою очередь, клиническая эффективность ФДТ с тем или иным ФС находится в непосредственной

зависимости от фармакокинетических и фармакодинамических свойств используемого препарата [118].

В целом фотосенсибилизаторы могут быть разделены на три широких семейства:

- 1 – ФС на основе порфирина («Фотофрин», «Фотогем», HpD);
- 2 – ФС на основе хлорофилла (например, хлорины, пурпурины, бактериохлорины);
- 3 – красители (например, фталоцианин, нафталоцианин).

Традиционно порфирины называются первым поколением ФС (например, «Фотофрин») [126]. Синтетически изготовленные производные порфирина с конца 1980-х годов считаются вторым поколением ФС (например, ALA). Третье поколение ФС обычно относится к модификациям, таким как биологические конъюгаты (например, конъюгат антител, конъюгат лизосом) и пр. [107]. Следует отметить, что, несмотря на распространенность, такое деление на поколения является достаточно условным, а утверждение, что препараты более нового поколения лучше предшествующих, не всегда оправдано [37, 79].

Оптимальный фотосенсибилизатор для применения в офтальмологии должен обладать следующими свойствами:

- максимум поглощения в длинноволновой области спектра, что обеспечивает более глубокое проникновение лазерного излучения;
- минимальная токсичность при отсутствии облучения;
- высокий контраст накопления в опухолевой и неоваскулярной ткани;
- высокий квантовый выход синглетного кислорода;
- быстрая элиминация из организма.

Значительные достижения в области применения ФДТ в офтальмологии были связаны с разработкой фотосенсибилизирующих препаратов с приемлемыми характеристиками: минимальной общей токсичностью, быстрой элиминацией.

В качестве потенциально эффективных для ФДТ в офтальмологии экспериментально и клинически исследовался целый ряд ФС, относящихся к различным классам химических

соединений. Это порфирины (дигематопорфирин, «Фотогем»), фталоцианины («Фотосенс», CASPc), пурпурины (тин-этил этиопурпурин, SnET2), тексафирины (Lu-Tex) и препараты хлоринового ряда (моно-L-аспартил хлорин еб, NPeб, «Фотодитазин», «Фотолон», «Радахлорин») и производное бензопорфирина (BPD-MA, вертепорфин, «Visudyne») [1-4, 18-22, 29, 42, 48, 50, 52, 53, 57, 59, 63, 70, 71, 80, 81, 90, 95, 98, 100-102, 106, 111, 115-117, 119-121, 129-131, 146, 149].

Некоторые виды ФС (порфирины, тексафирины), показавших высокую эффективность при проведении ФДТ онкологических заболеваний, не вошли в широкую офтальмологическую практику вследствие неоптимальных фотофизических свойств, либо высокой общей токсичности [59, 118].

Производные порфирина, такие как дериваты гематопорфирина и препарат «Фотофрин», относятся к наиболее изученным фотодинамическим агентам. При проведении ФДТ с гематопорфирином используется лазерное излучение длиной волны 630 нм для увеличения проникновения излучения в ткань и уменьшения поглощения другими хромофорами. Существенными недостатками данного ФС являются небольшой пик поглощения в длинноволновом диапазоне и продолжительная кожная фоточувствительность (в течение месяца и более) после ФДТ. «Фотофрин» представляет собой частично очищенный компонент гематопорфирина, обладающий более высокой фотодинамической активностью при меньшей кожной фототоксичности. Во многих странах он разрешен для лечения определенных форм злокачественных новообразований [43, 97].

В последнее время для ФДТ широко используются хлорины, бактериохлорины и производные бензопорфирина. Это более новые производные порфирина, обладающие рядом преимуществ по сравнению с ФС первого поколения [26, 83, 125, 140]. Производные хлорина, такие как моно-L-аспартил хлорин еб или NPeб, показали свою эффективность на моделях опухолей у животных [106]. Бактериохлорин-а имеет максимум поглощения с длиной волны 760 нм и более высокий коэффициент молярного поглощения по сравнению с гематопорфирином.

Фотосенсибилизатор вертепорфин представляет собой модифицированный порфирин с максимумом поглощения около 689 нм. Важной особенностью данного препарата является быстрая инактивация и выведение из организма в течение 24 часов. В настоящее время это единственный ФС, официально разрешенный для клинического применения в офтальмологии в лечении возрастной макулярной дегенерации и высокой осложненной миопии [41, 138, 143-145, 150-152].

Тексафирины – чистые, синтетические водорастворимые макроциклы с центральными ионами металла. Тексафин лютеция содержит лютеций, поглощающий на длине волны 732 нм. Это стабильный, чистый, водорастворимый, с быстрой элиминацией из организма и не проявляющий выраженной кожной токсичности ФС. Его эффективность доказана при лечении экспериментальных опухолей и атероматозных бляшек, он прошел первую фазу клинических испытаний у пациентов с метастатическим раком [42].

Фталоцианины – другой класс ФС с мощной полосой поглощения с максимумом 675 нм. Металлы, такие как цинк и алюминий, встроены в их структуру для усиления триплетного состояния и повышения квантового выхода синглетного кислорода. Их растворимость и клеточная локализация, по крайней мере, частично определяется количеством и зарядом их боковых цепей. Фталоцианины вызывают меньшую кожную токсичность, чем гематопорфирин, фотофрин, а также дигематопорфирин. Фталоцианины исследовались в офтальмологии на экспериментальных моделях неоваскуляризации радужной оболочки и опухолей, однако их безопасность для клинического применения, по мнению ряда авторов, до настоящего времени окончательно не определена [123].

Отечественным препаратом фталоцианинового ряда, используемым в настоящее время в экспериментальных и ряде клинических работ по ФДТ в офтальмологии, является препарат «Фотосенс».

Данный препарат синтезирован в Государственном научном центре РФ «НИОПИК» под руководством чл.-корр. РАН профессора Г.Н. Ворожцова и профессора Е.А. Лукьянца. «Фотосенс» – синтетический порфирин, который образует хелатный

комплекс с алюминием. Электронный спектр поглощения препарата в физиологическом растворе имеет максимумы поглощения: 670, 676, 701 нм, что обеспечивает более глубокое проникновение лазерного излучения в ткани и тем самым повышается терапевтическая эффективность ФДТ. К существенным недостаткам «Фотосенса» следует отнести длительную продолжительность периода кожной фототоксичности, которая составляет от 2 до 9 месяцев.

На сегодняшний день наиболее перспективными препаратами (ФС) для фотодинамической терапии различной офтальмопатологии рассматриваются препараты хлоринового ряда («Фотолон», «Фотодитазин», «Радахлорин»). Препарат «Фотодитазин» (бис-N-метилглюкаминная соль хлорина е6) разработан в НИИ биомедицинской химии проф. Г.В. Пономаревым и производится ООО «ВЕТА-ГРАНД» (Россия) [15, 141]. Фотосенсибилизатор «Фотолон» представляет собой молекулярный комплекс хлорина е6 и его производных с поливинилпирролидоном (РУП «Белмедпрепараты», Минск, Беларусь; регистрационное удостоверение МЗ РФ П № 015948 от 17.09.2004) [14, 28]. «Радахлорин» содержит композицию из трех циклических тетрапирролов хлориновой природы (N-метил-D-глюкамин хлорина е6) («Рада-Фарма», Россия) [83, 125].

Преимуществами данных препаратов для использования в лечении офтальмопатологии являются наличие высокой фотодинамической активности в малых дозах, высокий контраст накопления в неоваскулярной ткани, низкая общая и кожная фототоксичность, а также быстрая элиминация из организма, что позволяет проводить ФДТ в амбулаторных условиях.

### **1.3. Аппаратура для проведения фотодинамической терапии в офтальмологии**

Для проведения ФДТ в общей клинической практике могут использоваться различные источники света, включая широкополосный свет от ламп накаливания или дуговых ламп, или монохроматический свет от перестраиваемых аргоновых или диодных лазеров.

Технической основой для ФДТ в офтальмологии являются комплексы, состоящие из щелевой лампы с оптическим адаптером (формирователем пятен) и лазерной установки с заданной длиной волны, соответствующей максимуму поглощения используемого ФС.

Доставка лазерного излучения через щелевую лампу позволяет пространственно ограничить его, обеспечить точную фокусировку и максимальную дозированность воздействия, что является оптимальным для ФДТ различной офтальмопатологии [102, 123].

На сегодняшний день за рубежом наибольшее распространение в офтальмологии получила ФДТ с использованием ФС вертепорфин («Visudyne»). Для этих целей фирмой – производителем вертепорфина «Novartis» (Ciba Vision, Швейцария) разработаны и сертифицированы две установки: «Coherent Opal Photoactivator» с формирователем пятен «LaserLink» («Coherent», США) и «Zeiss Visulas-690s» с адаптером «Visulink-PDT» («Carl Zeiss», Германия), созданные на базе щелевых ламп (VIP Study Group., 2001) [123].

Помимо высокой стоимости зарубежного оборудования, а также наличия сертификата на проведение ФДТ только с ФС «Visudyne», к существенным ограничениям возможностей данных комплексов относятся отсутствие оптических делителей и видеосистем для проведения флюоресцентной диагностики.

Применительно к использованию отечественных ФС класса фталоцианинов (препарат «Фотосенс») В.Б. Лошеновым с соавт. (2002) разработана офтальмологическая система, совмещающая возможности проведения и ФДТ, и флюоресцентной диагностики (ФД) в рамках одной процедуры. Это лазерно-спектроскопическая установка, структурно-функциональная схема которой представляет собой щелевую лампу, оснащенную дополнительным видеоканалом, лазером с длиной волны 670 нм и оптическим адаптером, позволяющим фокусировать излучение в пределах 100-1000 мкм. Программное обеспечение комплекса позволяет регистрировать и проводить обработку флюоресцентного изображения глазного дна. Несомненным достоинством данной установки является возможность одномоментного проведения ФД и ФДТ [23].

Перспективным направлением в сфере совершенствования установок для ФДТ в офтальмологии является использование лазерного сканирующего офтальмоскопа («Hamamatsu Photonic», Япония) [113]. Внедрение данной технологии может значительно уменьшить степень фотоповреждений интактных тканей за счет снижения общей дозы облучения, а также высокой дозированнойности воздействия с учетом площади и конфигурации очага поражения.

## **1.4. Фотодинамическая терапия в экспериментальной и клинической офтальмологии**

### ***1.4.1. Фотодинамическая терапия сосудистых (неоваскулярных) заболеваний органа зрения***

Обоснованием для проведения ФДТ при глазных заболеваниях, сопровождающихся патологической неоваскуляризацией (или неоангиогенезом), явились экспериментальные и клинические наблюдения, полученные в ходе лечения опухолей. Так, было установлено, что ФС преимущественно локализуется в собственной сосудистой системе опухолей, и фотодинамическое повреждение опухоли начинается с окклюзии сосудов. Механизм сосудистого тромбоза в глазу подобен тому, что был описан в отношении внутриглазных опухолей, и его уровень напрямую зависит от интенсивности облучения, дозы ФС и концентрации кислорода в облучаемой ткани [61, 155].

Возможности ФДТ в достижении селективной облитерации неоваскуляризации при снижении повреждения интактных окружающих структур были изучены в многочисленных экспериментальных исследованиях, за которыми последовали клинические испытания при возрастной макулярной дистрофии, осложненной хориоидальной неоваскуляризацией.

#### **ФДТ неоваскуляризации роговицы**

*Экспериментальные исследования.* Первые сообщения об успешном применении метода ФДТ на модели экспериментально индуцированной неоваскуляризации роговицы были

представлены Epstein R.J. с соавт. в 1991 г. ФДТ новообразованных сосудов роговицы проводилась с использованием ФС гематопорфирина и лазерного облучения (длиной волны 514 нм), которое осуществлялось через 72 часа после введения препарата. В результате ФДТ авторами отмечен значительный регресс неоваскуляризации роговицы, сопровождающийся развитием осложнений: воспалительными явлениями со стороны радужной оболочки и блефаритом [57].

Pallikaris I. с соавт. (1993) использовал для ФДТ экспериментальной неоваскуляризации роговицы у кроликов, полученной путем наложения интрастромальных швов, ФС фталоцианинового ряда (Casp) и лазерное излучение с длиной волны 675 нм. Проведенные авторами гистологические исследования показали, что наряду с тромбозом мелких новообразованных сосудов, наблюдавшимся в течение нескольких дней, более крупные сосуды оставались интактными в течение всего периода наблюдения (20 дней после лечения). При этом отмечался преходящий тромбоз сосудов радужной оболочки с последующим восстановлением кровообращения в указанных сосудах через месяц после ФДТ. Дополнительные исследования показали, что облитерация неоваскуляризации роговицы происходит эффективнее при увеличении дозы фталоцианина и уменьшении интервала времени между введением препарата и облучением [116].

Schmidt-Erfurth U. с соавт. (1995), используя вертепорфин для ФДТ экспериментальной неоваскуляризации роговицы, обнаружили более выраженный фотодинамический эффект при лазерном облучении, проводимом через 60-90 минут после введения препарата [130].

Копаевой В.Г. и Андреевым Ю.В. с соавт. (1993) были предложены оригинальные методики локального введения ФС (димегин) в новообразованные сосуды роговицы с целью достижения более высокой концентрации препарата в зоне интереса и одновременного снижения общей токсичности в ходе проведения ФДТ. Однако теоретические преимущества данного подхода нивелировались техническими сложностями локального введения препарата, учитывая малый диаметр новообразованных сосудов, а также невозможностью обеспечения

равномерного распределения ФС по всей корнеальной неоваскулярной сети [3, 18, 19, 32].

Последующие исследования, проведенные Gohto Y. с соавт. (2001), с использованием ФС ATX-S10 (Na) на модели неоваскуляризации роговицы не выявили существенных различий в эффективности ФДТ как при местном, так и при внутривенном введении препарата [70, 71].

В последние годы вновь появились публикации о применении липосомальной формы препарата вертепорфин («Visudyne») для ФДТ неоваскуляризации роговицы в эксперименте. Так, исследования Holzer M. (2003) показали, что ФДТ с системным введением «Visudyne» приводит к значительной регрессии новообразованных сосудов роговицы без сопутствующего фототоксического повреждения структур переднего отрезка глаза. Следует отметить, что используемая авторами доза лазерного излучения ( $150 \text{ Дж/см}^2$ ) превышала таковую для лечения хориоидальной неоваскуляризации в 3 раза. Напротив, уменьшение дозы лазерного излучения до  $50 \text{ Дж/см}^2$  после непосредственного положительного эффекта приводило к выраженному продолженному росту новообразованных сосудов в сроки от 3 до 5 дней после ФДТ [77].

*Клинические исследования.* Публикации по клиническому применению ФДТ при неоваскуляризации роговицы немногочисленны. Следует отметить работы отечественных авторов Копаевой В.Г., Андреева Ю.В. с соавт. (1996-2005), показавших высокую эффективность ФДТ с препаратом дигематопорфин у пациентов с васкуляризованными бельмами роговицы и в лечении неоваскуляризации роговичного трансплантата. Использование оптимизированной методики локального интраоперационного введения ФС позволило, с одной стороны, повысить эффективность ФДТ и одновременно в значительной степени избежать общего токсического воздействия, характерного для данной группы ФС [20, 32].

Заслуживает внимания также работа зарубежных исследователей (Sheppard J.D., 2006) по клиническому применению препарата «Фотофрин», относящегося к тому же классу ФС, что и «Фотогем», для ФДТ неоваскуляризации роговицы у 7 пациентов [136]. В отличие от методики, разработанной Копаевой В.Г.

и Андреевым Ю.В. (1996), ФС вводился системно внутривенно. Соответственно, наряду с регрессом неоваскуляризации, авторами отмечен целый ряд осложнений, как местного (отек роговицы, ирит), так и общего характера, связанных с длительной кожной фототоксичностью и общей высокой токсичностью препарата [136].

В одной из недавних публикаций приведен первый клинический опыт применения разрешенного FDA препарата «Визулин» для ФДТ у 18 пациентов с васкуляризованными бельмами роговицы, получены предварительные обнадеживающие результаты [148].

Таким образом, анализ литературных данных по данному вопросу показал, что применение ФДТ может стать одним из методов выбора в лечении неоваскуляризации роговицы вследствие высокой избирательности воздействия и безопасности.

Одной из актуальных задач при проведении ФДТ неоваскуляризации роговицы является правильный выбор фотосенсибилизатора, обладающего оптимальными характеристиками, а также четкая отработка методики лечения и критериев отбора пациентов с учетом характера и распространенности неоваскуляризации роговицы.

#### **ФДТ неоваскуляризации радужной оболочки глаза**

*Экспериментальные исследования.* Проведенные рядом авторов экспериментальные исследования указывают на возможность эффективного применения метода ФДТ при неоваскуляризации радужной оболочки глаза. Неоваскуляризацию радужки в эксперименте у приматов индуцировали путем лазеркоагуляции ретинальных вен, что приводило к ишемии сетчатки и выработке сосудистого эндотелиального фактора роста [100, 115].

Используя данную модель, Packer A. с соавт. (1984) проводили ФДТ неоваскуляризации радужки с гематопорфирином (в дозе 3 мг/кг) и лазерным облучением (длиной волны 675 нм и плотностью мощности 200 мВ/см<sup>2</sup>). Через 24 часа после ФДТ на флюоресцентных ангиограммах отмечали значительное уменьшение экстравазального выхода флюоресцеина, а также воспалительную реакцию в передней камере. В одном случае был получен рецидив, проведено повторное лечение [115].

На подобной модели Miller J. с соавт. (1991) проводили ФДТ с ФС фталоцианинового ряда (CASPs), в дозе 0,5-1 мг/кг с параметрами лазерного излучения (200 мВ/см<sup>2</sup>, 34-102 Дж/см<sup>2</sup>, длина волны 675 нм). Тромботическая окклюзия новообразованных сосудов радужки наблюдалась через 1 час после ФДТ. Авторы приводят данные о полном отсутствии реканализации сосудов радужки, подвергнутых облучению. В раннем периоде наблюдалась минимальная воспалительная реакция в передней камере и кратковременное повышение ВГД [100].

Следует отметить, что большинство используемых в экспериментальных исследованиях ФС (гематопорфирин; фталоцианин – Casp) не являются оптимальными для использования в офтальмологии в силу их высокой общей токсичности, либо длительной элиминации из организма.

Исключение составляет сообщение Nusain D. с соавт. (1997) о применении препарата вертепорфин в качестве контрастного вещества для флюоресцентной ангиографии радужки при экспериментальном рубце с последующим проведением ФДТ [81].

*Клинические исследования.* Основываясь на имеющихся экспериментальных данных, можно утверждать, что метод ФДТ может быть эффективно использован в клинической практике в качестве адъювантной терапии в лечении неоваскуляризации радужки, возможно, в комбинации со стандартной лазеркоагуляцией.

Недавно появилось предварительное «пилотное» сообщение об успешном клиническом применении ФДТ с вертепорфином при неоваскуляризации радужки. Авторами была достигнута окклюзия неоваскуляризации радужной оболочки без повреждения ее интактных сосудов [109].

Однако потенциальные возможности клинического применения ФДТ при данной патологии до настоящего времени изучены недостаточно. Так, не отработаны методики, оптимальные режимы и параметры лазерного воздействия для достижения эффективной фотодинамической деструкции неоваскуляризации радужной оболочки и угла передней камеры в ходе ФДТ с использованием современных ФС хлоринового ряда. Не определены показания для использования ФДТ как

метода монотерапии, а также в лазерно-хирургическом лечении вторичной неоваскулярной глаукомы.

### **ФДТ хориоидальной неоваскуляризации**

*Экспериментальные исследования.* В работах ряда авторов было отмечено, что относительная избирательность ФДТ в отношении хориоидальной неоваскуляризации в значительной степени определяется множеством факторов: свойствами используемых ФС, их дозой, общей дозой лазерного облучения и экспозицией воздействия [95, 103, 112, 142].

В предварительных исследованиях на экспериментальных животных изучалась реакция интактных хориоидальных сосудов на фотодинамическое повреждение. В одной из первых работ по экспериментальной ФДТ Nanda S. с соавт. (1987) использовали бенгальский розовый для получения окклюзии ретинальных (medullar ray) и хориоидальных сосудов у кролика. При этом доза ФС составляла 10 мг/кг, облучение проводили через 1-2 минуты после введения препарата, используя 300 Вт ксеноновую лампу с фильтрами для получения света с длиной волны  $(550 \pm 10)$  нм, с плотностью мощности  $125 \text{ мВт/см}^2$  [112].

В 1987 г. Thomas E. и Langhofer M. в эксперименте на приматах впервые провели ФДТ индуцированной хориоидальной неоваскуляризации (ХНВ) с дигематопорфирином [142]. Доза препарата составляла 8 мг/кг, интервал от введения ФС до лазерного облучения — 12 часов, облучение проводили одним пятном диаметром 200 мкм, с длиной волны 514 нм и мощностью 100 мВт в течение 0,1 сек. В результате была достигнута окклюзия новообразованных сосудов ХНВ. Однако, справедливости ради, следует отметить, что параметры лазерного излучения в ходе ФДТ больше соответствовали лазеркоагуляции ( $318 \text{ Вт/см}^2$ ), чем фотодинамическому воздействию [142].

Аналогичные исследования были проведены Ben и Nevada Miller (1993) на модели лазер-индуцированной ХНВ у приматов. Авторы использовали бенгальский розовый в дозе 40 мг/кг, лазерное облучение проводили через щелевую лампу с фильтрами для получения света с длинами волн в диапазоне 510-750 нм, плотность энергии составляла  $12,7 \text{ Дж/см}^2$ . Исследования продемонстрировали окклюзию ХНВ с сохранением

интактных ретинальных сосудов при облучении во временном интервале между 40-й и 70-й минутами после введения ФС [103].

С этой же целью Kliman G. с соавт. (1994) использовали фотосенсибилизатор CASPs из класса фталоцианинов. Окклюзия новообразованных хориоидальных сосудов наблюдалась при дозе препарата 0,5 мг/кг, с последующим лазерным облучением длиной волны 675 нм, в интервале через 5 и 30 минут после введения ФС при плотности мощности 283 мВт/см<sup>2</sup> и плотности энергии 34 Дж/см<sup>2</sup> [95].

Однако, как показали дальнейшие исследования, большинство изучаемых в эксперименте ФС первого поколения, таких как гематопорфирин, CASPs и бенгальский розовый, оказались непригодными для применения в клинике. Существенные ограничения были связаны с нежелательными свойствами данных препаратов: высокой общей токсичностью и длительной кожной токсичностью, медленной элиминацией из организма [123].

Экспериментальные исследования, проведенные Miller J. с соавт. (1995), показали наличие селективной окклюзии экспериментальной ХНВ при проведении ФДТ с препаратом вертепорфин [102]. Эти исследования привели к клиническим испытаниям и последующему внедрению ФДТ с данным ФС в клиническую практику. В 2000 г. получено разрешение Food and Drug Administration (FDA) (США) на клиническое применение липосомной формы вертепорфина (препарата «Визудин») в лечении возрастной макулярной дистрофии и патологической миопии, осложненной развитием хориоидальной неоваскуляризации [150, 151].

Вместе с тем анализ накопленных к настоящему времени клинико-функциональных результатов ФДТ с препаратом «Визудин» выявил ряд неблагоприятных эффектов. Одним из основных недостатков является непродолжительный характер окклюзии новообразованных сосудов, что требует проведения повторных сеансов ФДТ (в среднем 3,4 сеанса в течение 1 года наблюдения) [144, 145, 151]. Установлено, что при этом значительно возрастает риск фототоксических повреждений интактных фоторецепторов и клеток пигментного эпителия [76, 108, 123].

Ряд авторов объясняют это высокой липофильностью препарата, в результате чего он в значительных количествах накапливается в клетках пигментного эпителия сетчатки, и отдают большее предпочтение гидрофильным и амфифильным ФС, для которых характерна максимальная аккумуляция в стенках новообразованных сосудов, при минимальной в клетках ретинального пигментного эпителия (РПЭ) [70, 71, 106].

Высокая селективность накопления ФС в неоваскулярной ткани, характерная для водорастворимых хлоринов, может существенно снизить степень фотодеструктивных изменений, связанных с проведением повторных сеансов ФДТ в лечении хориоидальной неоваскуляризации, наблюдаемых в клинике при применении других ФС, в частности, препарата «Визулин» [106]. Подтверждением этому служат ранее опубликованные экспериментальные работы Nakashizuka T. et al. (2001), которые в экспериментах на приматах с использованием водорастворимого ФС хлоринового ряда Нреб установили интактность клеток нейроэпителия и РПЭ при одновременной облитерации хориокапилляров после проведения повторных сеансов ФДТ [111].

В этой связи, несомненный интерес для ФДТ хориоидальной неоваскуляризации представляет изучение ФС хлоринового ряда («Фотодитазин», «Фотолон», «Радахлорин»), обладающих сходными физико-химическими, фотофизическими и фармакокинетическими свойствами с аспартиловым производным хлорина еб.

#### ***1.4.2. Фотодинамическая терапия внутриглазных опухолей***

##### **Меланома радужки и цилиарного тела**

*Экспериментальные исследования.* Впервые в лечении меланомы радужной оболочки и цилиарного тела метод ФДТ был впервые применен Tse D. с соавт. в 1984 г. Автор приводит описание двух случаев успешного лечения меланом цилиарного тела и одного случая меланомы радужки с использованием гематопорфирина и транскорнеального лазерного облучения с длиной волны 630 нм при плотности мощности в диапазоне от 18 до 200 мВт/см<sup>2</sup> и суммарной световой дозы 1400 и

2566 Дж/см<sup>2</sup>. Гистологические исследования показали неполный некроз опухолей цилиарного тела в обоих случаях и полный регресс опухоли радужной оболочки (при дозе 1,080 Дж/см<sup>2</sup>) [146].

Shields J. с соавт. в 1987 г. представили сообщение о клиническом применении ФДТ с использованием гематопорфирина (в дозе 2,5 мг/кг) у пациентов с диффузной многоузловой меланомой радужки без положительного эффекта [135].

В то же время при проведении ФДТ меланом радужки и цилиарного тела был отмечен ряд осложнений, включая развитие вторичной неоваскулярной глаукомы с рубцеванием радужки и угла передней камеры. Впрочем, общеизвестно, что данное осложнение может наблюдаться и при использовании других методов лечения меланом радужной оболочки [53].

Описанный Chambers R. с соавт. (1986) случай развития тяжелого увеита после ФДТ, по-видимому, был связан с высокими дозами лазерной энергии и ФС и мог быть результатом внезапного обширного некроза новообразованных тканей [50]. Ряд авторов считают, что данных осложнений можно было бы избежать с использованием методики многоэтапного лечения больших опухолей [117].

Таким образом, результаты ранних «пилотных» клинических исследований, с одной стороны, показали эффективность ФДТ, с другой – указали на необходимость оптимизации ее параметров (четкий контроль дозиметрии лазерного излучения и других факторов, ограничивающих фотодинамическое повреждение).

Соответственно, для отработок методик ФДТ исследователи использовали экспериментальные модели на животных. Простейшая модель опухоли – это зеленая меланома, для создания которой выращивают культуру клеток зеленой меланомы хомячков и вводят ее в переднюю камеру глаза кролика [52, 67, 98].

Исследования на модели зеленой меланомы с гематопорфирином или дигематопорфирином не выявили различимых изменений в опухоли. Была отмечена воспалительная реакция в передней камере после проведения ФДТ, флюоресцентно-ангиографические данные свидетельствовали об окклюзии

сосудов опухоли [67]. Гистоморфологически был выявлен частичный некроз опухоли, аналогичный описанному в клинике [98].

Gomer C. (1984) приводит данные о достижении полного некроза в лечении малых опухолей (высотой до 4 мм) методом ФДТ с использованием гематопорфирина (в дозе ФС 2,5 мг/кг и световой дозе 102 Дж/см<sup>2</sup>) [73].

Гистологические исследования глаз с экспериментальной меланомой передней камеры после ФДТ с применением гематопорфирина указывали на то, что окклюзия сосудов опухоли – это основной механизм, вызывающий некроз, хотя, безусловно, имеет место и прямое цитотоксическое действие на клетки опухоли [67].

В экспериментальных исследованиях на модели переднекамерной опухоли рядом авторов оценивалась возможность проведения ФДТ с ФС второго поколения: chloroaluminum sulfonated phthalocyanine (CASPC) и benzoporphyrin derivative monoacid (BPD-MA, вертепорфин) [117, 131].

Panagopoulos J. с соавт. (1989) проводили ФДТ с CASPC в дозе 5 мг/кг и лазерным облучением (длиной волны 675 нм и плотностью мощности 63-216 мВт/см<sup>2</sup>), которые осуществляли через 24 часа после введения ФС. В результате на 4 глазах, облученных с дозой от 3 до 10 Дж/см<sup>2</sup>, наблюдался регресс опухолей после первоначальной остановки роста. Облучение с дозой 20 Дж/см<sup>2</sup> и больше вызывало продолжительную остановку роста опухоли, что было подтверждено гистологически. При более высоких дозах облучения (57-60 Дж/см<sup>2</sup>) или очень высоких дозах ФС (16-30 мг/кг) наблюдалась продолжительная остановка роста, но с развитием сопутствующих осложнений: отека роговицы, гифемы, воспалительной реакции переднего отрезка [117].

Schmidt-Erfurth U. с соавт. (1996) использовали аналогичную экспериментальную модель для проведения ФДТ с вертепорфином (BPD-MA) в комплексе с липопротеинами низкой плотности. После облучения с длиной волны 692 нм и плотностью энергии 100 Дж/см<sup>2</sup> гистологически был также выявлен некроз опухолей передней камеры [131].

Таким образом, ФДТ с использованием фотосенсибилизаторов CASPc и вертепорфина показала свою эффективность в лечении экспериментальных меланом, однако применение данных моделей имеет ряд ограничений. Сопутствующее повреждение прилежащих внутриглазных структур (роговицы и хрусталика) может быть связано как с особенностями локализации данных опухолей, так и с самими фотодинамическими эффектами. Модели зеленой меланомы хомячков, несмотря на отсутствие в ней пигмента, могут быть более восприимчивы к фотодинамическому повреждению, в отличие от более новых моделей с пигментированными клетками меланомы [117, 131].

На сегодняшний день сведения об успешном клиническом применении ФДТ с современными ФС в лечении новообразований радужки и цилиарного тела отсутствуют.

#### **Меланома сосудистой оболочки глаза**

*Экспериментальные исследования.* Первые попытки использования ФДТ при меланоме сосудистой оболочки (хориоидеи) глаза относятся к середине 80-х годов. Этому предшествовали исследования на экспериментальных моделях увеальной меланомы с использованием различных ФС [78, 121, 131, 149].

Phillips A. с соавт. (1987) в качестве экспериментальной модели увеальной меланомы использовал методику супрахориоидального введения взвеси опухолевых клеток (зеленой меланомы хомяков). Мониторинг роста опухоли проводили с использованием методов непрямой офтальмоскопии, фоторегистрации, ультразвуковой эхографии и цветового доплеровского картирования, далее проводили ФДТ с гематопорфирином [121].

Schmidt-Erfurth U. с соавт. (1994) проводили ФДТ на аналогичной экспериментальной модели, но с препаратом вертепорфин (в дозе 2 мг/кг) в комплексе с липопротеинами низкой плотности и лазерным облучением с длиной волны 692 нм [131]. Авторами отмечен полный некроз опухолей (на глубину до 4,8 мм) после облучения в дозе 100 Дж/см<sup>2</sup>, подтвержденный гистоморфологическими исследованиями. Осложнения включали воспалительную (клеточную) реакцию в стекловидном теле и транзиторную экссудативную отслойку сетчатки,

которая наблюдалась в 50% случаев, указанные осложнения купировались в течение 48 часов.

С целью изучения эффективности ФДТ пигментных опухолей Ни L. (1994) с соавт. была разработана модель пигментной меланомы хориоидеи у кроликов [78]. Кроликам – носителям опухоли вводили фотосенсибилизатор CASPc в дозе 5 мг/кг и через 24 часа проводили лазерное облучение опухоли с длиной волны 675 нм. Полная остановка роста опухоли была отмечена при дозе облучения 35-60 Дж/см<sup>2</sup>.

В исследованиях Young L. с соавт. (1996) показана эффективность ФДТ с вертепорфином на экспериментальной пигментной меланоме хориоидеи у кроликов [149]. У 18 экспериментальных животных, пролеченных ФДТ с липосомной формой вертепорфина с дозой облучения 60 Дж/см<sup>2</sup>, была получена полная регрессия опухолей. Гистологические исследования показали повреждение сосудистой системы на всю толщину опухоли (до 4,6 мм).

Таким образом, на экспериментальных моделях увеальных меланом были получены обнадеживающие результаты, открывающие перспективы успешного клинического использования метода ФДТ в лечении внутриглазных новообразований.

*Клинические исследования.* Первые клинические исследования по ФДТ при меланоме сосудистой оболочки глаза были основаны на применении ФС первого поколения (производные гематопорфирина) [48, 158, 96, 110, 135].

Tse D. (1986) с соавт. приводит неоднозначные данные о лечении меланом хориоидеи у трех пациентов методом ФДТ с гематопорфирином (в дозе 3-5 мг/кг). У двух пациентов после ФДТ со световой дозой 64 или 850 Дж/см<sup>2</sup> гистологически не было выявлено признаков некроза опухоли. У третьего пациента, получившего суммарную дозу 2160 Дж/см<sup>2</sup>, был достигнут ограниченный некроз опухоли на глубину 2-3 мм [146].

Наибольший клинический материал (24 пациента с хориоидальными меланомами) представлен в работах Bruce R. с соавт. в 1982-1985 гг. Методика ФДТ, используемая автором, включала внутривенное введение гематопорфирина в дозе 2,5 мг/кг, затем через 72 часа проводилось транскорнеальное и трансклеральное облучение с длиной волны 630 нм (200-6800 Дж/см<sup>2</sup>) [48].

При этом авторами отмечен целый ряд серьезных осложнений: резкое снижение зрения вплоть до потери светоощущения, хемоз, ирит, а также длительная кожная фототоксичность. Незначительное улучшение остроты зрения в отдаленном периоде было отмечено у пациентов с локализацией опухоли на расстоянии более 4 мм от макулы. Более редкими осложнениями были экссудативная отслойка сетчатки, клеточная реакция в стекловидном теле, отслойка сосудистой оболочки. Наилучшие результаты были получены у пациентов со средними и малыми размерами хориоидальных меланом.

Murphee A. (1970) с соавт. было пролечено 7 пациентов с хориоидальной меланомой по аналогичной методике с использованием гематопорфирина в дозе 2,5 мг/кг. Полный регресс был получен только у одного пациента с беспигментной меланомой, причем после двух сеансов ФДТ [110]. Позднее Favilla I. (1991) с соавт. были представлены результаты лечения 19 пациентов с меланомами хориоидеи больших размеров (высота более 7 мм) методом ФДТ с гематопорфирином с увеличением дозы ФС до 5-7,5 мг/кг [58]. Лазерное облучение осуществляли транспуиллярно с длиной волны 620-630 нм, у троих пациентов дополнительно проводили транссклеральную ФДТ. Наилучший клинический эффект был получен у 6 пациентов со слабо- и умеренно пигментированными опухолями. Отсутствие регрессии наблюдалось у 8 пациентов, у 5 из которых меланомы были гиперпигментированы.

В целом данные клинические исследования показали, что малые, в особенности беспигментные или слабо пигментированные меланомы, лучше подвергаются воздействию ФДТ, в отличие от больших гиперпигментированных меланом. Усиленное поглощение света хромофорами, прежде всего меланином и гемоглобином, препятствует глубокому проникновению лазерного излучения, снижая, таким образом, эффективность ФДТ [134, 135]. К другим факторам можно отнести: неоптимальный выбор ФС, низкие или неоднородные концентрации кислорода внутри опухоли, или неоднородное распределение или ослабленное воздействие ФС.

Таким образом, по мнению ряда авторов, результаты первых клинических исследований не позволяли считать метод

ФДТ с использованием гематопорфирина сопоставимым по эффективности с традиционными методами лучевого лечения (протоно- и брахитерапии) хориоидальных меланом [96].

Основной причиной тому являлась невысокая селективность и целый ряд побочных эффектов, обусловленных свойствами вышеупомянутых ФС первого поколения (производные гематопорфирина), прежде всего их высокой общей токсичностью, что не позволило ФДТ войти в широкую практику офтальмоонкологии [53, 146].

Появление ФС 2-го поколения (в начале – середине 90-х годов) с более оптимальными для использования в офтальмологии свойствами ознаменовало собой новый этап в клиническом применении ФДТ в лечении внутриглазных новообразований.

Предпосылкой к успешному клиническому использованию, как уже было указано выше, послужили многообещающие данные, полученные в экспериментальных исследованиях Schmidt-Erfurth U. (1994-96), доказавших гистоморфологически возможность фотодинамической деструкции хориоидальных меланом толщиной до 4,8 мм методом ФДТ с препаратом вертепорфин [131].

Однако первые результаты клинического применения ФДТ с данным препаратом в лечении меланом хориоидеи (МХ) оказались неоднозначными. Так, в исследованиях Barbazetto I.A. с соавт. (2003) в одном случае была достигнута частичная регрессия опухоли, в двух других – стабилизация и в одном – продолженный рост, потребовавший энуклеации. Следует отметить, что во всех 4 случаях ФДТ проводилась вторым этапом у пациентов с продолженным ростом, либо отсутствием клинического эффекта после брахитерапии и транспиллярной термотерапии (ТТ) [40].

По-видимому, недостаточная эффективность ФДТ при МХ, продемонстрированная в данном исследовании, была связана с отсутствием четких критериев отбора пациентов с учетом механизма действия ФДТ. Поскольку очевидно, что необходимым условием для реализации фотодинамического эффекта является сохранность собственной сосудистой системы опухоли.

В дальнейшем, в работах Wachtlin с соавт. (2005) было показано гистологически, что выраженность фотодинамической деструкции опухолей в значительной степени зависит от пигментации и васкуляризации опухоли. Исследования проводились на глазах, подвергнутых ФДТ с «Визудином» перед плановой энуклеацией у пациентов с МХ больших размеров. Гистологически было подтверждено наличие фототромбоза и сосудистой окклюзии, а также некроза опухоли, превышающей 2,5 мм, в случаях изначально слабопигментированных и васкуляризированных меланом [153].

Последующие исследования, проведенные рядом авторов, на примере клинических случаев лечения беспигментных МХ методом ФДТ с «Визудином», показали возможность достижения полной регрессии опухолей при использовании метода ФДТ в качестве лечения «первой линии» [54, 137].

Представленные литературные данные по экспериментальному и клиническому использованию ФДТ в лечении внутриглазных опухолей указывают на перспективность применения данного метода. ФДТ потенциально может рассматриваться как метод выбора в лечении гиперваскулярных хориоидальных меланом, которые, как правило, резистентны к другим видам органосохранного лечения (брахитерапии, ТТТ). Учитывая высокую избирательность и малоинвазивность метода, применение ФДТ при опухолях функционально значимых локализаций (центральной) может существенно снизить количество осложнений и, соответственно, риск тяжелой потери зрительных функций.

Однако для повышения эффективности ФДТ необходимы дальнейшие разработки с учетом возможности применения современных ФС хлоринового ряда (Фотодитазин, Фотолон, Радахлорин), оптимизация режимов лечения с их использованием, а также отработка четких критериев отбора пациентов для достижения максимальной радикальности лечения опухолей сосудистой оболочки глаза.

### **Резюме**

Анализ современных литературных данных по экспериментальному и клиническому применению ФДТ в офтальмологии показал, что на сегодняшний день фотодинамическая

терапия может рассматриваться как один из универсальных методов лечения широкого спектра глазных заболеваний, в основе патогенеза которых лежат процессы неоваскулогенеза и пролиферации, иными словами, «неоваскулярной офтальмопатологии».

Большие перспективы также связаны с разработкой и внедрением методик ФДТ в лечении новообразований органа зрения с учетом высокой безопасности и избирательного воздействия данного метода, а также накопленного опыта эффективного применения данного метода в общей онкологической практике.

Все увеличивающееся количество публикаций по ФДТ в офтальмологии свидетельствует о том, что данное направление динамично развивается и потенциал метода ФДТ далеко не раскрыт. В течение последних двух десятилетий проведены многочисленные экспериментальные исследования с различными ФС и оценена эффективность ФДТ с их использованием на различных экспериментальных моделях [1, 3, 4, 18, 19, 42, 45, 57, 67, 70, 71, 77, 80, 81, 88, 90, 95, 98, 100-103, 106, 111, 116, 117, 119-122, 124, 129-131, 142, 156, 157].

В лечении отдельных офтальмопатологий, таких как хориоидальная неоваскуляризация, метод ФДТ уже вошел в широкую клиническую практику, в лечении других заболеваний получены обнадеживающие результаты «пилотных» исследований [2, 9, 11, 12, 20-22, 24, 30, 32, 38, 39, 41, 49, 51, 54, 82, 89, 123, 127, 137, 138, 143-145, 148, 150-152].

Вместе с тем остается нерешенным целый ряд проблем, в первую очередь, вследствие отсутствия «идеального» ФС для проведения ФДТ, а также минимизации побочных эффектов.

На сегодняшний день метод ФДТ нуждается не только в теоретическом обосновании, с учетом сложности механизма действия и многообразия лечебных факторов ФДТ, но и в дальнейших методических разработках и накоплении клинического опыта.

Известно, что для достижения необходимого лечебного эффекта при той или иной патологии, обязательными условиями являются: теоретически, экспериментально и клинически

обоснованное определение оптимальных режимов ФДТ, а также выработка и соблюдение «жестких» критериев отбора пациентов.

Следует также отметить, что нередко используемые в офтальмологической практике параметры лазерного излучения (соответствующие коагуляционному режиму) не отвечают принципам ФДТ, что зачастую приводит к неправильной трактовке клинических результатов и оценке эффективности метода [136]. Чрезмерная «стандартизация» метода, как мы видим на примере ФДТ хориоидальной неоваскуляризации с препаратом «Визудин» в сочетании с широкими критериями отбора пациентов, может способствовать неоправданной дискредитации метода ФДТ [138, 143, 144, 150-152].

Таким образом, разработка и оптимизация методов ФДТ в офтальмологии остается актуальной, но недостаточно изученной проблемой.

Возможными путями повышения эффективности и одновременно снижения негативных эффектов ФДТ, по нашему мнению, может являться использование ФС нового поколения, обладающих более оптимальными характеристиками для использования в лечении неоваскулярной офтальмопатологии, например, водорастворимых препаратов хлоринового ряда («Фотодитазин», «Фотолон», «Радахлорин»).

Вышеперечисленное послужило основанием для проведения комплекса исследований по экспериментальному изучению хлориновых ФС, разработке методик ФДТ и оценке их эффективности на экспериментальных моделях *in vivo* и последующей клинической апробации в лечении неоваскулярной офтальмопатологии и внутриглазных новообразований.

## **Литература**

1. Аветисов С.Э., Лихванцева В.Г., Решетников А.В. и др. Отечественный фотосенсибилизатор «Радахлорин» в фотодинамической терапии опухолей эпibuльбарной и хориоидальной локализации (экспериментальные исследования) // Вестн. офтальмологии. – 2005. – № 5. – С. 9-13.

2. *Аветисов С.Э., Будзинская М.В., Киселева Т.Н.* и др. Фотодинамическая терапия в лечении субретинальной неоваскуляризации // Вест. РАМН. – 2007. – № 8. – С. 45-47.
3. *Андреев Ю.В.* Фотохимическая деструкция новообразованных сосудов роговицы (в эксперименте): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1993. – 23 с.
4. *Будзинская М.В., Лихванцева В.Г., Шевчик С.А.* и др. Экспериментальная оценка возможности применения препарата «Фотосенс». Сообщение 2. Фотодинамическая терапия опухолей эпibuльбарной и хориоидальной локализации // Вест. офтальмологии. – 2005. – № 5. – С. 17-19.
5. *Владимиров Ю.А., Потапенко А.Я.* Физико-химические основы фотобиологических процессов. – М., 1989.
6. *Гацу М.В.* Транспуиллярная термотерапия в лечении скрытой и классической хориоидальной неоваскуляризации // Съезд офтальмологов России, 8-й: Тез. докл. – М., 2005 – С. 386.
7. *Гейниц А.В., Цыганова Г.И.* Аналитический обзор научно-исследовательских работ, выполненных в 2005 г. в учреждениях здравоохранения РФ по проблемам лазерной медицины // Лазерная медицина. – 2006. – Т. 10. – Вып. 2. – С. 47-60.
8. *Егоров Е.А., Прокофьева М.И., Егоров А.Е.* и др. Применение фотодинамической терапии в лечении заболеваний переднего и заднего отрезка глаза // Вестн. офтальмологии. – 2003. – № 2. – С. 13-15.
9. *Золотарев А.В., Малышев А.С., Фадеева А.В.* Фотодинамическая терапия субретинальной неоваскуляризации с использованием препарата Визудин // Вест. офтальмологии. – 2007. – № 6. – С. 21-23.
10. *Измайлов А.С., Балашевич Л.И.* Хориоидальная неоваскуляризация (диагностика и лечение): Уч. пос. – СПб., 2001.
11. *Измайлов А.С., Байбородов Я.В.* Комбинирование фотодинамической терапии с интравитреальным введением кеналога – первый опыт применения // Всероссийский семинар – «круглый стол» «Макула-2006», 2-й: Тез. докл. – Ростов н/Д, 2006 – С. 53-54.
12. *Измайлов А.С., Балашевич Л.И.* Фотодинамическая терапия с Визудином: критерии успеха лечения // Вестн. офтальмологии. – 2007. – № 6. – С. 17-20.
13. *Каплан М.А.* Фотодинамическая терапия (состояние проблемы) // Физическая медицина. – 1993. – Т. 3. – № 1-2. – С. 3-4.
14. *Каплан М.А., Петров П.Т., Царенков В.М., Цыб А.Ф.* Опыт клинического применения нового фотосенсибилизатора «Фотолон» // Новые лекарственные средства: синтез, технология, фармакология, клиника: Междунар. науч. конф.: Тез. докл. – Минск, 2001. – С. 57.

15. *Каплан М.А., Капинус В.Н., Романко Ю.С.* и др. Фотодитазин – эффективный фотосенсибилизатор для фотодинамической терапии // РБЖ. – 2004. – Т. 3. – № 2. – С. 51.
16. *Каплун А.П., Ле Банг Шон, Краснопольский Ю.М., Швец В.И.* Липосомы и другие наночастицы как средство доставки лекарственных веществ // *Вопр. мед. химии.* – 1999. – Т. 45. – № 1. – С. 3-12.
17. *Кацнельсон Л.А., Форорофопова Т.И., Бунин А.Я.* Сосудистые заболевания глаза. – М.: Медицина, 1990. – С. 182-195.
18. *Копеева В.Г., Андреев Ю.В., Чиссов И.В.* и др. Применение фотодинамической терапии для лечения неоваскуляризации роговицы (экспериментальные исследования) // *Офтальмохирургия.* – 1993. – № 1. – С. 65-70.
19. *Копеева В.Г., Андреев Ю.В., Ронкина Т.И.* и др. Новый способ фотохимической деструкции новообразованных сосудов роговицы (экспериментальное исследование) // *Офтальмохирургия.* – 1993. – № 3. – С. 50-57.
20. *Копеева В.Г., Андреев Ю.В., Пономарев Г.В.* и др. Первый опыт фотохимической деструкции сосудов при неоваскуляризации роговичного трансплантата // *Сб. науч. тр. МНТК «Микрохирургия глаза».* – Вып. 9. – М., 1998. – С. 95-98.
21. *Лихванцева В.Г., Будзинская М.В., Шевчик С.А.* и др. Первый клинический опыт применения фотодинамической терапии с применением отечественного фотосенсибилизатора «Фотосенс» в офтальмоонкологии // *РБЖ.* – 2005. – Т. 2. – № 4. – С. 39-40.
22. *Лихванцева В.Г., Федотов А.Ю., Когония Л.М.* и др. Фотодинамическая терапия в комбинированном лечении внутриглазных метастазов рака грудной железы // *РБЖ.* – 2006. – Т. 5. – № 1. – С. 29-30.
23. *Лощенов В.Б., Меерович Г.А., Шевчик С.А.* и др. Лазерно-спектроскопический комплекс для флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии патологий задних отделов глаза // *Актуальные аспекты лазерной медицины: Научно-практ. конф. рос. ученых: Материалы.* – Калуга, 2002. – С. 343-344.
24. *Медведев И.Б., Беликова Е.И., Сямичев М.П.* Фотодинамическая терапия с Визудином в лечении хориоидальной неоваскуляризации при осложненной близорукости // *Вестн. офтальмологии.* – 2007. – № 6. – С. 23-25.
25. *Миронов А.Ф.* Фотодинамическая терапия рака – новый метод диагностики и лечения злокачественных опухолей // *Соросовский образовательный журнал.* – 1996. – № 8. – С. 33-38.
26. *Миронов А.Ф.* Разработка сенсibilizаторов второго поколения на основе производных хлорофилла // *Рос. хим. журн.* – 1998. – Т. 42. – № 5. – С. 23.

27. *Осинов А.Н., Азизова О.А., Владимиров Ю.А.* Активные формы кислорода и их роль в организме // *Успехи биол. химии.* – 1990. – Т. 31. – С. 180–208.
28. *Петров П.Т., Царенков В.М., Трухачева Т.В.* и др. Фотолон – новое средство для фотодинамической диагностики и терапии в онкологии // *Из отчетов о клинических испытаниях и материалов III съезда онкологов СНГ.* – М., 2004. – С. 1-12.
29. *Пономарев Г.В., Решетников А.В., Иванов А.В., Странацко Е.Ф.* Оценка биологической активности нового фотосенсибилизатора для клинического использования комплекса хлорина Е6 // *Фотодинамическая терапия: Всерос. симпозиум, 3-й: Материалы.* – М., 1999. – С. 133-141.
30. *Родин А.С., Большинов А.В.* Результаты ФДТ при субретинальных неоваскулярных мембранах по данным флюоресцентной ангиографии и оптической когерентной томографии // *Вестн. офтальмологии.* – 2003. – № 2. – С. 11-13.
31. *Странацко Е.Ф.* Механизмы действия фотодинамической терапии // *Фотодинамическая терапия: Всерос. симпозиум, 3-й: Материалы.* – М., 1999. – С. 3-15.
32. *Федоров С.Н., Конаева В.Г., Андреев Ю.В.* и др. Разработка метода фотохимической деструкции новообразованных сосудов роговицы (клиническое исследование) // *Офтальмохирургия.* – 1996. – № 1. – С. 17-23.
33. *Черняева Е.Б.* и др. Механизмы взаимодействия фотосенсибилизаторов с клетками // *Итоги науки и техники. Совр. пробл. лаз. физ.* – М.: ВИНТИ, 1990. – Т. 3.
34. *Якубовская Р.И., Кармакова Т.А., Морозова Н.Б.* и др. Возможности управления эффектами ФДТ // *РБЖ.* – 2004. – № 2. – С. 60.
35. *Agarwal M.L., Clay M.E., Harvey E.J.* et al. Photodynamic therapy induces rapid cell death by apoptosis in L5178Y mouse lymphoma cells // *Cancer Res.* – 1991. – Vol. 51. – No. 21. – P. 5993-96.
36. *Allison B., Pritchard P., Levy J.* Evidence of low-density lipoprotein receptor-mediated uptake of benzoporphyrin derivative // *Br. J. Cancer.* – 1994. – Vol. 69. – P. 833-839.
37. *Allison R.R., Downie G.H., Cuenca R.* et al. Photosensitizers in Clinical PDT // *Photodiag. Photodyn. Therapy.* – 2004. – Vol. 1. – P. 27-42.
38. *Arroyo J.G., Michaud N., Jakobiec F.A.* Choroidal neovascular membranes treated with photodynamic therapy // *Arch. Ophthalmol.* – 2003. – Vol. 121. – No. 6. – P. 898-903.
39. *Barbazetto I.A., Schmidt-Erfurth U.* Photodynamic therapy of choroidal hemangioma: two case reports // *Graefes. Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 2000. – Vol. 238. – P. 214-221.

40. *Barbazetto I.A., Lee T.C., Rollins I.S.* et al. Treatment of choroidal melanoma using photodynamic therapy // *Am. J. Ophthalmol.* – 2003. – Vol. 135. – No. 6. – P. 898-899.
41. *Blinder K.J., Blumenkranz M.S., Bressler N.M.* et al. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia: 2-year results of a randomized clinical trial -VIP report No. 3 // *Ophthalmology.* – 2003. – Vol. 110. – No. 4. – P. 667-673.
42. *Blumenkranz M.S., Woodburn K.W., Qing F.* et al. Lutetium texaphyrin (Lu-Tex): a potential new agent for ocular fundus angiography and photodynamic therapy // *Am. J. Ophthalmol.* – 2000. – Vol. 129. – No. 3. – P. 353-362.
43. *Bonnett R., Berenbaum M.C.* Porphyrins as photosensitizers // *Photosensitizing compounds: their chemistry, biology and clinical use.* Ciba Foundation Symp. Chichester / Ed. by Bock G., Harriett S. – UK: Wiley, 1989. – P. 40-53.
44. *Bonnett R.* Photodynamic therapy in historical perspective // *Rev. Contemp. Pharmacother.* – 1999. – Vol. 10. – No. 1. – P. 1-17.
45. *Bornfeld N., Kreusel K.M.* Capillary hemangioma of the retina in cases of Von Hippel-Lindau syndrome: New therapeutic directions // *Ophthalmologie.* – 2007. – Vol. 104. – No. 2. – P. 114-118.
46. *Brancato R., Pece A., Avanza A.* et al. Photocoagulation scar expansion after laser therapy for choroidal neovascularization in degenerative myopia // *Retina.* – 1990. – No. 10. – P. 239-243.
47. *Bressler N.M., Bressler S.B., Fine S.Z.* Age-related macular degeneration // *Surv. Ophthalmol.* – 1988. – Vol. 32. No. 6. – P. 375-413.
48. *Bruce R.J.* Evaluation of hematoporphyrin photoradiation therapy to treat choroidal melanoma // *Lasers Surg. Med.* – 1984. – Vol. 4. – P. 59-64.
49. *Cardillo Piccolino F., Eandi C.M., Ventre L.* et al. Photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy // *Retina.* – 2003. – Vol. 23. – No. 6. – P. 752-63.
50. *Chambers R., Arnson D., Davidorf F.* et al. Treatment of iris melanoma with dihematoporphyrin ether and an ophthalmic laser delivery system // *Contemp. Ophthalmol. For.* – 1986. – No. 4. – P. 70-84.
51. *Cibelkova I., Soucek P.* Findings on optical coherence tomography in patients with macular degeneration treated with photodynamic therapy using Visudyne // *Cesk. Slov. Oftalmol.* – 2003. – Vol. 59. – No. 4. – P. 250-256.
52. *Corner C.J., Jester J.V., Razum N.J.* et al. Photodynamic therapy of intraocular tumors: examination of hematoporphyrin derivative distribution and long-term damage in rabbit ocular tissue // *Cancer Res.* – 1985. – Vol. 45. – P. 3718-3725.

53. *Davidorf J., Davidorf F.* Treatment of iris melanoma with photodynamic therapy // *Ophthalmol. Surg.* – 1992. – Vol. 23. – P. 522-527.
54. *Donaldson M.J., Lim L., Harper C.A.* Primary treatment of choroidal amelanotic melanoma with photodynamic therapy // *Clin. Exp. Ophthalmol.* – 2005. – Vol. 33. – No. 5. – P. 548-549.
55. *Dougherty T.J., Thoma R.E., Boyle D., Weisbaupf K.R.* Photoradiation therapy of malignant tumors: role of the laser / Ed. by R. Pratesi, C.A. Sacchi. – New York: Springer, 1980. – P. 67-75.
56. *Dougherty T.J., Gomer C.J., Henderson B.W.* et al. Photodynamic therapy // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1998. – Vol. 90. – P. 889-905.
57. *Epstein R., Hendricks R., Harris D.* Photodynamic therapy for corneal neovascularization // *Cornea.* – 1991. – Vol. 10. – P. 424-432.
58. *Favilla I., Barry W., Gosbell A.D.* et al. Phototherapy of posterior uveal melanomas // *Br. J. Ophthalmol.* – 1991. – Vol. 75. – P. 718-721.
59. *Favilla I., Favilla M.L., Gosbell A.D.* et al. Photodynamic therapy: a five year study of its effectiveness in the treatment of posterior uveal melanoma, and evaluation of haematoporphyrin uptake and photocytotoxicity of melanoma cells in tissue culture // *Melanoma Res.* – 1995. – Vol. 5. – No. 5. – P. 355-364.
60. *Fingar V.H., Wilman T.J., Wieble S.A.* The role of microvascular damage in photodynamic therapy: the effect of treatment on vessel constriction, permeability and leukocyte adhesion // *Cancer Res.* – 1992. – Vol. 52. – P. 4914-4921.
61. *Fingar V.H.* Vascular effects of photodynamic therapy // *J. Clin. Laser Med. Surg.* – 1996. – Vol. 14. – P. 323-328.
62. *Fogelman A.M., Berliner J.A., Van Lenten B.J.* et al. Lipoprotein receptors and endothelial cells // *Semin. Thromb. Hemost.* – 1988. – No. 14. – P. 206-209.
63. *Franken K., Van Delft J., Dubelman T.* et al. Hematoporphyrin derivative photoradiation treatment of experimental malignant melanoma in the anterior chamber of the rabbit // *Curr. Eye. Res.* – 1985. – No. 4. – P. 641-654.
64. *Foote C.S.* Photosensitized oxidation and singlet oxygen: consequences in biologic systems // *Free radicals in biology* / Ed. by Pryor W.A. – Orlando: Academic Press, 1985.
65. *Foote C.S., Clennan E.L.* Properties and reactions of singlet dioxygen // *Active oxygen in chemistry* / Ed. by Foote C.S., Valentine J.S., Greenberg A., Liebman J.F. – Oxford: Blackie Academic and Professional, 1995. – P. 105-140.
66. *Foster B.S., Gradougas E.S., Young L.H.* Photodynamic therapy of choroidal melanoma // *Int. Ophthalmol. Clin.* – 1997. – Vol. 37. – No. 4. – P. 117-126.
67. *Franken N., Vrensen G., van Delft J.* et al. Early morphological changes induced by photodynamic therapy in amelanotic Greene melanoma implanted in the anterior eye chamber of rabbits // *Laser Surg. Med.* – 1988. – No. 3. – P. 27-34.

68. *Freitas I.* Lipid accumulation: the common feature to photosensitizer retaining normal and malignant tissues // *J. Photochem. Photobiol. B.* – 1990. – Vol. 7. – No. 2-4. – P. 359-361.
69. *Gass J.D.M.* Stereoscopic atlas of macular diseases. – St. Louis: Mosby, 1977.
70. *Gobto Y., Obana A., Kaneda K.* et al. Photodynamic therapy for corneal neovascularization using topically administered AIX-S10 (Na) // *Ophthalmol. Surg. Lasers.* – 2000. – Vol. 31. – P. 55-60.
71. *Gobto Y., Obana O., Kanai M.* et al. Treatment parameters for selective occlusion of experimental corneal neovascularization by photodynamic therapy using a water soluble photosensitizer, AIX-S10Na // *Exp. Eye Res.* – 2001. – Vol. 72. – P. 13-22.
72. *Gollnick S.O., Evans S.S., Baumann H.* et al. The role of cytokines in photodynamic therapy-induced local and systemic inflammation // *Br. J. Cancer.* – 2003. – Vol. 88. – No. 11. – P. 1772-1779.
73. *Gomer C.J., Murpbree A., Doiron D.* et al. Preclinical evaluation of ocular photoradiation therapy // Paper presented at: Proceedings of the international symposium on porphyrins in tumor phototherapy. – New York, 1984.
74. *Gomer C.J., Ferrario A., Hayashi N.* et al. Molecular, cellular and tissue responses following photodynamic therapy // *Laser Surg. Med.* – 1988. – No. 8. – P. 450-463.
75. *Green W.R., Wilson D.J.* Choroidal neovascularization // *Ophthalmology.* – 1986. – Vol. 93. – No. 9. – P. 1169-1176.
76. *Grossniklaus H.E., Brooks H.L. Jr, Sippy B.D., Liu P.* Retinal translocation and photodynamic therapy for age-related macular degeneration with classic choroidal neovascularization: a clinicopathologic case report // *Retina.* – 2002. – Vol. 22. – No. 6. – P. 818-824.
77. *Holzer M.P., Solomon K.D., Vroman D.T.* et al. Photodynamic therapy with Verteporfin in a rabbit Model of corneal neovascularization // *I.O.V.S.* – 2003. – Vol. 44. – No. 7. – P. 2954-2958.
78. *Hu L., Hub K., Gragoudas E.* et al. Establishment of pigmented choroidal melanomas in a rabbit model // *Retina.* – 1994. – Vol. 14. – P. 264-269.
79. *Huang Z.* A review of progress in clinical photodynamic therapy // *Technol. Cancer Res. Treat.* – 2005. – Vol. 4. – No. 3. – P. 283-293.
80. *Husain D., Miller J., Michaud N.* et al. Intravenous infusion using liposomal benzoporphyrin derivate verteporfin for photodynamic therapy of experimental choroidal neovascularization // *Arch. Ophthalmol.* – 1996. – Vol. 114. – P. 978-985.
81. *Husain D., Miller J., Kenny A.* et al. Photodynamic therapy and digital angiography of experimental iris neovascularization using liposomal benzoporphyrin derivate // *Ophthalmology.* – 1997. – Vol. 104. – P. 1242-1250.

82. *Isola V., Pece A., Pierro L.* Photodynamic therapy with verteporfin of choroidal malignancy from breast cancer // *Am. J. Ophthalmol.* – 2006. – Vol. 142. – P. 885-887.
83. *Ivanov A.V., Resbetnikov A.V., Ponomarev G.V.* One more PDT application of chlorine e6. In *Optical Methods for Tumor Treatment and Detection: Mechanisms and Techniques in Photodynamic Therapy IX*, T.J. Dougherty, Editor // *Proc. SPIE.* – 2000. – Vol. 3909. – P. 131-137.
84. *Jiang F., Allison B., Liu D., Levy J.* Enhanced photodynamic therapy of target cells by either monoclonal antibody of low density lipoprotein mediated delivery system // *J. Controlled. Rel.* – 1992. – Vol. 19. – 41-58.
85. *Jori G., Reddi E.* The Role of lipoproteins in the delivery of tumor-targeting photosensitizers // *Int. J. Photobiol.* – 1993. – Vol. 25. – 1369-1375.
86. *Jori G.* Tumor photosensitizers: approaches to enhance the selectivity and efficiency of photodynamic therapy // *J. Photochem. Photobiol.* – 1996. – Vol. 36B. – P. 87-93.
87. *Jurklics B., Anastassiou G., Ortmans S.* et al. Photodynamic therapy using verteporfin in circumscribed choroidal haemangioma // *Br. J. Ophthalmol.* – 2003. – Vol. 87. – No. 1. – P. 84-89.
88. *Kamizuri H.* et al. Monoclonal antibody-mediated drug targeting to laser-induced choroidal neovascularization in the rat // *In association for Research in Vision and Ophthalmology.* – Fort Lauderdale, 2000.
89. *Karacortu M., Karacortu S., Williams G.A.* Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularization in patients with angioid streaks // *Am. J. Ophthalmol.* – 2002. – Vol. 134. – No. 3. – P. 360-366.
90. *Kazi A.A., Peyman G.A., Unal M.* et al. Threshold power levels for NPe6 photodynamic therapy // *Ophthalmic Surg. Lasers.* – 2000. – Vol. 31. – No. 2. – P. 136-142.
91. *Kessel D., Woodburn K.* Biodistribution of photosensitizing agents // *Int. J. Biochem.* – 1993. – Vol. 25. – P. 1377-1383.
92. *Kessel D., Luo Y., Deng Y., Chang C.K.* The role of subcellular localization in initiation of apoptosis by photodynamic therapy // *Photochem. Photobiol.* – 1997. – Vol. 65 – P. 422-426.
93. *Kessel D., Luo Y.* Mitochondrial photodamage and PDT-induced apoptosis // *J. Photochem. Photobiol.* – 1998. – Vol. 42. – P. 89-95.
94. *Kim R., Hu L., Foster B.* et al. Photodynamic therapy of pigmented choroidal melanomas of greater than 3-mm thickness // *Ophthalmology.* – 1996. – Vol. 103. – No. 1. – P. 2029-2036.
95. *Kliman G., Puliafito C., Stern D.* et al. Phthalocyanine photodynamic therapy: new strategy for closure of choroidal neovascularization // *Lasers Surg. Med.* – 1994. – Vol. 15. – P. 2-10.

96. *Lingua R., Parel J.* Photodynamic therapy for ocular tumors // *Photochem. Photobiol. B Biol.* – 1991. – P. 119-122.
97. *Lipson R.L., Baldes E.J., Gray M.J.* Hematoporphyrin derivative for detection and management of cancer // *Cancer.* – 1967.– No. 20. – P. 2255-2257.
98. *Liu L.H., Ni C.* Hematoporphyrin phototherapy for experimental intraocular malignant melanoma // *Arch. Ophthalmol.* – 1983. – Vol. 101. – P. 901-903.
99. Macular Photocoagulation Study Research Group. Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions of age-related macular degeneration // *Arch. Ophthalmol.* – 1993. – Vol. 111. – P. 1200-1209.
100. *Miller J.W., Stinson W.G., Gregory W.A.* et al. Phthalocyanine Photodynamic therapy of experimental Iris Neovascularization // *Ophthalmology.* – 1991. – Vol. 98. – P. 1711-1719.
101. *Miller J., Adamis A., Shima D.* et al. Vascular endothelium growth factor/vascular permeability factor is temporally and spatially correlated with ocular angiogenesis in a primate model // *Am. J. Pathol.* – 1994. – Vol. 145. – P. 574-584.
102. *Miller J., Walsb A., Kramer R.* et al. Photodynamic therapy of experimental choroidal neovascularization using lipoprotein-delivered benzoporphyrin // *Arch. Ophthalmol.* – 1995. – Vol. 113. – P. 810-818.
103. *Miller H., Miller B.* Photodynamic therapy of subretinal neovascularization in the monkey eye // *Arch. Ophthalmol.* – 1993. – Vol. 111. – P. 855-860.
104. *Moan J.* On the diffusion length of singlet oxygen in cells and tissues // *J. Photochem. Photobiol.* – 1990. – Vol. 6. – P. 343-344.
105. *Moan J., Peng Q., Sorensen R.* The biophysical foundations of photodynamic therapy // *Endoscopy.* – 1998. – No. 4. – P. 387-391.
106. *Mori K., Yoneya S., Ohta M.* et al. Angiographic and histologic effects of fundus photodynamic therapy with a hydrophilic photosensitizer: mono-L-aspartyl chlorin e6 // *Ophthalmology.* – 1999. – Vol. 106. – P. 1384-1391.
107. *Moser J.G.* Definitions and general properties of 2nd & 3rd generation photosensitizers // *Photodynamic Tumor Therapy - 2nd & 3rd Generation Photosensitizers* / Ed. by Moser J.G. – London: Harwood Academic Publishers, 1997. – P. 3-8.
108. *Moshfeghi D., Kaiser P.K., Grossniklaus H.* et al. Clinicopathologic study after submacular removal of choroidal neovascular membranes treated with verteporfin ocular photodynamic therapy // *Am. J. Ophthalmol.* – 2003. – Vol. 135. – No. 3. – P. 343-350.
109. *Muller V., Ruokonen P., Schellenbeck M.* et al. Treatment of rubeosis iridis with photodynamic therapy with verteporfin: a new therapeutic and prophylactic option for patients with the risk of neovascular glaucoma? // *Ophthalmol. Res.* – 2003. – Vol. 35. – P. 60-64.

110. *Murphree A., Cote M., Gomer C.* The evolution of photodynamic therapy techniques in the treatment of intraocular tumors // *Photochem. Photobiol.* – 1987. – Vol. 46. – P. 919-923.
111. *Nakashizuka T., Mori K., Hayashi N.* et al. Retreatment effect of NPe6 photodynamic therapy on the normal primate macula // *Retina.* – 2001. – Vol. 21. – No. 5. – P. 493-498.
112. *Nanda S., Hatchell D., Tiedeman J.* et al. A new method of vascular occlusion // *Arch. Ophthalmol.* – 1987. – Vol. 105. – P. 1121-1124.
113. *Obana O., Gobto Y.* Scanning laser system for photodynamic therapy of choroidal neovascularization // *Lasers Surg. Med.* – 2002. – Vol. 30. – P. 370-375.
114. *Oleinick N.L., Evans H.H.* The photobiology of photodynamic therapy: cellular targets and mechanism // *Radiat. Res.* – 1998. – Vol. 150 – No. 5 (Suppl.). – P. S146-S156.
115. *Packer A., Tse D., Gu X.* et al. Hematoporphyrin photoradiation therapy for iris neovascularization // *Arch. Ophthalmol.* – 1984. – Vol. 102. – P. 1193-1197.
116. *Pallikaris I., Miltiades M., Iliaki O.* et al. Effectiveness of corneal neovascularization photothrombosis using phthalocyanine and a diode laser (675 nm) // *Lasers Surg. Med.* – 1993. – Vol. 13. – P. 197-203.
117. *Panagopoulos J.A., Svitra P.P., Puliafito C.A.* et al. Photodynamic therapy for experimental intraocular melanoma using chloraluminum sulfonated phthalocyanine // *Arch. Ophthalmol.* – 1989. – Vol. 107. – P. 886-890.
118. *Pass H.J.* Photodynamic therapy in oncology: mechanisms and clinical use // *J. Nat. Cancer Inst.* – 1993. – Vol. 85. – No. 6. – P. 443-456.
119. *Peyman G.A., Moshfeghi D.M., Moshfeghi A.* et al. Photodynamic therapy for choriocapillaris using tin-ethyl-etiopurpurin (SnET2) // *Ophthalmic Surg. Lasers.* – 1997. – Vol. 28. – P. 409-417.
120. *Peyman G.A., Kazi A.A., Moshfeghi D.* et al. Threshold and retreatment parameters of NPe6 photodynamic therapy in retinal and choroidal vessels // *Ophthalmic Surg. Lasers.* – 2000. – Vol. 31. – No. 4. – P. 323-327.
121. *Phillips A., Browne B., Allan D.* Haematoporphyrin photosensitisation treatment of experimental choroidal melanoma // *Eye.* – 1987. – No. 1. – P. 680-685.
122. *Porrini G., Giovannini A., Amato G.* et al. Photodynamic therapy of circumscribed choroidal hemangioma // *Ophthalmology.* – 2003. – Vol. 110. – No. 4. – P. 674-680.
123. *Puliafito C.A., Rogers A.H., Martidis A., Greenberg P.B.* Ocular photodynamic therapy. – New-York: Slack Inc., 2002. – 144 p.
124. *Remo R.Z., Delori F.C., Holzer R.A.* et al. Photodynamic therapy using Lu-Tex induces apoptosis in vitro, and its effect is potentiated by angiostatin in retinal capillary endothelial cells // *Invest. Ophthalmol. & Vis. Sci.* – 2000. – Vol. 41. – No. 12. – P. 3963-3971.

125. *Resbetnickov A.V., Ponomarev G.V., Ivanov A.V.* et al. Novel drug form of chlorin e6 // SPIE Proc. optical methods for tumor treatment and detection: Mechanisms and techniques in photodynamic therapy IX / Ed. by T.J. Dougherty. – 2000. – Vol. 3909. – P. 124-129.
126. *Roberts W.G., Hasan T.* Role of neovasculature and vascular permeability on the tumor retention of photodynamic therapy // *Cancer. Res.* – 1992. – Vol. 52. – P. 924-930.
127. *Rogers A.H., Greenberg P.B., Martidis A., Puliafito C.A.* Photodynamic therapy of polypoidal choroidal vasculopathy // *Ophthalmic Surg. Lasers Imaging.* – 2003. – Vol. 34. – No. 1. – P. 60-63.
128. *Ronn A.M.* Pharmacokinetics in photodynamic therapy // *Rev. Contemp. Pharmacother.* – 1999. – Vol. 10 – No. 1. – P. 39-46.
129. *Schmidt-Erfurth U., Hasan T.* Mechanisms of action of PDT with verteporfin for the treatment of age-related macular degeneration // *Surv. Ophthalmol.* – 2000. – Vol. 45. – P. 195-214.
130. *Schmidt-Erfurth U., Hasan T., Schomacker K.* et al. In vivo uptake of liposomal benzoporphyrin derivative and photothrombosis in experimental corneal neovascularization // *Lasers Surg. Med.* – 1995. – Vol. 17. – P. 178-188.
131. *Schmidt-Erfurth U., Flotte T., Gragoudas E.S.* et al. Benzoporphyrin-lipoprotein-mediated photodestruction of intraocular tumors // *Exp. Eye Res.* – 1996. – Vol. 62. – P. 1-10.
132. *Schmidt-Erfurth U., Miller J.W., Sickenberg M.* et al. Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularization caused by age-related macular degeneration: results of retreatments in a phase 1 and 2 -study // *Arch. Ophthalmol.* – 1999. – Vol. 117. – P. 1177-1187.
133. *Schmidt-Erfurth U., Eksner H., Terui N.* et al. Effects of Verteporfin therapy on central visual field function // *Ophthalmology.* – 2004. – Vol. 111. – No. 5. – P. 931-939.
134. *Sery T., Dougherty T.* Photoradiation of rabbit ocular malignant melanoma sensitized with hematoporphyrin derivative // *Curr. Eye Res.* – 1984. – No. 3. – P. 519-528.
135. *Sery T., Shields J., Augsburger J.* et al. Photodynamic therapy of human ocular cancer // *Ophthalmic Surg.* – 1987. – Vol. 18. – P. 413-418.
136. *Sheppard J.D., Epstein D.J., Lattanzio F.A.* et al. Argon laser photodynamic therapy of Human corneal neovascularization after intravenous administration of dihematoporphyrin ether // *Am. J. Ophthalmol.* – 2006. – Vol. 141. – P. 524-529.
137. *Soucek P., Cibilkova I.* Photodynamic therapy with verteporfin in subfoveal amelanotic choroidal melanoma (clinical case) // *Neuro-Endocrinol. Lett.* – 2006. – Vol. 25, 27. – No. 1-2. – P. 145-148.

138. *Sourbane G., Bressler N.M.* Treatment of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: focus of clinical application of verteporfin photodynamic therapy // *Br. J. Ophthalmol.* – 2001. – Vol. 85. – No. 4. – P. 483-495.
139. *Spaide R., Sorenson J., Maranan L.* Photodynamic therapy with verteporfin combined with intravitreal injection of triamcinolone acetonide for choroidal neovascularization // *Ophthalmology.* – 2005. – Vol. 112. – No. 2. – P. 301-304.
140. *Spikes J.D.* Chlorins as photosensitizers in biology and medicine // *J. Photochem. Photobiol.* – 1990. – Vol. 6. – No. 3. – P. 259-274.
141. *Stranadko E.Pb., Ponomarev G.V., Mesbkov V.M.* 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* / Ed. by T.J. Dougherty // *Proc. SPIE.* – 2000. – Vol. 3909. – P. 138-144.
142. *Thomas E., Langhofer M.* Closure of experimental subretinal neovascular vessels with digematoporphyrin either augmented argon green laser photocoagulation // *Photochem. Photobiol.* – 1987. – Vol. 46. – P. 881-886.
143. Treatment of Age-related Macular degeneration with Photodynamic therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin. Two-year results of 2 randomized clinical trials – TAP report 2 // *Arch. Ophthalmol.* – 2001. – Vol. 119. – No. 2. – P. 198-207.
144. Treatment of Age-related Macular degeneration with Photodynamic therapy (TAP) and Verteporfin in Photodynamic therapy (VIP) Study Groups. Acute severe visual acuity decrease after photodynamic therapy with verteporfin: case reports from randomized clinical trials – TAP and VIP Report No 3. // *Am. J. Ophthalmol.* – 2004. – Vol. 137. – P. 683-696.
145. Treatment of Age-related Macular degeneration with Photodynamic therapy (TAP) Study Group. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: 5-year results of two randomized clinical trials with an open-label extension – TAP report 8 // *Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 2006. – Vol. 244. – P. 1132-1142.
146. *Tse D., Dutton J., Weingeist T* et al. Hematoporphyrin photoradiation therapy for intraocular and orbital malignant melanoma // *Arch. Ophthalmol.* – 1984. – Vol. 102. – P. 833-838.
147. *Yonea Sb., Tso M.O.M.* Angioarchitecture of Human Choroid // *Arch. Ophthalmol.* – 1987. – Vol. 105. – P. 681-687.

148. *Yoon K.C., You I.C., Kang I.S.* et al. Photodynamic therapy with Verteporfin for corneal neovascularization // *Am. J. Ophthalmol.* – 2007. – Vol. 144. – P. 190-196.
149. *Young L., Howard M., Hu L.* et al. Photodynamic therapy of pigmented choroidal melanomas using a liposomal preparation of benzoporphyrin derivative // *Arch. Ophthalmol.* – 1996. – Vol. 114. – P. 186-192.
150. Verteporfin in Photodynamic therapy Study Group. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration // *Am. J. Ophthalmol.* – 2001. – Vol. 131. – No. 5. – P. 541-560.
151. Verteporfin in Photodynamic therapy Study Group. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia: 2-year results of a randomized clinical trial // *Ophthalmology.* – 2003. – Vol. 110. – P. 667-673.
152. Verteporfin therapy in age-related macular degeneration (VAM): an open label multicenter photodynamic therapy study of 4435 patients // *Retina.* – 2004. – Vol. 24. – P. 512-520.
153. *Wachtlin J., Beckrakis N.E., Foerster M.H.* Photodynamic therapy with verteporfin for uveal melanoma // *Ophthalmologie.* – 2005. – Vol. 102. – No.3 – P. 241-246.
154. *Williams R.A., Brody B.L., Thomas R.G.* et al. The psychosocial impact of Macular degeneration // *Arch. Ophthalmol.* – 1998. – Vol. 116. – P. 514-520.
155. *Wilson C., Hatbcell D.* Photodynamic retinal vascular thrombosis // *Invest.Ophthalmol.Vis.Sci.* – 1991. – Vol. 32. – P. 2357-2365.
156. *Winther J.* Porphyrin photodynamic therapy in an experimental retinoblastoma model // *Ophthalmol. Paediatr. Gen.* – 1987. – Vol. 8. – P. 49.
157. *Winther J., Overgaard J.* Photodynamic therapy of experimental intraocular retinoblastomas: dose-response relationships to light energy and photofrin II // *Acta Ophthalmol.* – 1989. – Vol. 67. – P. 44-50.

## ГЛАВА 2.

**ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОР И АППАРАТУРА  
ДЛЯ ФЛЮОРЕСЦЕНТНОЙ ДИАГНОСТИКИ  
И ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ**

На сегодняшний день в числе наиболее перспективных фотосенсибилизаторов (ФС) для фотодинамической терапии глазных заболеваний, сопровождающихся неоваскуляризацией и пролиферацией, включая внутриглазные опухоли и опухолеподобные заболевания, рассматриваются препараты хлоринового ряда («Фотодитазин», «Фотолон», «Радахлорин»).

**2.1. Характеристика используемого в работе  
фотосенсибилизатора**

В наших исследованиях использовался ФС нового поколения «Фотодитазин». Это препарат растительного происхождения, созданный на основе производных хлорофилла А, получаемого из биомассы микроводоросли Спирулина платензис (*Spirulina platensis*). «Фотодитазин» разработан в НИИ биомедицинской химии коллективом авторов, способ получения защищен патентом РФ (Патент на изобретение № 2144538). Данная лекарственная форма производится ООО «Вета-Гранд» (Россия).

Препарат «Фотодитазин» является ФС нового поколения, который отвечает всем современным медицинским требованиям к лекарственным средствам. Установлено, что он обладает низкой общей токсичностью для организма, избирательно накапливается в клетках с высокой митотической активностью: эндотелии новообразованных сосудов, непосредственно в опухолевых клетках; проявляет высокую фотохимическую активность при облучении лазерным излучением и быстро выводится из организма [4, 11, 12].

**Химический состав.** Препарат «Фотодитазин» представляет собой бис-N-метилглюкаминую соль хлорина еб с минимальным количеством сопутствующих примесей хлоринового ряда (рис. 2.1).

В готовом препарате содержится не более 3,5% примесей хлоринового ряда, что существенно ниже, чем в сходных препаратах на основе хлорина еб («Радахлорин» или «Фотолон») [2, 11].

Проведенными нами исследованиями о влиянии чистоты препаратов на их фотодинамические свойства было установлено, что эффективность ФС напрямую зависит от содержания в нем хлорина еб, т.е. чем выше содержание в препарате хлорина еб, тем эффективнее этот ФС для ФДТ [1].

Полученный путем химической модификации метилfeofорбида «Фотодитазин» обладает хорошей водорастворимостью, не образуя агрегированных форм, что характерно для препаратов на основе производных гематопорфирина. Кроме того, наличие амфифильных свойств определяет его высокую способность связываться с мембранами опухолевых клеток, что и обуславливает его высокую фотодинамическую активность.

**Спектральные характеристики.** В электронном спектре поглощения «Фотодитазина» наблюдаются пять характерных

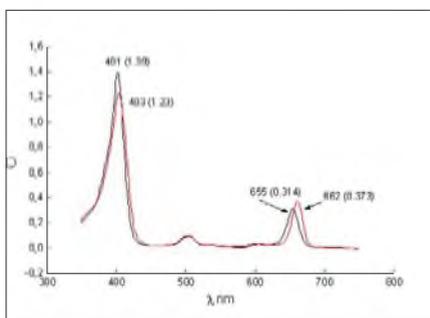


Рис. 2.2. Общий спектр поглощения фотосенсибилизатора «Фотодитазин»

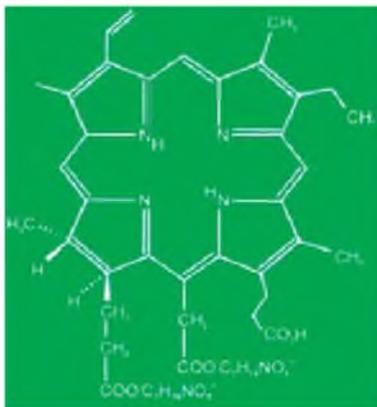


Рис. 2.1. Химическая формула фотосенсибилизатора «Фотодитазин»

характеристических полос поглощения с максимумами при длинах волн 401, 504, 536, 600 и 655 нм [8, 11]. Однако в биологических средах длинноволновый максимум поглощения сдвигается в область 662 нм (рис. 2.2).

Таким образом, мономеризованный ФС «Фотодитазин», включенный

в состав клеточных мембран, имеет максимум поглощения 662 нм, который и используется для возбуждения клиническим лазером для ФДТ в офтальмологии, так как он расположен в той части спектра, которому соответствует большая проникающая способность излучения в ткани заднего отрезка глаза (рис. 2.3).

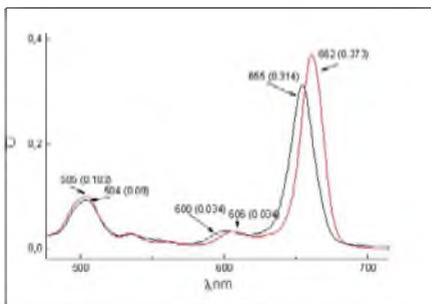


Рис. 2.3. Длинноволновый спектр поглощения препарата «Фотодитазин»

флюоресценции при их облучении в полосе поглощения, что особенно ценно для использования данных соединений в качестве флюоресцентных диагностических средств. При этом чувствительность современных приборов позволяет обнаружить флюоресценцию в таких незначительных концентрациях, которые в десятки или даже сотни раз меньше, чем те количества, которые обычно обнаруживаются спектрофотометрическим методом (по спектрам поглощения). На рис. 2.4 представлены спектры флюоресценции препарата «Фотодитазин» в водном растворе при pH 9, полученные на флюориметре Shimadzu RF-5301 PC (Япония).

В биологических жидкостях происходит сдвиг максимума флюоресценции в более длинноволновый диапазон, соответствующий полосе 670-690 нм.

**Фармакокинетика.** Препарат обладает улучшенными фармакокинетическими свойствами. Исследования

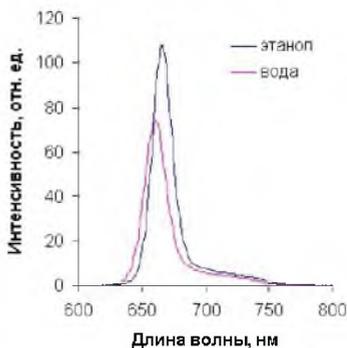


Рис. 2.4. Спектр флюоресценции фотосенсибилизатора «Фотодитазин»

фармакокинетики «Фотодитазина» в опытах *in vivo* показали, что при системном введении препарата максимум накопления в опухолевой ткани наблюдается через 1,5-2 часа от введения ФС, при индексе контрастности по отношению к окружающей интактной ткани от 8:1 до 10:1 и практически полном выведении из организма в течение 28 часов [9, 11].

В экспериментах *in vivo* было установлено, что «Фотодитазин» является высокоселективным фотосенсибилизатором для ФДТ, эффективность которой определялась дозой препарата и дозой лазерного облучения. Наиболее выраженный противоопухолевый эффект (торможение роста опухоли РМЖ – 100%, М-1 до 92,5% к 21-му дню) в экспериментах *in vivo* на мышах и крысах был получен при дозах препарата 2,5 и 5,0 мг/кг веса тела и световых дозах 300 и 600 Дж/см<sup>2</sup>, что свидетельствует о выраженной фотодинамической активности данного соединения.

Проведенные исследования токсичности препарата *in vivo* показали, что «Фотодитазин» является низкотоксичным соединением, LD50 – 158 мг/кг веса, при средней терапевтической дозе 0,8 мг/кг [9].

Доклинические испытания препарата были проведены в ГУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН» и в Государственном центре по антибиотикам.

Препарат «Фотодитазин®» прошел успешные клинические испытания в лечении целого ряда онкологических заболеваний (плоскоклеточный и базальноклеточный рак кожи, рак легкого) на базе ГУ «Медицинский радиологический научный центр РАМН» (Обнинск), ГУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН» (Москва), НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова Росздрава (Санкт-Петербург) и по решению Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития был внесен в государственный реестр лекарственных средств (регистрационное удостоверение № ЛС – 001246 от 10.02.2006) под названием «Фотодитазин®» [3, 4, 12].

Таким образом, применительно к офтальмологии, фотосенсибилизатор «Фотодитазин» обладает целым рядом положительных свойств, которые определяются его химическими,

фото-физическими и фармакокинетическими характеристиками:

1) интенсивная полоса поглощения в длинноволновой области видимого спектра (с максимумом 662 нм), что соответствует области наибольшей оптической прозрачности для биологических тканей и обеспечивает, таким образом, большую глубину проникновения лазерного излучения при проведении ФДТ заднего отрезка глаза;

2) высокий контраст накопления в тканях-«мишенях» в сравнении с интактными тканями (8-10/1), что обеспечивает большую избирательность воздействия;

3) высокая фотодинамическая активность при использовании малых доз;

4) низкая световая токсичность при полном отсутствии темновой фототоксичности;

5) быстрое накопление в опухоли (с максимумом 1,5-2 часа) и быстрая элиминация из организма (время полного выведения 28 часов), что позволяет проводить ФДТ в амбулаторных условиях.

Планируется проведение экспериментально-клинических исследований в офтальмологии из расчета средней терапевтической дозы препарата, соответствующей 0,8 мг/кг.

## **2.2. Разработка установки для фотодинамической терапии и флуоресцентной диагностики в офтальмологии с использованием фотосенсибилизаторов хлоринового ряда**

Одной из основных окончательно нерешенных технических проблем при создании офтальмологических систем для ФДТ и ФД является сложность доставки лазерного излучения к внутриглазным структурам с учетом оптической системы глаза, обеспечение четкой визуализации глазного дна в ходе лечения и диагностики, а также необходимость адаптации к стандартным офтальмологическим диагностическим приборам.

В настоящее время в мировой офтальмологической практике для проведения ФДТ используются такие лазерные системы на базе щелевых ламп, как «Coherent Opal Photoactivator» с

адаптером «LaserLink» («Coherent», США) (длина волны лазерного излучения – 690 нм) и «Zeiss Visulas 690s» с адаптером «Visulink-PDT2 («Carl Zeiss Meditec», Германия) [10].

К существенным недостаткам данных комплексов относится отсутствие видеосистем для проведения ФД, а также возможность проведения ФДТ только с фотосенсибилизатором «Visudyne» («Novartis Ophthalmics»), максимальный пик поглощения которого соответствует 689 нм.

Исключение составляет разработанная отечественными учеными (Лощенов В.Б., Меерович Г.А., Шевчик С.А., 2002) лазерно-спектроскопическая установка для проведения одномоментной ФД и ФДТ с использованием фотосенсибилизатора класса фталоцианинов – препарата «Фотосенс» [6]. Структурно-функциональная схема данного комплекса представляет собой щелевую лампу, оснащенную дополнительным видеоканалом и лазером с длиной волны 670 нм. Существенным недостатком является малый размер поля облучения, составляющий от 100-1000 мкм, что значительно затрудняет техническое выполнение и увеличивает время облучения в случаях больших размеров патологического очага (хориоидальной неоваскулярной мембраны, либо внутриглазной опухоли).

Отсутствие установок для проведения ФДТ и ФД в офтальмологии с использованием широкого спектра фотосенсибилизаторов, в частности отечественных препаратов хлоринового ряда, указывает на актуальность разработки данного комплекса аппаратуры.

При разработке офтальмологического лазерного аппаратного комплекса для ФДТ необходимо было решить следующие задачи:

- 1) обеспечение возможности одновременного проведения ФДТ и ФД в режиме реального времени;
- 2) обеспечение регистрации изображения глазного дна во флюоресцентном свете в условиях интенсивной освещенности полихроматическим светом стандартной щелевой лампы, а также возбуждающего пятна лазерного излучения;
- 3) увеличение размера пятна лазерного облучения для оптимизации ФДТ внутриглазных опухолевых и псевдоопухолевых образований больших размеров.



Рис. 2.5. Экспериментальная модель для измерения спектров флюоресценции препарата «Фотодитазин»

Согласно литературным данным, область флюоресценции хлориновых ФС (675-680 нм) находится в непосредственной близости к длинноволновому пику поглощения ( $662 \pm 2$ ) нм, это объясняет технические сложности регистрации флюоресценции в офтальмологической практике, с учетом низкого квантового выхода флюоресценции хлориновых ФС [7, 9, 11, 12].

Нами совместно с ООО «Фотооптик» (Обнинск) была разработана экспериментальная модель (установка) для измерения спектров флюоресценции на базе монохроматора МДР-3. Установка включала LP-фильтр, конденсор, монохроматор, источник лазерного излучения и тест-объект с раствором «Фотодитазина» (принципиальная схема установки представлена на рис. 2.5).

В ходе экспериментов было установлено, что максимум флюоресценции при возбуждении ФС в красном спектре (662 нм) наблюдается в ближнем инфракрасном диапазоне. Соответственно был определен оптимальный тип светофильтра для флюоресценции с ФС хлоринового ряда (рис. 2.6).

Результаты проведенных исследований были положены в основу экспериментально-клинической установки для одновременного проведения ФД и ФДТ с препаратами хлоринового ряда.

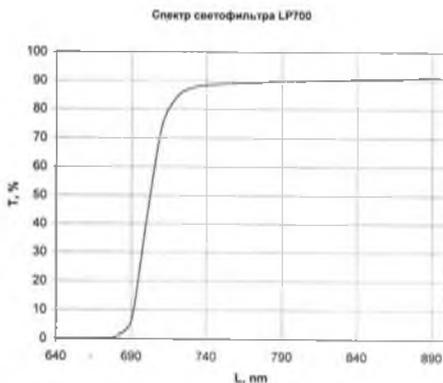


Рис. 2.6. Спектр пропускания фильтра для регистрации флюоресценции препарата «Фотодитазин»

Установка, разработанная нами совместно с «Алком-Медика» (Санкт-Петербург), представляет собой лазерный офтальмо-микрохирургический комплекс, включающий диодный лазер «АЛОД-01»-«Алком-Медика» (Санкт-Петербург), оснащенный приставкой для транспуиллярного лазерного облучения (формирователем пятен) (ПФК-«АЛОД»-02«Алком»), адаптированной на модифицированную щелевую лампу «Takagi SM-2N» (Япония) (рис. 2.7).



Рис. 2.7. Экспериментально-клиническая офтальмологическая установка для ФДТ и ФД с препаратами хлоринового ряда

Устройство для проведения ФДТ и ФД создано на базе стандартного диагностического офтальмологического прибора (щелевой лампы) и содержит осветитель, микроскоп, источник лазерного излучения, систему его доставки с оптическим адаптером для транспуиллярного облучения, а также дополнительный видеоканал и высокочувствительную черно-белую видеокамеру для формирования флюоресцентного изображения исследуемого участка глаза с системой переноса изображения на персональный компьютер (с программным обеспечением для регистрации и обработки полученных изображений). Оптическая схема установки представлена на рис. 2.8.

Технической особенностью офтальмологической установки является введение лазерного излучения через световод в оптический адаптер (формирователь пятен) щелевой лампы. Облучение осуществляется бесконтактно, при этом обеспечивается коаксиальный ввод лазерного луча в микроскоп щелевой лампы с использованием микроманипулятора подвижного зеркала, отражающего лазерный луч на подлежащую облучению поверхность глазного яблока. При облучении глазного дна обязательным компонентом является использование

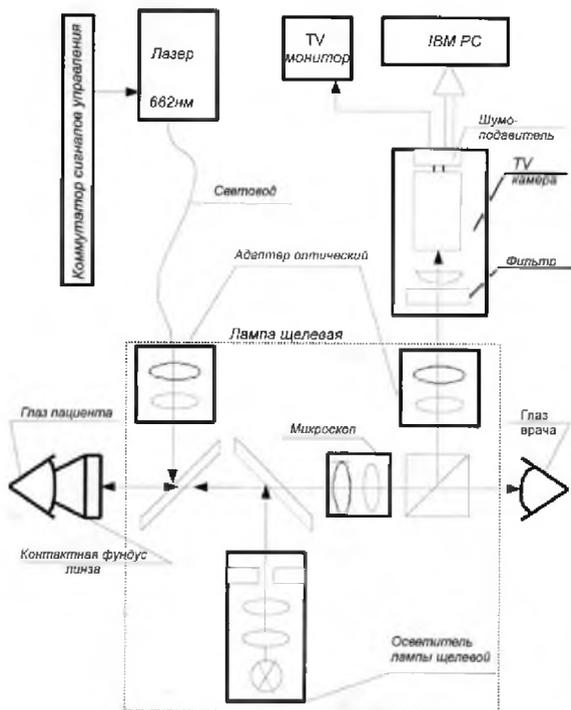


Рис. 2.8. Оптическая схема офтальмологической установки для ФДТ и ФД

дополнительных роговичных контактных линз для нейтрализации оптической системы глаза и прицельной фокусировки лазерного луча на глазном дне.

Оптический адаптер обеспечивает широкий диапазон регулировки пятна сфокусированного лазерного излучения от 100 мкм до 3 мм. Использование дополнительных контактных линз позволяет варьировать размер пятна в широких пределах (максимально до 6 мм).

Длина волны непрерывного лазерного излучения аппаратного комплекса  $(662 \pm 2)$  нм соответствует максимуму длинноволновой полосы поглощения препарата «Фотодитазин». При этом возможно применение других ФС на основе хлорина еб – «Фотолон», «Радахлорин», моно-L-аспартил хлорина еб.

Учитывая низкий квантовый выход флюоресценции ФС хлоринового ряда, получение контрастного флюоресцентного изображения глазного дна в условиях интенсивного «засвета» (одновременно осветителя и возбуждающего лазерного источника) представляло определенные технические сложности.

Указанные проблемы были решены путем разработки оригинальной системы интерференционных фильтров. Исходя из теоретической предпосылки, что максимальный пик длинноволновой полосы поглощения хлориновых ФС спектрально близок к максимуму флюоресценции, в дополнительный видеоканал была установлена система фильтров, обеспечивающих прохождение флюоресцентного сигнала на высокочувствительную камеру и полностью отсекающих видимый диапазон облучения до 680 нм. При этом матрица видеокамеры обладала повышенной чувствительностью в диапазоне длин волн 680-900 нм.

На предварительном этапе, для оценки чувствительности и пространственной разрешающей способности разработанной установки нами был использован флюоресцирующий тест-объект с периодической структурой, изготовленный на основе синтетического сетчатого полотна из капрона, с размерами ячейки в пределах 300-500 мкм, отдельных волокон до 50 мкм, сопоставимых по размеру с основными ориентирами на глазном дне (диаметром магистральных сосудов). После обработки тест-объекта раствором «Фотодитазина» проводилось лазерное облучение длиной 662 нм в диагностическом режиме.

Для одновременного обеспечения как локального освещения требуемой области в обычном свете, так и возбуждающего воздействия ФС с целью получения контрастной флюоресцентной картины использовался ограниченный диаметр светового пятна освещения (5-8 мм). Флюоресценция регистрировалась в пятне засвета на границе патологического очага с прилегающей интактной областью глазного дна.

Таким образом, был разработан офтальмологический лазерный комплекс для ФДТ и ФД, применительно к использованию хлориновых ФС ряда, отвечающий всем поставленным экспериментальным и клиническим задачам.

Разработанная установка позволяет проводить ФДТ при различной патологии как переднего, так и заднего отрезков глаза (транспуиллярная ФДТ) с одновременной ФД с фотосенсибилизаторами хлоринового ряда в режиме реального времени.

### 2.3. Дозиметрия лазерного излучения при проведении ФДТ

При проведении ФДТ и ФД в офтальмологии важное значение имеет правильный расчет оптимальной дозы лазерного излучения, который производится на основании трех основных регулируемых параметров: мощности излучения, времени его воздействия (экспозиции) и диаметра пятна лазерного облучения.

Сложность доставки лазерного облучения к заднему полюсу глаза, в частности использование специальных контактных линз, нейтрализующих оптическую систему глаза, диктует необходимость внесения соответствующих поправок в теоретические расчеты дозы лазерного излучения.

Для нормирования дозы в наших исследованиях использовалась относительная величина или количество энергии на площадь облучаемой поверхности.

Плотность мощности или величина энергетической облученности поверхности роговицы, либо глазного дна рассчитывалась по формуле:

$$W = P / S (\text{мВт}/\text{см}^2),$$

где: P – выходная мощность (мВт);

S – диаметр пятна облучения.

Расчет дозы лазерного облучения при проведении ФДТ производился по общепринятой формуле:

$$D (\text{Дж}/\text{см}^2) = \frac{P_v (\text{Вт}) \times t (\text{сек})}{S (\text{см}^2)},$$

$D$  – плотность энергии лазерного излучения;  
 $P_v$  – мощность излучения на выходе;  
 $t$  – экспозиция лазерного излучения;  
 $S$  – площадь пятна лазерного излучения на облучаемой поверхности.

Площадь пятна лазерного излучения рассчитывалась по формуле:

$$S = \pi r^2,$$

где  $r$  – радиус пятна лазерного облучения.

Непосредственно перед сеансом ФДТ проводилось тестирование лазерной установки, включающее измерение энергетических параметров лазерного излучения, а также юстировку оптической системы микроскопа щелевой лампы и лазерного луча-пилота для достижения коаксиальности лазерного излучения и обеспечения точной фокусировки лазерного пятна в фокальной плоскости облучения.

Измерение выходной мощности лазерной установки проводилось последовательно: сначала осуществлялась проверка волоконной оптики, затем измерение мощности лазерного луча после прохождения оптического адаптера щелевой лампы, на уровне плоскости облучения, соответствующей передней поверхности роговицы.

Мощность излучения на выходе световолокна измерялась на интегральном измерителе мощности – «ИММ-1П» (ООО «Полироник», Москва). Затем проводилось измерение мощности (после прохождения оптического адаптера ШЛ) в фокальной плоскости облучения на уровне роговицы – оптическим измерителем мощности «ИМ-2» («Полупроводниковые приборы», Санкт-Петербург).

Дополнительно, в зависимости от конкретной контактной линзы, используемой для фокусировки излучения на глазном дне, вводились соответствующие корректировки по изменению пятна лазерного облучения.

Так, например, для получения расчетного диаметра пятна лазерного излучения на глазном дне, равному 3 мм, с использованием линзы «Mainster Wide field» (коэффициент увеличения размера пятна 1,4), необходимо установить на оптическом адаптере лазерной щелевой лампы диаметр пятна 2,1 мм ( $3 : 1,4 = 2,1$  мм).

Кроме того, при бесконтактном лазерном облучении необходимо учитывать, что интенсивность облучения, а соответственно, энергетическая облученность поверхности глазного дна, уменьшается в обратной пропорциональной зависимости от расстояния между источником излучения и облучаемой поверхностью, а также при прохождении через контактную линзу и оптические среды глаза.

Вышесказанное послужило основанием для проведения дополнительных биофотометрических исследований на кадаверных глазах человека.

## 2.4. Биофотометрические исследования

Наличие в глазу сложного оптического аппарата с несколькими различно преломляющими поверхностями на границе оптически прозрачных внутриглазных сред и структур (водянистая влага, хрусталик, стекловидное тело) создает условия для дефокусировки лазерного излучения с возможным уменьшением, либо неравномерным распределением плотности мощности лазерного излучения.

Указанные обстоятельства следует учитывать при определении расчетных параметров лазерного облучения при проведении ФДТ заднего отрезка глаза во избежание получения недостаточного клинического эффекта, либо побочных реакций, связанных с передозировкой лазерного воздействия.

В этой связи были проведены экспериментальные биофотометрические исследования, целью которых являлось изучение особенностей распределения энергии лазерного излучения красного диапазона ( $662 \pm 2$ ) нм в ходе транспуиллярной ФДТ.

Для определения плотности мощности лазерного излучения при транспуиллярном облучении заднего

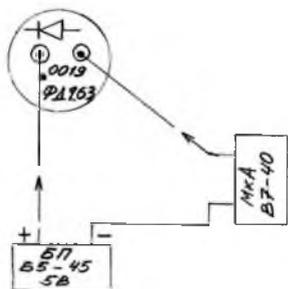


Рис. 2.9. Принципиальная схема установки для проведения биофотометрических исследований

полюса глаза использовалась созданная нами установка для проведения фотометрии.

Биофотометрическая установка состояла из фотодиода марки ФД-263, на корпусе которого были закреплены специальные лапки для его фиксации в исследуемой зоне глазного яблока. Выводы фотодиода соединялись с цифровым измерителем силы тока типа В7-40 (рис. 2.9). Предварительно производилась калибровка светодиода, определялись его характеристики, в результате чего строился график зависимости силы тока от мощности лазерного излучения для длинноволнового красного диапазона излучения (рис. 2.10).

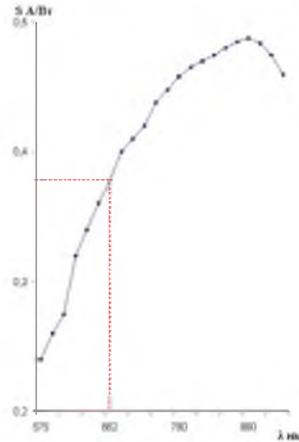


Рис. 2.10. График fotocувствительности светодиода ФД-263 (для длины волны 662 нм)

При освещении фотоприемной площадки диода непрерывным лазерным излучением (662 нм) через него начинал протекать электрический ток, величина которого регистрировалась измерителем силы тока. Далее, пользуясь графиком зависимости мощности лазерного излучения от силы тока, протекающего через фотодиод, вычислялась плотность мощности лазерного излучения для длины волны 662 нм по следующей формуле (формула для непрерывного излучения):

$$P_j = \frac{I \times k}{S},$$

где:

$P_j$  – плотность мощности лазерного излучения (Вт/см<sup>2</sup>);

$k$  – коэффициент перевода силы тока в мощность лазерного излучения для длины волны 660 нм (0,378 А/Вт);

$I$  – сила тока, протекающего через фотодиод (А);

$S$  – площадь пятна лазерного излучения (см<sup>2</sup>).

Экспериментальные исследования были выполнены на 8 факичных кадаверных глазах человека.

**Ход эксперимента.** Под контролем налобного бинокулярного офтальмоскопа методом склерокомпрессии определялась проекция макулы на склере заднего полюса энуклеированного глаза. Далее под операционным микроскопом трепаном диаметром 2,5 мм производилась трепанация склеры над макулярной зоной, сосудистая оболочка и сетчатка в области трепанационного отверстия иссекались ножницами Ваннас. В образовавшееся сквозное отверстие вставлялся фотодиод и производилась его фиксация к склере узловыми швами таким образом, что фотоприемная площадка диода располагалась в макулярной зоне в плоскости сетчатки (рис. 2.11). Правильность положения фотоприемной площадки диода внутри глаза контролировалась офтальмоскопически. Глазное яблоко с фиксированным в нем фотодиодом устанавливалось на специальную подставку, прикрепленную к лицевому установу лазерной щелевой лампы. На роговицу помещалась стандартная



Рис. 2.11. Внешний вид кадаверного глаза (площадка фотодиода имплантирована в склеральное отверстие заднего полюса глазного яблока)

контактная фундус-линза, компенсирующая оптическую систему глаза. Система доставки лазерного излучения включала оптический адаптер (формирователь пятен) и лазерный световод, соединенный с источником лазерного излучения («АЛОД-01» с длиной волны 662 нм).

Измерения проводились при следующих параметрах лазерного излучения: плотность мощности от 100 до 600 мВт/см<sup>2</sup>, диаметр пятна – 3 мм. Облучение глазного дна лазером осуществлялось по оптической оси через контактную линзу, роговицу и зрачок в направлении заднего полюса. Учитывая возможные отклонения во время проведения измерений, связанные с изменением положения лазерного излучателя, контактной линзы и исследуемого глаза от единой оптической оси (в пределах нескольких градусов), в качестве зафиксированного результата брались максимальные значения измеренной величины тока фотодиода. Каждое измерение повторялось пятикратно с последующим вычислением средней величины.

**Результаты исследований.** При транспилярном облучении глаза человека коллимированным пучком непрерывного лазерного излучения с длиной волны 662 нм плотность мощности лазерного излучения в макуле зависела от выходной мощности и диаметра пятна.

При уменьшении мощности лазерного излучения и, соответственно, расчетной плотности мощности на выходе формирователя пятен плотность мощности в макулярной области кадаверного глаза снижалась по экспоненциальному закону.

Проведенные исследования показали, что при транспилярном облучении кадаверного глазного яблока человека непрерывным низкоинтенсивным лазерным излучением с длиной волны 662 нм посредством стандартного излучателя лазерного аппарата «АЛОД-01» в макулярной зоне были зафиксированы уровни плотности мощности лазерной энергии, незначительно отличающиеся от расчетных (потери мощности лазерного излучения при прохождении через оптические среды энуклеированного глазного яблока не превышала 5-7%).

Использование роговичной контактной линзы, а также биометрические параметры энуклеированного глаза не оказывают

существенного влияния на снижение мощности лазерного излучения.

Кроме того, исходя из данных литературы, длинноволновые лучи (красного диапазона), в отличие от коротковолновых лучей (сине-зеленых), в большей степени поглощаются сосудистой оболочкой и пигментным эпителием сетчатки и практически не отражаются от внутренней пограничной мембраны сетчатки. Соответственно, при расчете поглощенной дозы вышеуказанным показателем можно пренебречь [5].

Таким образом, с учетом проведенных нами биофотометрических исследований при расчете дозы лазерного излучения необходимо введение поправок в установочные параметры мощности на индикаторе лазерной установки (увеличение мощности на 5-7%), связанные с потерей мощности при прохождении лазерного излучения через оптические среды глаза.

## **2.5. Методы исследования динамики накопления ФС в тканях глаза (флюоресцентная диагностика)**

Исследование динамики накопления фотосенсибилизатора «Фотодитазин» в интактных и патологически измененных глазных структурах в эксперименте *in vivo* проводили методом флюоресцентной диагностики на разработанной офтальмологической установке для ФДГ и ФД.

*Методика флюоресцентной диагностики.* Лазерное облучение в диагностическом режиме (в ходе ФД) осуществляли в различные временные интервалы после введения ФС расфокусированным пучком с плотностью мощности излучения 20 мВт/см<sup>2</sup>.

Следует отметить, что использование низкой плотности лазерного излучения при проведении ФД являлось необходимым условием во избежание нежелательного (недозированного) преждевременного фотодинамического повреждения облучаемых интактных сосудов и тканей глаза.

По достижении пика накопления препарата (максимального градиента контрастности) в патологическом неоваскулярном очаге либо опухоли проводили лазерное облучение с

плотностью мощности, достаточной для получения фотодинамического эффекта.

Для количественной оценки интенсивности флюоресценции ФС при его накоплении в патологических структурах глаза до и после лечения нами была разработана специальная компьютерная программа. Анализ выделенных областей ангиограмм (например, области неоваскуляризации и интактного участка окружающего фона) заключается в их попиксельной детализации с помощью метода, использующего следующее цифровое соотношение: 0 – черный цвет, 1 – белый цвет; серые тона при этом представляют собой градацию от белого цвета к черному и имеют дробное численное значение. Программа определяет яркость каждого пикселя, суммирует яркость всех пикселей, находящихся в пределах выделенной области, рассчитывая таким образом ее общую яркость (уровень флюоресценции). Уровень флюоресценции в программе выражается безразмерным числовым значением. Таким образом, рассчитывался интегральный коэффициент контрастности флюоресценции, представляющий собой соотношение усредненной яркости патологического очага (зоны неоваскуляризации) к окружающему интактному участку (роговицы, либо глазного дна).

Результаты анализа участков изображений представлялись в виде диаграммы, по оси абсцисс которой располагались псевдонаименования ангиограмм, по оси ординат – соответствующие числовые значение яркости (интенсивности) флюоресценции; а также в виде таблицы, имеющей следующую структуру: наименование ангиограммы, численный результат анализа первой (участок неоваскуляризации) и второй (участок фона) областей, а также отношения численных результатов первой области ко второй и второй к первой (в условных единицах).

### **Резюме**

Таким образом, разработан офтальмологический лазерный комплекс для ФДТ и ФД, адаптированный к использованию фотосенсибилизаторов хлоринового ряда, отвечающий всем поставленным экспериментальным и клиническим задачам.

Созданная установка позволяет проводить дозированное лазерное облучение в ходе ФДТ при патологии как переднего отрезка глаза (роговицы, радужной оболочки), так и заднего (сетчатки, сосудистой оболочки) с одномоментным мониторингом флюоресценции ФС в режиме реального времени.

С помощью разработанной аппаратуры *in vivo* получены изображения флюоресценции патологических очагов у экспериментальных животных. Испытания установки в различных режимах позволили определить потенциальные возможности проведения ФДТ и ФД при наличии различных форм дистрофических и воспалительных заболеваний сетчатки, сопровождающихся развитием хориоидальной неоваскуляризации, неоваскуляризации роговицы и радужной оболочки, а также внутриглазных новообразований.

### **Литература**

1. Белый Ю.А., Терещенко А.В., Володин П.Л. и др. Сравнительное изучение фотодинамических эффектов фотосенсибилизаторов хлоринового ряда на интактной сетчатке экспериментальных животных // Рефракционная хирургия и офтальмология. – 2006. – Т. 6. – № 2. – С. 55-59.
2. Гатинская Л.Г., Будько А.П., Пономарев Г.В. и др. Химико-фармацевтическая стандартизация фотодитазина // РБЖ. – 2004. – № 2. – С. 49.
3. Гельфонд М.Л., Арсеньев А.И., Барчук А.С. Фотодинамическая терапия с фотодитазиним в комбинированном лечении трахеобронхиального рака и рака пищевода // РБЖ. – 2004. – № 2. – С. 49-50.
4. Каплан М.А., Катинус В.Н., Романко Ю.С. и др. Фотодитазин – эффективный фотосенсибилизатор для фотодинамической терапии // РБЖ. – 2004. – Т. 3. – № 2. – С. 51.
5. Копейко Л.Г., Корецкая Ю.М., Миткох Д.И., Ченцова О.Б. Спектральные характеристики оболочек глазного яблока // Вестн. офтальмологии. – 1979. – № 1. – С. 46-49.
6. Лощенко В.Б., Меерович Г.А., Шевчик С.А. и др. Лазерно-спектроскопический комплекс для флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии патологий задних отделов глаза // Актуальные аспекты лазерной медицины: Научно-практ. конф. рос. уч.: Материалы – М.-Калуга, 2002. – С. 343-344.

7. *Мионов А.Ф.* Фотодинамическая терапия рака — новый метод диагностики и лечения злокачественных опухолей // Соросовский образовательный журн. — 1996. — № 8. — С. 33-38.
8. *Ярцева И.В., Гатинская Л.Г., Пonomarev Г.В.* и др. Разработка реакций подлинности при стандартизации фотодитазина // РБЖ. — 2004. — № 2. — С. 61.
9. *Ivanov A.V., Resbetnikov A.V., Ponomarev G.V.* One more PDT application of chlorine e6 // Optical methods for tumor treatment and detection: Mechanisms and techniques in photodynamic Therapy IX / Ed. by T.J. Dougherty. — Proc. SPIE. — 2000. Vol. 3909. — P. 131-137.
10. *Puliafito C.A., Rogers A.H., Martidis A., Greenberg P.B.* Ocular Photodynamic therapy. — New York: Slack Inc., 2002. — 144 p.
11. *Resbetnickov A.V., Ponomarev G.V., Ivanov A.V.* et al. Novel drug form of chlorin e6 // SPIE Proc. Optical methods for tumor treatment and detection: Mechanisms and techniques in photodynamic Therapy IX / Ed. by T.J. Dougherty. — 2000. — Vol. 3909 — P. 124-129.
12. *Stranadko E.Pb., Ponomarev G.V., Meshkov V.M.* 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 / Ed. by T.J. Dougherty. — Proc. SPIE. — 2000. — Vol. 3909. — P. 138-144.

### ГЛАВА 3.

## **ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ В ОФТАЛЬМОЛОГИИ**

Внедрению метода ФДТ в клиническую практику офтальмологии предшествовали многочисленные экспериментальные и доклинические исследования, проводившиеся в течение последних 10-15 лет. При этом в качестве потенциальных фотосенсибилизаторов для ФДТ в экспериментах *in vivo* и *in vitro* изучались препараты различных классов: включая фталоцианины («Фотосенс», CASPc), пурпурины (тин-этил этиопурпурин, SnET2), тексафирины (Lu-Tex), хлорины (моно-L-аспартил хлорин е6, Npe6) и производное бензопорфирина (BPD-MA, вертепорфин) [1-3, 8, 9, 13-18, 20, 21, 23-36, 39, 41, 42].

Следует отметить, что многие фотосенсибилизаторы (фталоцианины, дериваты гематопорфирина), показавшие высокую эффективность на экспериментальных моделях неоваскулярных процессов и внутриглазных опухолей, не нашли широкого применения в офтальмологии вследствие высокой общей токсичности и длительности выведения из организма [2-4, 8, 9, 12, 24, 33, 37].

Появление фотосенсибилизаторов нового поколения, в частности, водорастворимых препаратов хлоринового ряда («Фотодитазин», «Радахлорин» (Россия), «Фотолон» (Беларусь)), обладающих более высокой фотодинамической активностью, при низкой кожной фототоксичности и стремительной фармакокинетикой открывает перспективы широкого внедрения ФДТ в офтальмологическую практику [5-7, 10, 11, 22, 38, 40].

Основной целью экспериментальных исследований явилось изучение фотодинамических эффектов *in vivo* на интактных глазных структурах и моделях неоваскулярных патологических процессов у животных для обоснования и оптимизации параметров лазерного облучения в ходе проведения ФДТ с препаратом «Фотодитазин».

Для реализации поставленной цели последовательно решались следующие задачи:

1) создание экспериментальных моделей патологических процессов, с активным неоваскулогенезом и пролиферацией (неоваскуляризации хориоидеи и роговицы), у кроликов для последующей отработки методик ФДТ с препаратом «Фотодитазин»;

2) изучение динамики накопления препарата «Фотодитазин» в новообразованных сосудах хориоидеи и роговицы методом флюоресцентной диагностики *in vivo*;

3) определение в эксперименте на функциональном и морфологическом уровнях пороговых параметров фотодинамического повреждения интактных внутриглазных структур (сетчатки, сосудистой оболочки) с препаратом «Фотодитазин» для определения эффективных и безопасных параметров ФДТ;

4) разработка методик ФДТ с препаратом «Фотодитазин» и оценка их эффективности на экспериментальных моделях новообразованных сосудов роговицы и сосудистой оболочки глаза.

### **3.1. Экспериментальное моделирование неоваскуляризации роговицы**

Исследования проводили на 38 кроликах (38 глаз) породы серая шиншилла весом от 2,5 до 3,0 кг.

Экспериментальные исследования включали три этапа:

I – создание экспериментальной модели неоваскуляризации роговицы;

II – изучение временных интервалов накопления ФС в неоваскулярной сети роговицы методом ФД с препаратом «Фотодитазин»;

III – разработку методики ФДТ экспериментально-индуцированной неоваскуляризации роговицы и оценку ее эффективности методами биомикроскопии и световой микроскопии.

Для создания модели неоваскуляризации роговицы использовалась комбинированная методика, включающая интрастромальное наложение роговичных швов (шелк 5-0)



*Рис. 3.1. Экспериментальная модель неоваскуляризации роговицы у кроликов. Глаз кролика через 21 день после наложения швов; интенсивная неоваскуляризация роговицы*

с тушированием роговицы 10% раствором едкого натра (экспозиция 20 сек).

В сроки наблюдения 2-3 недели после наложения роговичных швов на всех глазах биомикроскопически наблюдался интенсивный рост новообразованных сосудов роговицы. Через 3 недели по ходу роговичных швов определялась разветвленная

неоваскулярная сеть, включавшая в основном поверхностные, а также отдельные глубоко расположенные новообразованные сосуды роговицы (рис. 3.1). На 2-е сутки после снятия швов, по завершению эпителизации переходили ко II и III этапам исследования.

Экспериментальные животные с индуцированной неоваскуляризацией роговицы были разделены на 3 группы.

В **1-й опытной группе** (на 8 глазах 8 кроликов) проводилась флюоресцентная диагностика переднего отрезка глаза с препаратом «Фотодитазин».

Во **2-й опытной группе** (24 глаза 24 кроликов) выполнялась ФДТ индуцированной неоваскуляризации роговицы с препаратом «Фотодитазин». **3-я группа** (6 глаз 6 кроликов) с неоваскуляризацией роговицы являлась контрольной (ФДТ не проводилась).

### ***3.1.1. Изучение динамики накопления фотосенсибилизаторов хлоринового ряда в новообразованных сосудах роговицы методом флюоресцентной диагностики (II этап исследований)***

Исследование проводилось на 8 глазах 8 кроликов **1-й опытной группы** с экспериментально индуцированной неоваскуляризацией роговицы. Всем животным проводилась ФД переднего отрезка глаза с препаратом «Фотодитазин».

Целью ФД являлась оценка динамики накопления ФС в новообразованных сосудах роговицы и определение оптимальных временных интервалов лазерного облучения от начала введения препарата.

**Методика флюоресцентной диагностики.** Фотосенсибилизатор «Фотодитазин» вводился болюсно в ушную вену кролика в стандартной дозе 2,4 мг/кг веса (с учетом коэффициента перерасчета дозы с человека на кролика — 3,1).

Лазерное облучение роговицы осуществлялось расфокусированным пучком с плотностью мощности 20 мВт/см<sup>2</sup>; регистрация флюоресценции проводилась на разработанной офтальмологической установке для ФДТ и ФД.

**Результаты II этапа исследований.** Флюоресцентно-ангиографическая картина характеризовалась низкоинтенсивным контрастированием новообразованных сосудов роговицы, начиная с 1-й минуты исследования. В дальнейшем отмечалось постепенное нарастание интенсивности свечения флюоресцеина в просвете новообразованных сосудов к 5-й минуте с достижением максимума к 10-й минуте от начала введения препарата (рис. 3.2а-в). После 15-й минуты наблюдался выраженный экстравазальный выход флюоресцеина за пределы неоваскулярной сети с интенсивным прокрашиванием окружающей роговичной стромы (рис. 3.2г).

В результате ФД было установлено, что максимум накопления препарата «Фотодитазин» в новообразованных сосудах роговицы кролика наблюдается в интервале 10-15 минут после внутривенного введения.

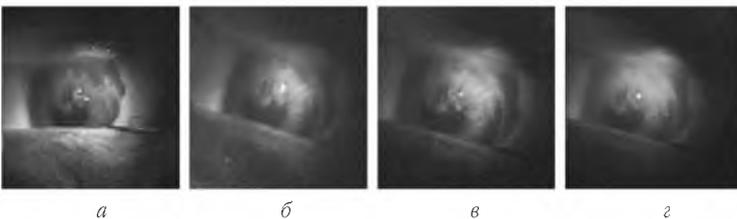


Рис. 3.2. Флюоресцентная диагностика экспериментально индуцированной неоваскуляризации роговицы кролика с препаратом «Фотодитазин»: а) 1 минута после введения ФС; б) 5 минут после введения ФС; в) 10 минут после введения ФС; г) 15 минут после введения ФС

Полученные данные явились основой для определения оптимальных временных параметров лазерного облучения в ходе ФДТ неоваскуляризации роговицы (III этап исследований).

### ***3.1.2. Разработка методики ФДТ экспериментально индуцированной неоваскуляризации роговицы и оценка ее эффективности (III этап исследований)***

Исследования проводились на 24 глазах 24 кроликов с неоваскуляризацией роговицы (**2-я опытная группа**). Всем кроликам этой группы выполнялась ФДТ новообразованных сосудов роговицы с препаратом «Фотодитазин». Контролем служили 6 глаз 6 кроликов (3-я контрольная группа) с неоваскуляризацией роговицы (без ФДТ).

**Методика ФДТ экспериментально индуцированной неоваскуляризации роговицы.** Лазерное воздействие на новообразованные сосуды роговицы осуществлялось поочередно 3-4 полями (в зависимости от протяженности неоваскуляризации) диаметром 4 мм, с плотностью энергии от 25 до 75 Дж/см<sup>2</sup> в расчете на одно поле облучения.

Для ФДТ препарат вводился также болюсно в ушную вену кролика в интервале за 10 минут до начала облучения (с учетом полученных данных ФД) в стандартной 2,4 мг/кг и уменьшенной дозе 1,6 мг/кг.

Непосредственные результаты ФДТ оценивались биомикроскопически, а также методом цифровой фоторегистрации изображений переднего отрезка глаза на фотощелевой лампе «Zeiss» (Германия).

В сроки 3, 7 суток, 2 и 4 недели после ФДТ глаза животных 2-й опытной, а также 3-й контрольной групп энуклеировались для последующих гистологических исследований.

Энуклеации проводились под внутривенным кетаминным наркозом, глаза кроликов фиксировались в 10% растворе формалина. Затем глаза подвергались стандартной гистологической обработке, заливались в парафин. Полученные срезы окрашивались гематоксилином и эозином и исследовались методом световой микроскопии при помощи микроскопа «Opton» (Германия).

**Результаты III этапа исследований.** В результате ФДТ экспериментально индуцированной неоваскуляризации роговицы на глазах животных 2-й опытной группы были получены следующие изменения.

При *биомикроскопии переднего отрезка глаза* непосредственно после проведения ФДТ с высокими параметрами плотности энергии лазерного излучения ( $75 \text{ Дж/см}^2$ ) отмечалось появление *аневризматических расширений*, отчетливая фрагментация новообразованных сосудов роговицы с нарушением кровотока в них, незначительный отек роговицы соответственно зонам лазерного воздействия, в ряде случаев наблюдались единичные гемorragии в строме роговицы.

Через 1 сутки после ФДТ наблюдалось резкое сужение просвета, усиление «фрагментации» новообразованных сосудов роговицы. Указанные изменения нарастали и достигали максимума к 3-5-м суткам после ФДТ (рис. 3.3). В дальнейшем наблюдалась постепенная редукция новообразованных сосудов. Через 1 месяц биомикроскопически определялась полная облитерация *корнеальной неоваскулярной сети*.

При использовании плотности энергии лазерного излучения до  $75 \text{ Дж/см}^2$  в ранние сроки биомикроскопически наблюдались признаки фотодинамического повреждения (фрагментация с нарушением кровотока) лишь мелких сосудистых веточек. Основные «стволовые» новообразованные сосуды оставались интактными, что расценивалось как недостаточный эффект ФДТ, обусловленный низкой плотностью лазерного излучения.

Следует подчеркнуть, что предпринятое в данном исследовании уменьшение дозы ФС «Фотодитазин» (до  $1,6 \text{ мг/кг}$  веса кролика) не оказало значимого влияния на эффективность фотодинамической деструкции новообразованных сосудов



Рис. 3.3. Глаз кролика на 3-и сутки после ФДТ (фрагментация новообразованных сосудов роговицы)

роговицы как в раннем (1 неделя), так и более отдаленном периоде наблюдения после ФДТ (табл. 3.1).

Таким образом, для гистологических исследований были отобраны глаза кроликов с клинически подтвержденным эффектом ФДТ (фототромбоз с последующим запустеванием корнеальной неоваскулярной сети).

Таблица 3.1

*Результаты транспуиллярной ФДТ экспериментально индуцированной неоваскуляризации роговицы кроликов*

| К-во кроликов (n=24) | Доза ФС, мг/кг | Световая доза, Дж/см <sup>2</sup> | Фотодинамический эффект |                   |
|----------------------|----------------|-----------------------------------|-------------------------|-------------------|
|                      |                |                                   | 1 нед. после ФДТ        | 1 мес. после ФДТ  |
| 4                    | 1,6            | 25                                | Частичный регресс       | Продолж. рост     |
| 4                    | 2,4            | 25                                | Частичный регресс       | Продолж. рост     |
| 4                    | 1,6            | 50                                | Частичный регресс       | Частичный регресс |
| 4                    | 2,4            | 50                                | Частичный регресс       | Частичный регресс |
| 4                    | 1,6            | 75                                | Полный регресс          | Полный регресс    |
| 4                    | 2,4            | 75                                | Полный регресс          | Полный регресс    |

Основной задачей морфологических исследований являлась оценка степени фотодинамического разрушения новообразованных сосудов роговицы в различные сроки наблюдения (3, 7 суток, 2 и 4 недели).

При морфологическом исследовании глаз 2-й опытной группы, энуклеированных через 3 суток после проведения ФДТ, в толще отечной роговицы определялись признаки деструкции стенки новообразованных сосудов, подвергающихся рассасыванию макрофагами. Часть новообразованных сосудов была полностью разрушена, просветы других оставались резко расширенными с неравномерным истончением сосудистой стенки, в просвете содержались сладжированные эритроциты (эритроцитарные тромбы), почти полностью перекрывающие его. Отмечалась умеренная инфильтрация периваскулярного пространства макрофагами (рис. 3.4).

На 14-е сутки количество сосудов значительно уменьшилось, оставшиеся капилляры были расширены, подвергались

деструкции и рассасыванию макрофагами. В некоторых случаях на месте разрушенных сосудов выявлялись скопления макрофагов и эозинофилов (рис. 3.5).

Через 1 месяц отмечалось усиление деструкции оставшихся после ФДТ новообразованных сосудов: на их месте определялись расширенные пространства, заполненные клеточным детритом и макрофагами, также определялись заустевшие новообразованные сосуды с признаками выраженной деструкции стенки (пикноз, лизис ядер клеток эндотелия, истончение эндотелиальных клеток с разрушением базальной мембраны) (рис. 3.6).

Гистологические исследования радужки и цилиарного тела, хориоидеи и сетчатой оболочки не выявили патологических изменений.

В 3-й контрольной группе животных, в которой ФДТ не проводилась, как биомикроскопически, так и гистологически, заустевания (редукции) новообразованных сосудов в сроки 1-1,5 месяца не наблюдалось. Гистологически в те же сроки определялись новообразованные сосуды роговицы с сохраненным просветом и неизменной структурой

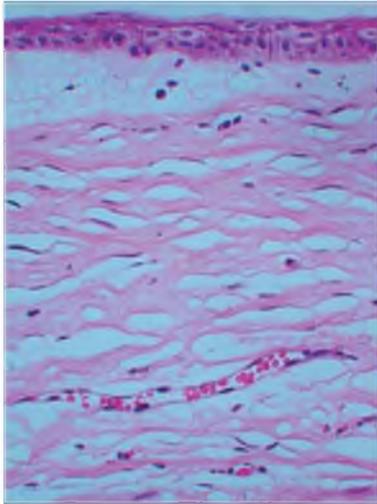


Рис. 3.4. Глаз кролика опытной группы через 3 суток после ФДТ (новообразованный сосуд в строме роговицы, его стенка местами резко истончена, в просвете содержатся сладжированные эритроциты). Окраска гематоксилин-эозином, ув.  $\times 200$

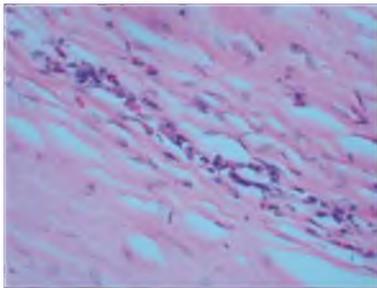


Рис. 3.5. Глаз кролика опытной группы через 14 суток после ФДТ (в строме роговицы определяется новообразованный сосуд, подвергающийся деструкции и рассасыванию макрофагами). Окраска гематоксилин-эозином, ув.  $\times 400$

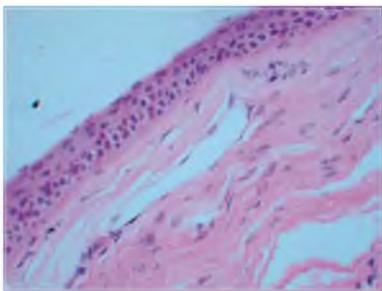


Рис. 3.6. Глаз кролика опытной группы 1 месяц после ФДТ (определяются запус-  
тевшие новообразованные сосуды с  
признаками деструкции стенки).  
Окраска гематоксилин-эозином, ув.  $\times 400$

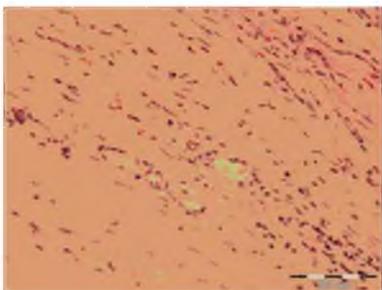


Рис. 3.7. Глаз кролика контрольной груп-  
пы через 1 мес. после наложения швов  
(в строме роговицы определяются мно-  
жественные новообразованные сосуды).  
Окраска гематоксилин-эозином, ув.  $\times 200$

сосудистой стенки (рис. 3.7), что согласуется с данными Копаевой В.Г. и Андреева Ю.В. (1993), проводивших исследование на сходной модели неоваскуляризации роговицы [2, 8, 9].

Таким образом, инволюция неоваскуляризации роговицы после ФДТ в динамике носила различный характер. Так, в ранние сроки после фотодинамического воздействия преобладали процессы тромбообразования (эритроцитарных тромбов) и фрагментации новообразованных сосудов. В поздние сроки деструкция сосудистой стенки нарастала и сопровождалась резким истончением вплоть до полного исчезновения базальной мембраны и эндотелиальных клеток новообразованных сосудов роговицы.

Сравнительный анализ результатов наших исследований с данными, полученными Holzer M. (2003), проводившим аналогичные исследования с препаратом «Визудин» показал, что при проведении ФДТ с хлориновым фотосенсибилизатором «Фотодитазин» для достижения эффективной фотодинамической деструкции новообразованных сосудов требуется значительно меньшая доза лазерного облучения ( $75 \text{ Дж/см}^2$ ), чем при использовании препарата «Визудин» ( $150 \text{ Дж/см}^2$ ) [19].

Так, при проведении ФДТ с «Фотодитазином» в дозе  $2,4 \text{ мг/кг}$  веса при дозе облучения  $75 \text{ Дж/см}^2$  во всех случаях наблюдался практически полный регресс неоваскуляризации,

что подтверждалось гистологически. При использовании вышеуказанных режимов ФДТ в сроки наблюдения до 1 месяца продолженного роста неоваскуляризации отмечено не было.

Вышеуказанный эффект может быть связан с рядом физико-химических и фармакокинетических свойств хлоринового ФС «Фотодитазина» (хорошая водорастворимость, высокая фотодинамическая активность и более высокий контраст накопления в неоваскулярной ткани, чем у вертепорфина), определяющих предпочтительность его использования для лечения неоваскуляризации роговицы.

**Резюме.** Таким образом, методом флюоресцентной диагностики с препаратом «Фотодитазин» на экспериментальной модели неоваскуляризации роговицы у кролика определены оптимальные сроки лазерного облучения после введения данного препарата для проведения ФДТ, соответствующие временному интервалу от 10 до 15 минут.

Установлено, что ФДТ с препаратом «Фотодитазин» в дозе 2,4 мг/кг и плотности энергии лазерного облучения 75 Дж/см<sup>2</sup> вызывает эффективную деструкцию и стабильный регресс экспериментально индуцированной неоваскуляризации роговицы кролика.

### **3.2. Экспериментальное моделирование хориоидальной неоваскуляризации у кроликов и оценка эффективности ФДТ с препаратом «Фотодитазин»**

Экспериментальные исследования включали три этапа:

- I – изучение фотодинамических эффектов на интактной сетчатке и сосудистой оболочке кроликов при проведении транспуиллярной ФДТ с препаратом «Фотодитазин»;
- II – экспериментальное моделирование хориоидальной неоваскуляризации путем лазериндуцированного воздействия на сетчатку кроликов;
- III – оценка эффективности ФДТ индуцированной хориоидальной неоваскуляризации методами биомикроскопии, флюоресцентной ангиографии и световой микроскопии.

### 3.2.1. Изучение фотоповреждающего воздействия лазерного излучения на интактную сетчатку кроликов при проведении ФДТ с «Фотодитазин»

Целью данного этапа являлось определение безопасных и пороговых доз лазерного облучения для сетчатки и хориоидеи кролика при проведении ФДТ. Исследования проводились на 18 кроликах породы шиншилла. Животные были распределены на 2 группы.

В **опытной группе** на 12 глазах 12 кроликов выполняли ФДТ интактного глазного дна с препаратом «Фотодитазин» в дозе 2,4 мг/кг веса. Парные глаза (без облучения) являлись носительным контролем.

В **контрольной группе** (6 глаз 6 кроликов – абсолютный контроль) осуществляли лазерное облучение глазного дна с теми же параметрами, что и в опытной группе, но без введения ФС.

**Методика лазерного облучения интактной сетчатки в ходе ФДТ.** Лазерное облучение глазного дна кролика осуществлялось транспупиллярно, последовательно, тремя полями, с диаметром пятна 3 мм. Плотность энергии излучения варьировала в широком диапазоне от 15 до 150 Дж/см<sup>2</sup> (15, 20, 25, 35, 50, 75, 100, 150), в расчете на одно поле облучения (рис. 3.8).

«Фотодитазин» вводился внутривенно болюсно. Интервал от введения препарата до лазерного облучения варьировал от 10 до 15 минут, в зависимости от последовательности полей облучения.

До и после фотодинамического воздействия проводилась фоторегистрация и флюоресцентная ангиография глазного дна (ФАГ), с использованием фундус-камеры «Canon CF-60UD», оснащенной цифровой видеокамерой и системой архивации полученных изображений

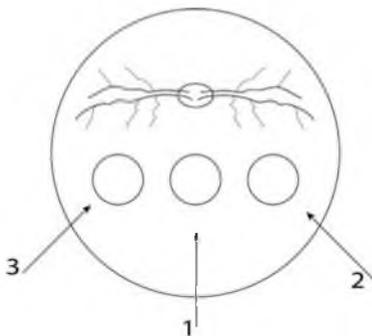


Рис. 3.8. Схема проведения транспупиллярной ФДТ интактного глазного дна кролика: 1-3 – последовательность полей лазерного облучения

«САРИ» («Эком», Санкт-Петербург). В качестве контрастного вещества использовался 0,1% раствор флюоресцеина натрия (в дозе 25 мг/кг веса животного).

**Гистологические методы исследований.** Энуклеированные глаза фиксировали в 2,5% растворе глутаральдегида в течение 3 часов при температуре таяния льда. После выделения под стереомикроскопом «SV-8» («Opton», Германия) фрагментов стенки глазного яблока в местах лазерного облучения их дофиксировали в течение 1 часа в 1% растворе осмиевой кислоты, отмывали в 3 порциях фосфатного буфера и после дегидратации в спиртах возрастающей концентрации заливали в смесь эпоксидных смол (эпон-аралдит). Полутонкие срезы толщиной 0,5-1,5 мкм готовились на «Ультратоме-IV» (ЛКВ, Швеция), окрашивали толуидиновым синим или метиленовым синим-фуксином (полихромное окрашивание), заключались в смолу на предметном стекле.

Светооптическое и морфометрическое исследование полученных гистологических препаратов проводилось на «Фотомикроскопе III» («Orton», Германия) с помощью аппаратно-программного комплекса автоматической морфоденситометрии «ДиаМорф Объектив», компании «ДиаМорф». Фото-регистрация осуществлялась на цифровой фотовидеокамере «ДиаМорф» (Россия) в составе комплекта.

#### **Результаты I этапа исследований.**

**Биомикроскопия.** Характерным офтальмоскопическим проявлением фотодинамического повреждения интактной сетчатки и сосудистой оболочки глаза кроликов (в опытной группе) являлось образование эксудативных хориоретинальных фокусов, соответственно области облучения, на месте которых в дальнейшем формировались пигментированные хориоретинальные очаги.

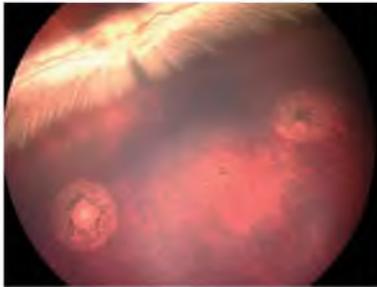


Рис. 3.9. Глазное дно кролика через 1 неделю после ФДТ:

- 1 – плотность энергии лазерного излучения 25 Дж/см<sup>2</sup>;
- 2 – плотность энергии 35 Дж/см<sup>2</sup>;
- 3 – плотность энергии 50 Дж/см<sup>2</sup>

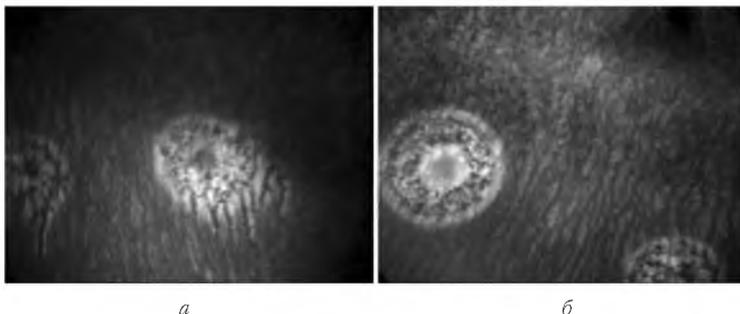


Рис. 3.10. Флюоресцентная ангиограмма глазного дна того же кролика через 1 неделю после ФДТ: а) левый хориоретинальный очаг – плотность энергии лазерного излучения 25 Дж/см<sup>2</sup>; правый очаг – 35 Дж/см<sup>2</sup>; б) левый очаг – плотность энергии лазерного излучения 50 Дж/см<sup>2</sup>; правый очаг – 25 Дж/см<sup>2</sup>

При этом увеличение дозы лазерного облучения, как правило, приводило к появлению более выраженных изменений как по площади, так и по высоте проминенции хориоретинальных очагов (рис. 3.9).

Следует отметить, что для высоких параметров мощности лазерного излучения было характерно формирование более грубых дисциформных изменений.

**Флюоресцентная (флюоресцеиновая) ангиография глазного дна (ФАГ).** При проведении ФАГ глазного дна экспериментальных животных опытной группы (через 1 неделю после ФДТ) определялись характерные ангиографические признаки фотоповреждающего воздействия на сосуды хориоидеи и сетчатки, характер и степень выраженности которых находились в прямой зависимости от дозы лазерного излучения с увеличением площади и интенсивности флюоресценции (рис. 3.10а, б).

При использовании низкой плотности энергии лазерного излучения (до 25 Дж/см<sup>2</sup>) изменений на глазном дне выявлено не было ни офтальмоскопически, ни ангиографически.

При увеличении дозы облучения (свыше указанных значений) на флюоресцентных ангиограммах определялись локальные зоны афлюоресценции с перифокальной гиперфлюоресценцией различной степени интенсивности, что указывало на нарушение хориоидальной перфузии в области

воздействия. При этом сосуды сетчатки над ними оставались интактными.

Транспушилярное лазерное облучение с более высокими параметрами плотности энергии в диапазоне от 100 до 200 Дж/см<sup>2</sup> приводило к появлению на глазном дне экссудативных хориоретинальных очагов (отслойки нейроэпителия сетчатки), значительно превышающих диаметр пятна лазерного облучения.

На ангиограммах в ранние фазы в зоне очага определялась обширная афлюоресцентная зона, в поздних фазах отмечалась выраженная перифокальная гиперфлюоресценция с умеренным нарастанием по интенсивности в ходе исследования.

При дозе облучения 150 Дж/см<sup>2</sup> над экссудативными фокусами наблюдалась характерная «фрагментация» мелких ретинальных сосудов с нарушением кровотока в них. На ангиограммах на протяжении всего исследования наблюдался стойкий дефект заполнения контрастом сосудов сетчатки над очагом.

Полученные данные свидетельствовали о наличии индуцированного фототромбоза хориоидальных и ретинальных сосудов в области фотодинамического воздействия.

При этом ангиографические изменения, соответствующие плотности энергии облучения 25 Дж/см<sup>2</sup> (на глазах опытной группы), расценивались как пороговые для хориоидальных сосудов, а изменения, наблюдаемые при плотности энергии 150 Дж/см<sup>2</sup> и выше – как порог фотоповреждения ретинальных сосудов.

Следует отметить, что анализ биомикроскопических и ангиографических данных не выявил значимых различий в степени выраженности фотодинамических эффектов на интактном глазном дне кроликов при уменьшении плотности мощности лазерного излучения с одновременным увеличением длительности облучения для достижения расчетной световой дозы (табл. 3.2).

На глазах кроликов контрольной группы во всех случаях офтальмоскопических и ангиографических изменений не наблюдалось.

Основываясь на данных ФАГ, с целью четкого определения уровня поражения интактной сетчатки и сосудистой

оболочки при проведении транспуиллярной ФДТ, было выделено три степени фотоповреждающего воздействия лазерного излучения на систему хориоидальной и ретиальной микроциркуляции.

Таблица 3.2

*Результаты изучения фотодинамических эффектов на интактной сетчатке и сосудистой оболочке глаза кроликов при ФДТ с препаратом «Фотодитазин» в дозе 2,4 мг/кг*

| Световая доза, Дж/см <sup>2</sup> | К-во очагов | Плотность мощности мВт/см <sup>2</sup> | Экспозиция, сек | Фотодинамический эффект* |                    |
|-----------------------------------|-------------|--|-----------------|--------------------------|--------------------|
|                                   |             |  |                 | хориоид. сосуды*         | ретиальн. сосуды** |
| 15                                | 2           | 250                                    | 60              | -                        | -                  |
|                                   | 2           | 350                                    | 42              | -                        | -                  |
| 20                                | 2           | 250                                    | 80              | -                        | -                  |
|                                   | 2           | 350                                    | 57              | -                        | -                  |
| 25                                | 2           | 250                                    | 100             | +                        | -                  |
|                                   | 2           | 350                                    | 71              | +                        | -                  |
| 35                                | 2           | 250                                    | 140             | +                        | -                  |
|                                   | 2           | 350                                    | 100             | +                        | -                  |
| 50                                | 2           | 250                                    | 200             | +                        | -                  |
|                                   | 2           | 350                                    | 142             | +                        | -                  |
| 75                                | 2           | 350                                    | 214             | +                        | -                  |
|                                   | 2           | 500                                    | 150             | +                        | -                  |
| 100                               | 2           | 500                                    | 133             | +                        | -                  |
|                                   | 2           | 750                                    | 200             | +                        | -                  |
| 150                               | 4           | 750                                    | 200             | +                        | +                  |
| 200                               | 4           | 750                                    | 266             | +                        | +                  |

**Примечание:** \* наличие (+), или отсутствие (-) фотодинамического повреждения хориоидальных сосудов;

\*\* фотодинамическое повреждение ретиальных сосудов (оценка биомикроскопически и по данным ФАГ глазного дна).

*При 0 степени* – флюоресцентно-ангиографические признаки хориоидальной окклюзии не выявлялись (отсутствие фотодинамического эффекта).

*При 1-й степени* – наблюдались характерные ангиографические признаки ограниченной окклюзии хориокапилляров соответственно зоне облучения. Ретиальные сосуды при этом оставались интактными.

2-я степень характеризовалась, наряду с признаками хориоидальной окклюзии (афлуоресцентная зона в области лазерного облучения), вовлечением мелких ретинальных сосудов с нарушением кровотока в них (стойкий дефект заполнения контрастом на флуоресцентной ангиограмме).

Примечательно, что при 2-й степени поражение было менее предсказуемо по ФАГ, наблюдалось интенсивное «прокрашивание» и экстравазальный выход флуоресцеина из сосудов сетчатки, с тенденцией к нарастанию в поздних фазах исследования.

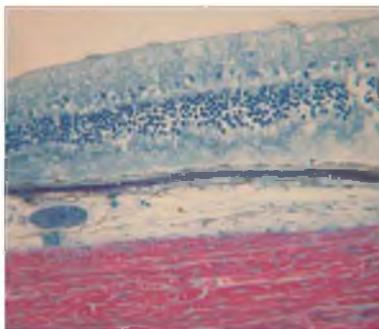
Таким образом, при проведении транспупиллярной ФДТ с препаратом «Фотодитазин» в дозе 2,4 мг/кг веса и длиной волны 662 нм, с низкой плотностью энергии лазерного излучения (до 25 Дж/см<sup>2</sup>) офтальмоскопические и ангиографические признаки фотодинамического повреждения интактной сетчатки и сосудистой оболочки кролика отсутствуют (0 степень).

Плотность энергии в диапазоне от 25 до 100 Дж/см<sup>2</sup> вызывает изменения, соответствующие 1-й степени, которые, очевидно, могут рассматриваться как предполагаемый «терапевтический» интервал для определения в дальнейшем оптимальных параметров лечения.

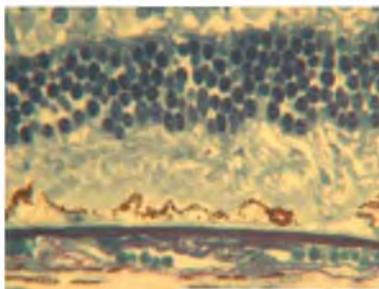
Следствием ФДТ с высокой плотностью энергии лазерного излучения свыше 150 Дж/см<sup>2</sup> являются определяемые офтальмоскопически и ангиографически изменения, соответствующие надпороговым повреждениям, неприемлемым для применения в клинической практике.

Нами прослежены клинико-морфологические параллели, характеризующие степень выраженности фотодинамических эффектов на интактной сетчатке и сосудистой оболочке кроликов в зависимости от плотности энергии лазерного излучения при проведении ФДТ с препаратом «Фотодитазин».

*Результаты морфологических исследований.* Микроскопическое исследование полутонких срезов соответствующих участков через 2 недели после проведения ФДТ интактной сетчатки кролика с низкими параметрами лазерной энергии (до 25 Дж/см<sup>2</sup> в опытной группе) выявило локальные деструктивные изменения наружных сегментов фоторецепторов, пикнотические изменения их ядер (рис. 3.11).



*Рис. 3.11. Глаз кролика через 2 недели после ФДТ интактной сетчатки и хориоидеи (25 Дж/см<sup>2</sup>). Локальные деструктивные изменения наружных сегментов фоторецепторов при неизменном РПЭ, стаз и полнокровие в хориокапиллярах. Полутоновый срез, полихромное окрашивание, ув.  $\times 150$*



*Рис. 3.12. Глаз кролика через 2 недели после ФДТ (35 Дж/см<sup>2</sup>). Значительная потеря и дезориентация наружных сегментов фоторецепторов, нарушение целостности РПЭ; стаз крови и тромбоз в хориокапиллярах. Полутоновый срез, полихромное окрашивание, ув.  $\times 450$*

Умеренно выраженная макрофагальная реакция в наружных слоях сетчатки при сохранной архитектонике ее пигментного эпителия, предполагает некоторое нарушение проницаемости наружных структур гематоретинального барьера. В хориокапиллярном слое выявлены признаки застойного полнокровия на ограниченном участке в проекции лазерного воздействия.

При использовании средних параметров лазерного облучения (свыше 25 до 75 Дж/см<sup>2</sup>) в опытной группе отмечались более выраженные деструктивные изменения в ретинальном пигментном эпителии (РПЭ) – в виде нарушения целостности клеточного монослоя (вакуолизация и десквамация клеток или их миграция в зону разрушенных фоторецепторов) и сенсорной сетчатке (значительная потеря и/или дезориентация наружных сегментов фоторецепторов). Полнокровие хориокапилляров сменялось агрегацией и

агглютинацией эритроцитов, с последующим стазом крови и тромбозом.

В более поздние сроки (4 недели) облитерация поврежденных хориокапилляров приводила к их выключению из хориоидального кровотока. Нарушались также барьерные функции

РПЭ: зоны локальной гиперплазии и миграции клеток во внутренние слои сетчатки чередовались с участками дегенерации и расслоения подлежащей мембраны Бруха (рис. 3.12).

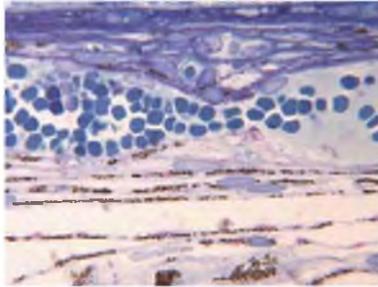


Рис. 3.13. Глаз кролика через 2 недели после ФДТ (75 Дж/см<sup>2</sup>). Застойное полнокровие и агрегация форменных элементов как в хориокапиллярах, так и в слое средних и крупных сосудов. Полутонкий срез, полхромное окрашивание, ув.  $\times 450$

При использовании высоких параметров лазерного облучения (свыше 75 Дж/см<sup>2</sup>) все вышеописанные изменения становились более выраженными как по глубине, так и по площади с тенденцией к распространению на всю толщину сосудистой оболочки, вплоть до слоя крупных сосудов (рис. 3.13).

На контрольных глазах кроликов (относительный контроль и абсолютный контроль), как в случаях введения фотосенсибилизаторов без лазерного облучения сетчатки или только лазерного облучения (с теми же параметрами, что и в опытной группе), но без введения ФС, структурных изменений как в сетчатке, так и в сосудистой оболочке глаза не наблюдалось.

**Резюме.** I этап экспериментально-морфологического исследования позволил нам определить пороговые параметры и характер фотоповреждающего действия на интактные структуры глазного дна кроликов при проведении ФДТ с препаратом «Фотодитазин», соответствующие плотности энергии излучения 25 Дж/см<sup>2</sup>, при дозе ФС – 2,4 мг/кг веса.

Контрольное исследование показало, что по отдельности лазерное облучение с теми же параметрами, равно как и введение аналогичной дозы ФС без лазерного облучения, не вызывают структурных изменений со стороны сетчатки и хориоидеи кролика.

Диапазон световой дозы от 25 до 75 Дж/см<sup>2</sup>, не вызывающий грубых циркуляторных нарушений в хориоидее, следует считать оптимальным для проведения дальнейших

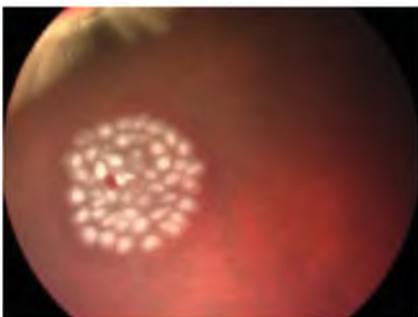
исследований по изучению эффективности ФДТ на экспериментальных моделях неоваскулярных процессов.

### ***3.2.2. Создание экспериментальной модели хориоидальной неоваскуляризации путем лазериндуцированного воздействия на сетчатку кроликов (II этап исследований)***

С целью экспериментального моделирования хориоидальной неоваскуляризации на 48 глазах 48 кроликов проводилась лазеркоагуляция (ЛК) сетчатки в центральной области с использованием диодного лазера «ZEISS-532s» («Carl Zeiss Meditec», Германия) (длина волны – 532 нм).

**Методика лазеркоагуляции.** Для формирования хориоидальной неоваскуляризации у экспериментальных животных использовалась модифицированная методика лазеркоагуляции, предложенная Семеновым А.Д. с соавт. (2003).

После стандартного тестирования коагулята (перипапиллярно), проводилось последовательное нанесение нескольких коагулятов в центре с параметрами, обеспечивающими характерное появление «паро-газового пузырька», «хлопка» или незначительного кровоизлияния в сетчатку, что свидетельствовало об анатомическом нарушении целостности мембраны Бруха. Затем лазерные аппликации наносились концентрично от центра к периферии, с интервалом 1-1,5 диаметра коагулята с постепенным уменьшением мощности воздействия (*рис. 3.14*).



*Рис. 3.14. Экспериментальное моделирование хориоидальной неоваскуляризации (глазное дно кролика через 1 час после лазеркоагуляции сетчатки в центральной области)*

Параметры ЛК: мощность излучения варьировала от 150 до 300 мВт в зависимости от индивидуальной пигментации глазного дна, экспозиция воздействия составляла 0,1-0,2 сек, диаметр пятна – от 50 до 100 мкм, количество коагулятов – от 40 до 60.

**Результаты.** На следующие сутки после ЛК в центральной области глазного дна определялась

экссудативно-геморрагическая отслойка нейроэпителия. В течение 2 недель формировался дисциформный хориоретинальный очаг с неравномерной пигментацией (рис. 3.15).

В те же сроки при проведении ФАГ были выявлены характерные ангиографические признаки образования хориоидальной неоваскуляризации, с ранним контрастированием новообразованных хориоидальных сосудов и длительной флуоресценцией очага в поздних фазах исследования (рис. 3.16). Указанные изменения были зарегистрированы в части очага, в которой наносились коагуляты повышенной мощности.

На линейных оптических томограммах сетчатки, соответственно локализации ангиографически выявляемой хориоидальной неоваскуляризации определялись зоны высокорекфлексивного утолщения на уровне хориокапиллярного слоя, мембраны Бруха и пигментного эпителия, соответствующие по оптической плотности формируемой ХНВ.

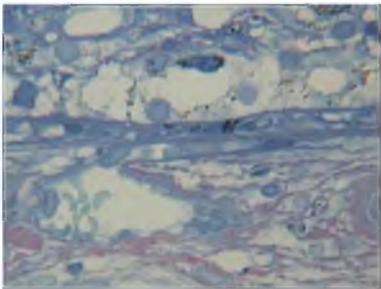
Следует отметить, то имеющиеся литературные данные указывают на сложность моделирования ХНВ путем высокоинтенсивного лазерного воздействия у кроликов, что связано как с особенностями ангиоархитектоники сосудистой оболочки, так и с особенностями репаративных процессов [28].



Рис. 3.15. Глазное дно кролика опытной группы через 2 недели после лазеркоагуляции сетчатки



Рис. 3.16. Флуоресцентная ангиограмма глазного дна кролика с лазериндуцированной хориоидальной неоваскуляризацией



*Рис. 3.17. Световая микроскопия (глаз кролика через 2 недели после лазеркоагуляции. Наличие новообразованных капилляров в пределах глиального рубца на фоне значительной по площади облитерации хориокапилляров. Полутонкий срез, полихромное окрашивание, ув. х450*

При использовании разработанной нами методики ЛК признаки формирования ХНВ были выявлены на 24 глазах из 48. Из них 8 глаз были подвергнуты энуклеации для гистоморфологических исследований, а оставшиеся 16 – для проведения III этапа (ФДТ).

**Гистологическое исследование** глаз животных этой группы выявило с достаточной повторяемостью структурные изменения в хориоретинальном комплексе,

характерные для ЛК с заданными параметрами, включая новообразованные капилляры в пределах глиального рубца на фоне значительной по площади облитерации хориокапилляров, что свидетельствовало об эффективности выбранной модели (рис. 3.17).

Полученные экспериментальные данные, подтвердившие клинически, ангиографически и гистологически наличие хориоидальных новообразованных сосудов, позволили перейти к III этапу исследований: разработке методики и оценке эффективности ФДТ на модели ХНВ у кроликов.

### **3.2.3. Проведение ФДТ индуцированной хориоидальной неоваскуляризации с препаратом «Фотодитазин» (III этап исследований)**

Целью данного этапа являлась разработка методики транспупиллярной ФДТ, оценка ее эффективности на модели лазериндуцированной хориоидальной неоваскуляризации у экспериментальных животных и, на основании этого, отработка оптимальных параметров лазерного облучения в ходе ФДТ хориоидальной неоваскуляризации.

ФДТ проводилась на 16 глазах (16 кроликов), в сроки 2-3 недели после лазеркоагуляции, при подтверждении наличия

хориоидальной неоваскуляризации ангиографически. Парные глаза являлись контрольными (относительный контроль, лазерное облучение не проводилось).

**Методика ФДТ лазериндуцированной хориоидальной неоваскуляризации.** Сначала внутривенно болюсно вводился «Фотодитазин» в дозе 2,4 мг/кг веса. Затем, начиная с 15-й минуты от введения препарата, проводилось транспупиллярное лазерное облучение зон хориоидальной неоваскуляризации, локализованной по данным ФАГ.

В эксперименте использовались различные параметры лазерного излучения: плотность энергии варьировала от 20 до 50 Дж/см<sup>2</sup>. Расчетная плотность мощности излучения составляла 250, 350 и 500 мВт/см<sup>2</sup>, в зависимости от используемой выходной мощности лазерного излучения, необходимой для достижения требуемой световой дозы. Диаметр пятна лазерного излучения на глазном дне во всех случаях соответствовал 3 мм (табл. 3.3).

Глаза экспериментальных животных опытной и контрольной групп энуклеировались в различные сроки после ФДТ и исследовались методом полутонких срезов.

### **Результаты III этапа исследований.**

**Биомикроскопия глазного дна.** Непосредственно после ФДТ в области хориоидальной неоваскуляризации офтальмоскопически видимых изменений не выявлялось. На следующий день в области воздействия, соответственно локализации хориоретинального очага, отмечалось появление незначительного (локального) отека сетчатки с последующей его резорбцией в течение 1-2 недель.

**Флюоресцентная ангиография.** Анализ флюоресцентных ангиограмм, выполненных через 1 неделю после ФДТ,

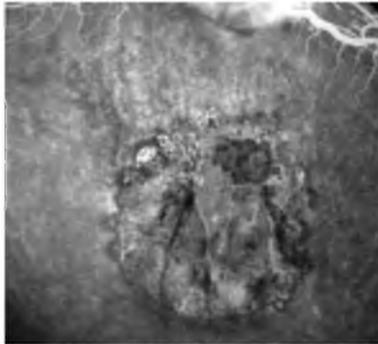


Рис. 3.18. Флюоресцентная ангиограмма глазного дна того же кролика после транспупиллярной ФДТ лазериндуцированной хориоидальной неоваскуляризации (1 неделя)

позволил выявить характерные ангиографические признаки окклюзии новообразованных хориоидальных сосудов, отсутствие контрастирования последних (в ранние фазы) и значительное снижение экстравазальной флюоресценции (в поздние фазы исследования) в части очага, подвергшейся фотодинамическому воздействию (рис. 3.18).

Вышеуказанные изменения наблюдались при использовании плотности энергии лазерного излучения в диапазоне от 25 до 50 Дж/см<sup>2</sup> и плотности мощности 250 мВт/см<sup>2</sup> и выше (см. табл. 3.3).

Таблица 3.3

*Результаты транспупиллярной ФДТ экспериментально индуцированной хориоидальной неоваскуляризации*

| К-во кроликов (n=16) | Световая доза, Дж/см <sup>2</sup> | Плотность мощности мВт/см <sup>2</sup> | Экспозиция, сек | Фотодинамический эффект* |
|----------------------|-----------------------------------|--|-----------------|--------------------------|
| 2                    | 20                                | 250                                    | 80              | -                        |
| 2                    | 20                                | 350                                    | 57              | -                        |
| 2                    | 25                                | 250                                    | 100             | +                        |
| 2                    | 25                                | 350                                    | 70              | +                        |
| 2                    | 35                                | 250                                    | 140             | +                        |
| 2                    | 35                                | 350                                    | 120             | +                        |
| 2                    | 50                                | 350                                    | 143             | +                        |
| 2                    | 50                                | 500                                    | 100             | +                        |

**Примечание:** \* наличие (+), или отсутствие (-) фотодинамической окклюзии оценивалось биомикроскопически и по данным ФАГ глазного дна.

Полученные данные были подтверждены результатами морфологических исследований.

*Световая микроскопия.* Во всех препаратах ведущим признаком были изменения, связанные с высокоинтенсивной лазеркоагуляцией: это зона коагуляционного некроза на уровне нейрональной (сенсорной) сетчатки, глиального замещения (клетками Мюллера) с сохранением целостности внутренней пограничной мембраны.

Кнаружи отмечалось истончение и расслоение мембраны Бруха с микродефектами по периферии очага, что являлось следствием контракции коагулированной центральной

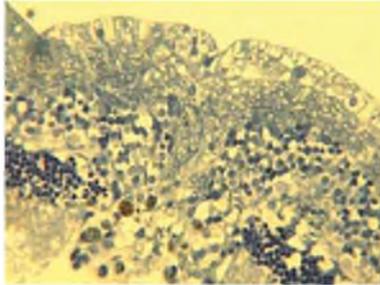
части, а также нарушение целостности слоя РПЭ. Его клетки практически не дифференцировались в пределах коагулята, были гипертрофированы по периферии очага, часть их мигрировала в субретинальное пространство.

Хориокапилляры в проекции очага коагуляции были полностью облитерированы, по его периферии значительно сужены, а в пределах здоровых тканей компенсаторно расширены. Их щелевидные просветы прослеживались на уровне расслоенной мембраны Бруха и частично в составе самых наружных отделов глиального рубца.

На глазах опытной группы в ранние сроки (через 1 неделю после ФДТ с плотностью энергии от 25 до 50 Дж/см<sup>2</sup>) в зоне лазерного воздействия новообразованные сосуды хориоидального происхождения на уровне сетчатки визуализировались с большим трудом. Соответственно их расположению можно было различить щелевидные просветы с агрегированными форменными элементами крови, прерываемые отложениями тканевого детрита (в том числе слущенного эндотелия), пропитанного фибрином.

Кроме того, определялась выраженная пролиферация и миграция клеток пигментного эпителия, как в сторону внутренних слоев сетчатки, так и вдоль мембраны Бруха.

Степень выраженности патологических изменений новообразованных сосудов напрямую зависела от параметров используемого лазерного излучения. Использование минимальной плотности мощности 250 мВт/см<sup>2</sup> при одинаковом уровне плотности энергии вызывало, наряду с достижением фотодинамической окклюзии новообразованных хориоидальных капилляров, менее выраженные деструктивные изменения окружающих структур.



*Рис. 3.19. Глаз кролика через 2 недели после ФДТ хориоидальной неоваскуляризации: Световая микроскопия. Глиальный рубец сетчатки. Практически полная редукция новообразованных хориоидальных сосудов. Полутонкий срез, полихромное окрашивание, ув.  $\times 280$*

Через 2 недели после ФДТ морфологическая картина в основном отражала регенераторные процессы, происходящие в области очагов лазерной коагуляции, на фоне которых функционирующие новообразованные сосуды полностью отсутствовали, а спавшиеся подвергались редукции и были практически неразличимы (рис. 3.19).

В контрольной группе в те же сроки определялись единичные функционирующие новообразованные хориоидальные капилляры на уровне мембран Бруха.

**Резюме.** Проведенные экспериментальные исследования показали, что ФДТ с препаратом «Фотодитазин» в дозе 2,4 мг/кг и плотности энергии лазерного излучения 25 Дж/см<sup>2</sup> (при минимальной плотности мощности 250 мВт/см<sup>2</sup>) приводит к облитерации и последующей редукции лазериндуцированных хориоидальных новообразованных сосудов.

Установлено, что транспуиллярная ФДТ с плотностью энергии лазерного излучения в диапазоне от 25 до 50 Дж/см<sup>2</sup> не приводит к дополнительному повреждению прилежащих клеточных структур сетчатки и хориоидеи у экспериментальных животных.

Таким образом, вышеуказанные параметры лазерного излучения могут рассматриваться базисными для последующей клинической апробации транспуиллярной ФДТ хориоидальной неоваскуляризации.

### **Литература**

1. Аветисов С.Э., Лихванцева В.Г., Решетников А.В. и др. Отечественный фотосенсибилизатор «Радахлорин» в фотодинамической терапии опухолей эпibuльбарной и хориоидальной локализации (экспериментальные исследования) // Вестн. офтальмологии. – 2005. – № 5. – С. 9-13.
2. Андреев Ю.В. Фотохимическая деструкция новообразованных сосудов роговицы (в эксперименте): Автореф. дис. ... канд. мед. наук – М., 1993. – 23 с.
3. Будзинская М.В., Лихванцева В.Г., Шевчик С.А. и др. Экспериментальная оценка возможности применения препарата «Фотосенс». Сообщение 2. Фотодинамическая терапия опухолей эпibuльбарной и хориоидальной локализации // Вестн. офтальмологии. – 2005. – № 5. – С. 17-19.

4. *Бурмистрова Н.В., Каплан М.А., Бродский Р.А., Мардынская В.П.* Сравнительная оценка фотосенсибилизаторов («Фотогем», «Фотосенс», «Фотодитазин») для фотодинамической терапии в экспериментальных условиях // Отечественные противоопухолевые препараты: Всерос. научно-практ. конф., 4-я: Материалы. – М., 2005. – С. 36-37.
5. *Каплан М.А., Петров П.Т., Царенков В.М., Цыб А.Ф.* Опыт клинического применения нового фотосенсибилизатора «Фотолон» // Новые лекарственные средства: синтез, технология, фармакология, клиника: Межд. науч. конф.: Тез. докл. – Минск, 2001. – С. 57.
6. *Каплан М.А., Пономарев Г.В., Баум Р.Ф.* и др. Изучение специфической фотодинамической активности фотодитазина при фотодинамической терапии у экспериментальных животных опухоленосителей // РБЖ. – 2003. – № 4. – С. 23-30.
7. *Каплан М.А., Капинус В.Н., Романко Ю.С.* и др. Фотодитазин – эффективный фотосенсибилизатор для фотодинамической терапии // РБЖ. – 2004. – Т. 3. – № 2. – С. 51.
8. *Конаева В.Г., Андреев Ю.В., Чиссов И.В.* и др. Применение фотодинамической терапии для лечения неоваскуляризации роговицы (экспериментальные исследования) // Офтальмохирургия. – 1993. – № 1. – С. 65-70.
9. *Конаева В.Г., Андреев Ю.В., Ронкина Т.И.* и др. Новый способ фотохимической деструкции новообразованных сосудов роговицы (экспериментальное исследование) // Офтальмохирургия. – 1993. – № 3. – С. 50-57.
10. *Петров П.Т., Царенков В.М., Трухачева Т.В.* и др. Фотолон – новое средство для фотодинамической диагностики и терапии в онкологии // Из отчетов о клинических испытаниях и материалов III съезда онкологов СНГ. – М., 2004. – С. 1-12.
11. *Пономарев Г.В., Решетников А.В., Иванов А.В., Странадко Е.Ф.* Оценка биологической активности нового фотосенсибилизатора для клинического использования комплекса хлорина Е6 // Фотодинамическая терапия: Всерос. симпозиум, 3-й: Материалы. – М., 1999. – С. 133-141.
12. *Федоров С.Н., Конаева В.Г., Андреев Ю.В.* и др. Разработка метода фотохимической деструкции новообразованных сосудов роговицы (клиническое исследование) // Офтальмохирургия. – 1996. – № 1. – С. 17-23.
13. *Blumenkranz M.S., Woodburn K.W., Qing F.* et al. Lutetium texaphyrin (Lu-Tex): a potential new agent for ocular fundus angiography and photodynamic therapy // Am. J. Ophthalmol. – 2000. – Vol. 129. – No. 3. – P. 353-362.

14. *Corner C.J., Jester J.V., Razum N.J.* et al. Photodynamic therapy of intraocular tumors: examination of hematoporphyrin derivative distribution and long-term damage in rabbit ocular tissue // *Cancer Res.* – 1985. – Vol. 45. – P. 3718-3725.
15. *Epstein R., Hendricks R., Harris D.* Photodynamic therapy for corneal neovascularization // *Cornea.* – 1991. – Vol. 10. – P. 424-432.
16. *Favilla I., Favilla M.L., Gosbell A.D.* et al. Photodynamic therapy: a five year study of its effectiveness in the treatment of posterior uveal melanoma, and evaluation of haematoporphyrin uptake and photocytotoxicity of melanoma cells in tissue culture // *Melanoma Res.* – 1995.– Vol. 5. – No. 5. – P. 355-364.
17. *Franken K., Van Delft J., Dubelman T.* et al. Hematoporphyrin derivative photoradiation treatment of experimental malignant melanoma in the anterior chamber of the rabbit // *Curr. Eye Res.* – 1985. – No. 4. – P. 641-654.
18. *Gobto Y. Obana O., Kanai M.* et al. Treatment parameters for selective occlusion of experimental corneal neovascularization by photodynamic therapy using a water soluble photosensitizer, ATX-S10Na // *Exp. Eye Res.* – 2001. – Vol. 72. – P. 13-22.
19. *Holzer M.P., Solomon K.D., Vroman D.T.* et al. Photodynamic therapy with Verteporfin in a rabbit Model of corneal neovascularization // *I.O.V.S.* – 2003. – Vol. 44. – No. 7. – P. 2954-2958.
20. *Husain D., Miller J., Michaud N.* et al. Intravenous infusion using liposomal benzoporphyrin derivate verteporfin for photodynamic therapy of experimental choroidal neovascularization // *Arch. Ophthalmol.*– 1996. – Vol. 114. – P. 978-985.
21. *Husain D., Miller J., Kenny A.* et al. Photodynamic therapy and digital angiography of experimental iris neovascularization using liposomal benzoporphyrin derivate // *Ophthalmology.* – 1997. – Vol. 104. – P. 1242-1250.
22. *Ivanov A.V., Resbetnikov A.V., Ponomarev G.V.* One more PDT application of chlorine e6 // *Optical methods for tumor treatment and detection: Mechanisms and techniques in photodynamic therapy IX* / Ed. by T.J. Dougherty // *Proc. SPIE.* – 2000. – Vol. 3909. – P. 131-137.
23. *Kazi A.A., Peyman G.A., Unal M.* et al. Threshold power levels for NPe6 photodynamic therapy // *Ophthalmic Surg. Lasers.* – 2000. – Vol. 31. – No. 2. – P. 136-142.
24. *Kliman G., Puliafito C., Stern D.* et al. Phthalocyanine photodynamic therapy: new strategy for closure of choroidal neovascularization // *Lasers Surg. Med.* – 1994. – Vol. 15. – P. 2-10.
25. *Liu L.H., Ni C.* Hematoporphyrin phototherapy for experimental intraocular malignant melanoma // *Arch. Ophthalmol.* – 1983. – Vol. 101. – P. 901-903.

26. *Miller J.W., Stinson W.G., Gregory W.A.* et al. Phthalocyanine Photodynamic therapy of experimental iris neovascularization // *Ophthalmology*. – 1991. – Vol. 98. – P. 1711-1719.
27. *Miller J., Adamis A., Shima D.* et al. Vascular endothelium growth factor/vascular permeability factor is temporally and spatially correlated with ocular angiogenesis in a primate model // *Am. J. Pathol.* – 1994. – Vol. 145. – P. 574-584.
28. *Miller J., Walsh A., Kramer R.* et al. Photodynamic therapy of experimental choroidal neovascularization using lipoprotein-delivered benzoporphyrin // *Arch. Ophthalmol.* – 1995. – Vol. 113. – P. 810-818.
29. *Mori K., Yoneya S., Ohta M.* et al. Angiographic and histologic effects of fundus photodynamic therapy with a hydrophilic photosensitizer: mono-L-aspartyl chlorin e6 // *Ophthalmology*. – 1999. – Vol. 106. – P. 1384-1391.
30. *Nakashizuka T., Mori K., Hayashi N.* et al. Retreatment effect of NPe6 photodynamic therapy on the normal primate macula // *Retina*. – 2001. – Vol. 21. – No. 5. – P. 493-498.
31. *Packer A., Tse D., Gu X.* et al. Hematoporphyrin photoradiation therapy for iris neovascularization // *Arch. Ophthalmol.* – 1984. – Vol. 102. – P. 1193-1197.
32. *Pallikaris I., Miltiades M., Iliaki O.* et al. Effectiveness of corneal neovascularization photothrombosis using phthalocyanine and a diode laser (675 nm) // *Lasers Surg. Med.* – 1993. – Vol. 13. – P. 197-203.
33. *Panagopoulos J.A., Svitra P.P., Puliafito C.A.* et al. Photodynamic therapy for experimental intraocular melanoma using chloraluminum sulfonated phthalocyanine // *Arch. Ophthalmol.* – 1989. – Vol. 107. – P. 886-890.
34. *Peyman G.A., Moshfeghi D.M., Moshfeghi A.* et al. Photodynamic therapy for choriocapillaris using tin-ethyl-etiopurpurin (SnET2) // *Ophthalmic Surg. Lasers*. – 1997. – Vol. 28. – P. 409-417.
35. *Peyman G.A., Kazi A.A., Moshfeghi D.* et al. Threshold and retreatment parameters of NPe6 photodynamic therapy in retinal and choroidal vessels // *Ophthalmic Surg. Lasers*. – 2000. – Vol. 31. – No. 4. – P. 323-327.
36. *Phillips A., Browne B., Allan D.* Haematoporphyrin photosensitisation treatment of experimental choroidal melanoma // *Eye*. – 1987. – No. 1. – P. 680-685.
37. *Puliafito C.A., Rogers A.H., Martidis A., Greenberg P.B.* Ocular photodynamic therapy. – New York: Slack Inc, 2002. – 144 p.
38. *Reshetnickov A.V., Ponomarev G.V., Ivanov A.V.* et al. Novel drug form of chlorin e6 // *SPIE Proc. Optical methods for tumor treatment and detection: Mechanisms and techniques in photodynamic therapy IX* / Ed. by T.J. Dougherty. – 2000. – Vol. 3909 – P. 124-129.

39. *Schmidt-Erfurth U., Hasan T., Schomacker K.* et al. In vivo uptake of liposomal benzoporphyrin derivative and photothrombosis in experimental corneal neovascularization // *Lasers Surg. Med.* – 1995. – Vol. 17. – P. 178-188.
40. *Stranadko E.Pb., Ponomarev G.V., Mesbkov V.M.* 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* / Ed. by T.J. Dougherty // *Proc. SPIE.* – 2000. – Vol. 3909. – P. 138-144.
41. *Winther J.* Porphyrin photodynamic therapy in an experimental retinoblastoma model // *Ophthalmol. Paediatr. Gen.* – 1987. – Vol. 8. – P. 49-52.
42. *Winther J., Overgaard J.* Photodynamic therapy of experimental intraocular retinoblastomas: dose-response relationships to light energy and photofrin II // *Acta Ophthalmol.* – 1989. – Vol. 67. – P. 44-50.

## ГЛАВА 4.

**ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ  
НЕОВАСКУЛЯРИЗАЦИИ РОГОВИЦЫ**

Неоваскуляризация роговицы является следствием целого ряда заболеваний и повреждений: ранений и химических ожогов, бактериальных и вирусных (герпетических) кератитов, дистрофических заболеваний роговой оболочки и др. [1, 4-7, 9, 13, 15]. В настоящее время распространенность неоваскуляризации роговицы только в США оценивается в 1,4 млн случаев, а в странах развивающегося мира патология роговицы признана ведущей причиной слепоты [20].

Методом выбора в лечении васкуляризированных бельм роговицы, вызывающих значительное снижение зрительных функций, является проведение сквозной субтотальной пересадки роговицы (кератопластики). Однако наличие новообразованных сосудов существенно осложняет техническое выполнение самой операции, а также ухудшает ее клинико-функциональные результаты, нередко приводя к вторичной неоваскуляризации трансплантата и его непрозрачному заживлению вследствие развития биологической реакции тканевой несовместимости [4].

Существующие методы медикаментозной профилактики и лечения неоваскуляризации роговицы, включающие, как правило, инстилляцию и субконъюнктивальные инъекции кортикостероидов, отличаются крайне низкой эффективностью [8, 9].

Одним из основных методов воздействия на неоваскуляризацию роговицы является проведение прямой коагуляции новообразованных сосудов с использованием аргонового лазера [3, 8, 9, 14]. По данным авторов, эффективность данного метода лечения может достигать 80%, в случаях наличия единичных растущих в роговицу новообразованных сосудов («стволового» типа) [9].

Вместе с тем лазеркоагуляция (ЛК) технически сложно выполняема при разветвленной неоваскулярной сети с наличием множественных мелких сосудов, а также при глубоком

расположении новообразованных сосудов в сочетании с помутнением стромы роговицы. Кроме того, в таких случаях отмечена высокая частота реканализации коагулированных новообразованных сосудов с восстановлением кровотока в них, что требует проведения повторных, а нередко и многократных (от 3 до 12) сеансов ЛК [9, 14].

Другие методы деструкции новообразованных сосудов роговицы, такие как криодеструкция или тонкоигльчатая диатермия связаны с еще большим риском осложнений (кровоизлияний в строму роговицы), а также с высокой частотой рецидивов [22].

В ряде публикаций представлены предварительные данные о положительном эффекте различных антиангиогенных препаратов (талидомид, ангиостатин, соматостатин и др.) на моделях неоваскуляризации роговицы у экспериментальных животных, однако безопасность их применения в клинике до настоящего времени не является доказанной [12, 27, 28].

Таким образом, на сегодняшний день остаются актуальными поиск и разработка новых методов лечения неоваскуляризации роговицы, обладающих избирательностью воздействия, минимальной травматичностью и высокой эффективностью.

Как показали многочисленные экспериментальные и первые «пилотные» клинические исследования, одним из перспективных методов лечения неоваскуляризации роговицы является ФДТ [1, 5-7, 10, 16, 17, 18, 19, 21, 23-26].

Наибольший клинический материал (7 случаев) представлен Sheppard с соавт. (2006). Наряду с обнадеживающими клиническими результатами авторы отмечают высокую частоту общих побочных реакций (фототоксические повреждения кожи средней и тяжелой степени в 38% случаев), связанных с применением в качестве ФС эфира дигематопорфирина («Фотофрин-П»). Кроме того, используемые параметры лазерного излучения (мощность 400-800 мВт при диаметре пятна 500 мкм и экспозиции 0,5 сек) фактически соответствуют высокоинтенсивной аргон-лазерной коагуляции, «усиленной» введением ФС [25].

В ходе проведенных экспериментальных исследований (см. главу 3) на моделях индуцированной неоваскуляризации

роговицы у кроликов нами отработаны оптимальные параметры и режимы ФДТ с использованием хлоринового фотосенсибилизатора «Фотодитазин», что позволило перейти к ограниченным клиническим испытаниям у пациентов с васкуляризованными бельмами роговицы.

#### **4.1. Материалы и методы клинических исследований**

Клинические исследования проводились на 20 пациентах (20 глаз) с васкуляризованными бельмами роговицы. Средний возраст составил ( $46,8 \pm 12,4$ ) года. Все пациенты были распределены на 2 группы – основную и контрольную, в зависимости от применяемого метода лечения.

**Основную группу** составили 12 пациентов (12 глаз) с васкуляризованными бельмами роговицы, поствоспалительной (7 глаз) и постожоговой (5 глаз) этиологии. В основной группе выполнялась ФДТ с препаратом «Фотодитазин».

**Контрольную группу** составили 8 пациентов (8 глаз) с аналогичной патологией. При этом на 5 глазах васкуляризованные бельма роговицы являлись следствием герпетического кератита и на 3 глазах – химического ожога. В контроле выполнялась аргон-лазеркоагуляция новообразованных сосудов роговицы по стандартным методикам [9].

Критериями исключения пациентов для проведения ФДТ являлись:

- наличие активной неоваскулярной кератопатии;
- острые воспалительные заболевания (кератит, конъюнктивит);
- нарушение эпителизации роговицы;
- повышенное ВГД (свыше 27 мм рт.ст.).

##### ***Методы офтальмологического обследования пациентов.***

Исходное клиничко-функциональное состояние и результаты лечения пациентов с васкуляризованными бельмами роговицы оценивали, помимо общепринятых, методами биомикроскопии переднего отрезка глаза, цифровой фоторегистрации и флюоресцентной ангиографии, проводившейся на фотоселевой лампе «Zeiss» (Германия).

Проверку остроты зрения осуществляли по общепринятой методике с использованием фороптера фирмы «Торсон» (Япония). Светопроекцию определяли электрическим офтальмоскопом. Исходно низкие зрительные функции не позволяли провести исследования полей зрения.

Для исключения грубой патологии заднего отрезка глаза проводили ультразвуковое офтальмосканирование А- и В-методами (на аппарате «Ultrascan В-4000» фирмы «Alcon» (США).

Дополнительно с целью оценки клинической безопасности метода ФДТ выполняли электрофизиологические исследования. Функциональное состояние внутренних слоев сетчатки и аксиального пучка зрительного нерва оценивали с помощью метода определения порога электрической чувствительности (ПЭЧ) и электрической лабильности (ЭЛ) по феномену электрофосфена (Богословский А.И., Семеновская Е.Н., 1971), с использованием прибора «Фосфен-тестер» (Россия) [11].

Количественная оценка неоваскуляризации роговицы производилась с использованием разработанной нами специальной компьютерной программы. Рассчитанные при цифровой обработке фотографий переднего отрезка глаза количественные показатели распространенности корнеальной неоваскулярной сети включали суммарную протяженность (общую длину магистральных новообразованных сосудов роговицы) и общую площадь, занимаемую неоваскуляризацией роговицы.

**Результаты офтальмологического обследования пациентов до лечения.** Острота зрения (ОЗ) у всех пациентов основной и контрольной групп до лечения была низкой и ни в одном случае не превышала 0,2. Средние значения ОЗ в основной группе составили  $0,06 \pm 0,02$ ; в контрольной –  $0,07 \pm 0,02$ . Основной причиной снижения зрительных функций во всех случаях являлось стойкое помутнение роговицы.

Тонометрические показатели были в пределах нормы: ВГД в основной группе (в среднем по группе) –  $(21,25 \pm 0,79)$  мм рт.ст., в контрольной –  $(20,88 \pm 1,11)$  мм рт.ст.

Электрофизиологические показатели (ПЭЧ и ЭЛ) до лечения в обеих группах были незначительно снижены, либо находились в пределах нормальных значений. В основной группе средние значения ПЭЧ и ЭЛ составили  $(91,92 \pm 6,67)$  мкА и

(32,08±0,87) Пц. В контрольной группе: ПЭЧ – (90,75±8,18) мкА, ЭЛ – (32,25±0,99) Пц соответственно.

Исходная площадь неоваскуляризации роговицы до лечения варьировала в основной группе от 8,5 до 54,6 мм<sup>2</sup> [в среднем (26,36±3,89) мм<sup>2</sup>], в контрольной группе – от 8,2 до 52,6 мм<sup>2</sup> [в среднем (25,89±5,64) мм<sup>2</sup>]. Суммарная протяженность неоваскуляризации в основной группе варьировала от 32 до 236 мм [в среднем (96,1±15,9) мм], в контрольной группе – от 35 до 220 мм [в среднем (93,4±21,3) мм] соответственно.

При этом на глазах с бельмами в исходе кератитов преобладала поверхностная неоваскулярная сеть. Напротив, сосудистые бельма, развившиеся после ожогов, демонстрировали наличие разветвленной глубокой и одновременно поверхностной неоваскулярной сети.

Основная и контрольная группы статистически однородны по всем вышеперечисленным показателям до лечения: остроте зрения, тонометрическим, электрофизиологическим и морфометрическим показателям ( $p=0,51-0,85$ ).

## **4.2. Методика проведения ФДТ неоваскуляризации роговицы**

ФДТ неоваскуляризации роговицы выполнялась на лазерной офтальмологической установке «АЛОД-01» «Алком®Медика» (Санкт-Петербург) для ФДТ и флюоресцентной диагностики (ФД) с использованием препарата «Фотодитазин». ФС вводился однократно внутривенно капельно в дозе 0,8 мг/кг веса с продолжительностью инфузии 10 минут.

Сразу после окончания введения препарата осуществляли ФД, в ходе которой определяли по контрасту флюоресценции максимум накопления препарата в новообразованных сосудах роговицы.

Пик накопления препарата «Фотодитазин» по данным ФД во всех случаях соответствовал временному интервалу 10-15 минут от начала введения препарата. После чего начинали проводить лазерное облучение с терапевтической плотностью мощности, необходимой для реализации фотодинамического эффекта.

Лазерное облучение осуществляли последовательно, полями диаметром 4 мм и с плотностью энергии 100Дж/см<sup>2</sup>, с перекрытием полей на 10-15% площади (рис. 4.1). Общее количество полей облучения варьировало от 3 до 16, в зависимости от площади распространенности неоваскуляризации.



Рис. 4.1. Схема лазерного облучения вазкуляризованного бельма роговицы в ходе ФДТ

Формирование полей

облучения в ходе ФДТ осуществляли с учетом распространенности неоваскуляризации роговицы, которую оценивали визуально путем встроенной в окуляр щелевой лампы координатной сетки (протяженность по часовым меридианам).

В течение 2 недель до ФДТ пациентам основной и контрольной групп проводилось общепринятое фоновое медикаментозное лечение (инстилляций кортикостероидов – офтандексаметазон 3 р. в день).

### 4.3. Клинико-функциональные результаты ФДТ вазкуляризованных бельм роговицы

Течение раннего периода наблюдения в основной группе пациентов характеризовалось следующей биомикроскопической картиной. В 1-е сутки после ФДТ во всех случаях визуально наблюдалась отчетливая фрагментация новообразованных сосудов роговицы, с нарушением кровотока в них.

В случаях распространенной неоваскуляризации нередким клиническим проявлением являлись единичные кровоизлияния в строму роговицы, располагающиеся по ходу основных сосудистых «стволов», подвергнутых лазерному облучению в ходе ФДТ.

В 2 случаях (17%) в основной группе наблюдались явления транзиторного эпителиального отека роговицы, купировавшегося на 2-е сутки после ФДТ на фоне общепринятой медикаментозной терапии.

Ни в одном случае не наблюдалось обострения воспалительных явлений со стороны роговицы, радужки и цилиарного тела, а также реактивного повышения ВГД.

Ко 2-3-м суткам фрагментация сосудов усиливалась. К 6-7-м суткам наблюдалось значительное сужение новообразованных сосудов, сопровождающееся резорбцией стромальных кровоизлияний.

Через 7-10 дней после проведения сеанса ФДТ биомикроскопически отмечалась постепенная редукция новообразованных сосудов. Через 2 недели биомикроскопически определялись единичные мелкие сосудистые «стволки», через 1 месяц они практически отсутствовали. К 2-3 месяцам в некоторых случаях определялась незначительная остаточная капиллярная неоваскуляризация.

На контрольных флюоресцентных ангиограммах, выполненных через 1 месяц после ФДТ, контрастирования облученных новообразованных сосудов не наблюдалось, что свидетельствовало об их фотодинамической деструкции.

Исследования тонометрических показателей в основной группе ни в одном случае не выявили повышения ВГД в 1-е сутки после ФДТ.

В контрольной группе после кратковременного достижения непосредственного клинического эффекта (ангиоспазма) на следующие сутки после лазеркоагуляции новообразованных сосудов роговицы в 75% случаев (на 6 глазах) отмечалась их реканализация с частичным, либо практически полным восстановлением кровотока.

Кроме того, во всех случаях биомикроскопически наблюдалось появление, либо усиление эпителиального отека роговицы. Реактивное повышение ВГД купировалось назначением местной гипотензивной (инстилляцией  $\beta$ -блокаторов) и дегидратационной терапии.

***Динамика зрительных функций.*** В основной группе отмечена тенденция к повышению ОЗ в раннем периоде наблюдения (1 месяц) после ФДТ: в среднем с  $0,062 \pm 0,02$  до  $0,074 \pm 0,01$ , с последующей стабилизацией к 3 месяцам после ФДТ ( $0,065 \pm 0,1$ ).

Напротив, в контрольной группе наблюдалась тенденция к снижению ОЗ: в среднем снизилась с  $0,067 \pm 0,019$  до

0,058±0,016 к 1 месяцу и до 0,044±0,01 к 3 месяцам после ЛК (табл. 4.1).

Таблица 4.1

*Динамика остроты зрения до и после лечения в сравниваемых группах*

| Группы           | n  | Сроки наблюдения |              |              |
|------------------|----|------------------|--------------|--------------|
|                  |    | до лечения       | через 1 мес. | через 3 мес. |
| Основная (ФДТ)   | 12 | 0,06±0,02        | 0,07±0,02    | 0,06±0,01    |
| Контрольная (ЛК) | 8  | 0,07±0,02        | 0,06±0,01    | 0,04±0,01    |

**Примечание.** Изменения остроты зрения в процессе лечения статистически недостоверны ( $p=0,3$  и  $0,1$ ) для основной и контрольной групп.

Таким образом, проведение ФДТ не оказывало существенно-го влияния на динамику зрительных функций, учитывая наличие во всех случаях стойкого субтотального помутнения роговицы.

Анализ динамики тонометрических показателей показал, что проведение ФДТ не вызывает реактивной гипертензии, характерной для высокоинтенсивной лазеркоагуляции новообразованных сосудов роговицы. Более того, в раннем периоде наблюдений (через 1 месяц после ФДТ) в основной группе отмечалась тенденция к снижению показателей ВГД, однако полученные данные статистически недостоверны, учитывая малое количество наблюдений ( $p=0,4$ ) (табл. 4.2).

Таблица 4.2

*Динамика тонометрических показателей (Pт, мм рт.ст.) до и после лечения в сравниваемых группах*

| Группы           | n  | Сроки наблюдения |              |              |
|------------------|----|------------------|--------------|--------------|
|                  |    | до лечения       | через 1 мес. | через 3 мес. |
| Основная (ФДТ)   | 12 | 21,25±0,79       | 19,58±0,57   | 20,33±0,57   |
| Контрольная (ЛК) | 8  | 20,88±1,11       | 22,75±1,32   | 21,63±1,15   |

**Примечание.** Изменения тонометрических показателей в процессе лечения статистически недостоверны ( $p=0,4$  и  $0,1$  для основной и контрольной групп).

Проведенные электрофизиологические исследования у пациентов как основной, так и контрольной групп не выявили статистически значимых изменений показателей: порога электрической чувствительности сетчатки (ПЭЧ) и электрической лабильности (ЭЛ) до и в различные сроки после лечения, что указывает на отсутствие фотоповреждающего воздействия лазерного излучения с вышеуказанными параметрами в ходе ФДТ неоваскуляризации роговицы на функционально-значимые структуры заднего отрезка глаза (сетчатку и зрительный нерв) (табл. 4.3).

Таблица 4.3

*Динамика электрофизиологических показателей  
в сравниваемых группах*

| Группы                     | ПЭЧ (мкА)  |                 |                 | ЭЛ (Гц)    |                 |                 |
|----------------------------|------------|-----------------|-----------------|------------|-----------------|-----------------|
|                            | до леч.    | через<br>1 мес. | через<br>3 мес. | до леч.    | через<br>1 мес. | через<br>3 мес. |
| Основная<br>(ФДТ)<br>n=12  | 91,92±6,67 | 89,08±6,92      | 88,25±7,18      | 32,08±0,87 | 32,67±0,97      | 32,42±0,87      |
| Контрольная<br>(ЛК)<br>n=8 | 90,75±8,18 | 92,25±8,04      | 91,75±8,22      | 32,25±0,99 | 31,50±1,02      | 31,13±1,06      |

**Примечания**

1. Изменения ПЭЧ в основной и контрольной группах до и после лечения статистически недостоверны ( $p=0,09$  и  $0,6$ ).
2. Изменения ЭЛ в основной и контрольной группах статистически недостоверны ( $p=0,4$  и  $0,05$  соответственно).

Определяющим критерием эффективности проводимого лечения являлось достижение регресса новообразованных сосудов роговицы.

В результате ФДТ в основной группе отмечалось достоверное снижение суммарной протяженности неоваскулярной сети (критерий Фридмана ANOVA,  $p=0,00002$ ). В контрольной группе, также наблюдалось снижение средних значений данного показателя, однако изменения оказались статистически недостоверными ( $p=0,07$ ) (табл. 4.4).

Таблица 4.4

*Динамика суммарной протяженности неоваскуляризации роговицы после лечения в сравниваемых группах*

| Группы           | n  | Длина неоваскулярной сети, мм |              |              |
|------------------|----|-------------------------------|--------------|--------------|
|                  |    | до лечения                    | через 1 мес. | через 3 мес. |
| Основная (ФДТ)   | 12 | 96,1±15,9                     | 24,3±6,9     | 9,8±1,9      |
| Контрольная (ЛК) | 8  | 93,4±21,3                     | 64,6±20,8    | 55,9±28,7    |

**Примечание.** Основная и контрольная группы однородны по исходному показателю суммарной протяженности неоваскулярной сети роговицы ( $p=0,8$ ).

Достигнутый уровень значимости при попарных сравнениях в различные сроки наблюдения для основной группы приведен в табл. 4.5.

Таблица 4.5

*Достигнутый уровень значимости при попарном сравнении (основная группа, протяженность неоваскуляризации роговицы)*

| p            | До ФДТ  | Через 1 мес. | Через 3 мес. |
|--------------|---------|--------------|--------------|
| До ФДТ       | -       | 0,00014      | 0,00013      |
| Через 1 мес. | 0,00014 | -            | 0,318        |
| Через 3 мес. | 0,00013 | 0,318        | -            |

Динамика регресса неоваскуляризации роговицы (общей протяженности новообразованных сосудов) в основной группе в различные сроки после ФДТ представлена на рис. 4.2, 4.3.

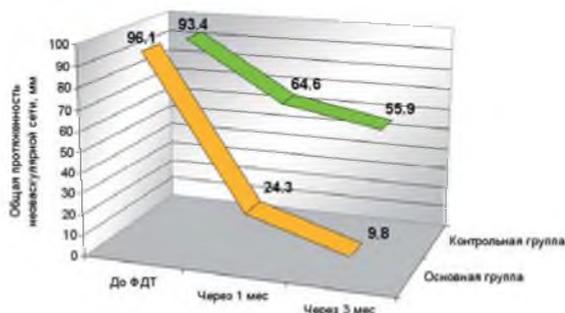


Рис. 4.2. Динамика регресса неоваскулярной сети роговицы после лечения в сравниваемых группах

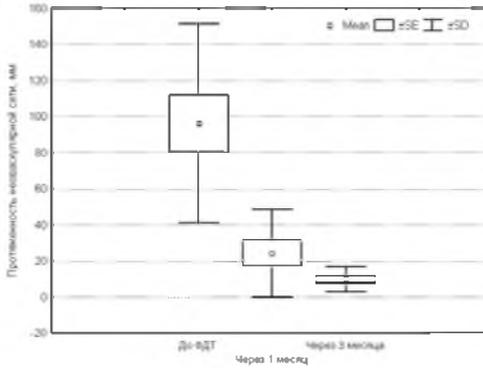


Рис. 4.3. Динамика регресса неоваскулярной сети роговицы после ФДТ (основная группа)

Более объективным и информативным критерием эффективности лечения явилось исследование суммарной площади неоваскуляризированной роговицы, так как показатель общей протяженности неоваскулярной сети не учитывает диаметра новообразованных сосудов (табл. 4.6).

Таблица 4.6

Динамика морфометрических показателей в сравниваемых группах (общая площадь неоваскуляризации роговицы, мм²)

| Группы           | n  | Сроки наблюдения |              |              |
|------------------|----|------------------|--------------|--------------|
|                  |    | до лечения       | через 1 мес. | через 3 мес. |
| Основная (ФДТ)   | 12 | 26,36±3,89       | 8,63±1,63    | 6,47±1,91    |
| Контрольная (ЛК) | 8  | 25,89±5,64       | 16,86±3,87   | 18,24±5,06   |

**Примечание.** Количество клинических случаев недостаточно для применения параметрических критериев. Группы до лечения по указанному параметру являются однородными ( $p=0,8$ ).

В результате проведения ФДТ в основной группе отмечается статистически достоверное уменьшение площади неоваскуляризации: в среднем по группе с  $26,36 \pm 3,89$  до  $(8,63 \pm 1,63)$  мм² к 1 мес. и до  $(6,47 \pm 1,91)$  мм² через 3 мес. (см. табл. 4.6, рис. 4.4). Ниже приведены результаты попарного сравнения данных показателей в различные сроки наблюдения (табл. 4.7).

В контрольной группе также наблюдалось статистически значительное уменьшение площади неоваскуляризации ( $p=0,09$ ).

Таблица 4.7

*Достигнутый уровень значимости при попарном сравнении (основная группа, площадь неоваскуляризации роговицы)*

| p            | До ФДТ         | Через 1 мес.   | Через 3 мес.   |
|--------------|----------------|----------------|----------------|
| До ФДТ       | -              | <i>0,00016</i> | <i>0,00015</i> |
| Через 1 мес. | <i>0,00016</i> | -              | 0,318          |
| Через 3 мес. | <i>0,00015</i> | 0,318          | -              |

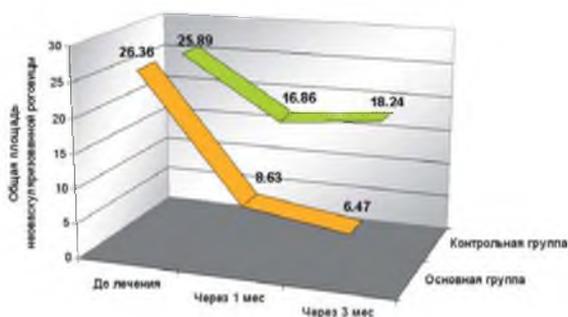


Рис. 4.4. Динамика площади неоваскуляризации ( $\text{мм}^2$ ) (основная и контрольные группы)

Установлена зависимость эффективности предложенной методики ФДТ от исходной площади неоваскуляризации роговицы. Так, при площади, не превышающей  $30 \text{ мм}^2$  (в 7 случаях), клинически наблюдался практически полный регресс новообразованных сосудов, от  $30$  до  $50 \text{ мм}^2$  (в 4 случаях) – частичный регресс, а при площади свыше  $50 \text{ мм}^2$  (1 случай) эффективность ФДТ значительно снижалась, частичный регресс с наличием в отдаленном периоде мелких функционирующих новообразованных сосудов на периферии роговицы.

Таким образом, полученные результаты показали высокую эффективность и безопасность разработанной методики ФДТ с препаратом «Фотодитазин» в лечении неоваскуляризации роговицы.

На основании проведенных клинических исследований были определены показания и противопоказания для ФДТ васкуляризированных бельм роговицы.

**Показания:**

- по этиологии: неоваскуляризация роговицы после кератитов (бактериальных, герпетических), химических ожогов;
- по локализации: преимущественно поверхностная неоваскулярная сеть роговицы;
- по распространенности: общая площадь неоваскулярной сети не более 50 мм<sup>2</sup>.

**Относительные противопоказания:**

- острые воспалительные заболевания глаз (конъюнктивиты, кератиты с нарушением эпителизации, гнойные язвы роговицы с угрозой перфорации).

**Клинический пример.** Пациент И., 46 лет. Диагноз: субтотальное васкуляризированное бельмо роговицы (последствие химического ожога роговицы) правого глаза. Оперированная миопия средней степени OU. Состояние после рефракционной операции (радиальной кератотомии) (рис. 4.5). Острота зрения при поступлении составляла 0,005 с правильной светопроекцией.

Внутриглазное давление до лечения OD – 23 мм рт.ст., на OS – 21 мм рт.ст. Электрофизиологические показатели: OD: ПЭЧ – 72 мкА, ЭЛ – 34 Гц; OS: ПЭЧ – 68 мкА, ЭЛ – 35 Гц.

При проведении компьютерного анализа цифровых изображений переднего отрезка глаза рассчитаны площадь и суммарная длина неоваскуляризации, составившие 14,3 мм<sup>2</sup> и 62 мм соответственно.

Пациенту предложено проведение фотодинамической терапии с препаратом «Фотодитазин». Получено добровольное информированное согласие.



Рис. 4.5. Фотография переднего отрезка правого глаза пациента И. с васкуляризированным бельмом роговицы до ФДТ

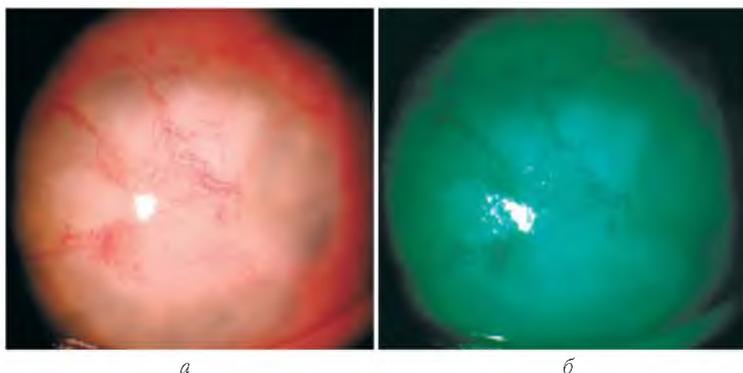


Рис. 4.6. Фотография переднего отрезка глаза на 2-е сутки после ФДТ:  
 а) резко выраженная неравномерность калибра новообразованных сосудов роговицы с аневризматическими расширениями и участками фрагментации; б) в бескрасном свете

ФДТ выполнялась по вышеописанной методике с препаратом «Фотодитазин» в дозе 0,8 мг/кг веса. Световая доза составила 100 Дж/см<sup>2</sup> в расчете на одно поле облучения, количество полей – 5 (см. рис. 4.1).

Были получены следующие результаты. На следующие сутки после проведения ФДТ отмечалась резко выраженная неравномерность калибра новообразованных сосудов роговицы, с наличием аневризматических расширений и участков фрагментации сосудов (рис. 4.6 а, б). На 1-2-е сутки также определялся переходящий незначительный отек эпителия роговицы, не сопровождающийся повышением ВГД. Через 7-10 дней после проведения сеанса ФДТ отмечалась постепенная редукция новообразованных сосудов.

Через 1-2 недели биомикроскопически определялись единичные сосудистые «стволики», через 3 месяца они практически отсутствовали (рис. 4.7, 4.8).

Площадь корнеальной неоваскуляризации к 1 месяцу уменьшилась с 14,3 до 3,4 мм<sup>2</sup> и до 1,2 мм<sup>2</sup> к 3 месяцам наблюдения. Суммарная протяженность также уменьшилась на 80,6% к 1 месяцу и на 87% к 3 месяцам по отношению к исходной.

Электрофизиологические показатели после ФДТ практически не изменились (ПЭЧ – 68 мкА, ЭЛ – 35 Пц).

Острота зрения несколько повысилась до 0,01.

Результаты ФДТ прослежены в течение 6 месяцев. Рецидива неоваскуляризации не отмечено. В указанные сроки пациенту была успешно произведена сквозная субтотальная кератопластика. Острота зрения через 1 год после операции – 0,8. Трансплантат прозрачен, неоваскуляризация отсутствует.



*Рис. 4.7. Фотография переднего отрезка глаза через 1 неделю после ФДТ (сосудистые «стволки» с выраженной фрагментацией)*

### **Резюме**

В результате разработанной методики ФДТ с препаратом «Фотодитазин» на клиническом материале 12 пациентов с васкуляризованными бельмами различной этиологии достигнут практически полный либо частичный регресс неоваскуляризации. Практически полная облитерация новообразованных сосудов роговицы определялась в большинстве случаев и лишь в 3 случаях отмечался частичный регресс неоваскуляризации.



*Рис. 4.8. Фотография переднего отрезка глаза через 3 месяца после ФДТ (практически полная редукция новообразованных сосудов роговицы)*

Площадь неоваскуляризации после ФДТ статистически достоверно уменьшилась на 67,5% в течение 1-го месяца и на 75,5% еще через 3 месяца ( $p=0,00006$ ) после ФДТ.

Отмечено, что наличие глубокой разветвленной неоваскулярной сети общей площадью более 50 мм<sup>2</sup> свидетельствует об относительно неблагоприятном прогнозе лечения, с высоким риском рецидива неоваскуляризации. Проведение ФДТ в случаях наличия единичных поверхностно расположенных магистральных новообразованных сосудов (при общей площади

неоваскуляризации не более 30 мм<sup>2</sup>), обеспечивает максимальный клинический эффект ФДТ (практически полный регресс неоваскуляризации).

В сроки наблюдения до 3 месяцев после ФДТ с препаратом «Фотодитазин» ни в одном случае не выявлено реканализации и продолженного роста новообразованных сосудов роговицы. Полученные результаты позволили в сроки от 3 до 6 месяцев после ФДТ провести оптико-реконструктивную операцию (сквозную кератопластику) без осложнений. Во всех случаях в сроки наблюдения от 6 месяцев до 2 лет неоваскуляризации трансплантата не наблюдалось.

Анализ результатов лазеркоагуляции новообразованных сосудов роговицы, проводившейся в контрольной группе пациентов с аналогичной патологией, показал высокую частоту реканализации (в 50% случаев); в 25% отмечалось индуцирование и продолженный рост (в сроки 1-3 месяца после лечения).

Следует отметить, что стандартная лазеркоагуляция, в сравнении с ФДТ, имеет ряд существенных недостатков. Во-первых, учитывая малый диаметр пятна облучения, значительно увеличивается общее время процедуры, необходимое для прицельного нанесения лазерных аппликаций (общим количеством от 150 до 300) на облучаемый новообразованный сосуд; во-вторых, использование высокоинтенсивного лазерного облучения неизбежно приводит в термическому коагуляционному повреждению окружающих тканевых структур, что может проявляться усилением отека эпителия и стромы роговицы, а также реактивному повышению ВГД.

Кроме того, при разветвленном типе неоваскуляризации (по протяженности более 3 часовых поясов) требуется проведение нескольких последовательных сеансов лазеркоагуляции.

Преимущества разработанной методики ФДТ заключаются в следующем: во-первых, высокая тропность ФС «Фотодитазин» к эндотелию новообразованных сосудов роговицы способствует достижению высокого контраста накопления препарата в сосудах, по сравнению с окружающими интактными тканями, и, таким образом, обеспечивает избирательную фотодинамическую деструкцию неоваскулярной сети.

Во-вторых, использование низкоинтенсивного (с плотностью мощности, не превышающей  $350 \text{ мВт/см}^2$ ) лазерного излучения, необходимого для фотоактивации ФС в новообразованных сосудах, исключает прямое термическое повреждение роговицы и внутриглазных структур.

В-третьих, использование большего диаметра пятна облучения (до 4 мм) позволяет значительно сократить время проведения процедуры и добиться необходимого клинического эффекта в результате одного сеанса ФДТ.

Следует отметить, что появление таких ФС, как «Фотодитазин», обладающих минимальной общей токсичностью, позволяют достичь высокой контрастности накопления в новообразованных сосудах и при системном введении, с минимальным риском развития общих побочных эффектов.

Сравнительный анализ результатов проведенных клинических исследований с данными, полученными зарубежными авторами, использовавшими препарат «Визудин» (78% регресса неоваскуляризации роговицы) для васкуляризированных белым роговицы [26], показал сопоставимость клинических и функциональных результатов, что свидетельствует о перспективности дальнейших разработок с препаратами хлоринового ряда в лечении неоваскулярной патологии.

### ***Литература***

1. *Андреев Ю.В.* Фотохимическая деструкция новообразованных сосудов роговицы (в эксперименте): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1993. – 23 с.
2. *Кишкина В.Я., Семенов А.Д., Магарамов Д.А.* Клинические формы роговичного синдрома и субэпителиальной фиброплазии после рефракционной эксимерлазерной кератэктомии // Офтальмохирургия. – 1994. – № 4. – С. 35-41.
3. *Кишкина В.Я., Семенов А.Д., Магарамов Д.А.* Способ лазерной коагуляции сосудов роговой оболочки // Применение лазеров в хирургии и медицине: Тез. междунар. симп. по лаз. хирургии и медицине. – М., 1989. – Ч. 2. – С. 362-364.
4. *Копеева В.Г.* Современные аспекты сквозной субтотальной кератопластики: Дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1982.

5. *Конаева В.Г., Андреев Ю.В., Чиссов И.В.* и др. Применение фотодинамической терапии для лечения неоваскуляризации роговицы (экспериментальные исследования) // Офтальмохирургия. – 1993. – № 1. – С. 65-70.
6. *Конаева В.Г., Андреев Ю.В., Ронкина Т.И.* и др. Новый способ фотохимической деструкции новообразованных сосудов роговицы (экспериментальное исследование) // Офтальмохирургия. – 1993. – № 3. – С. 50-57.
7. *Конаева В.Г., Андреев Ю.В., Пономарев Г.В.* и др. Первый опыт фотохимической деструкции сосудов при неоваскуляризации роговичного трансплантата // Сб. научн. тр. МНТК «Микрохирургия глаза». – Вып. 9. – М., 1998. – С. 95-98.
8. *Семенов А.Д., Конаева В.Г., Харизов А.А.* Борьба с васкуляризацией трансплантата роговой оболочки методом фотокоагуляции // Актуальные вопросы современной офтальмохирургии. – М., 1977. – С. 52-54.
9. *Федоров С.Н., Семенов А.Д., Ромашенков Ф.А.* Лазеры в клинической медицине / Под ред. С.Д. Плетнева. – М., 1996. – С. 216-240.
10. *Федоров С.Н., Конаева В.Г., Андреев Ю.В.* и др. Разработка метода фотохимической деструкции новообразованных сосудов роговицы (клиническое исследование) // Офтальмохирургия. – 1996. – № 1. – С. 17-23.
11. *Шамишинова А.М., Волков В.В.* Функциональные методы исследования в офтальмологии. – М.: Медицина, 1998. – С. 260-262.
12. *Ambati B.K., Jousseaume A.M., Ambati J.* et al. Angiostatin inhibits and regresses corneal neovascularization // Arch. Ophthalmol. – 2002. – Vol. 120. – P. 1063-1068.
13. *Chang J.H., Gabison E.E., Kato T., Azar D.T.* Corneal neovascularization // Curr. Opin. Ophthalmol. – 2001. – Vol. 12. – P. 242-249.
14. *Corrent J., Roussel T.J., Tzeng S.C.G., Watson B.D.* Promotion of graft survival by phototrombotic occlusion of corneal neovascularization // Arch. Ophthalmol. – 1989. – Vol. 107. – P. 1501-1506.
15. *Epstein R.J., Stulting R.D., Hendricks R.L., Harris D.M.* Corneal neovascularization: pathogenesis and inhibition // Cornea. – 1987. – Vol. 6. – P. 250-257.
16. *Epstein R., Hendricks R., Harris D.* Photodynamic therapy for corneal neovascularization // Cornea. – 1991. – Vol. 10. – P. 424-432.
17. *Gobto Y., Obana A., Kaneda K.* et al. Photodynamic therapy for corneal neovascularization using topically administered ATX-S10 (Na) // Ophthalmic Surg. Lasers. – 2000. – Vol. 31. – P. 55-60.
18. *Gobto Y., Obana O., Kanai M.* et al. Treatment parameters for selective occlusion of experimental corneal neovascularization by photodynamic therapy using a water soluble photosensitizer, ATX-S10Na // Exp. Eye Res. – 2001. – Vol. 72. – P. 13-22.

19. *Holzer M.P., Solomon K.D., Vroman D.T.* et al. Photodynamic therapy with Verteporfin in a rabbit Model of corneal neovascularization // I.O.V.S. – 2003. – Vol. 44. – No. 7. – P. 2954-2958.
20. *Lee P., Wang C.C., Adamis A.P.* Ocular neovascularization: an epidimiologic review // *Surv. Ophthalmol.* – 1988. – Vol. 43. – P. 245-269.
21. *Pallikaris I., Miltiades M., Iliaki O.* et al. Effectiveness of corneal neovascularization photothrombosis using phthalocyanine and a diode laser (675 nm) // *Lasers Surg. Med.* – 1993. – Vol. 13. – P. 197-203.
22. *Pillai C.T., Dua H.S., Hossain P.* Fine needle diathermy occlusion of corneal vessels // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2000. – Vol. 41. – P. 2148-2153.
23. *Pribs G.B., Casey R., Wamser K.* et al. Photodynamic therapy for corneal neovascularization // *Ophthalmic Surg. Lasers.* – 1998. – Vol. 29. – No. 10. – P. 832-838.
24. *Schmidt-Erfurth U., Hasan T., Schomacker K.* et al. In vivo uptake of liposomal benzoporphyrin derivative and photothrombosis in experimental corneal neovascularization // *Lasers Surg. Med.* – 1995. – Vol. 17. – P. 178-188.
25. *Sheppard J.D., Epstein D.J., Lattanzio F.A.* et al. Argon laser photodynamic therapy of Human corneal neovascularization after intravenous administration of dihematoporphyrin ether // *Am. J. Ophthalmol.* – 2006. – Vol. 141. – P. 524-529.
26. *Yoon K.C., You I.C., Kang I.S.* et al. Photodynamic therapy with Verteporfin for Corneal Neovascularization // *Am. J. Ophthalmol.* – 2007. – Vol. 144. – P. 190-196.
27. *Wu P.C., Yang L.C., Chen C.H.* et al. Inhibition of cornea by local somatostatin // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 2003. – Vol. 241. – P.63-69.
28. *Wu P.C., Yang L.C., Kuo H.K.* et al. Inhibition of corneal angiogenesis by local application of vasostatin // *Mol. Vis.* – 2005. – Vol. 11. – P. 18-35.

## ГЛАВА 5.

**ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ НА ЭТАПЕ  
ЛАЗЕРНО-ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ  
ВТОРИЧНОЙ НЕОВАСКУЛЯРНОЙ  
ГЛАУКОМЫ**

Вторичная неоваскулярная глаукома (НВГ) относится к наиболее тяжелым, прогностически неблагоприятным формам глаукоматозного процесса [3, 4, 7, 14, 18, 20]. Согласно данным литературы, основными причинами ее развития являются пролиферативная диабетическая ретинопатия (30-40% случаев) и ишемическая форма тромбоза центральной вены сетчатки (ЦВС) (40% случаев), а также хронические увеиты [2-4, 7, 10, 11].

Ведущим патогенетическим механизмом развития заболевания считается гипоксия внутренних слоев сетчатки, ведущая к выработке ангиогенных факторов (эндотелиального фактора роста сосудов, VEGF), индуцирующих неоваскулярную пролиферацию [2, 3, 7, 10, 12, 16]. Процесс неоваскуляризации чаще начинается по зрачковому краю радужки, а затем захватывает угол передней камеры (УПК). Новообразованные сосуды имеют тонкую (порозную) стенку вследствие неполноценного эндотелиального покрытия и характеризуются высокой геморрагической активностью [11].

В дальнейшем новообразованная фиброваскулярная ткань имеет тенденцию к ретракции, в результате чего образуются гониосинехии. Распространение патологического процесса по всему периметру УПК приводит к его полной органической блокаде, следствием которой является декомпенсация внутриглазного давления (ВГД) [4].

Существующие методы хирургического лечения НВГ сопряжены с высоким риском операционных и послеоперационных осложнений сосудистого и геморрагического характера [1, 8, 20].

Вышесказанное определяет актуальность профилактики и лечения неоваскуляризации (рубцеоза) радужки на ранних стадиях неоваскулярной глаукомы, до развития полной облитерации УПК и декомпенсации ВГД.

Общепризнанным методом профилактики неоваскуляризации переднего отрезка глаза при тромбозах ЦВС и диабетической ретинопатии считается своевременное проведение панретинальной лазеркоагуляции (ЛК) [2, 3, 19].

Однако выполнение адекватной ЛК сетчатки в необходимом объеме не всегда технически выполнимо, в особенности при помутнении оптических сред. Кроме того, эффект ЛК на глазах с уже развившейся неоваскулярной глаукомой (выраженной неоваскуляризации радужной оболочки и УПК) имеет отсроченный характер (4-6 недель), что в свою очередь сопряжено с высоким риском потери зрительных функций на фоне декомпенсации ВГД [19].

На сегодняшний день эффективные методы лечения прогрессирующего рубеоза радужки практически отсутствуют. Наиболее распространенным подходом является проведение прямой лазеркоагуляции новообразованных сосудов радужки и УПК [3, 5, 6, 9, 18]. Однако существенными недостатками данного метода являются непродолжительный характер окклюзии новообразованных сосудов, реактивное повышение ВГД и высокий риск воспалительных осложнений [5, 6, 18].

В ряде экспериментальных работ получены предварительные обнадеживающие результаты применения ФДТ на моделях неоваскуляризации радужки у кроликов и приматов [13, 15, 17].

Целью настоящего раздела исследования явилась оценка клинической эффективности ФДТ с препаратом «Фотодитазин» как самостоятельного метода лечения неоваскуляризации радужной оболочки глаза, а также как составляющей в комбинированном лазерно-хирургическом лечении вторичной неоваскулярной глаукомы.

## **5.1. Материалы и методы клинических исследований**

Под наблюдением находилось 36 пациентов (37 глаз) с вторичной неоваскулярной глаукомой, развившейся как осложнение тромбоза центральной вены сетчатки (17 глаз 17 пациентов), пролиферативной диабетической ретинопатии (16 глаз 15 пациентов) и хронического увеита (4 глаза 4 пациентов).

Отбор пациентов с НВГ для комбинированного лазерно-хирургического лечения проводился в соответствии с классификацией, предложенной Нестеровым А.П. (1995).

#### **Стадии неоваскулярного процесса:**

В I стадии наблюдаются явления неоваскуляризации радужки без поражения УПК и, следовательно, повышения ВГД.

Во II стадии процесс распространяется на УПК и возникает открытоугольная глакома с претрабекулярной ретенцией (стадия открытоугольной НВГ).

В III стадии происходит ретракция фиброваскулярной мембраны с развитием хронической закрытоугольной глаукомы.

Распределение пациентов с учетом этиологии и стадии заболевания представлено в *табл. 5.1*.

*Таблица 5.1*

*Распределение пациентов с НВГ по этиологии и стадии заболевания в основной группе*

| Этиология / Стадия рубеоза | I стадия | II стадия | III стадия | Всего |
|----------------------------|----------|-----------|------------|-------|
| Посттромботическая НВГ     | 4        | 5         | 8          | 17    |
| Диабетическая НВГ          | 3        | 7         | 6          | 16    |
| Уvealная НВГ               | -        | -         | 4          | 4     |
| Всего                      | 7        | 12        | 18         | 37    |

Все пациенты основной группы были разделены на три подгруппы в зависимости от стадии заболевания, в соответствии с вышеприведенной классификацией.

На глазах **с I стадией** рубеоза радужки (7 глаз) ВГД было компенсировано на медикаментозном гипотензивном лечении и в среднем по группе составляло ( $25,8 \pm 0,5$ ) мм рт.ст. Биомикроскопически определялась начальная неоваскуляризация радужной оболочки по зрачковому краю. Гониоскопически новообразованные сосуды не определялись.

На глазах **со II стадией** рубеоза радужки (12 глаз) ВГД было субкомпенсировано, либо умеренно повышено на гипотензивном лечении и в среднем составляло ( $29,1 \pm 0,5$ ) мм рт.ст. Биомикроскопически определялся выраженный рубеоз радужной

оболочки (преимущественно «сетевой» тип) как в зрачковом, так и в цилиарном поясе. При проведении гониоскопии в УПК определялись новообразованные сосуды, угол на большем протяжении открыт, единичные гониосинехии, либо их отсутствие.

На глазах с **III стадией НВГ** (18 глаз) ВГД было некомпенсировано на максимальном гипотензивном лечении и составляло в среднем  $(35,1 \pm 0,7)$  мм рт.ст. При биомикроскопии определялся стволовой тип неоваскуляризации. Гониоскопически новообразованные сосуды не определялись вследствие формирования практически круговой плоскостной гониосинехии (органический блок УПК).

Характерно, что у пациентов с НВГ диабетического и пост-ремботического генеза преимущественно наблюдался «стволовой» тип формирования новообразованных сосудов в радужке (секторально или тотально), а у пациентов с хроническими увеитами – «сетевой тип».

Всем пациентам основной группы **первым этапом** проводилась фотодинамическая терапия. На глазах с I стадией НВГ, учитывая компенсацию ВГД, в последующем проводилась панретинальная лазеркоагуляция сетчатки по стандартным методам [2, 3, 9].

На глазах со II и III стадиями неоваскулярного процесса (с некомпенсированным ВГД) **вторым этапом** (через 2 недели после ФДТ) проводилось хирургическое лечение: лазерная циклостомия или трансцилиарное дренирование задней камеры глаза (ТДЗК) по методике Х.П. Тахчиди с соавт. (1998).

Для сравнительной оценки эффективности и частоты осложнений разработанного метода лазерно-хирургического лечения НВГ был выполнен ретроспективный анализ **контрольной группы** 34 пациентов (35 глаз) с различными стадиями НВГ, находившихся под наблюдением в Калужском филиале ФГУ МНТК «Микрохирургия глаза» с 2004 по 2006 год.

Из них на 6 глазах с исходными клинико-функциональными показателями, соответствующими **I стадии НВГ**, ранее проводилась аргон-лазеркоагуляция по стандартным методам [9].

В остальных 29 случаях (29 глаз 28 пациентов) со II и III стадиями НВГ была произведена антиглаукоматозная операция (ТДЗК), но без предварительной ФДТ (*табл. 5.2*).

*Таблица 5.2*

*Характеристика и применяемые методы лечения  
в сравниваемых группах*

| Группы                | Стадия НВГ | Количество наблюдений | Метод лечения |
|-----------------------|------------|-----------------------|---------------|
| Основная<br>(n=37)    | I          | 7                     | ФДТ           |
|                       | II         | 12                    | ФДТ+ТДЗК      |
|                       | III        | 18                    | ФДТ+ТДЗК      |
| Контрольная<br>(n=35) | I          | 6                     | ЛК            |
|                       | II         | 10                    | ТДЗК          |
|                       | III        | 19                    | ТДЗК          |

Следует отметить, что в исследование были включены пациенты с исходно низкими зрительными функциями. Исходная острота зрения (ОЗ) на глазах пациентов с III стадией НВГ как в основной, так и в контрольной группах варьировала от светоощущения с неправильной светопроекцией до 0,1; на глазах со II стадией – от 0,01 до 0,2 и в случаях I стадии НВГ – от 0,1 до 0,32 (*табл. 5.3*).

*Таблица 5.3*

*Острота зрения до лечения в сравниваемых группах*

| Группы                | Стадия НВГ<br>(n – к-во глаз) | Острота зрения<br>(M±m) |
|-----------------------|-------------------------------|-------------------------|
| Основная<br>(n=37)    | I (n=7)                       | 0,23±0,05               |
|                       | II (n=12)                     | 0,12±0,02               |
|                       | III (n=18)                    | 0,06±0,01               |
| Контрольная<br>(n=35) | I (n=6)                       | 0,22±0,05               |
|                       | II (n=10)                     | 0,13±0,03               |
|                       | III (n=19)                    | 0,06±0,01               |

**Примечание.** Основная и контрольные группы по исходной остроте зрения статистически однородны (U-критерий Манна-Уитни,  $p=0,92$ ).

Степень компенсации ВГД в сравниваемых группах до лечения представлена в *табл. 5.4*.

*Таблица 5.4*

*Исходный уровень ВГД в сравниваемых группах*

| Группы                | Стадия НВГ<br>(n – к-во глаз) | P <sub>v</sub> , (мм рт.ст.) |
|-----------------------|-------------------------------|------------------------------|
| Основная<br>(n=37)    | I (n=7)                       | 25,8±0,5                     |
|                       | II (n=12)                     | 29,1±0,5                     |
|                       | III (n=18)                    | 35,1±0,7                     |
| Контрольная<br>(n=35) | I (n=6)                       | 25,5±0,4                     |
|                       | II (n=10)                     | 28,5±0,6                     |
|                       | III (n=19)                    | 34,5±0,8                     |

**Примечание.** Основная и контрольные группы по исходным тонометрическим показателям статистически однородны (U-критерий Манна-Уитни,  $p=0,92$ ).

Электрофизиологические показатели ПЭЧ и ЭЛ до лечения во всех случаях были ниже нормальных значений.

В основной группе средние значения ПЭЧ и ЭЛ составили: в I стадии НВГ – (108,3±10,3) мкА и (31,1±1,5) Пц; во II стадии – (126,2±10,4) мкА и (25,8±0,8) Пц и в III стадии – (164,6±12,1) мкА и (22,1±0,6) Пц соответственно.

В контрольной группе средние значения ПЭЧ и ЭЛ были следующими: в I стадии НВГ – (111,5±11,4) мкА и (31,3±1,5) Пц; во II стадии – (124,0±11,7) мкА и (26,1±1,1) Пц и в III стадии – (161,5±11,9) мкА и (21,9±0,6) Пц соответственно.

Исходно низкие функциональные и электрофизиологические показатели были обусловлены наличием грубых пролиферативных изменений сетчатки, диабетического или посттромботического генеза, а также длительной декомпенсацией ВГД у пациентов с III стадией неоваскулярной глаукомы.

## 5.2. Методика проведения ФДТ

ФДТ проводилась на лазерной офтальмологической установке «АЛОД-01» «Алком®Медика» (Санкт-Петербург) [длина волны – (662±2) нм] с использованием фотосенсибилизатора «Фотодитазин», который вводился внутривенно капельно в

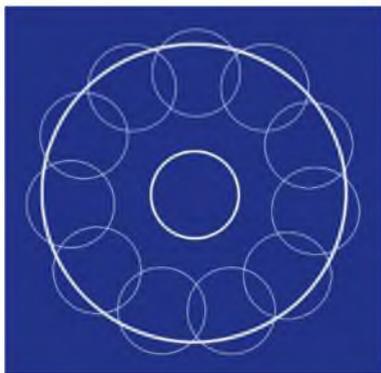


Рис. 5.1. Схема проведения ФДТ переднего отрезка глаза при неоваскуляризации радужки и угла передней камеры

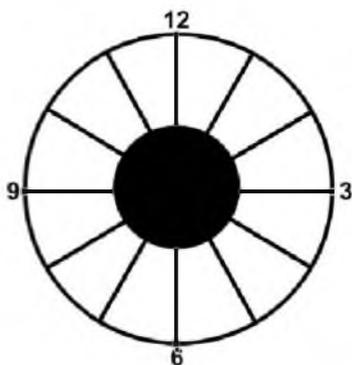


Рис. 5.2. Схема оценки протяженности неоваскуляризации радужной оболочки

протяженности УПК (во II-III стадиях) (рис. 5.1).

Расчетная плотность энергии лазерного излучения на одно поле во всех случаях составляла  $75 \text{ Дж/см}^2$ . Количество полей варьировало от 3 до 12, в зависимости от распространенности неоваскуляризации радужной оболочки (протяженности по часовым поясам) (рис. 5.2).

дозе  $0,8 \text{ мг/кг}$  веса. Интервал от начала введения препарата до начала лазерного облучения составлял 10 мин.

ФДТ радужной оболочки и угла передней камеры осуществлялась с использованием контактной роговичной 3-зеркальной линзы Гольдмана после предварительной инстилляционной анестезии 1% р-ром инокаина.

При проведении ФДТ в I стадии рубцова (в случаях прозрачных оптических сред) применялась модифицированная линза с экранированным центром для уменьшения возможных «засветов» центральной области глазного дна.

Лазерное облучение проводилось последовательно, полями диаметром 4 мм, с перекрытием соседних полей на 10-15% площади, начиная со зрачковой зоны радужки (в I стадии), и далее по цилиарному полюсу и по всей

### 5.3 Клинико-функциональные результаты ФДТ неоваскуляризации радужной оболочки на этапе лазерно-хирургического лечения неоваскулярной глаукомы

Критериями оценки эффективности ФДТ неоваскуляризации радужки при неоваскулярной глаукоме являлись:

- динамика биомикроскопической и гониоскопической картины, определяемая визуально и с помощью фоторегистрации (редукция неоваскуляризации радужки и УПК в поздние сроки);
- улучшение или стабилизация гидродинамических показателей;
- динамика ангиографической картины (отсутствие контрастирования новообразованных сосудов радужной оболочки и УПК, уменьшение или исчезновение экстравазальной флюоресценции сосудов радужки в поздних стадиях исследования).

**Ранний период наблюдения.** В 1-е сутки после проведения ФДТ у всех пациентов основной группы наблюдалась отчетливая фрагментация новообразованных сосудов («мелких» сосудистых стволиков) радужной оболочки, с нарушением кровотока в них.

На глазах с I и II стадиями процесса ни в одном случае не наблюдалось появления, либо усиления воспалительной реакции переднего отрезка глаза, отека роговицы и реактивного повышения ВГД.

На глазах с III стадией неоваскулярного процесса с исходно некомпенсированным ВГД отмечались явления проходящего усиления диффузного эпителиального отека роговицы.

Ко 2-3-м суткам биомикроскопически на всех глазах фрагментация новообразованных сосудов усиливалась, наблюдалось резкое сужение «крупных» новообразованных сосудов.

Полная редукция новообразованных сосудов по зрачковой краю (в I стадии процесса) наблюдалась уже к 6-8-м суткам.

Во II и III стадиях процесса регресс носил более отсроченный характер.

Полное запустевание новообразованных сосудов радужной оболочки и УПК наблюдалось к 10-14-му дню.

***Динамика гидродинамических показателей в раннем периоде наблюдения*** через 2 недели после проведения ФДТ новообразованных сосудов радужки была следующей. В I стадии НВГ в основной группе отмечено незначительное снижение ВГД [в среднем по группе с  $25,8 \pm 0,5$  до  $(25,0 \pm 0,9)$  мм рт.ст.].

Напротив, в контрольной группе после лазеркоагуляции наблюдалось реактивное повышение ВГД [в среднем по группе с  $25,5 \pm 0,4$  до  $(27,8 \pm 0,7)$  мм рт.ст.]. Изменения статистически достоверны ( $p=0,0044$ ).

На глазах пациентов основной группы со II стадией рубеоза радужки через 2 недели после ФДТ офтальмотонус несколько снизился [в среднем по группе с  $29,1 \pm 0,5$  до  $(27,4 \pm 0,6)$  мм рт.ст.]. Однако различия также статистически недостоверны, что, по-видимому, объясняется малым количеством наблюдений ( $n=12$ ). В III стадии НВГ уровень ВГД после ФДТ практически не изменился [в среднем по группе с  $35,1 \pm 0,7$  до  $(34,2 \pm 0,6)$  мм рт.ст.].

Таким образом, можно заключить, что проведение ФДТ с целью достижения деструкции новообразованных сосудов радужной оболочки и угла передней камеры не вызывает достоверного изменения гидродинамических показателей в раннем периоде наблюдения.

Полученные клинические результаты после ФДТ (практически полный регресс новообразованных сосудов) позволил перейти в указанные сроки ко второму – хирургическому этапу лечения неоваскулярной глаукомы (транскилиарному дренированию задней камеры – ТДЗК).

Как уже отмечалось выше, хирургическое лечение (ТДЗК) проводилось на 30 глазах 29 пациентов основной группы со II и III стадиями НВГ. Сравнительный анализ гипотензивного эффекта, а также частоты осложнений проводился с контрольной группой (29 глаз со II-III стадией НВГ), в которой ранее выполнялась ТДЗК, но без предварительной ФДТ.

Характер операционных и послеоперационных осложнений (геморрагических, воспалительных, сосудистых) как в основной группе, так и в контроле, определялся исходной тяжестью состояния глаз с НВГ.

Наиболее часто в контрольной группе наблюдались геморрагические осложнения: кровотечение из новообразованных сосудов радужки в ходе операции – 4 случая (14%); формирование сгустков гема, либо уровня гифемы (кровоизлияние в переднюю камеру) в раннем послеоперационном периоде – 5 случаев (17%) (табл. 5.5).

Таблица 5.5

*Операционные и ранние послеоперационные осложнения хирургического лечения вторичной НВГ в сравниваемых группах*

| Осложнения                          | Основная группа<br>(ТДЗК с предв. ФДТ)<br>(n=30) |      | Контрольная группа<br>(ТДЗК без ФДТ)<br>(n=29) |     |
|-------------------------------------|--|------|--|-----|
|                                     | N  | %    | N  | %   |
| Интраоперационное кровотечение в ПК | 1  | 3,3% | 4  | 14% |
| Послеоперационная гифема            | 1  | 3,3% | 5  | 17% |
| Отслойка сосудистой оболочки        | 3  | 10%  | 2  | 7%  |
| Послеоперац. иридоциклит            | 1  | 3,3% | 4  | 14% |
| Всего                               | 6  | 20%  | 15   | 52% |

**Примечание.** Различия в частоте возникновения осложнений в сравниваемых группах статистически достоверны ( $p < 0,042$ , критерий  $\chi^2$ ).

Напротив, в основной группе, с предварительной ФДТ, частота встречаемости данных осложнений суммарно не превышала 6,6%. В ходе операции кровотечение в переднюю камеру наблюдалось только в 1 случае, было незначительным и купировалось на операционном столе. В послеоперационном периоде отмечался 1 случай возникновения гифемы, не превышающей 1 мм.

Частота развития послеоперационных иридоциклитов также была ниже, составив 3,3%. В 3 случаях наблюдалась локальная щелевидная отслойка сосудистой оболочки, купированная медикаментозно.

Таким образом, течение операции и ранний послеоперационный период после лазерно-хирургического лечения НВГ (ТДЗК с предварительным проведением ФДТ) характеризовались существенно меньшим процентом осложнений

(в 2,7 раза), в сравнении с ТДЗК без ФДТ, при сравнимом гипотензивном эффекте (см. табл. 5.5).

**Клинико-функциональные результаты в отдаленном периоде наблюдения.** Динамика остроты зрения (ОЗ) после лечения в основной и контрольной группах с учетом стадии НВГ представлена в табл. 5.6.

На глазах с I стадией НВГ в основной группе отмечалась тенденция к незначительному повышению средних значений ОЗ к 3 месяцам после ФДТ (в среднем по группе с  $0,23 \pm 0,05$  до  $0,29 \pm 0,06$ , или на 26%) (рис. 5.3).

В контрольной группе в те же сроки отмечалось незначительное снижение ОЗ (в среднем по группе с  $0,22 \pm 0,05$  до  $0,17 \pm 0,04$ , или на 22%). Различия статистически недостоверны как в основной, так и в контрольной группах (критерий Фридмана;  $p=0,068$  и  $p=0,161$ ).

Таблица 5.6

*Динамика остроты зрения после лазерно-хирургического лечения НВГ в основной и контрольной группах*

| Группа      | n  | Сроки наблюдения |                 |                 |                 |
|-------------|----|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|             |    | до лечения       | через 2 недели  | через 1 мес.    | через 3 мес.    |
| I стадия    |    |                  |                 |                 |                 |
| Основная    | 7  | $0,23 \pm 0,05$  | -               | $0,26 \pm 0,05$ | $0,29 \pm 0,06$ |
| Контрольная | 6  | $0,22 \pm 0,05$  | -               | $0,20 \pm 0,05$ | $0,17 \pm 0,04$ |
| II стадия   |    |                  |                 |                 |                 |
| Основная    | 12 | $0,12 \pm 0,02$  | $0,13 \pm 0,03$ | $0,14 \pm 0,03$ | $0,13 \pm 0,03$ |
| Контрольная | 10 | $0,13 \pm 0,03$  | -               | $0,12 \pm 0,03$ | $0,09 \pm 0,03$ |
| III стадия  |    |                  |                 |                 |                 |
| Основная    | 18 | $0,06 \pm 0,01$  | $0,06 \pm 0,01$ | $0,07 \pm 0,01$ | $0,06 \pm 0,01$ |
| Контрольная | 19 | $0,06 \pm 0,01$  | -               | $0,06 \pm 0,01$ | $0,04 \pm 0,01$ |

Во II и III стадиях НВГ в основной группе средние значения ОЗ после лазерно-хирургического лечения остались практически неизменными ( $p=0,767$  и  $0,153$  соответственно).

В контроле отмечалась тенденция к снижению средних значений ОЗ, как во II, так и в III стадиях процесса, однако достигнутый уровень значимости не позволил сделать вывод

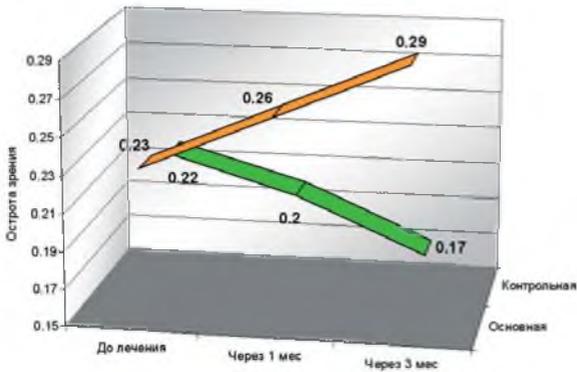


Рис. 5.3. Динамика остроты зрения в сравниваемых группах (в I стадии НВГ)

о существенности различий ( $p=0,057$  и  $0,085$  соответственно) (см. табл. 5.6).

**Динамика гидродинамических показателей в отдаленном послеоперационном периоде.** В основной группе (после ФДТ) стойкая компенсация ВГД достигнута в I стадии неоваскулярного процесса во всех 7 случаях (без медикаментозного гипотензивного лечения), что позволило в дальнейшем провести панретинальную лазеркоагуляцию в необходимом объеме (табл. 5.7, 5.8, рис. 5.4).

Отдаленные результаты прослежены в течение 6-18 месяцев, рецидива повышения ВГД ни в одном случае не отмечено.

Таблица 5.7

Динамика гидродинамических показателей в сравниваемых группах при I стадии неоваскулярной глаукомы (Pт, мм рт.ст.)

| Группа             | n | Сроки наблюдения |                |              |              |
|--------------------|---|------------------|----------------|--------------|--------------|
|                    |   | до операции      | через 2 недели | через 3 мес. | через 6 мес. |
| Основная группа    | 7 | 25,8±0,5         | 25,0±0,9       | 23,7±0,5     | 22,5±0,4     |
| Контрольная группа | 6 | 25,5±0,4         | 27,8±0,7       | 26,3±0,6     | 25,3±0,6     |

**Примечание.** Снижение ВГД в основной группе при I стадии НВГ статистически достоверно в сроки 3 и 6 месяцев после ФДТ ( $p=0,004$ ).

Таблица 5.8

*Достигнутый уровень значимости при попарном сравнении  
(I стадия, основная группа)*

| р            | До ФДГ | Через 2 недели | Через 3 мес. | Через 6 мес. |
|--------------|--------|----------------|--------------|--------------|
| До ФДГ       | -      | 0,329          | 0,044        | 0,004        |
| Через 1 мес. | 0,329  | -              | 0,125        | 0,019        |
| Через 3 мес. | 0,043  | 0,125          | -            | 0,177        |
| Через 6 мес. | 0,004  | 0,019          | 0,177        | -            |

В I стадии НВГ (в контрольной группе) в отдаленном периоде наблюдения после лазеркоагуляции средние значения ВГД по группе практически не отличались от исходных ( $p=0,004$ ) (табл. 5.9, рис. 5.5).

Таблица 5.9

*Достигнутый уровень значимости при попарном сравнении  
(I стадия, контрольная группа)*

| р            | До ФДГ | Через 2 недели | Через 3 мес. | Через 6 мес. |
|--------------|--------|----------------|--------------|--------------|
| До ФДГ       | -      | 0,023          | 0,314        | 0,838        |
| Через 1 мес. | 0,023  | -              | 0,078        | 0,027        |
| Через 3 мес. | 0,314  | 0,078          | -            | 0,444        |
| Через 6 мес. | 0,838  | 0,027          | 0,444        | -            |

Динамика гидродинамических показателей в различные сроки наблюдения в сравниваемых группах при II и III стадиях НВГ представлена в табл. 5.10, 5.11 и на рис. 5.6, 5.7.

Во II стадии процесса в основной группе в отдаленном периоде наблюдения полная компенсация ВГД достигнута на 11 глазах из 12, их них в 6 случаях на гипотензивном лечении и в 5 – без медикаментозной терапии.

В контроле – компенсация ВГД отмечалась в 8 случаях из 10, из них в 5 на гипотензивной медикаментозной терапии.

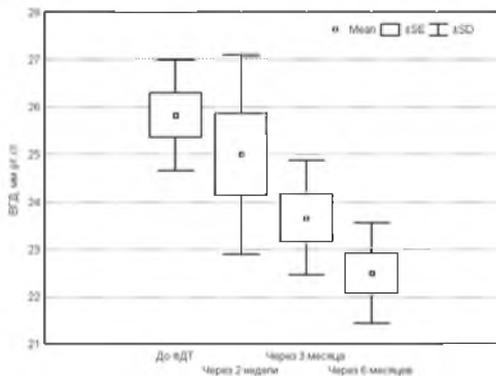


Рис. 5.4. Динамика гидродинамических показателей в основной группе (I стадия НВГ)

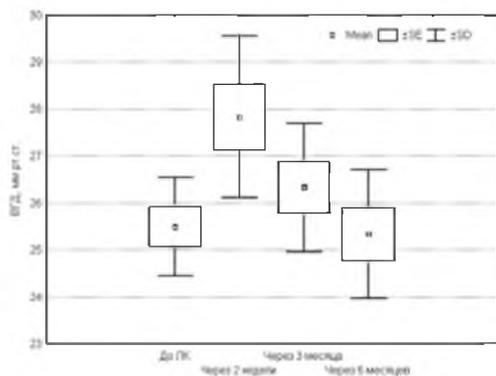


Рис. 5.5. Динамика гидродинамических показателей в контрольной группе (I стадия НВГ)

В III стадии НВГ в основной группе стойкая компенсация ВГД в результате комбинированного лечения наблюдалась на 10 глазах из 18, из них в 4 случаях без гипотензивной медикаментозной терапии.

В контрольной группе (с III стадией) через 6 месяцев на 8 глазах из 19 ВГД было компенсировано, причем в 6 случаях на медикаментозной терапии.

Таблица 5.10

*Динамика ВГД во II и III стадиях НВГ (основная группа), мм рт.ст.*

| Группа          | Стадии | n  | Сроки наблюдения |                |            |                         |                         |
|-----------------|--------|----|------------------|----------------|------------|-------------------------|-------------------------|
|                 |        |    | до ФДТ           | через 2 недели | после ТДЗК | через 3 мес. после ТДЗК | через 6 мес. после ТДЗК |
| Основная группа | II     | 12 | 29,1±0,5         | 27,4±0,6       | 20,2±1,3   | 21,9±0,9                | 22,5±1,1                |
|                 | III    | 18 | 35,1±0,7         | 34,2±0,6       | 21,4±1,6   | 23,9±1,1                | 26,2±1,0                |

Таблица 5.11

*Динамика ВГД во II и III стадиях (контрольная группа), мм рт.ст.*

| Группа             | Стадии | n  | Сроки наблюдения |                |              |              |
|--------------------|--------|----|------------------|----------------|--------------|--------------|
|                    |        |    | до операции      | через 2 недели | через 3 мес. | через 6 мес. |
| Контрольная группа | II     | 10 | 28,5±0,6         | 21,6±1,1       | 24,1±0,8     | 26,6±0,9     |
|                    | III    | 19 | 34,5±0,8         | 22,1±1,7       | 25,2±1,3     | 27,8±1,2     |

**Примечание.** Основная и контрольная группы до лечения при II стадии статистически однородны (U-критерий Манна-Уитни,  $p=0,3$ ).

Снижение ВГД в отдаленном периоде наблюдения, по отношению к исходному, статистически достоверно как в основной группе, где проводилось комбинированное лазерно-хирургическое лечение: ТДЗК с предварительной ФДТ ( $p=0,0001$ ), так и контрольной группе (только ТДЗК) ( $p=0,0004$ ) (табл. 5.12, 5.13).

Следует отметить, что при сравнении основной и контрольной групп гипотензивный эффект, достигнутый в группе с предварительно проведенной ФДТ, более выражен, различия статистически значимы ( $p=0,0056$ ), что свидетельствует о большей эффективности разработанной методики.

В результате комбинированного лазерно-хирургического лечения (ТДЗК с ФДТ) в отдаленном периоде наблюдения (6 мес.) в III стадии НВГ было достигнуто снижение ВГД в среднем по группе на 25,4%. В контроле после антиглаукоматозной операции (ТДЗК) соответствующий показатель составил 19,4%. Динамика показателей ВГД статистически

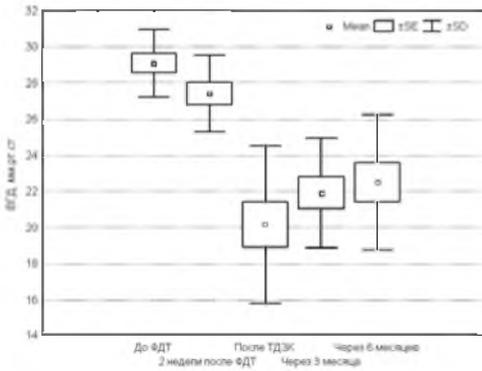


Рис. 5.6. Динамика ВГД (III стадия, основная группа)

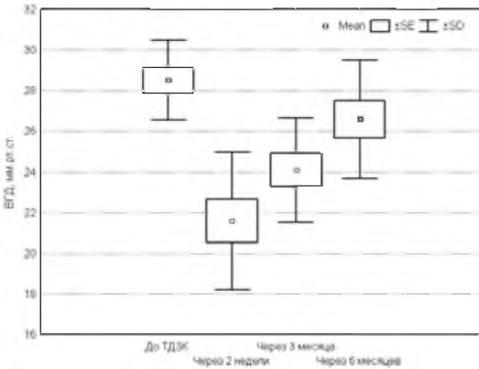


Рис. 5.7. Динамика ВГД (III стадия, контрольная группа)

достоверна в обеих группах ( $p=0,0001$ ). Сравнение средних показателей ВГД в отдаленном периоде в сравниваемых группах не выявило статистически значимых различий ( $p=0,236$ ).

Динамика показателей офтальмотонуса в различные сроки наблюдения после лечения в сравниваемых группах при III стадии НВГ представлена на рис. 5.8 и 5.9.

Достигнутый уровень значимости при сравнении значений в различные сроки наблюдений в основной и контрольной группах приведен в *табл. 5.14, 5.15.*

*Таблица 5.12*

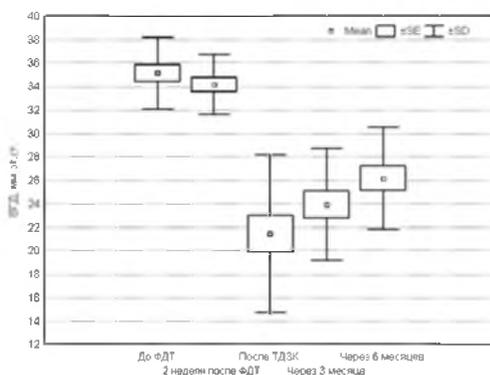
*Достигнутый уровень значимости при попарном сравнении (III стадия, основная группа)*

| р              | До ФДГ | Через 2 недели | После ТДЗК | Через 3 мес. | Через 6 мес. |
|----------------|--------|----------------|------------|--------------|--------------|
| До ФДГ         | -      | 0,2036         | 0,0001     | 0,0001       | 0,0001       |
| Через 2 недели | 0,2036 | -              | 0,0002     | 0,0004       | 0,0004       |
| После ТДЗК     | 0,0001 | 0,0002         | -          | 0,1822       | 0,1786       |
| Через 3 мес.   | 0,0001 | 0,0004         | 0,1822     | -            | 0,6542       |
| Через 6 мес.   | 0,0001 | 0,0004         | 0,1786     | 0,6542       | -            |

*Таблица 5.13*

*Достигнутый уровень значимости при попарном сравнении (III стадия, контрольная группа)*

| р              | До ТДЗК | Через 2 недели | Через 3 мес. после ТДЗК | Через 6 мес. после ТДЗК |
|----------------|---------|----------------|-------------------------|-------------------------|
| До ТДЗК        | -       | 0,0002         | 0,0029                  | 0,1312                  |
| Через 2 недели | 0,0002  | -              | 0,0495                  | 0,0008                  |
| Через 3 мес.   | 0,0029  | 0,0495         | -                       | 0,0495                  |
| Через 6 мес.   | 0,1312  | 0,0008         | 0,0495                  | -                       |



*Рис. 5.8. Динамика ВГД в основной группе (III стадия НВГ)*

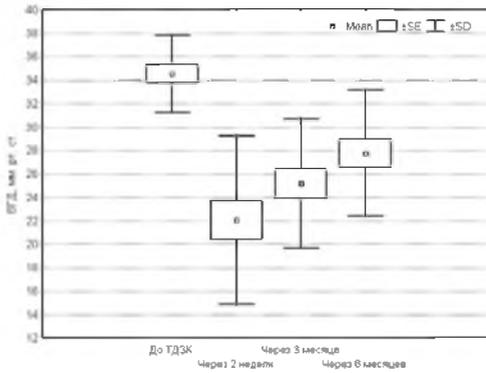


Рис. 5.9. Динамика ВЕД в контрольной группе (III стадия НВД)

Таблица 5.14

**Достигнутый уровень значимости при попарном сравнении (III стадия, основная группа)**

| р              | До ФДТ | Через 2 недели | После ТДЗК | Через 3 мес. | Через 6 мес. |
|----------------|--------|----------------|------------|--------------|--------------|
| До ФДТ         | -      | 0,5342         | 0,0001     | 0,0001       | 0,0001       |
| Через 2 недели | 0,5342 | -              | 0,0001     | 0,0001       | 0,0001       |
| После ТДЗК     | 0,0001 | 0,0001         | -          | 0,1022       | 0,0069       |
| Через 3 мес.   | 0,0001 | 0,0001         | 0,1022     | -            | 0,1456       |
| Через 6 мес.   | 0,0001 | 0,0001         | 0,0069     | 0,1456       | -            |

Таблица 5.15

**Достигнутый уровень значимости при попарном сравнении (III стадия, контрольная группа)**

| р              | До ТДЗК | Через 2 недели | Через 3 мес. после ТДЗК | Через 6 мес. после ТДЗК |
|----------------|---------|----------------|-------------------------|-------------------------|
| До ТДЗК        | -       | 0,0002         | 0,0001                  | 0,0004                  |
| Через 2 недели | 0,0002  | -              | 0,0868                  | 0,0056                  |
| Через 3 мес.   | 0,0001  | 0,0868         | -                       | 0,1456                  |
| Через 6 мес.   | 0,0004  | 0,0056         | 0,1456                  | -                       |

Таким образом, сравнительный анализ разработанных методик лазерно-хирургического лечения НВГ с традиционными методами лечения данной патологии показал следующее:

- в I стадии НВГ метод ФДТ имеет существенные преимущества перед лазеркоагуляцией, так как не вызывает реактивного повышения ВГД в первые сутки после лечения. В отдаленные сроки (6 мес.) отмечается статистически достоверное снижение ВГД по отношению к исходному уровню ( $p=0,0046$ );

- во II стадии НВГ гипотензивный эффект в отдаленном периоде, достигнутый в основной группе с предварительно проведенной ФДТ, более выражен, чем в контроле (различия статистически значимы,  $p=0,0056$ , что свидетельствует о большей эффективности разработанной методики);

- в III стадии НВГ проведение комбинированного лечения обеспечивает статистически значимый стабильный гипотензивный эффект ( $p=0,0001$ ), в отдаленном периоде сопоставимый с изолированным проведением ТДЗК ( $p=0,236$ ).

Динамика электрофизиологических показателей в отдаленном периоде наблюдения. В основной группе при I стадии

Таблица 5.16

*Динамика электрофизиологических показателей (ПЭЧ, мкА)  
в сравниваемых группах*

| Группа      | n  | Сроки наблюдения |                 |              |
|-------------|----|------------------|-----------------|--------------|
|             |    | до лечения       | через 2 недели* | через 3 мес. |
| I стадия    |    |                  |                 |              |
| Основная    | 7  | 108,3±10,3       | -               | 106,9±11,3   |
| Контрольная | 6  | 111,5±11,4       | -               | 112,8±11,3   |
| II стадия   |    |                  |                 |              |
| Основная    | 12 | 126,2±10,4       | 125,8±10,4      | 128,1±11,7   |
| Контрольная | 10 | 124,0±11,7       | -               | 132,1±14,3   |
| III стадия  |    |                  |                 |              |
| Основная    | 18 | 164,6±12,1       | 164,9±12,5      | 168,7±13,9   |
| Контрольная | 19 | 161,5±11,9       | -               | 172,8±13,7   |

**Примечание**

\*Исследование показателей ПЭЧ и ЭЛ в сроки 2 недели после ФДТ выполнялось только в основной группе пациентов (во II и III стадиях НВГ) перед проведением антиглаукоматозной операции (ТДЗК).

НВГ отмечалась тенденция к незначительному снижению порога электрической чувствительности (ПЭЧ) в отдаленном периоде после ФДТ, в то же время в контроле – незначительное повышение средних значений показателя ПЭЧ. Изменения статистически недостоверны ( $p=0,4$ ) (табл. 5.16). Достоверных различий средних значений ЭЛ в обеих группах также не выявлено ( $p=1,0$  и  $0,225$  для основной и контрольной групп) (табл. 5.17).

Таблица 5.17

*Динамика электрофизиологических показателей (ЭЛ, Гц)  
в сравниваемых группах*

| Группа      | n  | Сроки наблюдения |                 |              |
|-------------|----|------------------|-----------------|--------------|
|             |    | до лечения       | через 2 недели* | через 3 мес. |
| I стадия    |    |                  |                 |              |
| Основная    | 7  | 31,1±1,5         | -               | 31,1±1,5     |
| Контрольная | 6  | 31,3±1,5         | -               | 30,8±1,5     |
| II стадия   |    |                  |                 |              |
| Основная    | 12 | 25,8±0,8         | 25,9±0,9        | 25,5±0,9     |
| Контрольная | 10 | 26,1±1,1         | -               | 24,9±1,4     |
| III стадия  |    |                  |                 |              |
| Основная    | 18 | 22,1±0,6         | 21,9±0,6        | 21,2±0,8     |
| Контрольная | 19 | 21,9±0,6         | -               | 20,4±0,6     |

При II стадии НВГ в основной группе значимые изменения порога ЭЛ отсутствуют ( $p=0,4$ ). В контрольной отмечается статистически достоверное снижение средних значений ЭЛ ( $p=0,03$ ).

При III стадии НВГ в основной группе значимых изменений показателей ПЭЧ и ЭЛ также не выявлено ( $p=0,067$ ). В контрольной группе отмечается статистически достоверное снижение показателя ЭЛ через 3 месяца после ТДЗК ( $p=0,001$ ).

Полученные результаты электрофизиологических исследований свидетельствуют об отсутствии неблагоприятного влияния ФДТ, проводимой в качестве предварительного этапа перед антиглаукоматозной операцией, на функциональное состояние наружных слоев сетчатки и аксиального пучка зрительного нерва у пациентов с различными стадиями НВГ.

На основании проведенных клинических исследований были определены **показания и противопоказания** для ФДТ с препаратом «Фотодитазин» в лазерно-хирургическом лечении вторичной НВГ.

**Показания:**

- по этиологии: неоваскуляризация радужной оболочки (посттромботического, диабетического генеза, при хронических увеитах и др.);
- по стадии неоваскулярного процесса: в I стадии – ФДТ как самостоятельный метод лечения рубеоза радужки и профилактики НВГ, во II-III стадии – как компонент лазерно-хирургического лечения НВГ;
- по локализации: преимущественно в цилиарном поясе и УПК;
- по типу неоваскуляризации: преимущественно «сетевой» тип неоваскуляризации, свидетельствующий об активности неоваскулярного процесса.

**Относительные противопоказания:**

- острые воспалительные заболевания глазного яблока;
- декомпенсация ВГД на максимальном медикаментозном лечении с отеком роговицы, препятствующим техническому проведению ФДТ;
- высокие центральные зрительные функции (острота зрения выше 0,32).

**Клинический пример.** Пациентка Г., 48 лет. Диагноз: Вторичная НВГ с рубеозом радужной оболочки III стадии правого глаза (OD). Пролiferативная диабетическая ретинопатия OU. Осложненная катаракта OU. Субтотальный гемофтальм OS. Тракционная отслойка сетчатки OS.

При поступлении: острота зрения правого глаза составила 0,01 н/к, OS – светоощущение с неправильной светопроекцией. ВГД на OD – 38 мм рт.ст. (на максимальном гипотензивном лечении), на OS – 23 мм рт.ст. При биомикроскопии переднего отрезка OD определялся выраженный рубеоз радужки, «стволового» типа, с поражением как зрачковой, так и цилиарной зоны (рис. 5.10 а, б). Гониоскопически – новообразованные сосуды УПК на протяжении с 8 до 4 часов, плоскостные гониосинехии на 2/3 окружности. На парном глазу – УПК открыт, неоваскуляризации не выявлено.



Рис. 5.10. Фотография переднего отрезка правого глаза пациентки Г. до ФДТ: а) неоваскуляризация преимущественно цилиарного пояса радужки, суммарной протяженностью более 8 часовых меридианов; б) в бескрасном свете

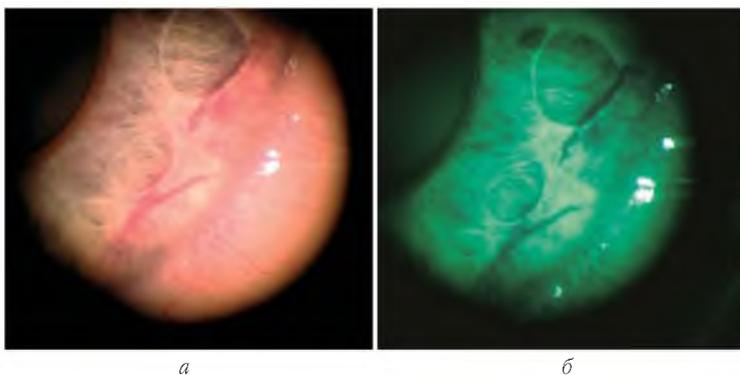
**Методика проведения ФДТ.** «Фотодитазин» вводился внутривенно капельно из расчета 0,8 мг/кг веса. Интервал от начала введения препарата до лазерного облучения составлял 10 минут.

ФДТ радужной оболочки и УПК проводилась последовательно, 8 полями диаметром 4 мм, с перекрытием соседних полей на 5-10% площади, по всей протяженности УПК. Расчетная плотность энергии лазерного излучения на одно поле составляла 75 Дж/см<sup>2</sup>.

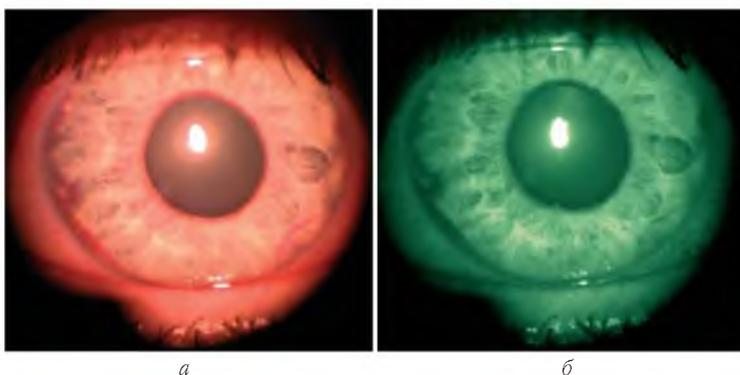
**Результаты.** При осмотре через 1 час после ФДТ биомикроскопически наблюдалось полнокровие новообразованных сосудов радужки, появление аневризматических расширений новообразованных сосудов радужной оболочки с нарушением кровотока в них (рис. 5.11а, б).

Через 1 сутки после ФДТ наблюдалось резкое сужение просвета, «фрагментация» новообразованных сосудов радужки. Указанные изменения нарастали и достигали максимума к 5-7-м суткам после проведения ФДТ. Отек роговицы в зоне лазерного воздействия отсутствовал. Воспалительной реакции тканей переднего отрезка после проведения ФДТ не отмечалось.

Через 2 недели на пролеченном глазу биомикроскопически определялась практически полная облитерация неоваскулярной сети радужной оболочки и УПК (рис. 5.12 а, б).



*Рис. 5.11. Фотография переднего отрезка глаза через 1 час после ФДТ:  
а) полнокровие и фрагментация новообразованных сосудов радужной оболочки;  
б) в бескрасном свете*



*Рис. 5.12. Фотография переднего отрезка глаза через 2 недели после ФДТ:  
а) практически полное запустевание новообразованных сосудов радужной оболочки;  
б) в бескрасном свете*

ВГД на OD составило 36 мм рт.ст. (на гипотензивном лечении), на OS – 24 мм рт.ст.

Вторым этапом (через 2 недели после ФДТ) пациентке было проведено хирургическое лечение: трансклиарное дренирование задней камеры OD (по методике Тахчиди Х.П. с соавт., 1998) [8]. Операция прошла без осложнений. В раннем послеоперационном периоде геморрагических осложнений не наблюдалось.

Через 1 неделю после операции острота зрения повысилась до 0,04 н/к. ВГД составило 26 мм рт.ст. на гипотензивной терапии.

В результате проведенного комбинированного лазерно-хирургического лечения достигнута стабилизация электрофизиологических показателей (порог электрической чувствительности до лечения – 168 мкА и после – 154 мкА, электрическая лабильность зрительного нерва до – 26 Гц и после – 26 Гц). После проведения хирургического лечения наблюдалась стабильная компенсация ВГД (ОД – 24 мм рт. ст. без гипотензивной терапии) на оперированном глазу в сроки наблюдения до 18 месяцев.

Динамика зрительных функций (повышение остроты зрения) и гидродинамических показателей подтверждает эффективность и функционально сберегающий характер комбинированного лечебного воздействия, включающего предварительное проведение ФДТ новообразованных сосудов радужки и УПК с последующим микроинвазивным хирургическим лечением (лазерным ТДЗК) вторичной неоваскулярной глаукомы.

### **Резюме**

Таким образом, нами получен первый клинический опыт применения разработанной методики фотодинамической терапии с фотосенсибилизатором хлоринового ряда – препаратом «Фотодитазин» как в качестве монотерапии при неоваскуляризации радужной оболочки, не сопровождающейся повышением ВГД (I стадия НВГ), так и в комбинированном лазерно-хирургическом лечении вторичной НВГ (II и III стадий) различного генеза.

Сравнительный анализ результатов лечения в I стадии НВГ объективно продемонстрировал преимущества ФДТ, по сравнению со стандартной аргон-лазерной коагуляцией новообразованных сосудов радужной оболочки.

Так, в результате ФДТ с препаратом «Фотодитазин» в I стадии НВГ практически полный регресс неоваскуляризации радужной оболочки был достигнут в 6 случаях и лишь в одном случае наблюдался частичный регресс с последующей стабилизацией.

Следует отметить, что в контроле в результате лазеркоагуляции новообразованных сосудов радужки полный регресс был отмечен в 2 случаях из 6 (мелкие единичные сосудистые «стволики»). В остальных случаях наблюдался частичный регресс с последующей реканализацией новообразованных сосудов, преимущественно «магистрального типа».

На основании проведенных клинических исследований было установлено, что ФДТ с препаратом «Фотодитазин» позволяет добиться избирательной деструкции новообразованных сосудов, не вызывая при этом реактивного синдрома (повышения ВГД и воспалительных реакций), что свидетельствует о высокой безопасности и эффективности метода.

Во II стадии выполнение ФДТ на предварительном этапе лазерно-хирургического лечения НВГ позволило добиться полного регресса новообразованных сосудов в 75% случаев (на 9 глазах) и частичного регресса в 25% случаев (на 3 глазах).

В III стадии эффективность ФДТ оказалась значительно ниже: полный регресс наблюдался в 50% случаев (9 глаз), частичный — в 39% (7 глаз) и продолженный рост неоваскуляризации — в 11% случаев (2 глаза) после операции, что, по-видимому, объясняется исходной тяжестью состояния глаз пациентов с III стадией НВГ.

Проведенные клинические исследования показали, что применение ФДТ с препаратом «Фотодитазин» на предварительном этапе хирургического лечения развитой и далеко зашедшей стадий вторичной НВГ, не оказывает значимого влияния на уровень ВГД. Однако статистически достоверно уменьшает частоту тяжелых геморрагических осложнений как в ходе операции, так и в раннем послеоперационном периоде, что определяет патогенетическую обоснованность применения метода ФДТ при данной патологии ( $p < 0,042$ , критерий  $\chi^2$ ).

Представляется целесообразным применение ФДТ в ранних стадиях неоваскуляризации радужной оболочки с целью профилактики развития вторичной неоваскулярной глаукомы до развития органической блокады угла передней камеры и декомпенсации внутриглазного давления.

## Литература

1. Качанов А.Б. Диод-лазерная транссклеральная контактная циклокоагуляция в лечении различных форм глауком и офтальмогипертензий: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 1998. – 30 с.
2. Кацнельсон Л.А., Форофонова Т.И., Бунин А.Я. Сосудистые заболевания глаза. – М.: Медицина, 1990. – С. 182-195.
3. Кишкина В.Я. Флюоресцентная ангиография глаза и ее роль в офтальмохирургии: Дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1989. – 392 с.
4. Нестеров А.П. Глаукома. – М.: Медицина, 1995. – С. 148-154.
5. Ромашенков Ф.А., Плюхова Д.А., Крыль Л.А. и др. Лазерное лечение рубцеоза с гипертензией и вторичной неоваскулярной глаукомы при сахарном диабете // Актуальные проблемы хирургического лечения глаукомы: Сб. науч. ст. – М., 1989. – С. 64-68.
6. Семенов А.Д. Фотокоагуляционная терапия рубцеоза радужной оболочки глаза // Всерос. съезд офтальмологов, 4-й: Тез докл. – М., 1982. – С. 441-442.
7. Танковский В.Э. Тромбозы вен сетчатки (клинико-организационное исследование). – М., 2000. – 262 с.
8. Тахчиди Х.П., Стрелев Н.В., Иванов Д.И. Результаты транслиарного дренирования задней камеры при вторичных глаукомах // Евро-Азиатская конф. по офтальмохирургии, 1-я: Материалы. – Екатеринбург, 1998. – С. 68-69.
9. Федоров С.Н., Семенов А.Д., Ромашенков Ф.А. Лазеры в клинической медицине / Под ред. С.Д. Плетнева – М., 1996. – С. 216-240.
10. Федоров С.Н., Кишкина В.Я., Семенов А.Д. Флюоресцентная ангиография глаза и ее роль в офтальмохирургии. – М., 1993. – С. 192-204.
11. Gartner S., Henkind P. Neovascularization of the iris (rubeosis iridis) // Surv. Ophthalmol. – 1978. – Vol. 22. – P. 291-312.
12. Glaser B.M. Extracellular modulating factors and the control of intraocular neovascularization. An overview // Arch. Ophthalmol. – 1988. – Vol. 106. – P. 603-607.
13. Husain D., Miller J., Kenny A. et al. Photodynamic therapy and digital angiography of experimental iris neovascularization using liposomal benzoporphyrin derivate // Ophthalmology. – 1997. – Vol. 104. – P. 1242-1250.
14. Lee P., Wang C.C., Adamis A.P. Ocular neovascularization: an epidemiologic review // Surv. Ophthalmol. – 1988. – Vol. 43. – P. 245-269.
15. Miller J.W., Stinson W.G., Gregory W.A. et al. Phthalocyanine photodynamic therapy of experimental iris neovascularization // Ophthalmology. – 1991. – Vol. 98. – P. 1711-1719.

16. *Miller J, Adamis A, Shima D* et al. Vascular endothelium growth factor/vascular permeability factor is temporally and spatially correlated with ocular angiogenesis in a primate model // *Am. J. Pathol.* – 1994. – Vol. 145. – P. 574-584.
17. *Packer A, Tse D, Gu X* et al. Hematoporphyrin photoradiation therapy for iris neovascularization // *Arch. Ophthalmol.* – 1984. – Vol. 102. – P. 1193-1197.
18. *Simmons R, Depperman S, Dueker D*. The role of goniophotocoagulation in neovascularization of the anterior chamber angle // *Ophthalmology.* – 1980. – Vol. 87. – P. 79-83.
19. *Wand M, Dueker D.K., Aiello L.M., Grand W.M.* Effects of panretinal photocoagulation on rubeosis iridis, angle neovascularization, and neovascular glaucoma // *Am. J. Ophthalmol.* – 1978. – Vol. 86. – P. 332-339.
20. *Wong E*. Diode Laser contact transscleral cyclophotocoagulation for refractory glaucoma in Asian patients // *Am. J. Ophthalmol.* – 1997. – Vol. 124. – No. 6. – P. 794-804.

## ГЛАВА 6.

**ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ  
ХОРИОИДАЛЬНОЙ НЕОВАСКУЛЯРИЗАЦИИ**

Развитие хориоидальной неоваскуляризации (ХНВ) относится к наиболее прогностически неблагоприятным осложнениям дистрофической патологии заднего отрезка глаза (возрастной макулярной дистрофии, высокой осложненной миопии и др.), приводящим при естественном течении заболевания к необратимой тяжелой потере центральных зрительных функций [1-3, 5, 8, 9, 13, 15, 31].

Проблема эффективного лечения ХНВ до настоящего времени остается сложной и до конца не решенной задачей офтальмологии.

До середины 90-х годов методом выбора в лечении ХНВ являлось использование высокоинтенсивного лазерного излучения [2, 15]. Однако в настоящее время показания для лазеркоагуляции (ЛК) при данной патологии значительно пересмотрены. Это связано с высокой частотой рецидивов ХНВ после лечения (до 50%), а также со специфическими осложнениями ЛК [15].

Так, проведение прямой лазеркоагуляции ХНВ в непосредственной близости от фовеолы сопряжено с высоким риском неселективного термического повреждения ретинального пигментного эпителия (РПЭ) и нейросенсорной сетчатки, что приводит к прогрессирующей атрофии РПЭ с захватом центра фовеолы и формированием абсолютной центральной скотомы [1, 7].

Таким образом, по современным представлениям, безопасной лазеркоагуляции могут быть подвергнуты не более 15-20% пациентов с ХНВ, причем исключительно экстрафовеальной локализации, что существенно ограничивает возможности применения данного метода в лечении ХНВ [9].

Следующим этапом в лечении ХНВ явилась разработка и клиническое применение методов, основанных на использовании некоагулирующего субпорогового воздействия лазерного излучения: транспуиллярной термотерапии (ТТТ) и фотодинамической терапии, позволяющих избежать осложнений, свойственных высокоинтенсивной ЛК.

Первоначально метод ТТТ был успешно применен в качестве варианта органосохранного лечения увеальных меланом и лишь затем – при ХНВ [4, 15, 24, 25].

В основе механизма действия ТТТ лежит локальная гипертермия (45-55°), вызываемая инфракрасным излучением диодного лазера (810 нм), которая приводит к транзитной выработке белков теплового шока «heat shock proteins (Hsp)70», предотвращающих фототоксическое повреждение фоторецепторов и одновременно индуцирующих термический тромбоз новообразованных хориоидальных сосудов.

В исследованиях Reichel E., Berrocal A. (1999) и Newsome R. с соавт. (2001) были получены обнадеживающие клинические результаты ТТТ, позволяющие считать данный метод перспективным в лечении «скрытой» ХНВ, развившейся на фоне возрастной макулярной дистрофии (ВМД), при которой другие методы являются малоэффективными [19, 22].

Однако методу ТТТ присущ ряд недостатков: невысокая селективность, сложность дозирования воздействия в ходе лечения, а также целый ряд противопоказаний, связанных с наличием исходной атрофии РПЭ, выраженности субретинального фиброза и ранее проведенной ЛК. Вышеперечисленное сдерживает широкое применение данного метода в клинической практике [1, 19, 22].

На сегодняшний день метод транспупиллярной ФДТ признан за рубежом «золотым стандартом» в лечении ХНВ различного генеза, с которым принято сравнивать эффективность других методов лечения данной патологии.

Важным преимуществом метода ФДТ в лечении ХНВ, в сравнении с фокальной лазеркоагуляцией или ТТТ, является возможность достижения избирательной окклюзии новообразованных сосудов при минимальном повреждении окружающих тканей (хориокапилляров, пигментного и нейроэпителия сетчатки) вследствие отсутствия термического эффекта.

В многочисленных экспериментальных исследованиях, проводимых в 90-е и начале 2000-х годов изучался целый ряд потенциально перспективных для применения в офтальмологии фотосенсибилизаторов, относящихся к различным химическим группам, включая липофильные препараты: алюмокомплекс

фталоцианина («Фотосенс»), тин-этил этиопурпурин (SnET2) и бензопорфирина дериват (BPD-MA, вертепорфин, «Visudyne»), гидрофильные – тексафин лютеция (Lu-Tex) и моно-L-аспартил хлорин е6 (Npe6), а также обладающий амфифильными свойствами ATX-S10(Na).

Однако до настоящего времени единственным препаратом, получившим разрешение на широкое клиническое применение в лечении ХНВ при возрастной макулярной дистрофии и высокой осложненной миопии остается препарат вертепорфин «Visudyne» («Ciba Vision», Швейцария).

Вместе с тем анализ накопленных клинических данных по ФДТ хориоидальной неоваскуляризации с препаратом «Визудин» указывает на ряд существенных недостатков метода с применением данного препарата. Прежде всего, это непродолжительный характер окклюзии новообразованных хориоидальных сосудов и высокая частота рецидивов.

Так, по данным зарубежных многоцентровых исследований по изучению клинических результатов ФДТ с препаратом «Визудин» при хориоидальной неоваскуляризации, вследствие ВМД и осложненной миопии частота повторных сеансов ФДТ по поводу продолженного роста или рецидива ХНВ достигает в среднем по статистическим данным 3,4 раза в течение 1 года наблюдений [6, 29-31, 33-35].

При этом установлено, что с каждым последующим сеансом значительно возрастает риск фототоксических повреждений фоторецепторов и клеток РПЭ, находящихся в непосредственной близости от неоваскулярной мембраны. Ряд авторов объясняет это высокой липофильностью препарата, в результате чего данный ФС в значительных количествах накапливается в клетках РПЭ, и отдает большее предпочтение гидрофильным и амфифильным ФС, для которых характерна максимальная аккумуляция в стенках новообразованных сосудов при минимальной в клетках пигментного эпителия сетчатки [12, 13].

По мнению ряда исследователей, высокая селективность накопления ФС в неоваскулярной ткани, характерная для водорастворимых хлоринов, может существенно снизить степень фотодеструктивных изменений, связанных с проведением

повторных сеансов ФДТ в лечении ХНВ, наблюдаемых в клинике при применении препарата «Визудин». Подтверждением этому служат ранее опубликованные экспериментальные работы Nakashizuka T. et al. (2001), которые в экспериментах на приматах с использованием водорастворимого ФС хлоринового ряда Нреб установили интактность клеток нейроэпителлия и РПЭ при одновременной облитерации хориокапилляров после проведения повторных сеансов ФДТ [18].

Однако внедрение метода ФДТ в широкую клиническую практику офтальмологии в нашей стране существенно сдерживается высокой коммерческой стоимостью зарубежных фотосенсибилизаторов («Visudyne»), а также лазерного оборудования [2].

Появление новых отечественных фотосенсибилизаторов хлоринового ряда («Фотодитазин», «Фотолон»), обладающих оптимальными химическими, фотофизическими и фармакокинетическими свойствами, открывает перспективы эффективного применения метода ФДТ в лечении хориоидальной неоваскуляризации различного генеза.

## **6.1. Материалы и методы клинических исследований**

Под наблюдением находились 64 пациента (70 глаз) в возрасте от 23 до 86 лет с ХНВ различной этиологии. Средний возраст составил  $(63 \pm 0,4)$  года. Всем пациентам проводилась ФДТ с препаратом «Фотодитазин». В зависимости от этиологии ХНВ все пациенты были распределены на 3 группы.

**Первую основную группу** составили 28 пациентов (32 глаза), у которых ХНВ являлась следствием высокой осложненной миопии. Из них у 4 пациентов процесс имел двусторонний характер. По локализации: субфовеальная ХНВ определялась в 22 случаях, юкстафовеальная – в 8 и экстрафовеальная – в 2 случаях.

**Вторую основную группу** составили 27 пациентов (29 глаз) с возрастной макулярной дистрофией, осложненной развитием ХНВМ. По локализации субфовеальная ХНВ имела место в подавляющем большинстве случаев при ВМД – 26;

юкстафовеальная – в 2 случаях и экстрафовеальная в 1 случае. В 2 случаях ФДТ проводилась на парных глазах.

В третью основную группу (9 глаз) были включены пациенты с ХНВ различной этиологии: в 1 случае – развитие ХНВ явилось следствием болезни Беста (юкстафовеальная ХНВ), в 2 случаях – ангиоидных полос сетчатки (юкста- и субфовеальная), в 1 случае на фоне травматического разрыва сосудистой оболочки (экстрафовеальная), в 2 случаях (2 глаза) как следствие центрального хориоретинита (суб-юкстафовеальная) и в 3 случаях – имела место идиопатическая ХНВ (в 2 случаях юкстафовеальная и 1 экстрафовеальная).

В целом субфовеальная локализация неоваскулярной мембраны диагностировалась до лечения в 52 случаях (74%), юкстафовеальная – в 13 (19%) и экстрафовеальная – в 5 случаях (7%).

Таким образом, проведение стандартной лазеркоагуляции ХНВМ во всех случаях представлялось технически проблематичным или было сопряжено с неоправданно высоким риском снижения зрительных функций.

Для сравнительной оценки эффективности предложенной методики ФДТ были сформированы 3 контрольные группы, в которые были включены 46 пациентов (49 глаз) с аналогичной патологией и состоянием зрительных функций (группы статистически однородны,  $p=0,76$ ;  $0,82$ ;  $0,41$  соответственно).

*Таблица 6.1*

*Распределение пациентов в сравниваемых группах по этиологии хориоидальной неоваскуляризации*

| Под-группы | Нозологии                       | Основная группа (n=70) | Контрольная группа (n=49) |
|------------|---------------------------------|------------------------|---------------------------|
| I          | Высокая осложненная миопия      | 32                     | 23                        |
| II         | Возрастная макулярная дистрофия | 29                     | 20                        |
| III        | Болезнь Беста                   | 1                      | -                         |
|            | Ангиоидные полосы сетчатки      | 2                      | -                         |
|            | Центральный хориоретинит        | 2                      | 2                         |
|            | Травматический разрыв хориоидеи | 1                      | 1                         |
|            | Идиопатическая ХНВ              | 3                      | 3                         |

Таблица 6.2

**Распределение пациентов в сравниваемых группах по локализации хориоидальной неоваскуляризации**

| Локализация ХНВМ | Основная группа (n=70) |    |     |           | Контрольная группа (n=49) |    |     |           |
|------------------|------------------------|----|-----|-----------|---------------------------|----|-----|-----------|
|                  | I                      | II | III | всего     | I                         | II | III | всего     |
| Субфовеальная    | 22                     | 26 | 4   | 52 (74%)  | 16                        | 18 | 3   | 37 (75%)  |
| Юкстафовеальная  | 8                      | 2  | 3   | 13 (19%)  | 6                         | 1  | 2   | 9 (18%)   |
| Экстрафовеальная | 2                      | 1  | 2   | 5 (7%)    | 1                         | 1  | 1   | 3 (6%)    |
| Всего            | 32                     | 29 | 9   | 70 (100%) | 23                        | 20 | 6   | 49 (100%) |

В контроле проводилось общепринятое консервативное лечение, включающее парабульбарные инъекции стероидов, антиоксидантов, диуретики и ангиопротекторы.

Распределение пациентов в сравниваемых группах по этиологии и локализации ХНВМ представлено в *табл. 6.1, 6.2*.

**Методы обследования пациентов**

Всем пациентам проводилось комплексное офтальмологическое обследование, включающее: определение остроты зрения, биомикроскопию переднего отрезка, прямую и обратную бинокулярную офтальмоскопию; статическую компьютерную периметрию, ультразвуковое А- и В-сканирование, тонометрию, электроретинографию, оптическую когерентную томографию сетчатки и цифровую флуоресцентную ангиографию глазного дна.

Исследования проводились в динамике: до лечения и в различные сроки после ФДТ (через 1 неделю, через 1, 3 и 6 месяцев и 1 год).

Биомикроскопия переднего отрезка глаза проводилась на щелевой лампе фирмы «Zeiss» (Германия). Офтальмоскопия и офтальмохромоскопия глазного дна в прямом виде выполнялись с помощью электрического офтальмоскопа фирмы «Heine» (Германия), непрямая офтальмоскопия в обратном виде — при помощи налобного офтальмоскопа фирмы «Heine-100» (Германия). Всем пациентам выполнялась биомикроофтальмоскопия с использованием роговичных контактных линз

(«OMRA-S Mainster Standart Retina Laser Lens» фирмы «Ocular Instruments», США).

Проверку остроты зрения осуществляли по общепринятой методике с использованием фороптера фирмы «Торсон» (Япония). Светопроекцию определяли электрическим офтальмоскопом.

Компьютерная статическая периметрия производилась на автоматическом периметре «Field Analyzer» фирмы «Humphrey», модель 610 (США). Применялись стандартные программы порогового и надпорогового тестирования центрального поля зрения, а также их модификации (программа 30-2). Определялась фовеальная светочувствительность [в норме –  $(36 \pm 0,9)$  ДБ] и профильный срез светочувствительности центральной области сетчатки (метод статической пороговой профильной периметрии).

Электрофизиологические исследования позволяли оценить уровень и степень поражения сетчатки. Электроретинография (ЭРГ) выполнялась на электродиагностической системе «Томеу-100» (Япония). Регистрировалась общая и локальная (макулярная) ЭРГ.

Ультразвуковое офтальмосканирование А- и В-методами проводилось на аппаратах «Ultrascan В-4000» фирмы «Alcon» (США) и «Humphrey» (США).

Оптическая когерентная томография (ОКТ) сетчатки выполнялась на томографе «STRATUS OCT-3000» («Carl Zeiss Meditec», Германия).

Фоторегистрация изображений глазного дна осуществлялась с использованием диагностической системы «RetCam-120» («Massie Research Laboratories», США) и фундус-камеры «Canon CF-60UD» (Япония). Флюоресцентную ангиографию глазного дна (ФАГ) проводили стандартным методом на фундус-камере «Canon CF-60UD» (Япония), оснащенной цифровой видеокамерой и системой архивации полученных изображений «САРИ» («Эком», Санкт-Петербург, Россия). В качестве контрастного вещества использовался 10% раствор флюоресцеина натрия «Флюоресцид» (Alcon, США).

Для количественной оценки интенсивности флюоресценции ХНВМ до и после лечения была разработана специальная

компьютерная программа. Анализ выделенных областей ангиограмм (области ХНВМ и соразмерного участка интактного глазного дна) заключается в их попиксельной детализации с помощью метода, использующего следующее цифровое соотношение: 0 – черный цвет, 1 – белый цвет, серые тона при этом представляют собой градацию от белого цвета к черному и имеют дробное численное значение. Программа определяла яркость каждого пикселя, суммировала яркость всех пикселей, находящихся в пределах выделенной области, рассчитывая таким образом ее общую яркость (уровень флюоресценции).

Уровень флюоресценции в программе выражается безразмерным числовым значением. Таким образом, рассчитывался интегральный коэффициент контрастности флюоресценции, представляющий собой соотношение усредненной яркости патологического очага (хориоидальной неоваскулярной мембраны) по отношению к усредненному фону глазного дна (фоновая флюоресценция хориоидеи).

Для корректной сравнительной оценки интенсивности свечения флюоресцеина до и после лечения отбирались ангиограммы, соответствующие одинаковым временным фазам исследования. При этом максимальная величина коэффициента контрастности соответствовала пику экстравазальной флюоресценции в области ХНВМ.

Результаты анализа участков изображений представлялись в виде диаграммы, по оси абсцисс которой располагались псевдонаименования ангиограмм, по оси ординат – соответствующие числовые значение яркости (интенсивности) флюоресценции, а также в виде таблицы, имеющей следующую структуру: наименование ангиограммы, численный результат анализа первой (ХНВМ) и второй (участок фона) областей, а также отношения численных результатов 1-й области ко 2-й и 2-й к 1-й.

#### ***Результаты офтальмологического обследования пациентов до лечения***

При отборе пациентов для проведения ФДТ с препаратом «Фотодитазин» за основу были приняты критерии TAP и VIP Study Group (2001-2003). Кроме того, в исследовании были включены пациенты с исходно высокой остротой зрения

(до 0,8) при наличии юкстафовеальной «классической» мембраны, развившейся вследствие высокой миопии, и идиопатической ХНВМ.

Острота зрения до лечения в 1-й основной группе (ХНВ на фоне высокой осложненной миопии) варьировала от 0,2 до 0,8 (составляя в среднем по группе  $0,36 \pm 0,03$ ), во 2-й группе (ХНВМ при возрастной макулярной дистрофии) – от 0,1 до 0,5 (в среднем по группе  $0,23 \pm 0,02$ ) и в 3-й группе (ХНВМ различной этиологии) – от 0,1 до 0,8 (в среднем по группе  $0,41 \pm 0,07$ ).

Фовеальная светочувствительность во всех случаях была ниже возрастных норм и составила в среднем по группам: в 1-й основной группе – ( $25,34 \pm 0,58$ ) дБ; во 2-й группе –  $21,66 \pm 1,01$  и в 3-й – ( $26,78 \pm 1,09$ ) дБ соответственно. В контрольных группах были зафиксированы аналогичные показатели: в 1-й контрольной группе – ( $26,30 \pm 0,72$ ) дБ; во 2-й –  $23,30 \pm 1,09$  и в 3-й – ( $26,00 \pm 1,59$ ) дБ. (Однородность сравниваемых групп подтверждена U-критерием Манна-Уитни:  $p=0,8; 0,3; 0,8$  соответственно).

Исследование электрофизиологических показателей до лечения выявило снижение амплитуды и увеличение латентности а- и b-волн электрорегинограммы в 58 случаях (83%) в основной группе и в 40 случаях (82%) в контрольной группе. ЭРГ носила супернормальный характер на 6 глазах (8,6%) пациентов основной группы и 4 глазах (8,2%) пациентов контрольной группы, преимущественно у пациентов с высокой осложненной миопией и идиопатической ХНВМ, с исходно высокими зрительными функциями (более 0,5).

Клиническая картина у пациентов с ХНВМ отличалась выраженным полиморфизмом в зависимости от этиологии ХНВ.

В **1-й основной** группе у пациентов с высокой осложненной миопией преобладала субфовеальная локализация ХНВМ (в виде серовато-зеленоватого слегка проминирующего хориоретинального очага), как правило, не превышающей по площади 1 диаметра ДЗН, с умеренно выраженной эксудативной и минимальной перифокальной геморрагической активностью.

На флюоресцентных ангиограммах во всех случаях в ранних фазах исследования контрастировалась четко очерченная

ХНВМ «классического» типа с резким нарастанием интенсивности экстравазальной флюоресценции в поздних фазах исследования, что свидетельствовало о высокой активности ХНВМ.

Во **2-й группе** у пациентов с возрастной макулярной дистрофией офтальмоскопические проявления отличались большей вариабельностью (от фиброваскулярной отслойки пигментного эпителия до обширной экссудативно-геморрагической отслойки нейросенсорной сетчатки). Вышеуказанным изменениям сопутствовали множественные ретинальные друзы, в сочетании с участками атрофии пигментного эпителия и субретинального фиброза. Общая площадь поражения в большинстве случаев (23 глаза, или 79% случаев) превышала 4 диаметра ДЗН.

По данным ФАГ, во 2-й группе «преимущественно классическая» ХНВМ была диагностирована в 30% случаев (9 глаз), в остальных 70% (20 глаз) имела место «скрытая» ХНВМ с минимальным «классическим» компонентом. Характерным ангиографическим признаком являлось медленное нарастание интенсивности флюоресценции с поздним прокрашиванием зон отслоек пигментного эпителия и нейросенсорной ретины. Общими клиническими признаками для пациентов 3-й группы с наличием ХНВ различной этиологии были, как правило, небольшая площадь и «классический» ангиографический тип ХНВМ.

По данным ОКТ, характерным признаком «классической» ХНВМ являлось наличие «фузиформного» высокорефлективного утолщения на уровне наружных слоев сетчатки, соответствующее по оптической плотности (комплексу пигментный эпителий — мембрана Бруха — хориокапиллярный слой), а также резкое изменение профиля фовеолы.

Изменения, выявляемые при ОКТ во 2-й группе пациентов, отличались выраженным полиморфизмом. Как известно, диагностика «скрытой» ХНВ при помощи только данного метода значительно затруднена. На томограммах «скрытые» ХНВМ имеют вид гиперрефлективных участков в хориоидальном слое без четких границ, что затрудняет их диагностику только данным методом. Нередко «скрытым» ХНВМ сопутствуют

отслойки пигментного эпителия, как серозные, так и фиброваскулярные, скопление суб- и интраретинальной жидкости, а также ретинальные друзы.

Исходные морфометрические показатели представлены в табл. 6.3.

Таблица 6.3

*Морфометрические показатели (по данным ОКГ)  
в сравниваемых группах до лечения*

| Группы      |     | n  | Фов.толщина<br>сетчатки, мкм | Толщина<br>ХНВМ, мкм | Площадь<br>ХНВМ, мм <sup>2</sup> |
|-------------|-----|----|------------------------------|----------------------|----------------------------------|
| Основная    | I   | 32 | 274,8±12,5                   | 265,4±13,1           | 2,12±0,10                        |
|             | II  | 29 | 321,2±16,5                   | 295,8±20,1           | 4,81±0,49                        |
|             | III | 9  | 258,3±19,5                   | 244,7±11,6           | 1,62±0,19                        |
| Контрольная | I   | 23 | 268,4±12,9                   | 276,0±17,3           | 2,08±0,14                        |
|             | II  | 20 | 316,3±21,6                   | 304,2±23,9           | 4,76±0,69                        |
|             | III | 6  | 250,8±19,7                   | 254,3±25,1           | 1,59±0,21                        |

**Примечание.** Группы сравнения статистически однородны по всем исходным показателям: по фовеальной толщине сетчатки ( $p=0,31; 0,43; 0,52$  соответственно); по площади ХНВМ ( $p=0,83; 0,75; 0,81$  соответственно).

Во всех случаях отмечалось наличие серозной отслойки, либо увеличение толщины нейросенсорной сетчатки над зоной ХНВМ, что служит одним из основных признаков активности мембраны наряду с офтальмоскопическими и ангиографическими.

## 6.2. Методика ФДТ хориоидальной неоваскуляризации

Транспуиллярная ФДТ проводилась на отечественной лазерной установке «АЛОД-01»-«Алком» [длина волны –  $(662\pm 2)$  нм в непрерывном режиме] с препаратом «Фотодитазин» в дозе 0,8 мг/кг веса. ФС вводился внутривенно капельно в течение 10 минут.

Через 5 минут после окончания введения препарата проводили транспуиллярное лазерное облучение области ХНВ, которое выполнялось под эпibuльбарной анестезией с

использованием контактной роговичной линзы Гольдмана OG3MA или линзы «Ocular PDT 1,6x» («Ocular instruments», США) с плотностью энергии 25 Дж/см<sup>2</sup> и диаметром пятна от 2 до 4,5 мм. Подбор оптимальных параметров лазерного излучения осуществлялся индивидуально, в зависимости от площади мембраны, ангиографического типа ХНВМ, а также состояния оптических сред.

Выбор пятна лазерного излучения: при юкста- и экстрафовеальной локализации мембраны у пациентов с исходно высокой остротой зрения, как правило, выбирался минимальный диаметр пятна облучения с целью достижения максимального функционально сберегающего эффекта. Напротив, наличие обширной «скрытой» ХНВ, например, у пациентов с возрастной макулярной дистрофией, требовало увеличения пятна лазерного облучения до 3-4,5 мм, с учетом площади поражения.

### **6.3. Клинико-функциональные результаты ФДТ хориоидальной неоваскуляризации**

Срок наблюдения за пролеченными пациентами составил от 3 месяцев до 4 лет [в среднем (16,4±2,6) месяца].

#### ***Ранний период наблюдения (до 3 месяцев)***

Осложнений непосредственно в ходе проведения транспуиллярной ФДТ с ФС «Фотодитазин» на нашем клиническом материале ни в одном случае не отмечалось.

*Особенности клинического течения раннего периода наблюдения после ФДТ у пациентов с ХНВМ.* При неосложненном течении на 2-е сутки после проведения транспуиллярной ФДТ по вышеописанной методике офтальмоскопически наблюдалось незначительное усиление субретинального отека соответственно области облучения неоваскулярной мембраны.

В дальнейшем в течение 2-4 недель после лечения наступала постепенная резорбция макулярного отека сетчатки и перифокальных геморрагий. При положительном клиническом эффекте полное «разрешение» отека сетчатки в макулярной области выявлено в сроки от 1,5 до 3 месяцев после сеанса ФДТ.

При этом в 1-й и 3-й основной группах, с преобладанием «классического» типа мембран небольшой площади

(1-2 диаметра ДЗН), отмечалась более стремительная положительная динамика. К 1,5-2 месяцам после ФДТ на месте облученной мембраны, как правило, формировался слегка проминирующий дисциформный хориоретинальный очаг с «нежным» субретинальным фиброзом.

Во 2-й основной группе рассасывание субретинального и ретинального отека, а также геморрагий происходило в более длительные сроки и сопровождалось, как правило, более грубым рубцеванием с формированием характерного дисциформного фиброзного хориоретинального очага.

На оптических томограммах к 3 месяцам после ФДТ определялось значительное уменьшение оптической плотности и площади ХНВ, уменьшение высоты и объема ассоциированного с мембраной отека нейросенсорной сетчатки.

**Динамика зрительных функций.** При неосложненном течении на 2-е сутки после ФДТ большинство пациентов субъективно отмечало незначительное увеличение размеров темного пятна в центре поля зрения, которое приобретало более «расплывчатые» контуры при одновременном улучшении световосприятия. Объективно острота зрения не менялась.

В сроки от 1,5 до 3 месяцев пациенты субъективно отмечали значительное уменьшение искажения изображения (метаморфопсий), с уменьшением либо исчезновением положительной центральной скотомы.

**Осложнения раннего периода наблюдений.** На этапе обработки методики транспуиллярной ФДТ в 3 случаях в 1-й основной группе, при использовании малого пятна облучения (2 мм) было отмечено появление характерного белесоватого оттенка сетчатки в макулярной области с фрагментацией мелких парафовеальных сосудов, свидетельствующих о локальной ретинальной ишемии.

Указанные изменения были расценены как превышение дозы допустимого лазерного излучения, возможно, связанного с непрогнозируемым (неадекватным) клиническим ответом, учитывая особенности архитектоники сетчатки и системы ее микроциркуляции на лазерное воздействие у пациентов с высокой осложненной миопией.

Это потребовало снижения плотности энергии лазерного излучения, позволившего в дальнейшем избежать подобных осложнений.

Во 2-й основной группе в раннем периоде наблюдения наряду с усилением субретинального отека в 14 случаях (50%) наблюдали незначительное увеличение площади ретинальных геморрагий, окружающих зону ХНВМ. Однако, как показало динамическое наблюдение в отдаленные сроки, данный клинический признак достоверно не сказывается на результатах лечения.

В 3-й основной группе ранний период наблюдения после ФДТ во всех случаях протекал без осложнений.

Следует отметить, что при ФДТ хориоидальной неоваскуляризации с препаратом «Фотодитазин» в раннем периоде наблюдения ни в одном случае не наблюдалось таких осложнений, как разрывы пигментного эпителия, обширные субретинальные кровоизлияния и острая хориоидальная ишемия, а также индуцирования роста неоваскуляризации, описанных при проведении ФДТ с препаратом «Визудин» [11, 20, 23, 26, 28].

#### ***Отдаленный период наблюдения (от 3 месяцев до 4 лет)***

***Динамика зрительных функций после ФДТ.*** В 1-й основной группе пациентов (с ХНВ при высокой осложненной миопии) через 3 месяца после ФДТ на фоне положительной динамики клинической картины отмечалось повышение центральных зрительных функций.

К 1 году после ФДТ повышение остроты зрения (ОЗ) достигнуто на 19 глазах, что составило 60% наблюдений; на 8 (25%) ОЗ не изменилась и в 5 случаях (15%) снизилась в связи с рецидивом ХНВ.

В контроле в те же сроки наблюдалось достоверное снижение ОЗ ( $p=0,001$ ). Она ухудшилась в 15 случаях (65%), осталась неизменной на 5 глазах (22%) и улучшилась только в 3 (14%) случаях.

Динамика остроты зрения в 1-й основной и контрольной группах представлена на *рис. 6.1-6.4*.

Во **2-й группе пациентов** с ХНВ, развившейся вследствие возрастной макулярной дистрофии, динамика зрительных

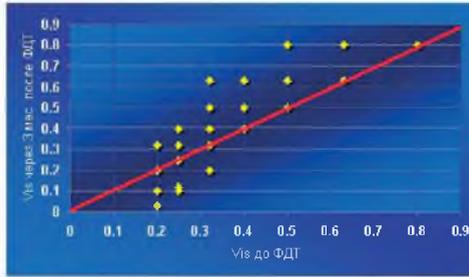


Рис. 6.1. Динамика остроты зрения через 3 месяца после ФДТ в 1-й основной группе (ХНВ при высокой осложненной миопии)

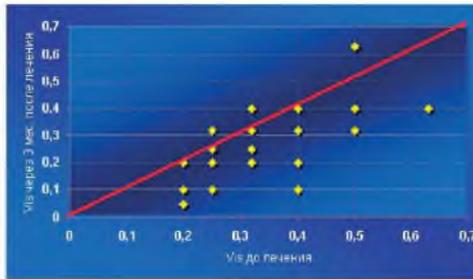


Рис. 6.2. Динамика остроты зрения через 3 месяца после лечения в 1-й контрольной группе (ХНВ при высокой осложненной миопии)

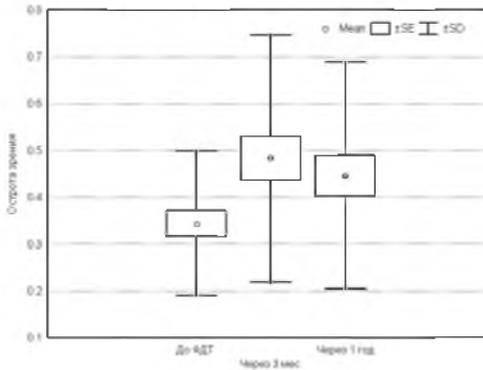


Рис. 6.3. Динамика остроты зрения в отдаленном периоде наблюдения (1-я основная группа)

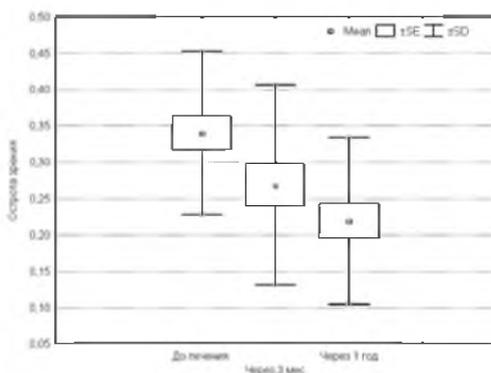


Рис. 6.4. Динамика остроты зрения в отдаленном периоде наблюдения (1-я контрольная группа)

функций была менее позитивная, чем у пациентов с высокой осложненной миопией. Отмечено статистически недостоверное повышение ОЗ в среднем по группе с  $0,23 \pm 0,02$  до  $0,26 \pm 0,03$  к 3 месяцам и  $0,25 \pm 0,03$  к 1 году после ФДТ.

Отсутствие значительного повышения центральных зрительных функций было связано с исходно выраженными органическими изменениями сетчатки и сосудистой оболочки в макулярной области до лечения, а также с наличием преимущественно «скрытой» неоваскуляризации при длительном анамнезе заболевания.

В целом повышение ОЗ в данной группе достигнуто на 11 глазах, что составило 38% случаев; на 9 глазах (31%) она не изменилась и в 9 случаях (31%) — снизилась. В 6 случаях снижение ОЗ было связано с продолженным ростом ХНВМ, и в 3 случаях с исходом хориоидальной неоваскулярной мембраны в хориоретинальную атрофию и субретинальный фиброз.

Процент рецидивов во 2-й основной группе пациентов с неоваскулярными формами возрастной макулярной дистрофии после ФДТ составил 21% в течение 1 года наблюдений.

Динамика ОЗ во 2-й основной и 2-й контрольной группах представлена на рис. 6.5-6.8.

В контрольной группе пациентов с ВМД на фоне проводимого консервативного лечения ОЗ снизилась в 14 случаях

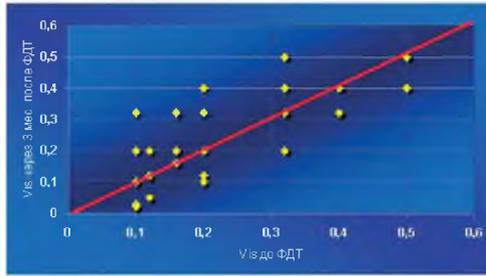


Рис. 6.5. Динамика остроты зрения через 3 месяца после ФДТ во 2-й основной группе (ХНВ при возрастной макулярной дистрофии)

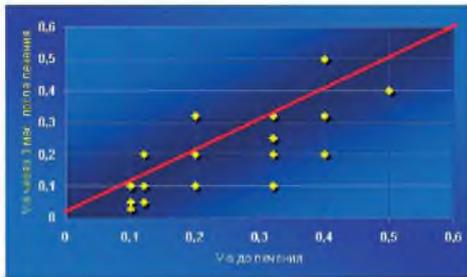


Рис. 6.6. Динамика остроты зрения через 3 месяца после лечения во 2-й контрольной группе (ХНВ при возрастной макулярной дистрофии)

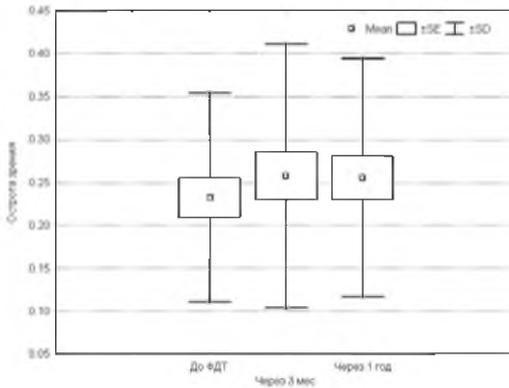


Рис. 6.7. Динамика остроты зрения в отдаленном периоде наблюдения (2-я основная группа)

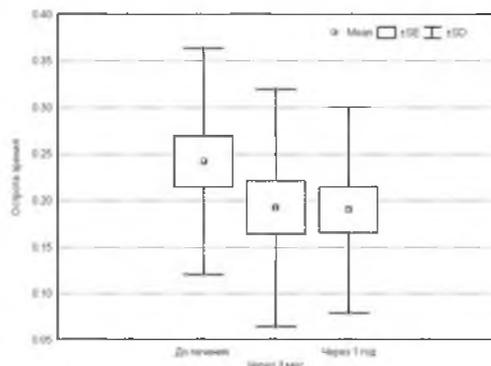


Рис. 6.8. Динамика остроты зрения в отдаленном периоде наблюдения (2-я контрольная группа)

(70%), в 3 осталась неизменной (15%) и в 3 (15%) незначительно повысилась (на 0,1).

В **3-й основной группе** пациентов с ХНВ различного генеза, которым проводилась транспуиллярная ФДТ, были достигнуты наиболее высокие функциональные результаты.

Полученные данные объясняются несколькими факторами: исходно более высокой ОЗ до лечения, небольшими размерами и «классическим» ангиографическим типом ХНВМ, сравнительно «коротким» анамнезом заболевания и, следовательно, менее выраженными органическими изменениями сетчатки на момент начала лечения.

Острота зрения в 3-й основной группе повысилась на 7 глазах и на 2 глазах осталась неизменной (в 1 случае при ХНВ, развившейся на фоне травматического разрыва хориоидеи и в 1 случае у пациентки с ангиоидными полосами сетчатки). Рецидивов неоваскуляризации отмечено не было.

В контрольной группе пациентов с ХНВМ, которым проводилась общепринятая консервативная терапия, ОЗ осталась неизменной в 2 случаях и ухудшилась на 4 глазах, в связи с прогрессированием дистрофического процесса и формированием грубых дисциформных изменений в макулярной области.

Динамика остроты зрения в 3-й основной и 3-й контрольной группах в различные сроки наблюдения после проведенного лечения представлена на *рис. 6.9-6.12*.

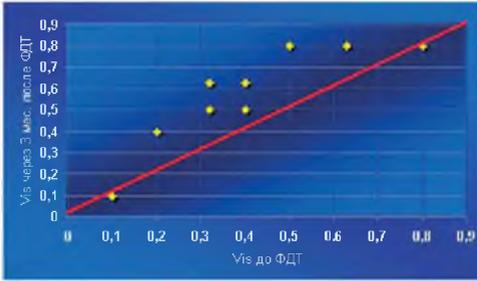


Рис. 6.9. Динамика остроты зрения через 3 месяца после ФДТ в 3-й основной группе (ХНВ различной этиологии)

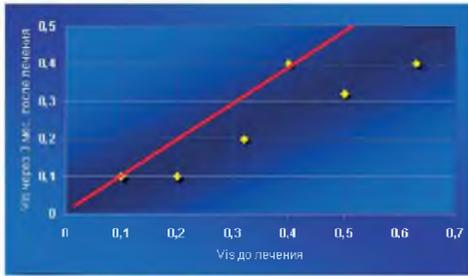


Рис. 6.10. Динамика остроты зрения через 3 месяца после лечения в 3-й контрольной группе (ХНВ различной этиологии)

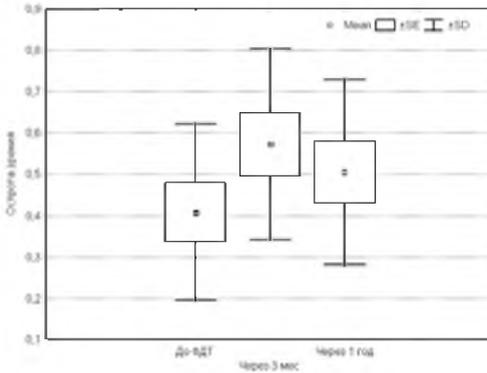


Рис. 6.11. Динамика остроты зрения в отдаленном периоде наблюдения (3-я основная группа)

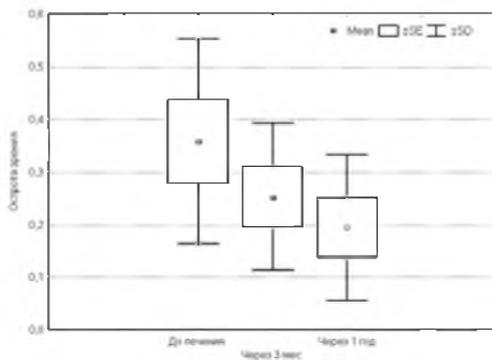


Рис. 6.12. Динамика остроты зрения в отдаленном периоде наблюдения (3-я контрольная группа)

Обобщенные данные по динамике остроты зрения после ФДТ у пациентов с ХНВ различной этиологии представлены в табл. 6.4, 6.5.

Таблица 6.4

*Динамика остроты зрения в отдаленном периоде наблюдения после лечения в сравниваемых группах*

| Подгруппа   | Группы | n  | Сроки наблюдения |              |             |
|-------------|--------|----|------------------|--------------|-------------|
|             |        |    | до операции      | через 3 мес. | через 1 год |
| Основная    | I      | 32 | 0,34±0,03        | 0,48±0,04    | 0,45±0,03   |
|             | II     | 29 | 0,23±0,02        | 0,26±0,03    | 0,25±0,03   |
|             | III    | 9  | 0,41±0,07        | 0,57±0,08    | 0,51±0,07   |
| Контрольная | I      | 23 | 0,34±0,02        | 0,27±0,03    | 0,22±0,02   |
|             | II     | 20 | 0,24±0,03        | 0,19±0,03    | 0,19±0,02   |
|             | III    | 6  | 0,36±0,08        | 0,25±0,06    | 0,19±0,06   |

**Примечание.** Группы сравнения статистически однородны ( $p=0,76; 0,8; 0,4$  соответственно).

Таблица 6.5

*Достигнутый уровень значимости при попарном сравнении (1-я группа, контроль)*

| p            | До лечения | Через 3 мес. | Через 1 год |
|--------------|------------|--------------|-------------|
| До лечения   | -          | 0,0517       | 0,0037      |
| Через 3 мес. | 0,0517     | -            | 0,1731      |
| Через 1 год  | 0,0037     | 0,1731       | -           |

В соответствии с положительной динамикой остроты зрения после ФДТ отмечалась тенденция к повышению фовеальной светочувствительности в основной группе пациентов (табл. 6.6).

Таблица 6.6

*Динамика периметрических показателей в сравниваемых группах (фовеальная светочувствительность, дБ)*

| Подгруппа   | Группы | n  | Сроки наблюдения |              |             |
|-------------|--------|----|------------------|--------------|-------------|
|             |        |    | до операции      | через 3 мес. | через 1 год |
| Основная    | I      | 32 | 25,34±0,58       | 26,75±0,95   | 26,72±0,76  |
|             | II     | 29 | 21,66±1,01       | 22,14±1,19   | 21,83±1,06  |
|             | III    | 9  | 26,78±1,09       | 29,67±1,39   | 28,11±1,48  |
| Контрольная | I      | 23 | 26,30±0,72       | 23,96±0,98   | 22,26±1,05  |
|             | II     | 20 | 23,30±1,09       | 21,00±1,31   | 19,60±1,48  |
|             | III    | 6  | 26,00±1,59       | 24,83±1,30   | 22,67±1,71  |

Проведенная статистическая обработка данных показала, что в 1-й основной группе изменения фовеальной светочувствительности недостоверны ( $p=0,07$ ). Напротив, в контроле наблюдается достоверно значимое снижение чувствительности ( $p=0,0004$ ) в отдаленном периоде – от 3 месяцев до 1 года. Подтверждением служат приведенные ниже достигнутые уровни значимости при сравнении между различными сроками наблюдения (табл. 6.7) и динамика изменения средних значений светочувствительности для 1-й контрольной группы (рис. 6.13).

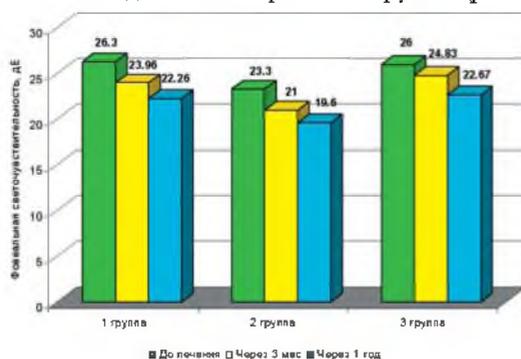


Рис. 6.13. Динамика фовеальной светочувствительности в отдаленном периоде наблюдения (1, 2 и 3-я контрольные группы)

Таблица 6.7

*Достигнутый уровень значимости при попарном сравнении  
(1-я контрольная группа)*

| р            | До лечения | Через 3 мес. | Через 1 год |
|--------------|------------|--------------|-------------|
| До лечения   | -          | 0,0775       | 0,0083      |
| Через 3 мес. | 0,0775     | -            | 0,1997      |
| Через 1 год  | 0,0083     | 0,1997       | -           |

Во 2-й и 3-й основных и контрольных группах также не выявлено статистически достоверных различий на разных сроках наблюдения ( $p=0,24$  и  $0,25$ ;  $p=0,2$  и  $0,1$  соответственно), однако сохраняется тенденция к снижению светочувствительности во 2-й и 3-й контрольных группах на протяжении всего срока наблюдения (см. рис. 6.13).

В целом необходимо отметить, что повышение центральных зрительных функций и, в частности, остроты зрения носило дифференцированный характер. Наиболее высокие функциональные результаты были получены на глазах с «классической» ХНВ экстра- и юкстафовсальной локализации, развившейся на фоне высокой осложненной миопии, болезни Беста, а также при идиопатической форме ХНВ.

Следует отметить, что основным критерием эффективности того или иного метода лечения ХНВМ служит регресс неоваскулярной мембраны, определяемый клинически и подтверждаемый данными флюоресцентной ангиографии и оптической когерентной томографии сетчатки.

Как известно, наличие интенсивной экстравазальной флюоресценции на ангиограммах («ликеджа»), свидетельствует о высокой экссудативной активности ХНВМ. С целью объективной интерпретации флюоресцентных ангиограмм нами была предпринята попытка проведения количественной оценки экстравазальной флюоресценции. Был введен **интегральный коэффициент контрастности**, который определялся как соотношение усредненной яркости флюоресценции в области ХНВМ к средней фоновой флюоресценции перифокального интактного глазного дна (на расстоянии 1 диаметра ДЗН от ангиографической границы мембраны).

Сравнение полученных значений до и после лечения рассматривалось нами, в совокупности с морфометрическими показателями (ОКТ), как важный критерий в оценке эффективности ФДТ (табл. 6.8).

Таблица 6.8

*Динамика экстравазальной флюоресценции  
(интегрального коэффициента контрастности)  
в сравниваемых группах*

| Группы | n  | Основная  |              | n  | Контрольная |              |
|--------|----|-----------|--------------|----|-------------|--------------|
|        |    | до ФДТ    | через 3 мес. |    | до лечения  | через 3 мес. |
| I      | 32 | 3,23±0,15 | 1,84±0,12    | 23 | 3,12±0,19   | 2,75±0,17    |
| II     | 29 | 2,48±0,12 | 2,17±0,07    | 20 | 2,45±0,20   | 2,63±0,20    |
| III    | 9  | 3,61±0,25 | 2,08±0,23    | 6  | 3,58±0,25   | 3,25±0,22    |

В основной группе отмечаются статистически значимые различия между средними значениями коэффициента контрастности до и после ФДТ ( $p=0,0001$ ;  $0,0004$ ;  $0,008$  для 1, 2 и 3-й групп соответственно).

В 1-й контрольной группе отмечается статистически достоверное увеличение коэффициента контрастности ( $p=0,0009$ ); во 2-й контрольной группе он практически не изменяется ( $p=0,4$ ) и в 3-й — значимо снижается ( $p=0,03$ ).

Однако сравнение между 3-й основной группой и 3-й контрольной группой для срока 3 месяца показывает более существенное снижение данного показателя в основной группе по сравнению с контролем (на 36%,  $p=0,009$ ).

Таким образом, статистически достоверное снижение градиента контрастности во всех основных группах свидетельствует о положительном клиническом эффекте ФДТ (уменьшении экссудативной активности хориоидальной неоваскулярной мембраны).

Динамика интегрального коэффициента контрастности после лечения в сравниваемых группах приведена на рис. 6.14, 6.15.

***Динамика морфометрических показателей в отдаленном периоде наблюдения.*** Анализ результатов оптической когерентной томографии сетчатки до и после лечения в основных и

контрольных группах проводился по 3 основным морфометрическим показателям: изменениям толщины нейросенсорной сетчатки в фовеальной области, толщины и площади ХНВМ.

В 1-й основной группе отмечалось достоверное ( $p=0,001$ ) уменьшение фовеальной толщины сетчатки в сроки 3 месяца и 1 год (табл. 6.9, 6.10, рис. 6.16). В контрольной группе значимых различий до и после лечения не наблюдалось ( $p=0,403$ ).

Таблица 6.9

*Динамика морфометрических показателей в сравниваемых группах  
(фовеальная толщина сетчатки, мкм)*

| Подгруппа   | Группы | n  | Сроки наблюдения |              |             |
|-------------|--------|----|------------------|--------------|-------------|
|             |        |    | до операции      | через 3 мес. | через 1 год |
| Основная    | I      | 32 | 274,8±12,5       | 188,3±11,1   | 161,6±10,2  |
|             | II     | 29 | 321,2±16,5       | 281,7±17,1   | 243,9±19,0  |
|             | III    | 9  | 258,3±19,5       | 178,4±13,8   | 148,9±16,6  |
| Контрольная | I      | 23 | 268,4±12,9       | 295,5±15,1   | 283,6±14,3  |
|             | II     | 20 | 316,3±21,6       | 371,4±28,3   | 420,5±39,5  |
|             | III    | 6  | 250,8±19,7       | 263,7±29,5   | 234,0±25,7  |

Таблица 6.10

*Достигнутый уровень значимости при попарном сравнении  
(1-я основная группа)*

| p            | До лечения | Через 3 мес. | Через 1 год |
|--------------|------------|--------------|-------------|
| До ФТД       | -          | 0,0001       | 0,0001      |
| Через 3 мес. | 0,0001     | -            | 0,0987      |
| Через 1 год  | 0,0001     | 0,0987       | -           |

Во 2-й основной группе также наблюдалось достоверное ( $p=0,01$ ) уменьшение фовеальной толщины сетчатки в отдаленный срок наблюдения 1 год (табл. 6.11, рис. 6.16).

Напротив, во 2-й контрольной группе имеется тенденция к увеличению толщины сетчатки в фовеальной области ( $p=0,051$ ).

В 3-й основной группе наблюдается достоверное ( $p=0,0001$ ) уменьшение толщины сетчатки в сроки наблюдения 3 месяца и 1 год после ФТД (табл. 6.12, рис. 6.16).

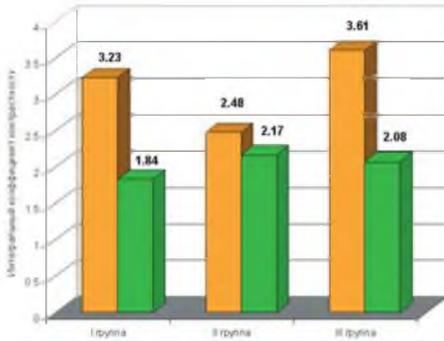


Рис. 6.14. Динамика коэффициента контрастности в 1, 2 и 3-й основных группах после ФДТ

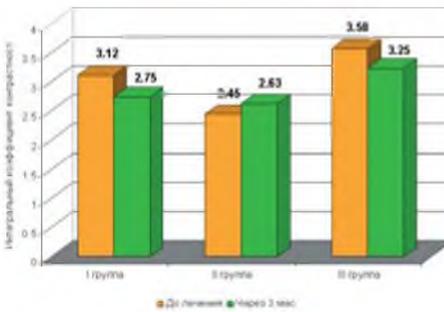


Рис. 6.15. Динамика коэффициента контрастности в 1, 2 и 3-й контрольных группах

Таблица 6.11

**Достигнутый уровень значимости при попарном сравнении (2-я основная группа)**

| p            | До лечения | Через 3 мес. | Через 1 год |
|--------------|------------|--------------|-------------|
| До лечения   | -          | 0,0001       | 0,0001      |
| Через 3 мес. | 0,0001     | -            | 0,0987      |
| Через 1 год  | 0,0001     | 0,0987       | -           |

**Примечание.** В 3-й группе недостаточное число клинических случаев не позволяет применить параметрические критерии. Группы до начала лечения однородны ( $p=0,512$ ).

Таблица 6.12

*Достигнутый уровень значимости при попарном сравнении  
(3 основная группа)*

| р            | До лечения | Через 3 мес. | Через 1 год |
|--------------|------------|--------------|-------------|
| До ФДТ       | -          | 0,0027       | 0,0004      |
| Через 3 мес. | 0,0027     | -            | 0,2251      |
| Через 1 год  | 0,0004     | 0,2251       | -           |

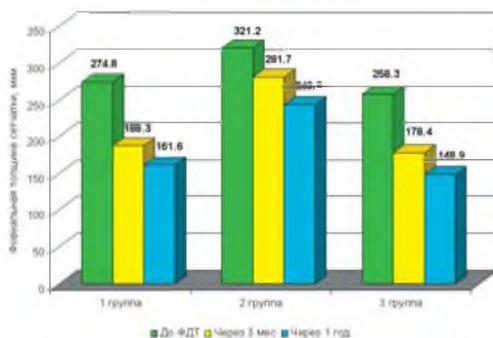


Рис. 6.16. Динамика фовеальной толщины сетчатки  
(1, 2 и 3-я основные группы) в различные сроки наблюдения после ФДТ

В 3-й контрольной группе изменения во все сроки наблюдения статистически незначимы ( $p=0,3$ ).

Динамика толщины хориоидальной неоваскулярной мембраны в исследуемых группах в различные сроки наблюдения после ФДТ представлена на *рис. 6.17* и в *табл. 6.13*.

В 1, 2 и 3-й основных группах в отдаленном периоде наблюдения после ФДТ отмечалось статистически достоверное уменьшение толщины мембраны ( $p=0,001$ ;  $0,001$ ;  $0,0004$ ) (*табл. 6.13*, *6.14*, *рис. 6.17*). В контроле на фоне консервативного лечения значимых изменений показателей толщины ХНВМ выявлено не было ( $p=0,154$ ;  $0,105$ ;  $0,052$ ).

Наиболее значимым морфометрическим показателем в оценке эффективности ФДТ явилась площадь ХНВМ (*табл. 6.15*, *6.16*).

Статистически достоверное уменьшение площади ХНВМ отмечается в 1-й и 3-й группах у пациентов с высокой осложненной

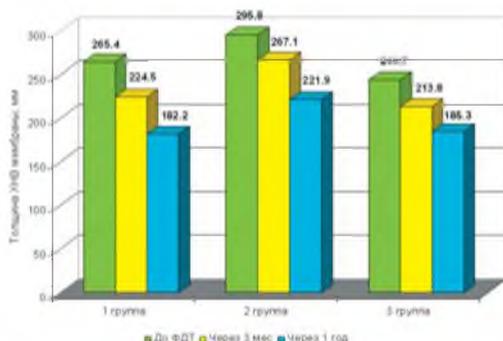


Рис. 6.17. Динамика толщины ХНВМ (1, 2 и 3-я основные группы) в различные сроки наблюдения после ФДТ

миопией и идиопатической ХНВМ ( $p=0,0001$  и  $0,0003$  соответственно). Во 2-й основной группе пациентов с возрастной макулярной дистрофией проведение ФДТ не вызывает значимого уменьшения размеров неоваскулярной мембраны в сроки 3 месяца и 1 год ( $p=0,47$  и  $0,35$ ). В контрольных группах прослеживается статистически недостоверное увеличение средней площади мембраны по данным ОКТ ( $p=0,419$  и  $0,513$ ) (рис. 6.18-6.20).

Таблица 6.13

Динамика морфометрических показателей в сравниваемых группах (средняя толщина ХНВМ, мкм)

| Подгруппа   | Группы | n  | Сроки наблюдения |              |             |
|-------------|--------|----|------------------|--------------|-------------|
|             |        |    | до операции      | через 3 мес. | через 1 год |
| Основная    | I      | 32 | 265,4±13,1       | 224,5±9,8    | 182,2±13,2  |
|             | II     | 29 | 295,8±20,1       | 267,1±20,2   | 221,9±14,1  |
|             | III    | 9  | 244,7±11,6       | 213,8±11,1   | 185,3±9,2   |
| Контрольная | I      | 23 | 276,0±17,3       | 264,9±14,9   | 242,6±17,1  |
|             | II     | 20 | 304,2±23,9       | 291,2±23,7   | 256,8±26,9  |
|             | III    | 6  | 254,3±25,1       | 312,3±33,1   | 277,8±29,6  |

**Примечание.** Все группы до начала лечения однородны ( $p=0,31$ ;  $0,43$ ;  $0,52$  соответственно).

Таблица 6.14

*Достигнутый уровень значимости при попарном сравнении  
(1, 2, 3-я основные группы)*

| Р                   | До ФДГ | Через 3 мес. | Через 1 год |
|---------------------|--------|--------------|-------------|
| 1-я основная группа |        |              |             |
| До ФДГ              | -      | 0,0193       | 0,0001      |
| Через 3 мес.        | 0,0193 | -            | 0,0155      |
| Через 1 год         | 0,0001 | 0,0155       | -           |
| 2-я основная группа |        |              |             |
| До ФДГ              | -      | 0,2717       | 0,0153      |
| Через 3 мес.        | 0,2717 | -            | 0,0856      |
| Через 1 год         | 0,0153 | 0,0856       | -           |
| 3-я основная группа |        |              |             |
| До ФДГ              | -      | 0,0523       | 0,0018      |
| Через 3 мес.        | 0,0523 | -            | 0,0721      |
| Через 1 год         | 0,0018 | 0,0721       | -           |

Таблица 6.15

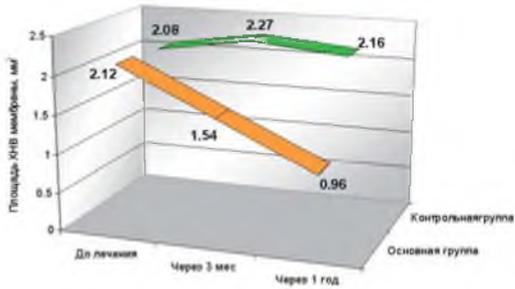
*Динамика морфометрических показателей в сравниваемых группах  
(средняя площадь ХНВ мембраны, мм<sup>2</sup>)*

| Подгруппа   | Группы | n  | Сроки наблюдения |              |             |
|-------------|--------|----|------------------|--------------|-------------|
|             |        |    | до операции      | через 3 мес. | через 1 год |
| Основная    | I      | 32 | 2,12±0,10        | 1,54±0,08    | 0,96±0,08   |
|             | II     | 29 | 4,81±0,49        | 4,23±0,48    | 3,94±0,47   |
|             | III    | 9  | 1,62±0,19        | 1,21±0,13    | 0,88±0,13   |
| Контрольная | I      | 23 | 2,08±0,14        | 2,27±0,18    | 2,16±0,16   |
|             | II     | 20 | 4,76±0,69        | 5,25±0,83    | 5,83±0,92   |
|             | III    | 6  | 1,59±0,21        | 1,68±0,18    | 1,82±0,16   |

Таблица 6.16

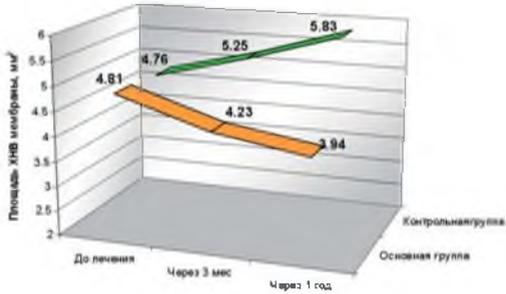
*Достигнутый уровень значимости при попарном сравнении  
(1-я и 3-я основные группы)*

| Р                   | До ФДГ | Через 3 мес. | Через 1 год |
|---------------------|--------|--------------|-------------|
| 1-я основная группа |        |              |             |
| До ФДГ              | -      | 0,0001       | 0,0001      |
| Через 3 мес.        | 0,0001 | -            | 0,0001      |
| Через 1 год         | 0,0001 | 0,0001       | -           |
| 3-я основная группа |        |              |             |
| До ФДГ              | -      | 0,0628       | 0,0053      |
| Через 3 мес.        | 0,0628 | -            | 0,1389      |
| Через 1 год         | 0,0053 | 0,1389       | -           |



□ Основная группа ■ Контрольная группа

Рис. 6.18. Динамика площади ХНВМ после лечения (1-я основная и 1-я контрольная группы)



□ Основная группа ■ Контрольная группа

Рис. 6.19. Динамика площади ХНВМ после лечения (2-я основная и 2-я контрольные группы)

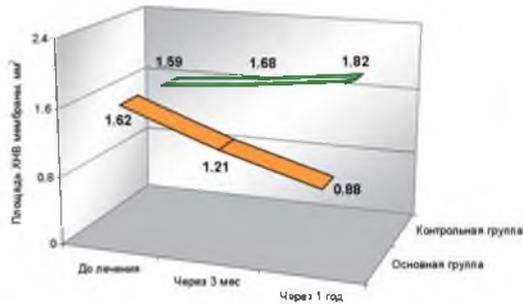


Рис. 6.20. Динамика площади ХНВМ после лечения (3-я основная и 3-я контрольные группы)

Таким образом, можно высказать предположение о наличии корреляционной связи между регрессом ХНВМ по площади и толщине и уменьшением толщины сетчатки в фовеальной области. Однако это требует дополнительного клинического материала.

Анализ полученных результатов показал, что в 1-й основной группе (высокая осложненная миопия) стабильный регресс ХНВ к 1 году наблюдения был достигнут на 27 глазах, или в 84% наблюдений. Уменьшение ассоциированного с ХНВМ ретинального отека, подтверждаемого данными ОКТ сетчатки (уменьшение толщины нейросенсорной сетчатки над мембраной) и флюоресцентной ангиографии (в виде уменьшения экстравазального выхода флюоресцеина), также отмечалось на 27 глазах (84% случаев). В 5 случаях в отдаленном периоде (от 3 месяцев до 1 года) наблюдался рецидив, либо продолженный рост ХНВ с усилением субретинального отека, потребовавший проведения повторного сеанса ФДТ. Процент рецидивов в 1-й группе у пациентов с ХНВМ на фоне высокой осложненной миопии в сроки наблюдения до 1 года составил 16%.

В те же сроки во 2-й основной группе (возрастная макулярная дистрофия) имелся положительный клинический эффект: частичный регресс ХНВМ наблюдался в 16 случаях (55%), в 7 случаях (28%) отмечена стабилизация и в 6 (21%) – продолженный рост неоваскулярной мембраны.

Отсутствие эффективности ФДТ при хориоидальных неоваскулярных мембранах «скрытого» типа с минимальным «классическим» компонентом у пациентов с ВМД после 1-го сеанса расценивалось нами как нецелесообразность применения данного метода у пациентов с вышеуказанной патологией (относительные противопоказания).

В 3-й основной группе стабильный регресс неоваскуляризации достигнут в 8 случаях (89%), в 1 случае наблюдался частичный регресс с последующей стабилизацией у пациента с ХНВМ на фоне ангиоидных полос сетчатки.

В 5 случаях (на 1 глазу при болезни Беста, 1 – ХНВ в исходе центрального хориоретинита, 1 – травматического разрыва сетчатки, 1 – при ангиоидных полосах сетчатки и 1 случай

идиопатической ХНВМ) на флюоресцентных ангиограммах исходная архитектоника неоваскулярных мембран практически не определялась, экстравазальный выход флюоресцеина отсутствовал. В остальных 3 случаях (1 – ХНВМ в исходе хориоретинита, 2 – идиопатической ХНВМ) отмечалось значительное уменьшение площади мембраны с резким уменьшением интенсивности экстравазальной флюоресценции. Рецидивов неоваскулярной мембраны в 3-й основной группе в отдаленном периоде наблюдения отмечено не было.

**Осложнения отдаленного периода наблюдения.** К специфическим осложнениям отдаленного периода после лечения ХНВ, характерным не только для ФДТ, но и для любых методов лазерного воздействия, таких как ТТТ или стандартная высокоинтенсивная лазеркоагуляция, относят: развитие перифокальной хориоретинальной атрофии и субретинального фиброза, а также рецидив ХНВ [1, 16, 29].

При проведении ФДТ хориоидальной неоваскуляризации различного генеза с препаратом «Фотодитазин» продолженный рост, либо рецидив неоваскуляризации в среднем отмечался в 15,7% случаев. При этом в группе с ХНВМ при высокой осложненной миопии он составил 15,6% случаев, и в группе с неоваскулярными формами возрастной макулярной дистрофии был наивысшим (20,6%).

Следует отметить, при проведении ФДТ с препаратом «Visudyne» рецидивы ХНВМ, по некоторым данным, достигают 80% случаев [33-35].

Незначительная по площади перифокальная атрофия РПЭ наблюдалась практически во всех случаях после ФДТ в отдаленном периоде наблюдения (свыше 1 года). Однако указанные изменения РПЭ не оказывали достоверного влияния на центральные зрительные функции и во всех случаях ограничивались зоной лазерного облучения ХНВМ и не имели прогрессирующего характера.

Кроме того, ни в одном случае после проведения транспупиллярной ФДТ с препаратом «Фотодитазин» не отмечалось случаев формирования грубого субретинального фиброза, либо хориоретинальной атрофии, приводящих к резкому снижению зрительных функций.

На основании проведенных клинических исследований нами были сформулированы показания и противопоказания для транспуиллярной ФДТ с препаратом «Фотодитазин» при хориоидальной неоваскуляризации.

**Показания:**

- по этиологии: ХНВМ при высокой осложненной миопии, ВМД, ангиоидных полосах сетчатки, в исходе центральных хориоретинитов, травматических разрывов хориоидеи и других заболеваний, идиопатической ХНВМ;
- по локализации: субфовеальная, юкстафовеальная и экстрафовеальная ХНВМ (ближе 500 мкм от центра фовеолы);
- по ангиографическому типу («классические» и «преимущественно классические»);
- по площади поражения (не более 9 площадей ДЗН, максимальный линейный диаметр не более 4,5 мм);
- по состоянию зрительных функций: острота зрения от 0,1 до 0,5 (свыше 0,5 до 1,0 при наличии активной ХНВМ экстрафовеальной локализации с тенденцией к росту к центру фовеолы).

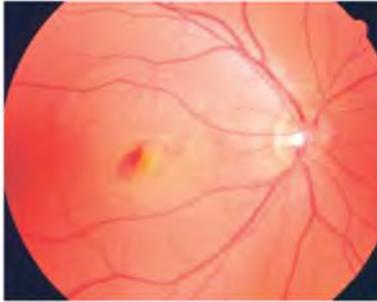
**Относительные противопоказания:**

- по этиологии: рецидив, либо продолженный рост ХНВМ при возрастной макулярной дистрофии;
- по ангиографическому типу («минимально классические» и «скрытые» ХНВМ, в т.ч. фиброваскулярная отслойка пигментного эпителия);
- по площади поражения (более 9 площадей ДЗН с максимальным линейным диаметром 4,5 мм и более);
- по состоянию зрительных функций: исходная острота зрения ниже 0,1;
- по стадии развития ХНВМ: инволюционная стадия;
- наличие недостаточно прозрачных оптических сред.

***Клинические примеры***

*Клинический пример № 1.* Пациентка Т., 25 лет, обратилась в Калужский филиал ФГУ МНТК «Микрохирургия глаза» в декабре 2004 года с жалобами на резкое снижение зрения, сопровождающееся искажением формы предметов и появлением

темного пятна в поле зрения правого глаза. Данная симптоматика, со слов пациентки, возникла около 2 недель назад, без видимых на то причин. Диагноз абитрофии Беста был установлен ранее в 12-летнем возрасте. Пациентка находилась под наблюдением окулиста по месту жительства.



*Рис. 6.21. Фотография глазного дна правого глаза пациентки Т. с болезнью Беста. Острота зрения – 0,12 н/к*

При поступлении в Калужский филиал ФГУ МНТК «Микрохирургия глаза» острота зрения OD составила 0,12 н/к, OS – 0,8. При компьютерной периметрии в поле зрения правого глаза определялась центральная положительная скотома с резким снижением фовеальной светочувствительности до 16 дБ; на парном глазу фовеальная светочувствительность составила 32 дБ.

Изменения центральной электроокулограммы были более выражены на правом глазу: выявлено снижение коэффициента Ардена до 133% на OD и до 158% на OS соответственно.

Офтальмоскопически в макулярной области правого глаза определялся проминирующий дисциформный хориоретинальный очаг (размером до 1 диаметра ДЗН), с экссудативно-геморрагической отслойкой пигментного и нейроэпителия (рис. 6.21). На парном глазу – характерная вителлиформная киста в макулярной области, что соответствовало II стадии заболевания.

На флюоресцентных ангиограммах на OD в ранних фазах исследования наблюдалось отчетливое контрастирование новообразованной хориодальной неоваскулярной сети с резким нарастанием интенсивности экстравазальной флюоресценции в поздние фазы исследования, что свидетельствовало о наличии «классической» ХНВМ юкстафовеальной локализации (рис. 6.22 а, б).

В результате проведенного комплексного офтальмологического обследования был установлен клинический диагноз:



Рис. 6.22. Флюоресцентные ангиограммы глазного дна правого глаза пациентки Т. с болезнью Беста до ФДТ: а) ранняя фаза; б) поздняя фаза

Вителлиформная наследственная макулярная дистрофия Беста обоих глаз (IV ст. OD, II ст. OS), с формированием «классической» хориоидальной неоваскулярной мембраны правого глаза.

Учитывая наличие активной стадии ХНВМ и ее центральную (юкстафовеальную) локализацию, а также отрицательную динамику зрительных функций, пациентке было предложено проведение транспуиллярной ФДТ. Получено информированное добровольное согласие пациентки на проведение ФДТ с препаратом «Фотодитазин».

Транспуиллярная ФДТ проведена на лазерной установке «АЛОД-01»-«Алком» «Алком®Медика» (Санкт-Петербург) с препаратом «Фотодитазин» в дозе 0,8 мг/кг веса по вышеописанной методике. С учетом характера поражения использовался малый диаметр пятна обучения – 2 мм, расчетная плотность энергии лазерного излучения составила 25 Дж/см<sup>2</sup>.

Результаты ФДТ оценивали методами цифровой фоторегистрации изображений глазного дна, ФАГ и ОКТ сетчатки.

*Результаты.* К 3 месяцам после ФДТ на месте ХНВМ сформировался слегка проминирующий хориоретинальный очаг с умеренно выраженным субретиальным фиброзом. Радиальной складчатости сетчатки в центральной области и кистозных изменений не наблюдалось.

Динамика офтальмоскопической картины объективно подтверждалась данными ОКТ. Так, через 3 месяца после ФДТ выявлено значительное уменьшение толщины сетчатки в фовеальной области (до 197 мкм). Максимальный линейный

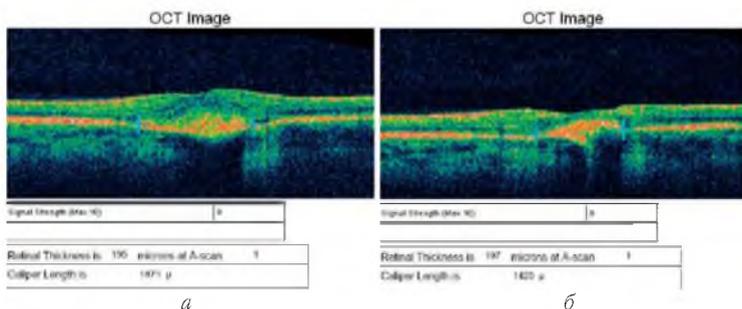


Рис. 6.23. Оптическая томограмма сетчатки макулярной области правого глаза пациентки Т: а) до ФДТ; б) через 3 месяца после ФДТ

размер мембраны уменьшился с 1871 до 1423 мкм (рис. 6.23 а, б).

Параллельно изменениям на глазном дне наблюдалась положительная динамика центральных зрительных функций. Так, к 3 месяцам после лечения острота зрения повысилась до 0,25 н/к и оставалась неизменной в отдаленном периоде. При исследовании поля зрения правого глаза отмечалось повышение фовеальной светочувствительности до 24 дБ через 3 месяца, с последующей стабилизацией к 1 году после лечения.

По данным макулярной электроокулографии, на пролеченном глазу регистрировалось повышение коэффициента Ардена (КА) до 147%; на парном глазу КА=168%, показатели общей и центральной ЭРГ существенно не изменились.

При проведении контрольной ФАГ глазного дна через 3 месяца после ФДТ на ангиограммах отмечалось значительное уменьшение интенсивности экстравазальной флюоресценции соответственно области ХНВМ, подвергнутой ФДТ; исходная архитектура неоваскулярной мембраны практически не определялась. Отсутствие яркой интенсивной флюоресценции в ранних фазах исследования и незначительная, без тенденции к нарастанию по интенсивности, флюоресценция в поздних фазах свидетельствовали о стабилизации патологического процесса, с исходом в умеренно выраженный субретинальный фиброз и незначительную перифокальную хориоретинальную атрофию (рис. 6.24 а, б).

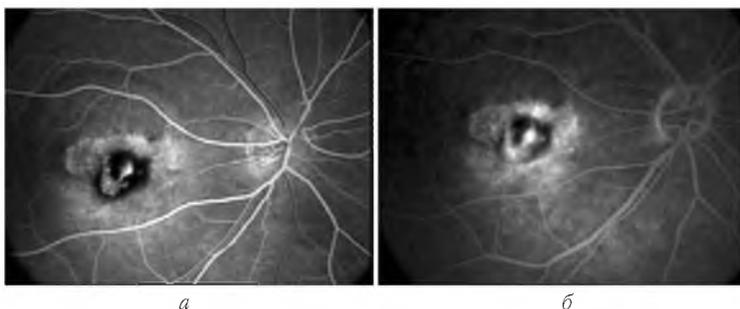


Рис. 6.24. Флюоресцентные ангиограммы глазного дна правого глаза пациентки Т. с болезнью Беста через 3 месяца после ФДТ: а) ранняя фаза; б) поздняя фаза

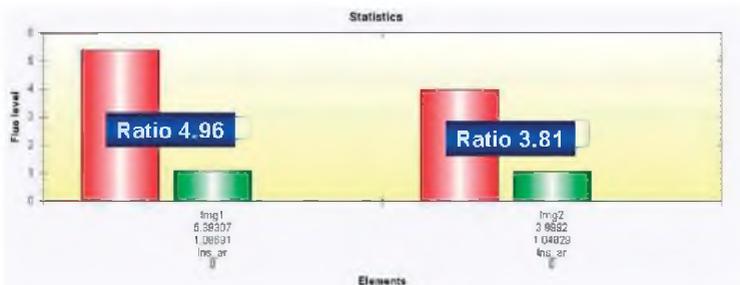


Рис. 6.25. Интегральный коэффициент флюоресценции до и после ФДТ

Количественный анализ динамики флюоресцентно-ангиографической картины через 3 месяца после ФДТ выявил значительное снижение величины интегрального коэффициента контрастности мембраны — с 4,96 до 3,81 (рис. 6.25).

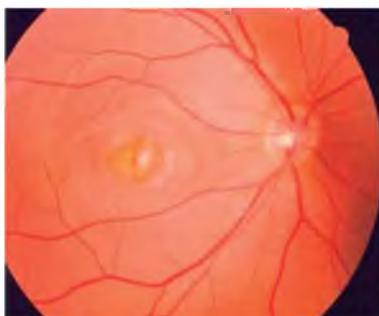


Рис. 6.26. Фотография глазного дна того же глаза пациентки Т. через 2 года после ФДТ с препаратом «Фотодитазин». Острота зрения — 0,25 н/к

На парном глазу отрицательной динамики зрительных функций, а также офтальмоскопической и флюоресцентно-ангиографической картины не наблюдалось.

Анализ данных офтальмоскопии, ФАГ и ОКГ сетчатки при динамическом наблюдении

в течение 3 лет после лечения позволил исключить наличие рецидива, либо продолженного роста ХНВМ (рис. 6.26). В результате проведения ФДТ достигнута селективная облитерация хориоидальной неоваскулярной сети. Проведения повторного сеанса ФДТ в указанный период наблюдения не потребовалось.

*Клинический пример № 2.* Пациентка К., 47 лет, обратилась в Калужский филиал ФГУ МНТК «Микрохирургия глаза» в июле 2005 года с жалобами на появление темного пятна в центральном поле зрения левого глаза и искажение формы предметов. Ранее, в 1991 году, перенесла рефракционную операцию (радиальную кератотомию) по поводу миопии высокой степени (-6 Д на оба глаза).

Острота зрения на пораженном глазу – 0,2 н/к, с положительным диоптрийным синдромом, на парном глазу – 0,8. Фовеальная чувствительность на левом глазу незначительно снижена – 32 дБ, на парном – 36 дБ.

При проведении макулярной ЭРГ зафиксирован супернормальный характер электроретинограммы, что косвенно свидетельствовало о наличии экссудативного компонента.

Офтальмоскопически юкстафовеально определялся овальной формы слегка проминирующий сероватого цвета очаг диаметром около 1,5 диаметров ДЗН, над которым определялся фокальный отек сетчатки и незначительные перифокальные геморрагии (рис. 6.27а).

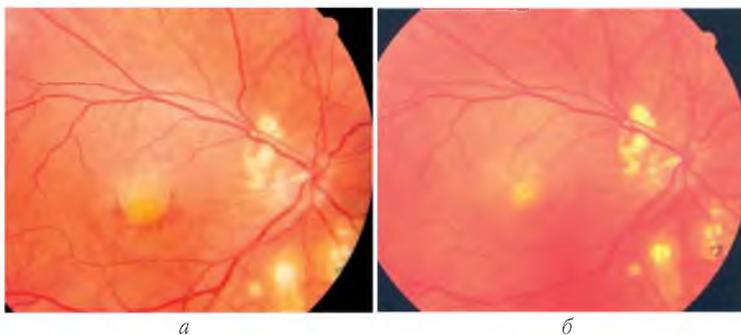


Рис. 6.27. Фотография глазного дна правого глаза пациентки К:  
 а) до транспупиллярной ФДТ. Острота зрения – 0,2 н/к;  
 б) через 3 мес. после транспупиллярной ФДТ. Острота зрения – 0,32 н/к

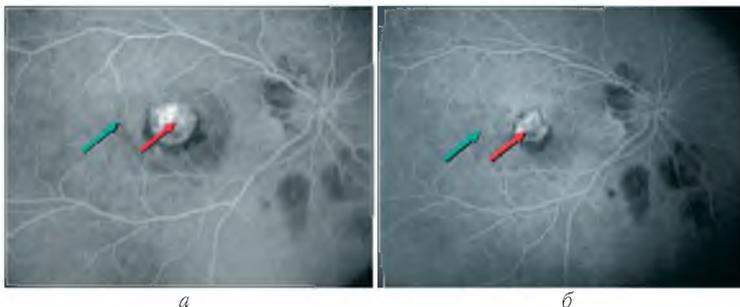


Рис. 6.28. Флюоресцентные ангиограммы глазного дна правого глаза пациентки К. с ХНВМ: а) до ФДТ; б) через 3 месяца после ФДТ

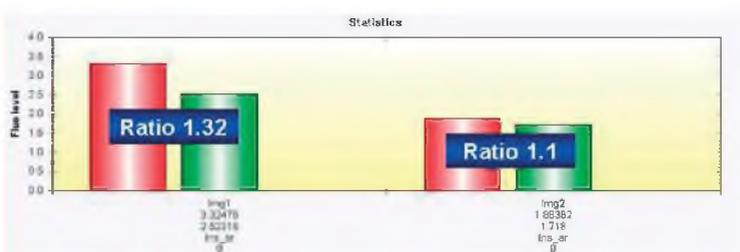


Рис. 6.29. Интегральный коэффициент флюоресценции до и после ФДТ

Методами ФАГ и ОКГ сетчатки диагностирована активная хориоидальная неоваскулярная мембрана «классического» типа.

В течение 2 недель мониторинга отмечена отрицательная динамика зрительных функций, выражавшаяся субъективно в снижении остроты зрения и увеличении метаморфозий, объективно – увеличении толщины сетчатки по данным ОКГ, а также увеличении площади мембраны с тенденцией к активному росту в сторону фовеолы (переход в субфовеальную ХНВМ), что создавало реальную угрозу значительного снижения центрального зрения.

Пациентке предложено проведение ФДТ с препаратом «Фотодитазин», получено информированное согласие.

Транспуиллярная ФДТ с препаратом «Фотодитазин» (в дозе 0,8 мг/кг) проведена на лазерной установке «АЛОД-01»-«Алком» со следующими параметрами: диаметр пятна лазерного

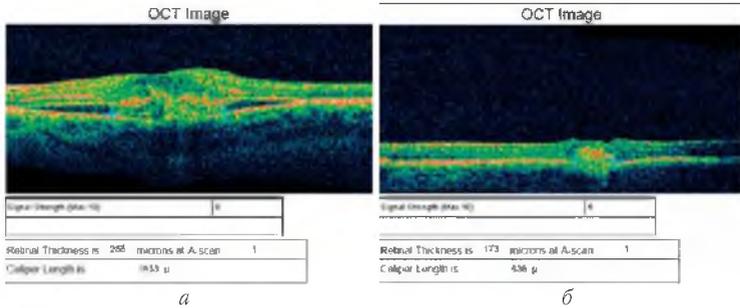


Рис. 6.30. Оптическая томограмма сетчатки макулярной области правого глаза пациентки К: а) до ФДТ; б) через 3 месяца после ФДТ

излучения – 3 мм, расчетная плотность энергии лазерного излучения – 25 Дж/см<sup>2</sup>.

Результаты ФДТ оценивали методами цифровой фоторегистрации изображений глазного дна, ФАГ и ОКТ сетчатки.

**Результаты.** К 3 месяцам после ФДТ на месте ХНВМ определялся практически плоский хориоретинальный очаг с незначительной зоной перифокальной атрофии и незначительными явлениями субретинального фиброза (рис. 6.27б).

На флюоресцентных ангиограммах в те же сроки выявлено значительное уменьшение интенсивности экстравазальной флюоресценции соответственно локализации ХНВМ (снижение интегрального коэффициента флюоресценции с 1,32 до 1,2) (рис. 6.28а, б; 6.29).

Одновременно отмечалось уменьшение размеров мембраны по данным ОКТ (рис. 6.30а, б).

Объективным подтверждением регресса ХНВМ явились морфометрические показатели: уменьшение толщины сетчатки с 255 до 173 мкм и максимального линейного размера мембраны с 1833 до 636 мкм. Расчетная площадь ХНВМ после ФДТ уменьшилась с 2,24 до 0,39 мм<sup>2</sup>.

Острота зрения на пролеченном глазу повысилась до 0,32, фовеальная светочувствительность – до 34 дБ. Субъективно искажение предметов значительно уменьшилось, а к 6 месяцам практически не отмечалось.

В течение двух с половиной лет наблюдения признаков рецидива ХНВ не отмечено, зрительные функции стабильны.

Таким образом, динамика зрительных функций (повышение остроты зрения с последующей стабилизацией в отдаленном периоде) подтверждает эффективность и функционально-сберегающий характер лечебного воздействия, принимая во внимание центральную локализацию патологического процесса (ХНВМ) и исходно высокие зрительные функции.

*Клинический пример № 3.* Пациентка И., 82 лет, поступила в Калужский филиал ФГУ МНТК «Микрохирургия глаза» в сентябре 2005 года с направительным диагнозом: возрастная катаракта обоих глаз. Отмечает прогрессирующее снижение зрения на оба глаза в течение последних 2 лет. В течение последнего месяца, со слов пациентки – резкое снижение зрения на левом глазу. Лечения не получала.

При обследовании диагностирована возрастная макулярная дистрофия обоих глаз, осложненная развитием хориоидальной неоваскулярной мембраны на OS. Острота зрения на пораженном глазу – 0,1 н/к, на парном глазу – 0,5 н/к. Фовеальная чувствительность на OS резко снижена – 12 дБ, на парном глазу – 25 дБ.

Офтальмоскопически в макулярной области левого глаза определялся дисциформный проминирующий очаг (диаметром до 2 диаметров ДЗН) с кистозным отеком нейроэпителия и перифокальными субретинальными кровоизлияниями (рис. 6.31а). На парном глазу в макулярной области выявлялись множественные друзы и диспигментация.



Рис. 6.31. Фотография глазного дна правого глаза пациентки И. с неоваскулярной формой возрастной макулярной дистрофии: а) до ФДТ. Острота зрения – 0,1 н/к; б) через 3 мес. после транспупиллярной ФДТ. Острота зрения – 0,2 н/к

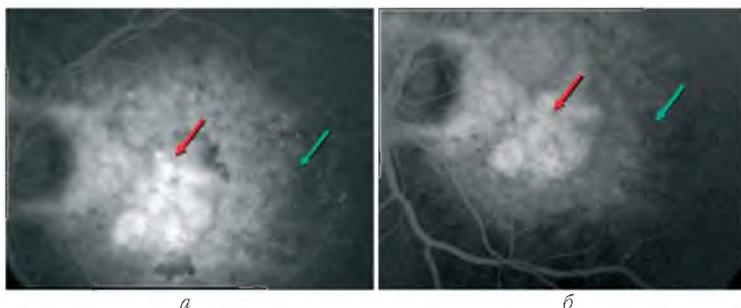


Рис. 6.32. Флюоресцентные ангиограммы глазного дна (поздние фазы) пациентки И. с ВМД, осложненной ХНВМ: а) до ФДТ; б) через 3 месяца после ФДТ

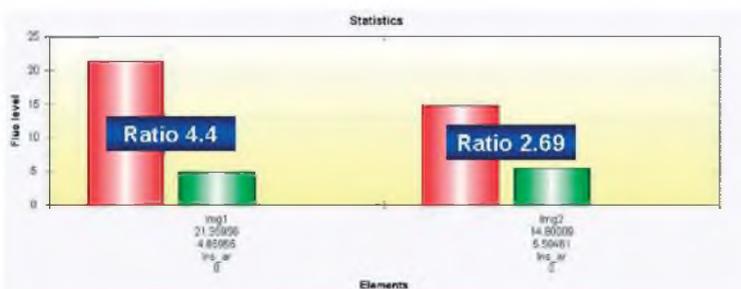


Рис. 6.33. Интегральный коэффициент флюоресценции до и после ФДТ

Флюоресцентно-ангиографическая картина свидетельствовала о наличии «скрытой» неоваскулярной мембраны с умеренным нарастанием интенсивности флюоресценции в поздние фазы исследования.

Пациентке предложено проведение ФДТ с препаратом «Фотодитазин», получено информированное согласие.

Транспупиллярная ФДТ с препаратом «Фотодитазин» (в дозе 0,8 мг/кг) проведена на лазерной установке «АЛОД-01»-«Алком» со следующими параметрами: диаметр пятна лазерного излучения – 4 мм; расчетная плотность энергии лазерного излучения составила 25 Дж/см<sup>2</sup>.

**Результаты.** К 3 месяцам после ФДТ отек сетчатки и кровоизлияния полностью резорбировались, соответственно локализации ХНВМ определялся слегка проминирующий дисциформный очаг с незначительно выраженным субретинальным фиброзом (рис. 6.31б).

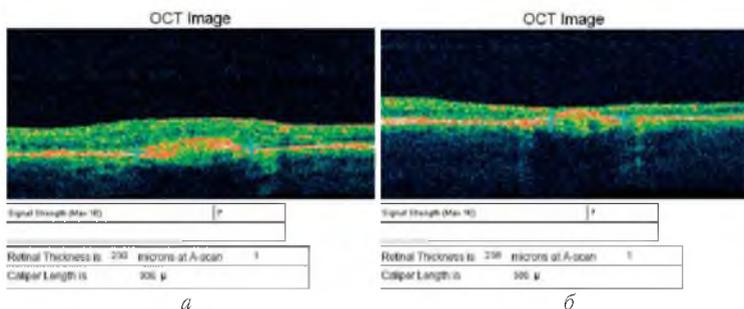


Рис. 6.34. Оптическая томограмма сетчатки макулярной области левого глаза пациентки И.: а) до ФДТ; б) через 3 месяца после ФДТ

На флуоресцентных ангиограммах в те же сроки выявлено значительное уменьшение интенсивности экстравазальной флуоресценции в поздних фазах исследования (снижение интегрального коэффициента флуоресценции с 4,4 до 2,69) (рис. 6.32а, б; 6.33).

На оптических томограммах отмечалось уменьшение размеров мембраны с 936 до 586 мкм и значительное уменьшение фовеальной толщины (до 238 мкм) (рис. 6.34а, б).

Острота зрения на пролеченном глазу повысилась до 0,2, фовеальная светочувствительность — до 16 дБ. В сроки наблюдения свыше 2 лет центральные зрительные функции стабильны, клинических признаков рецидива ХНВМ не наблюдается.

### Резюме

Проведенные клинические исследования показали очевидные преимущества метода ФДТ в сравнении с традиционной консервативной терапией как по динамике зрительных функций, так и стабилизации дистрофического процесса в целом. В 1-й контрольной группе прогрессирование процесса со снижением зрительных функций на фоне проводимого консервативного лечения наблюдалось в 65% случаев, во 2-й контрольной группе — в 70% и в 3-й — в 66% случаев.

Сравнительно низкую частоту продолженного роста ХНВМ на нашем клиническом материале (15%) при проведении ФДТ с препаратом «Фотодитазин» можно объяснить несколькими факторами:

Во-первых, основу клинического материала составили пациенты с активными «классическими» формами ХНВМ, более благоприятным прогнозом как в отношении стабилизации патологического процесса, так в отношении зрительных функций.

Во-вторых, оптимизация методики транспупиллярной ФДТ с использованием водорастворимого фотосенсибилизатора хлориноволго ряда, препарата «Фотодитазин», обладающего высокой фотодинамической активностью и высоким контрастом накопления в неоваскулярной ткани, позволило практически в 2 раза снизить дозу лазерного облучения, тем самым значительно повысив эффективность и безопасность ФДТ.

Клиническая эффективность метода ФДТ с препаратом «Фотодитазин» (частичный либо полный регресс неоваскуляризации) составила в 1-й клинической группе у пациентов с высокой осложненной миопией – 84%, во 2-й группе у пациентов с ВМД – 69%, и в 3-й группе с ХНВ различной этиологии – 89%, сроки наблюдения – до 4 лет.

Таким образом, по нашему мнению, ФДТ с препаратом «Фотодитазин» может рассматриваться как наиболее эффективный и безопасный метод лечения ХНВ «классического» типа (в активной стадии) при высокой осложненной миопии, ранних стадиях развития неоваскулярной ВМД и ряде других заболеваний с исходно высокими зрительными функциями.

Следует объективно признать, что проблему лечения неоваскулярной формы возрастной макулярной дистрофии на сегодняшний день не решает ни один из существующих методов, в том числе и ФДТ. Повышению эффективности лечения данной патологии, по-видимому, будет способствовать комбинация различных методов, например, ФДТ с интравитреальным введением антиангиогенных препаратов [8, 21, 27].

### ***Литература***

1. Гацу М.В. Транспупиллярная термотерапия в лечении скрытой и классической хориоидальной неоваскуляризации // Съезд офтальмологов России, 8-й: Тез. докл. – М., 2005. – С. 386.
2. Измайлов А.С., Балашевич Л.И. Хориоидальная неоваскуляризация (диагностика и лечение): Уч. пособие. – СПб., 2001.

3. Кацнельсон Л.А., Форофонова Т.И., Бунин А.Я. Сосудистые заболевания глаза. – М.: Медицина, 1990. – С. 182-195.
4. Линник Л.Ф., Магарамов Д.А., Яровой А.А. и др. Трехлетний опыт использования транспупиллярной диод-лазерной термотерапии как самостоятельного метода лечения увеальных меланом // Офтальмохирургия. – 2003. – № 4. – С. 17-24.
5. Avila M.P., Weiter J.J., Jalkb A.E. et al. Natural history of choroidal neovascularization in degenerative myopia // Ophthalmology. – 1984. – Vol. 91. – P. 1573-1581.
6. Blünder K.J., Blumenkranz M.S., Bressler N.M. et al. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia: 2-year results of a randomized clinical trial - VIP report No. 3 // Ophthalmology. – 2003. – Vol. 110. – No. 4. – P. 667-673.
7. Brancato R., Pece A., Avanza A. et al. Photocoagulation scar expansion after laser therapy for choroidal neovascularization in degenerative myopia // Retina. – 1990. – No. 10. – P. 239-243.
8. Connolly B. Verteporfin photodynamic therapy combined with anti-vascular endothelial growth factor antibodies: results of the registry of Visudyne AMD therapy database // Euvoretina Congress, 7<sup>th</sup>: Abstracts. – Monte-Carlo, 2007. – P. 45.
9. Donati G. Current treatment of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration // J. Fr. Ophtalmol. – 2002. – Vol. 25. – No. 3. – P. 740-746.
10. Gass J.D.M. Stereoscopic atlas of macular diseases. – St. Louis: Mosby, 1977.
11. Geliscken F., Inhoffen W., Partsch M. et al. Retinal pigment epithelium tear after photodynamic therapy for choroidal neovascularization // Am. J. Ophthalmol. – 2001. – Vol. 131. – No. 4. – P. 518-520.
12. Gobto Y., Obana A., Kaneda K. et al. Photodynamic therapy for corneal neovascularization using topically administered ATX-S10 (Na) // Ophthalmic Surg. Lasers. – 2000. – Vol. 31. – P. 55-60.
13. Gobto Y., Obana O., Kanai M. et al. Treatment parameters for selective occlusion of experimental corneal neovascularization by photodynamic therapy using a water soluble photosensitizer, ATX-S10Na // Exp. Eye Res. – 2001. – Vol. 72. – P. 13-22.
14. Green W.R., Wilson D.J. Choroidal neovascularization // Ophthalmology. – 1986. – Vol. 93. – No. 9. – P. 1169-1176.
15. Journee-de Korver J.G., Oosterbius J.A., De Wolff-Rouendaal D., Kemme H. Histopathological findings in human choroidal melanomas after transpupillary thermotherapy // Br. J. Ophthalmol. – 1997. – Vol. 81. – P. 234-239.

16. Macular Photocoagulation Study Research Group. Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions of age-related macular degeneration // Arch. Ophthalmol. – 1993. – Vol. 111. – P. 1200-1209.
17. *Mori K, Yoneya S, Ohta M.* et al. Angiographic and histologic effects of fundus photodynamic therapy with a hydrophilic photosensitizer: mono-L-aspartyl chlorin e6 // Ophthalmology. – 1999. – Vol. 106. – P. 1384-1391.
18. *Nakashizuka T, Mori K, Hayashi N.* et al. Retreatment effect of NPe6 photodynamic therapy on the normal primate macula // Retina. – 2001. – Vol. 21. – No. 5. – P. 493-498.
19. *Newsome R.S.B., McAlister J.C., Saeed M.* Transpupillary thermotherapy (TTT) for the treatment of choroidal neovascularization // Br. J. Ophthalmol. – 2001. – Vol. 85. – No. 2. – P. 173-178.
20. *Puliafito C.A., Rogers A.H., Martidis A, Greenberg P.B.* Ocular photodynamic therapy. – New York: Slack Inc., 2002. – 144 p.
21. *Razavi S., Coscas G., Soubrane G.* Age related macular degeneration: a review of anti-angiogenic treatments // J. Fr. Ophthalmol. – 2002. – Vol. 25. – No. 7. – P. 747-752.
22. *Reichel E., Berrocal A.M., Ip M.* et al. Transpupillary thermotherapy (TTT) of occult subfoveal choroidal neovascular membranes in patient with age-related macular degeneration // Ophthalmology. – 1999. – Vol. 106. – P. 1908-1914.
23. *Ruiz-Moreno J.M., Montero J.A.* Subretinal fibrosis after photodynamic therapy in subfoveal choroidal neovascularisation in highly myopic eyes // Br. J. Ophthalmol. – 2003. – Vol. 87. – P. 856-859.
24. *Schiolds C.L., Schiolds J.A.* Transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma // Curr. Opin. Ophthalmol. – 1999. – Vol. 10. – No. 3. – P. 197-203.
25. *Schiolds C.L., Schiolds J.A., Peres N., Singh A.D.* Primary transpupillary thermotherapy for small choroidal melanoma in 256 consecutive cases: outcomes and limitations // Ophthalmology. – 2002. – Vol. 109. – No. 2. – P. 225-234.
26. *Schnurrbusch U.E.K., Jochmann C., Einbock W., Wolf S.* Complications after Photodynamic therapy // Arch. Ophthalmol. – 2005. – Vol. 123. – P. 1347-1350.
27. *Spaide R., Sorenson J., Maranan L.* Photodynamic therapy with verteporfin combined with intravitreal injection of triamcinolone acetonide for choroidal neovascularization // Ophthalmology. – 2005. – Vol. 112. – No. 2. – P. 301-304.
28. *Theodosiadis G.P., Panagiotidis D., Georgalas I.G.* et al. Retinal hemorrhage after photodynamic therapy in patients with subfoveal choroidal neovascularization caused by age-related macular degeneration // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. – 2003. – Vol. 241. – No. 1. – P. 13-18.
29. Treatment of Age-related Macular degeneration with Photodynamic therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization

- in age-related macular degeneration with verteporfin. Two-year results of 2 randomized clinical trials – TAP report 2 // Arch. Ophthalmol. – 2001. – Vol. 119. – No. 2. – P. 198-207.
30. Treatment of Age-related Macular degeneration with Photodynamic therapy (TAP) and Verteporfin in Photodynamic therapy (VIP) Study Groups. Acute severe visual acuity decrease after photodynamic therapy with verteporfin: case reports from randomized clinical trials – TAP and VIP Report No 3 // Am. J. Ophthalmol. – 2004. – Vol. 137. – P. 683-696.
  31. Treatment of Age-related Macular degeneration with Photodynamic therapy (TAP) Study Group. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: 5-year results of two randomized clinical trials with an open-label extension– TAP report 8 // Arch. Graefe' Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. – 2006. – Vol. 244. – P. 1132-1142.
  32. *Yoshida T, Obno-Matsui K, Yasuzumi K.* et al. Myopic choroidal neovascularization: a 10 year follow-up // Ophthalmology. – 2003. – Vol. 110. – P. 1297-1305.
  33. Verteporfin in Photodynamic therapy Study Group. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration // Am. J. Ophthalmol. – 2001. – Vol. 131. – No. 5. – P. 541-560.
  34. Verteporfin in Photodynamic therapy Study Group. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia: 2-year results of a randomized clinical trial // Ophthalmology. – 2003. – Vol. 110. – P. 667-673.
  35. Verteporfin therapy in age-related macular degeneration (VAM): an open lable multicenter photodynamic therapy study of 4435 patients // Retina. – 2004. – Vol. 24. – P. 512-520.

## ГЛАВА 7.

**ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ  
ВНУТРИГЛАЗНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ**

Среди первичных внутриглазных опухолей наиболее часто встречающимися являются меланомы сосудистой оболочки глаза (хориоидеи), составляя до 80% от общего их числа. Меланома хориоидеи (МХ) отличается крайне неблагоприятным прогнозом как в отношении зрительных функций, так и жизни больного в связи с высоким риском метастазирования (3-16%) [4, 5, 8, 10-15, 18, 19, 22-26, 29, 31, 32, 35]. По данным Бровкиной А.Ф. (2002), распространенность МХ в России оценивается в 6-8 случаев на 1 млн населения и имеет устойчивую тенденцию к росту [4].

Кроме того, в последнее время отмечается значительное увеличение метастатических поражений внутриглазной локализации, частота которых, по некоторым данным, превышает таковую для первичных внутриглазных новообразований [3, 6, 8]. Наиболее частыми причинами метастазов в сосудистую оболочку глаза являются рак молочной железы и рак легкого, составляя 56-67% и 6-14% соответственно от всех метастатических опухолей [8, 16, 30].

В последние годы, с широким внедрением современных методов диагностики (цифровая ретиноскопия, флюоресцентная ангиография, оптическая когерентная томография) отмечена тенденция более раннего выявления внутриглазных опухолей, в особенности малых размеров (до 3 мм по высоте), нередко являющихся случайной диагностической находкой. Так, по данным различных авторов, меланомы малых размеров составляют от 10 до 21% от общего числа увеальных меланом [24, 32].

Установлено, что проведение адекватного органосохранного лечения на стадиях начальных малых МХ обеспечивает более благоприятный прогноз как в отношении зрительных функций, так и в целом жизни больного. Так, по данным Foulds W. (1990), в течение 5-летнего периода наблюдения за МХ малых размеров гематогенные метастазы выявляются в 10-15% случаев, в то время как при меланомах средних размеров данный показатель составляет 25-30% случаев [27].

Основные методы лечения внутриглазных опухолей подразделяются на ликвидационные (энуклеация, экзентерация) и органосохранные.

Несостоятельность концепции о радикальности энуклеации при внутриглазных опухолях (меланоме хориоидеи) была показана в работах Zimmerman L. и McLean M. (1978). Оказалось, что частота метастазов МХ у пациентов, перенесших энуклеацию, выше, чем у нелеченных пациентов [34]. Показатели переживаемости 5-летнего периода после энуклеации пораженного глаза составляют, по данным литературы, от 50 до 75%, в то время как при использовании брахитерапии, при тех же размерах опухолей, данный показатель существенно выше – от 86 до 93% [11, 33].

В этой связи на современном этапе развития офтальмоонкологии предпочтение отдается органосохранным методам лечения опухолей сосудистой оболочки глаза, основным требованием к которым остается принцип максимальной радикальности по отношению к новообразованию при минимальном повреждающем воздействии на окружающие здоровые ткани [4, 8, 11, 12, 14, 24].

Согласно рекомендациям Бровкиной А.Ф. (2002), проведение органосохранного лечения возможно при опухолях, не превышающих 13-14 мм в наибольшем диаметре и 6,5 мм по высоте при постэкваториальной локализации, и 10 мм и 3 мм соответственно при юкстапапиллярной локализации образования [4].

Арсенал применяемых методов органосохраняющего лечения достаточно широк – это фото- и лазеркоагуляция, брахитерапия, хирургическое удаление опухоли (блокэксцизия), криодеструкция и др. [2, 4, 7, 8, 12-14, 20, 21, 23-25, 31, 32].

Выбор метода органосохранного лечения опухоли хориоидеи в значительной мере определяется клинической картиной заболевания и зависит от размеров опухоли, ее локализации, сопутствующих вторичных изменениях сетчатки и ряда других факторов.

Хирургическое удаление опухоли (локальная блокэксцизия или эндорезекция) сопряжена с высоким риском тяжелых операционных (гемофтальм, субхориоидальное кровоизлияние,

экспульсивное кровотечение) и послеоперационных осложнений (тракционная отслойка сетчатки, несостоятельность послеоперационной раны, персистирующая внутриглазная гипотония, катаракта), что ограничивает возможность их широкого применения [4, 10]. К недостаткам также следует отнести сложность хирургической техники и опасность диссеминации опухоли, связанных с трудностью интраоперационного определения истинных границ образования [23].

Лазеркоагуляция (ЛК) как самостоятельный метод лечения МХ может применяться при толщине опухоли не более 1,5 мм и диаметре не более 12 мм [4, 20]. Вследствие этого область применения ЛК при МХ строго ограничена, чаще ЛК используется как элемент комбинированного лечения перед проведением брахи- или термотерапии [24, 25].

Трансклеральная брахитерапия широко применяется при опухолях средних размеров (до 5 мм) экваториальной и постэкваториальной локализации. Метод заключается в контактном облучении опухоли с помощью офтальмоапликаторов с различными радиоактивными источниками (I 125, Ru 106, Co 60 и др.) [4]. Однако использование данного метода при опухолях центральной и юкстапапиллярной локализации сопряжено с высоким риском лучевых осложнений (макулопатии, нейроретинопатии), негативно влияющих на зрительные функции [13, 14, 25]. По данным ряда авторов, частота поздних постлучевых осложнений достигает 59% [7, 17].

Кроме того, известно, что увеальная меланома относится к числу опухолей с низкой радиочувствительностью [17, 18].

В этой связи в настоящее время более предпочтительным считается использование транспуиллярной термотерапии (ТТТ) как менее инвазивного и более дозированного метода лечения МХ. В основе механизма действия ТТТ лежит локальная гипертермия (45-55°) опухоли, вызываемая инфракрасным излучением диодного лазера (810 нм), приводящая к локальному (в зоне воздействия) некрозу опухоли глубиной до 3,9 мм [28].

В клиническую практику офтальмологии метод ТТТ вошел сравнительно недавно (с середины 90-х годов). В нашей стране работы по изучению эффективности данной методики

начали проводиться в ФГУ МНТК «Микрохирургия глаза» под руководством проф. Л.Ф. Линника с 1999 года. И на сегодняшний день ТТТ может рассматриваться как метод выбора в лечении МХ малого размера центральной и парацентральной локализаций [14, 24, 25].

Вместе с тем отмечено, что эффективность ТТТ в значительной мере зависит не только от пигментации, но и характера васкуляризации опухоли. Ультразвуковое триплексное сканирование с цветовым и энергетическим доплеровским картированием позволяет изучить ангиоархитектонику МХ и провести качественную и количественную оценку внутриопухолевой гемодинамики [1, 9].

Указанные факторы, а именно особенности строения и интенсивность кровотока в собственной сосудистой системе хориоидальной меланомы, имеют определяющее прогностическое значение, что обусловлено, в первую очередь, исключительно гематогенным метастазированием данной опухоли. Так, отмечено, что в случаях гипervasкулярных МХ эффект ТТТ значительно ниже, что объясняется интенсивным теплоотведением в ходе терапии вследствие интенсивного кровотока в сосудах, питающих опухоль [14].

В этой связи перспективным методом лечения гипervasкулярных МХ, в том числе резистентных к брахитерапии и ТТТ, может рассматриваться фотодинамическая терапия (ФДТ), первичной «мишенью» которой является сосудистая система опухоли.

### **7.1. Экспериментальное обоснование применения транспупиллярной ФДТ как самостоятельного метода лечения внутриглазных новообразований**

Целью данного клинико-морфологического исследования являлось изучение фотодинамического воздействия с препаратом «Фотодитазин» на структуру меланомы сосудистой оболочки глаза человека.

#### ***Материалы и методы***

Исследование проводилось у пациента К. (58 лет) с меланомой хориоидеи большого размера  $T_3N_0M_x$  (высота проминенции – 8,1 мм, диаметр основания – 17 на 20 мм), подлежащей

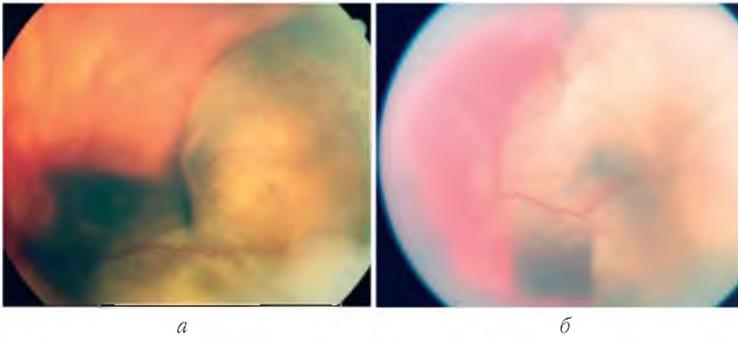


Рис. 7.1. Фотография глазного дна левого глаза пациента К. с меланомой хориоидеи большого размера: а) до лечения; б) на 2-е сутки после транспупиллярной ФДТ

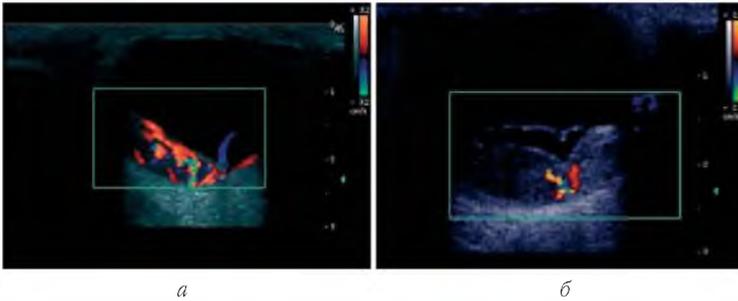


Рис. 7.2. Цветовое доплеровское картирование (ЦДК) меланомы хориоидеи: а) до ФДТ (гиперваскулярный тип строения опухоли с наличием интенсивного артериального и венозного кровотока); б) на 2-е сутки после ФДТ («обеднение» сосудистого рисунка, единичные цветовые локусы в опухоли)

энуклеации. Новообразование локализовалось во внутреннем сегменте глазного яблока, распространяясь от ДЗН к периферии, практически до зубчатой линии. Офтальмоскопически отмечалась неоднородная пигментация опухоли: от почти черного цвета в перипапиллярной области до серовато-коричневого на остальном протяжении (рис. 7.1а).

По данным серошкального В-сканирования образование носило гиперэхогенный характер с четкими неровными контурами. На периферии в нижних отделах определялась вторичная экссудативная отслойка сетчатки. При исследовании в режиме цветового доплеровского картирования (ЦДК) определялся гиперваскулярный тип строения опухоли с наличием

интенсивного артериального и венозного кровотока (рис. 7.2а). Индекс резистентности значительно снижен (RI – 0,5-0,55), что является косвенным признаком высокого злокачественного потенциала новообразования.

Вышеуказанные размеры новообразования не позволяли провести органосохранное лечение. В качестве предварительного этапа перед энуклеацией пациенту было предложено проведение транспуиллярной ФДТ с препаратом «Фотодитазин». Получено добровольное информированное согласие.

**Методика транспуиллярной ФДТ меланом хориоидеи.** ФС вводился внутривенно капельно, после предварительного разведения в 100 мл 0,9% физиологического раствора, в общей дозе 0,8 мг/кг веса. Рассчитанную дозу «Фотодитазина» вводили дробно: за 2 часа (70% дозы ФС с продолжительностью инфузии 20 минут) и за 15 минут (30% дозы) до проведения сеанса ФДТ. Продолжительность второй инфузии составляла 10 минут.

ФДТ проводилась под контролем флюоресцентной диагностики (ФД) с препаратом «Фотодитазин» в режиме реального времени на офтальмологическом лазерном комплексе «АЛОД-01»-«Алком-Медика» (Санкт-Петербург) с длиной волны  $(660\pm 2)$  нм.

Лазерное облучение в диагностическом режиме (в ходе ФД) осуществлялось в различные временные интервалы после введения 1-й дозы ФС расфокусированным пучком с плотностью мощности излучения 20-40 мВт/см<sup>2</sup>.

По достижении пика накопления ФС (максимального градиента контрастности) в опухоли по отношению к окружающим интактным тканям (через 2 часа от начала введения 1-й дозы препарата) проводилось лазерное «терапевтическое» облучение, которое выполнялось транспуиллярно под эпibuльбарной инстиляционной анестезией с использованием контактной роговичной линзы «Mainster PRL 165 LASER LENS» («Ocular instruments», США) в условиях максимального медикаментозного мидриаза.

Опухоль облучалась последовательно, полями диаметром 6 мм, концентрично по направлению от периферии к центру новообразования, с перекрытием соседних полей на 10-15%

площади. Сначала проводилось облучение периферии опухоли с захватом здоровых тканей не менее 1,5 мм от ангиографической границы опухоли, а затем – поверхности опухоли. Время окончания облучения определялось по достижении полного угасания флюоресценции («выцветания») препарата соответственно облучаемому участку опухоли.

Схема транспуиллярно-го лазерного обучения меланомы представлена на *рис. 7.3*.

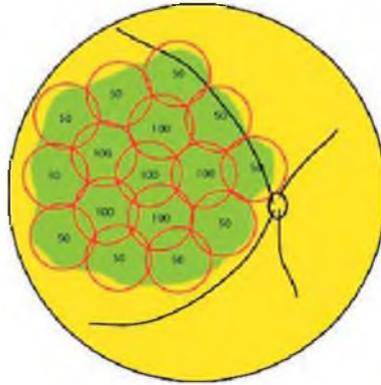
В результате доза подводимого лазерного излучения в расчете на одно поле составила от 50 (на периферии опухоли) до 100 Дж/см<sup>2</sup> (на верхушке опухоли).

На следующие сутки после ФДТ отмечалось относительно равномерное «побеление» сетчатки на поверхности опухоли с фрагментацией ретинальных сосудов, что указывало на ишемизацию сетчатки в зоне облучения опухоли, а также транзиторное увеличение площади и высоты вторичной экссудативной отслойки (*рис. 7.1б*).

По данным серошального В-сканирования на 2-е сутки после ФДТ определялось снижение эхогенности новообразования, неоднородность эхоструктуры, а также «обеднение» сосудистого рисунка опухоли при исследовании в режиме ЦДК (*рис. 7.2б*).

На 2-е сутки после ФДТ была произведена энуклеация левого глазного яблока по общепринятой методике. Энуклеированный глаз с МХ направлен на гистологическое исследование.

Энуклеированное глазное яблоко фиксировали в растворе нейтрального формалина, промывали проточной водой, обезвоживали в спиртах восходящей концентрации и заливали в парафин, затем выполняли серии гистологических срезов с



*Рис. 7.3. Схема транспуиллярного лазерного облучения меланомы хориоидеи больших размеров в ходе ФДТ*

применением окраски гематоксилин-эозином. Поскольку облучение проводили транспупиллярно, на срезе поверхность опухоли условно рассматривалась как поперечная ходу лазерного излучения.

#### **Результаты гистологического исследования**

На серии срезов глазного яблока в задне-боковом отделе определяется опухоль грибовидной формы, исходящая из хориоидеи, неравномерно пигментированная по периферии. Большая часть опухоли подвержена некротическим изменениям и явлениям лучевого патоморфоза (рис. 7.4). Отмечено значительное количество эктазированных полнокровных новообразованных сосудов опухоли, что является характерным признаком ее активного ангиогенеза.



Рис. 7.4. Гистологический срез максимального диаметра меланомы хориоидеи после ФДТ (синим и черным цветом выделены участки выраженного патоморфоза, остальная часть опухоли некротизирована).  
Окраска гематоксилин-эозином

Морфологически неповрежденные клетки опухоли находятся вблизи крупных синусоидных сосудов. Клеточный состав сохранной опухоли разнообразен, представлен как веретеновидными меланоцитами типа В (с базофильным ядром, содержащим рыхлый хроматин и несколько ядрышек), так и эпителиоидными (со светлым бобовидным ядром и одним центрированным с четкими контурами ядрышком), с небольшим преобладанием последних (см. рис. 7.5).

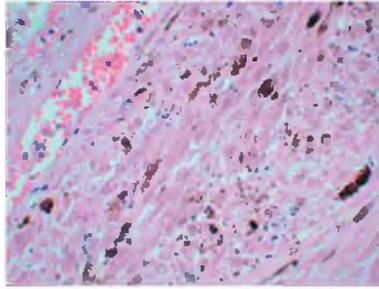


Рис. 7.5. Некротизированная часть меланомы хориоидеи (скопления «сладжированных» эритроцитов в просвете сосудов). Окраска гематоксилин-эозином, ув.  $\times 280$

В очагах некроза наблюдаются клетки-тени опухоли, подверженные облучению, а также детрит, состоящий из элементов некротизированной стромы, гранул пигмента, клеток макрофагального ряда и форменных элементов крови (рис. 7.6).

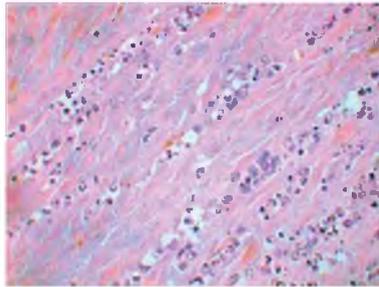


Рис. 7.6. В очагах некроза – клетки-тени опухоли, подверженные облучению, детрит, состоящий из элементов некротизированной стромы, гранул пигмента и клеток макрофагального ряда. Окраска гематоксилин-эозином, ув.  $\times 280$

На границе сохранной опухоли и некротических участков располагаются клетки, наиболее подверженные лучевому патоморфозу (рис. 7.7, 7.8). Эти клетки уменьшены в размерах, неправильной формы со сжатыми гиперхромными ядрами, в цитоплазме сохраняются накопившиеся глыбки пигмента. Процесс некроза опухоли сопровождается реактивным воспалением сосудистой оболочки, выражающимся в лимфоцитарной инфильтрации стромы хориоидеи, преимущественно периваскулярно. В основании опухоль инфильтрирует только внутренние слои склеры, прорастания по эмиссариям на имеющихся срезах не обнаружено.

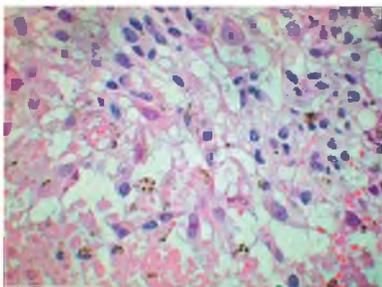


Рис. 7.7. Патоморфоз клеток меланомы хориоидеи на границе с некрозом. Окраска гематоксилин-эозином, ув. х280

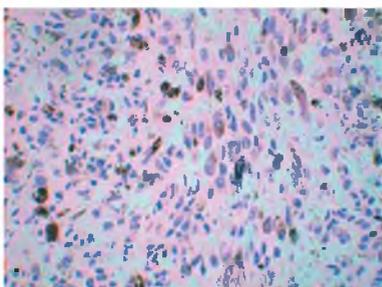


Рис. 7.8. Патоморфоз клеток меланомы хориоидеи в области верхушки опухоли (клетки уменьшены в размерах, неправильной формы со сжатыми гиперхромными ядрами, в цитоплазме сохраняются накопившиеся глыбки пигмента). Окраска гематоксилин-эозином, ув. х280

Прилежащая сетчатка атрофична, морфологически афункциональна.

**Патогистологическое заключение:** меланома хориоидеи (состояние после фотодинамической терапии), неравномерно пигментированная, смешанная (преимущественно эпителиоидноклеточная), с умеренным полиморфизмом ядер и клеток, инфильтрирующая внутренние слои склеры, с обширными очагами некроза (более 80%), часть сохранившихся клеток с явлениями лучевого патоморфоза.

**Обсуждение полученных результатов.** Общеизвестно, что рост опухоли, как правило, обусловлен развитием ее собственной сосудистой сети, которая в данном случае просматривалась в основном по периферии опухоли в виде расширенных и полнокровных сосудов с преобладанием их числа у основания, что связано с локализацией новообразования в собственно сосудистой оболочке глазного яблока. Использованный режим ФДТ вызвал субтотальный лучевой коагуляционный некроз паренхимы меланомы.

Особенностью некротических изменений в данной опухоли можно рассматривать слабо развивающийся распад разрушенной в результате облучения паренхимы, микронекрозы которой элиминируются макрофагальными клетками. Другой особенностью является наличие на пути наибольшего облучения опухоли локального участка относительно сохранной

паренхимы с патоморфозом клеток (см. рис. 7.8). Возможное объяснение этому – наличие в паренхиме меланомы межклеточных щелей, связанных с сосудами и имитирующих их. Эти щели имеют уплотненные стенки, образованные клетками меланомы, внутри их циркулируют эритроциты. Отсутствие типичных сосудов в этой области и, следовательно, отсутствие ФС, накапливающегося в эндотелии, может быть причиной резистентности указанного участка данной опухоли. Сохранение небольших фрагментов опухоли в месте наибольшего развития сосудов (у склеры, в области сосудистой оболочки), где теоретически некроз должен преобладать в связи с большим развитием сосудов, накапливающих ФС, позволяет предположить, что энергия излучения в этом месте значительно снижена, чтобы вызвать быстрый некроз расположенной здесь опухоли. Но, учитывая, что сосуды в области сохраненных фрагментов значительно изменены, с признаками выраженного нарушения гемодинамики (расширение, краевое стояние плазмы и эритроцитов, появление эритроцитарных и эритроцитарно-лейкоцитарных тромбов) (рис. 7.9, 7.10), а многие опухолевые клетки имеют признаки патоморфоза, не исключено, что некроз паренхимы опухоли мог в дальнейшем прогрессировать и охватить сохранившиеся фрагменты.

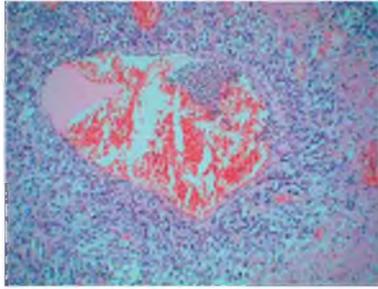


Рис. 7.9. Признаки выраженного нарушения гемодинамики (расширение, краевое стояние плазмы и эритроцитов, появление эритроцитарных и эритроцитарно-лейкоцитарных тромбов) в паренхиме опухоли. Окраска гематоксилин-эозином, ув.  $\times 280$

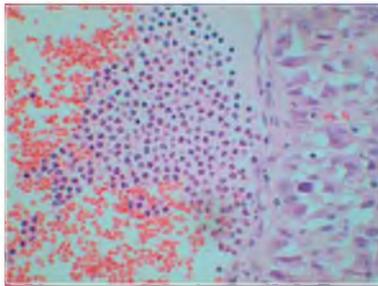


Рис. 7.10. Формирование лейкоцитарно-эритроцитарного тромба. Окраска гематоксилин-эозином, ув.  $\times 700$

Кроме того, следует отметить, что исходные размеры (толщина более 8 мм) и локализация опухоли (с распространением на крайнюю периферию) не позволили провести адекватное лазерное облучение транспуиллярным подходом с необходимой плотностью мощности по всей площади и объему меланомы, достаточное для полной фотодинамической деструкции МХ в ходе одного сеанса ФДТ. Можно предположить, что проведение повторных сеансов ФДТ по мере частичной резорбции опухоли под контролем ФД позволит добиться тотального разрушения опухоли в пределах здоровых тканей, как того требует основное правило абластики.

**Резюме.** В результате проведенного клинико-морфологического исследования установлена возможность достижения субтотального некроза (80%) хориоидальной меланомы большого размера в результате транспуиллярной ФДТ с ФС «Фотодитазин», что явилось морфологическим обоснованием для использования ФДТ в клинике как самостоятельного метода органосохранного лечения хориоидальных меланом средних и больших размеров.

## **7.2. Материалы и методы клинических исследований пациентов с внутриглазными новообразованиями**

Под наблюдением находились 36 пациентов (36 глаз) с опухолями сосудистой оболочки глаза (меланомой хориоидеи и хориоидальными метастазами) в возрасте от 34 до 87 лет.

Нами была разработана «рабочая» классификация меланом хориоидеи, основанная на исследованиях внутриопухолевой гемодинамики с применением современных ультразвуковых методов энергетического и цветового доплеровского картирования (ЭДК, ЦДК).

**«Рабочая» классификация меланом хориоидеи (МХ) по типу и степени васкуляризации**

1. **Аваскулярные МХ** (внутриопухолевой кровоток методами ЦДК и ЭДК не определяется).

2. **Гиповаскулярные МХ** (методом ЦДК лоцируются единичные цветовые локусы в одном из отделов опухоли):

- «краевой» тип (васкуляризация по краю МХ, аваскулярный центр);
- «периферический» тип (васкуляризация поверхности и верхушки МХ, аваскулярный центр);
- «центральный» (единичные локусы в центре, аваскулярная периферия).

3. **Гиперваскулярные МХ** (множественные цветочные локусы различных локализаций в опухоли):

- смешанный тип (васкуляризация определяется как у основания, так и в центре опухоли);
- субтотальный (равномерное распределение сосудов по всей толщине опухоли с ограничительным ободком по периферии).

Отбор пациентов для ФДТ проводился в соответствии с предложенной классификацией, отражающей степень и характер кровоснабжения МХ.

Наличие гиперваскулярной МХ по смешанному типу, определяемой методами ЭДК и ЦДК, являлось основным критерием отбора для проведения ФДТ.

Дополнительными критериями отбора служили:

- 1) размеры опухоли: высота не более 6,5 мм, максимальный диаметр основания, не превышающий 14 мм;
- 2) локализация опухоли (центральная и юкстапапиллярная);
- 3) пигментация опухоли (беспигментная, слабо- или умеренно пигментированная МХ);
- 4) прозрачные оптические среды.

Все пациенты были разделены на группы в зависимости от размеров новообразования (согласно классификации Shields J., 1983).

В 1-ю группу были включены пациенты (18 глаз 18 пациентов) с **малыми размерами МХ**. Проминенция опухоли по данным серошкального ультразвукового сканирования в среднем по группе составляла  $(2,7 \pm 1,2)$  мм (от 1,5 до 3,0 мм), максимальный диаметр основания – от 4 до 10 мм, в среднем  $7,8 \pm 1,6$ . Из них в 5 случаях МХ располагалась постэкваториально на средней периферии глазного дна, в 6 случаях в центральной области с захватом макулярной зоны и в 7 – юкстапапиллярно.

Во 2-ю группу вошли 12 пациентов (12 глаз) со **средними размерами опухолей**. Проминенция опухоли в среднем по группе составляла  $(4,2 \pm 1,2)$  мм (от 3,0 до 5,0 мм), максимальный диаметр основания – от 6 до 12 мм, в среднем  $8,6 \pm 1,8$ . В 5 случаях имела место постэкваториальная локализация с захватом макулярной зоны, в 3 без вовлечения макулы и в 4 юкта- и перипапиллярно. В 5 случаях при проминенции опухоли до 4,0 мм было достаточно проведения 1 сеанса ФДТ. В остальных 7 случаях проводилось 2 сеанса ФДТ.

Третью группу составили пациенты (4 глаза 4 пациентов) с **большими размерами МХ**. Высота опухоли у вершины в среднем по группе составила  $(5,6 \pm 1,2)$  мм (от 5,0 до 6,5 мм), максимальный диаметр основания – от 10 до 14 мм, в среднем  $12,8 \pm 2,2$ . МХ располагались постэкваториально с захватом макулярной области. Все пациенты 3-й группы были пролечены многоэтапной ФДТ (3-4 сеанса).

В 4-ю группу были включены 2 пациента, у которых процесс носил **метастатический характер** (метастазы рака молочной железы и рака легких в сосудистую оболочку глаза). В обоих случаях новообразование локализовалась в центральной области глазного дна, в виде солитарного опухолевого узла с высотой 1,7 и 2,2 мм; максимальный диаметр основания 6,3 и 11,6 мм соответственно.

Всем пациентам в динамике проводилось комплексное офтальмологическое обследование, включающее помимо общепринятых проверки остроты зрения, статической компьютерной периметрии, электрофизиологических методов исследования, цифровую фоторегистрацию и флюоресцентную ангиографию глазного дна, ОКТ сетчатки.

Также всем пациентам выполнялось ультразвуковое триплексное сканирование сосудистой системы глаза и собственных сосудов МХ (в режимах серошкального В-сканирования, ЦДК и ЭДК).

При В-сканировании оценивалась экзогенность образования, а также определялась высота проминенции и размеры основания опухоли. С учетом полученных значений рассчитывался объем МХ по формуле эллипсоида:

$$V = \frac{\pi}{6} [(h - r + \sqrt{r^2 - \sigma^2}) \cdot 3\sigma^2 + (h - r + \sqrt{r^2 - \sigma^2})^2 + \\ + 2 \cdot (r - \sqrt{r^2 - \sigma^2})^2 \cdot (3r - r\sqrt{r^2 - \sigma^2})^2],$$

где: V – объем опухоли;

h – половина максимального диаметра основания;

r – радиус глазного яблока;

$\sigma$  – половина противоположного диаметра основания.

Кроме того, до лечения проводилось общеклиническое исследование с обязательным выполнением рентгенографии грудной клетки, ультразвукового сканирования печени и органов брюшной полости и консультацией онколога.

Фоторегистрация изображений глазного дна осуществлялась с использованием диагностической системы «RetCam-120» (США) и ретинальной камеры «Canon CF-60UD» (Япония).

Флюоресцентная ангиография глазного дна (ФАГ) выполнялась стандартным методом на ретинальной камере «Canon CF-60UD», оснащенной цифровой видеокамерой и системой архивации полученных изображений «САРИ» («Эком», Санкт-Петербург, Россия). В качестве контрастного вещества использовался 10% раствор флюоресцеина натрия «Флюоресцид» (Алкон, США).

При проведении ФАГ глазного дна при МХ отмечалась значительная вариабельность ангиографических признаков. Наиболее типичным ангиографическим проявлением МХ явилось «пятнистое» окрашивание опухоли, появляющееся в ранних стадиях исследования и переходящее в «сливную» флюоресценцию в венозной фазе с последующим длительным остаточным прокрашиванием. В ряде случаев, как правило, при высоте опухоли более 3,5 мм, выявлялось отчетливое контрастирование собственных сосудов опухоли и флюоресценция сопутствующих ретинальных друз.

Оптическая когерентная томография сетчатки над опухолью выполнялась на томографе «STRATUS OCT™» («Karl Zeiss Meditec», Германия).

Высокочастотное триплексное сканирование (10-14 МГц) с цветовым доплеровским картированием проводилось на ультразвуковом аппарате HDI-5000 Sono CT (Германия) с использованием линейного датчика с частотой 12 МГц, транспальпериально контактным способом, в положении пациента лежа на спине с закрытыми глазами. Датчик устанавливался перпендикулярно на кожу верхнего века через «телевизор» подушку. В режиме ЦДК оценивалось распределение цветовых картограмм потоков в опухолевой ткани и ее равномерность.

По данным ультразвуковой доплерографии сосудистой системы опухоли в режимах ЭДК и ЦДК, в проекции новообразования определялась выраженная степень васкуляризации с преимущественно артериальным типом кровотока (множественные цветовые локусы с относительно равномерным распределением по объему опухоли: васкуляризация основания, периферии и центра МХ), что свидетельствовало о гиперваскулярном типе кровоснабжения опухоли.

Основным критерием отбора для проведения транспупиллярной ФДТ служили данные, полученные при триплексном ультразвуковом сканировании хориоидальной меланомы, свидетельствующие о наличии гиперваскулярного типа опухоли.

### **7.3. Методика транспупиллярной ФДТ меланом хориоидеи**

При проведении ФДТ меланом хориоидеи малого и среднего размера (в 1-й и 2-й основных группах), а также хориоидальных метастазов (4-я группа) использовалась методика, описанная выше при изложении экспериментального обоснования применения ФДТ в лечении внутриглазных новообразований (раздел 7.2)

Фотосенсибилизатор «Фотодитазин» вводился внутривенно, в общей дозе 0,8 мг/кг веса. Рассчитанную дозу препарата во всех случаях вводили дробно: за 2 часа (70% дозы ФС в течение 20 минут) и за 15 минут (30% дозы) в течение 10 минут до проведения сеанса ФДТ.

Время начала «терапевтического» облучения определялось по данным ФД в режиме реального времени (по достижении

пика накопления ФС (максимального градиента контрастности) в опухоли, по отношению к окружающим интактным тканям, что соответствовало двум часам от начала введения 1-й дозы препарата).

Транспуиллярное лазерное облучение МХ осуществлялось с использованием контактной роговичной линзы «Mainster Wide Field-120» («Ocular instruments», США) на лазерной установке «АЮД-01» («Алком Медика», Санкт-Петербург, Россия).

Опухоль облучалась последовательно, полями диаметром от 3 до 6 мм, концентрично по направлению от периферии к центру новообразования, с перекрытием соседних полей на 10-15% площади.

Диаметр пятна лазерного облучения определялся индивидуально с учетом общей площади МХ, зоны воздействия и прозрачности оптических сред глаза. Так, наименьший диаметр пятна лазерного излучения 3 мм использовался при облучении МХ малых размеров, в особенности при макулярной и юкстапапиллярной локализации образования, в целях обеспечения более прецизионного и функционально сберегающего («щадящего») воздействия. Лазерное облучения МХ средних и больших размеров осуществлялось большим пятном облучения от 4,5 до 6 мм.

Во всех случаях МХ сначала проводили облучение периферии опухоли с захватом здоровых тканей не менее 1,5 мм от ангиографически определяемой границы опухоли (с расчетной плотностью энергии 50 Дж/см<sup>2</sup> на одно поле), а затем поверхности опухоли с увеличением плотности энергии до 100 Дж/см<sup>2</sup>. Общее количество полей облучения варьировало от 8 до 20, в зависимости от размеров новообразования.

В 3-й клинической группе (ФДТ меланом хориоидеи больших размеров) применялась методика многоэтапной ФДТ, которая включала в себя проведение 3-4 сеансов ФДТ с интервалом 1 месяц между ними.

При проведении ФДТ хориоидальных метастазов использовалась меньшая плотность энергии лазерного излучения (50 Дж/см<sup>2</sup> на одно поле).

#### 7.4. Клинико-функциональные результаты ФДТ с фотосенсибилизатором «Фотодитазин» в лечении внутриглазных новообразований

Эффективность ФДТ опухолей сосудистой оболочки глаза оценивалась не ранее, чем через 6 месяцев после лечения, когда появлялись отчетливые клинические признаки уплощения и регрессии новообразования.

Основными критериями эффективности служили:

- уменьшение размеров опухоли (величины элевации и максимального диаметра основания) по данным ультразвукового В-сканирования;
- отсутствие экстравазальной флюоресценции в области облученного новообразования на флюоресцентных ангиограммах;
- прогрессирующее уменьшение степени васкуляризации опухоли по данным триплексного ультразвукового сканирования в режимах ЦДК и ЭДК.

Срок наблюдения за пролеченными пациентами варьировал от 6 месяцев до 4 лет и в среднем составил  $(18,6 \pm 2,4)$  месяца.

##### ***Ранний период наблюдения (до 6 месяцев)***

При неосложненном течении раннего периода наблюдения после лечения отмечалась определенная последовательность клинических изменений, ультразвуковых и гемодинамических показателей.

*Особенности клинического течения раннего периода после ФДТ в 1-й группе (малые размеры МХ).* На 2-е сутки в зоне лазерного облучения опухоли наблюдался монотонно белесоватый отек сетчатки без видимого увеличения проминенции опухоли. В 1 случае расположения МХ в макулярной области определялась преходящая фрагментация мелких перифовальных сосудов сетчатки. В течение последующих 2 суток после ФДТ отмечалось незначительное усиление интенсивности «ишемизации» сетчатки.

Начиная с 4-6-х суток после сеанса ФДТ, выявлялась постепенная резорбция отека, по направлению от периферии к центру новообразования, с выпадением пигмента и формированием к 2-3-м неделям характерной зоны перифокальной

хориоретинальной атрофии с видимым уменьшением величины выстояния опухоли.

*Особенности клинического течения раннего периода после ФДТ во 2-й группе (средние размеры МХ).* На 2-е сутки ишемический отек сетчатки был более выражен, чем в группе малых меланом, незначительно превышал зону лазерного облучения. Характерным признаком после ФДТ юкстапапиллярных меланом являлось появление единичных ретинальных кровоизлияний – как локальных, так и дистантных.

В течение последующих 2-4 суток наблюдалось прогрессирующее нарастание интенсивности отека, с последующей резорбцией в течение 3-4 недель. В указанные сроки на месте облученного новообразования формировался хориоретинальный очаг с грубой неоднородной пигментацией.

*Особенности клинического течения раннего периода после ФДТ в 3-й группе (большие размеры МХ).* В случае больших размеров меланом в 1-е сутки после ФДТ отмечалась выраженная «ишемизация» сетчатки со значительным увеличением субретинального отека как по площади, так и по высоте, что создавало ложное впечатление увеличения проминенции опухоли по данным ультразвукового В-сканирования. Степень выраженности отека сетчатки напрямую коррелировала с площадью, высотой новообразования и общей дозой лазерного облучения.

Отек сетчатки по всех случаях полностью резорбировался в течение 4-5 недель, что обеспечивало возможность проведения повторных сеансов ФДТ в случаях частичной регрессии МХ большого размера.

Следует отметить, что вышеуказанные реактивные изменения в сетчатке, сосудистой оболочке и собственной ткани опухоли ни в одном случае не вызывали повышения внутриглазного давления или воспалительных увеальных явлений.

Клиническое течение раннего периода наблюдения после ФДТ в 4-й группе (хориоидальные метастазы) существенно не отличалось от такового в 1-й основной группе (малые размеры МХ).

При серошкальном В-сканировании, выполненном через 1 месяц после ФДТ, отмечалась выраженная неоднородность

опухоли, с появлением в центре МХ зон гипоэхогенности, что расценивалось как образование некротических очагов в опухоли.

Исследование внутриопухолевой гемодинамики методами ЦДК и ЭДК в те же сроки выявило следующие изменения: по данным ЭДК в центре новообразования характерным признаком являлось наличие аваскулярной зоны с сохранением функционирующих сосудов в краевой части МХ.

К 3 месяцам офтальмоскопически на месте новообразования, как правило, определялся плотный хориоретинальный рубец с неоднородной пигментацией, с остаточной проминенцией от 1,2 до 1,8 мм по данным ультразвукового В-сканирования.

В те же сроки, по данным ЭДК, в случаях положительного клинического эффекта ФДТ в проекции очага внутриопухолевый кровоток отсутствовал, что соответствовало аваскулярному типу строения остаточной опухоли.

Наличие гиповаскулярного типа строения остаточной опухоли с частичным сохранением функционирующих сосудов опухоли, по данным ЦДК, служило показанием для проведения повторного сеанса ФДТ.

Проведение ФАГ через 3 месяца после ФДТ показало 2 варианта изменений. Первый вариант характеризовался наличием гомогенной афлюоресцентной зоны, с появлением умеренно-выраженной поздней флюоресценции, обусловленной перифокальной хориоретинальной атрофией. Данные изменения чаще наблюдались при периферическом расположении опухоли малых размеров и соответствовали офтальмоскопически плоскому атрофическому хориоретинальному очагу на месте облученной опухоли.

При втором варианте ангиографической картины наблюдалась неоднородная флюоресценция, без тенденции к нарастанию интенсивности в ходе исследования, что соответствовало офтальмоскопически образованию фиброзного хориоретинального очага с неравномерной пигментацией на месте облученной МХ (чаще при средних и больших размерах меланом центральной и перипапиллярной локализации).

В последующем, в сроки до 6 месяцев, офтальмоскопически отмечалось постепенное уплощение хориоретинального очага. В случаях полной резорбции МХ наблюдалось образование атрофического хориоретинального рубца, плоского или слегка проминирующего.

Дальнейший регресс новообразования подтверждался данными ультразвукового В-сканирования – уменьшением высоты и диаметра основания опухоли.

**Ранние осложнения.** Характер осложнений во многом определялся размерами и локализацией опухоли.

В 1-й группе (малых МХ) неосложненное течение наблюдалось в 5 случаях периферического расположения опухоли, в 5 случаях МХ центральной локализации и 5 случаях – при перипапиллярном расположении.

В 1 случае отмечена острая окклюзия перифовальных сосудов сетчатки при облучении МХ, расположенной в макулярной области. В 2 случаях при юстапапиллярной МХ на 2-е сутки после ФДТ произошел тромбоз ветви ЦВС, что привело к развитию посттромботической ретинопатии и частичной атрофии зрительного нерва в отдаленном периоде. Данное осложнение, по нашему мнению, было связано с превышением дозы лазерного облучения МХ и наблюдалось на этапе отработки оптимальных параметров методики.

Во 2-й группе (МХ средних размеров). При периферическом и парацентральном (внемакулярном) расположении опухоли осложнений не наблюдалось.

В 3 случаях отмечалось развитие экссудативной макулопатии с характерным отложением «твердого» экссудата в виде фигуры неполной «звезды» после ФДТ среднего размера меланом центральной локализации, при этом ангиографическая граница опухоли соответствовала границе фовеа.

Оптическая нейропатия, приведшая к частичной атрофии зрительного нерва через 3-5 месяцев после ФДТ, была отмечена в 2 случаях при юстапапиллярной локализации МХ.

В 3-й группе (МХ больших размеров) после ФДТ неизбежным следствием являлось развитие оптической нейропатии и окклюзии ретинальных сосудов при расположении МХ

с захватом зоны сосудистых аркад или в непосредственной близости от ДЗН (на расстоянии менее 1 диаметра ДЗН).

В 1 случае произошла обширная экссудативная отслойка сетчатки при проведении ФДТ меланомы большого размера (высота 6 мм, размеры основания – 14 мм на 12 мм) постэкваториальной локализации, с последующим самопроизвольным прилеганием через 3 месяца после лечения.

В 1 случае у пациента с большой МХ отмечалось развитие частичного гемофтальма после 3-го сеанса ФДТ, с последующей резорбцией на фоне традиционной медикаментозной терапии.

В 4-й группе (хориоидальных метастазов) в 1 случае наблюдалась переходящая фрагментация перифовеальных сосудов сетчатки, обусловленная центральной локализацией опухолевого узла и высокой плотностью энергии лазерного излучения. Восстановление кровотока в указанных сосудах биомикроскопически выявлялось через 2-3 недели после сеанса ФДТ.

Ни в одном случае не наблюдалось реактивного повышения ВГД, описанного Barbazetto I.A. (2003) при проведении ФДТ с препаратом «Визудин» [26].

***Отдаленный период наблюдения (от 6 месяцев до 3 лет)***

***Динамика функциональных показателей после ФДТ.*** Острота зрения в 1-й группе при периферической локализации осталась неизменной во всех случаях. При макулярной и юкстапапиллярной локализации имела место тенденция к снижению остроты зрения к 3 месяцам после лечения, однако указанные изменения не были статистически значимыми ( $p=0,549; 0,196; 0,392$ ).

Аналогичная тенденция прослеживалась во 2-й и 3-й группах. Значимых различий между средними значениями остроты зрения во все сроки наблюдения не выявлено (критерий Фридмана,  $p=0,299; 0,378; 0,861$  и  $p=0,224$  соответственно).

Снижение центрального зрения при центральной и юкстапапиллярной локализации МХ было прогнозируемым.

В 4-й группе острота зрения в одном случае соответствовала исходному уровню – 0,1 и в другом повысилась на 0,1. Статистическая обработка не проводилась вследствие малого числа клинических случаев.

Динамика остроты зрения в различные сроки наблюдения после ФДТ представлена в табл. 7.1.

Таблица 7.1

*Динамика остроты зрения в отдаленном периоде наблюдения после транспупиллярной ФДТ*

| Группы                 | Локализация             | n | Сроки наблюдения |              |              |             |
|------------------------|-------------------------|---|------------------|--------------|--------------|-------------|
|                        |                         |   | до ФДТ           | через 3 мес. | через 6 мес. | через 1 год |
| 1-я<br>(малые<br>МХ)   | Периферическая          | 6 | 0,79±0,08        | 0,80±0,09    | 0,79±0,08    | 0,85±0,08   |
|                        | Макулярная              | 8 | 0,42±0,12        | 0,29±0,08    | 0,35±0,09    | 0,35±0,1    |
|                        | Перипапиллярная         | 4 | 0,28±0,09        | 0,21±0,10    | 0,29±0,13    | 0,34±0,13   |
| 2-я<br>(средние<br>МХ) | Периферическая          | 3 | 0,64±0,09        | 0,61±0,12    | 0,70±0,10    | 0,70±0,10   |
|                        | Макулярная              | 5 | 0,29±0,08        | 0,23±0,08    | 0,23±0,08    | 0,25±0,09   |
|                        | Перипапиллярная         | 4 | 0,13±0,04        | 0,14±0,06    | 0,14±0,06    | 0,13±0,7    |
| 3-я<br>(большие<br>МХ) | Постэкватори-<br>альная | 4 | 0,17±0,06        | 0,11±0,04    | 0,13±0,05    | 0,10±0,04   |
| 4-я<br>(метастазы)     | Макулярная              | 2 | 0,15±0,05        | 0,21±0,11    | 0,21±0,11    | 0,21±0,11   |

Следует подчеркнуть, что при внемакулярном расположении опухолей сосудистой оболочки снижения центральных зрительных функций ни в одном случае не наблюдалось. Проведенные электроретинографические исследования после ФДТ опухолей внемакулярной локализации не выявили достоверного снижения амплитудных характеристик макулярной ЭРГ при умеренно выраженном снижении общей электроретинограммы, что свидетельствовало о функционально сберегающем характере вмешательства.

**Динамика ультразвуковых показателей.** По данным В-сканирования после проведения ФДТ, соответственно клинической картине регрессии опухолей наблюдалось прогрессирующее уменьшение высоты, линейных размеров основания опухоли и, соответственно, расчетного объема МХ.

Сроки резорбции в основном определялись исходными размерами новообразования. Так, малые меланомы подвергались

полной регрессии к 2-3 месяцам после ФДГ. В случаях меланом средних размеров постепенный регресс наблюдался в сроки до 6 месяцев и до 1 года.

Во всех трех группах отмечалось статистически значимое снижение средних значений высоты меланомы после ФДГ ( $p < 0,001$ ;  $< 0,001$ ;  $< 0,01$ , для 1-3-й групп соответственно) (табл. 7.2, рис. 7.11-7.14).

Таблица 7.2

*Динамика высоты (мм) меланомы хориоидеи в различные сроки после ФДГ в исследуемых группах*

| Группы           | n  | Сроки наблюдения |              |              |              |              |             |
|------------------|----|------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|-------------|
|                  |    | до ФДГ           | через 1 мес. | через 2 мес. | через 3 мес. | через 6 мес. | через 1 год |
| 1-я (малые МХ)   | 18 | 2,42±0,11        | 1,95±0,09    | -            | 0,91±0,10    | -            | 0,23±0,09   |
| 2-я (средние МХ) | 12 | 4,02±0,14        | 3,12±0,17    | -            | 2,00±0,25    | -            | 1,22±0,29   |
| 3-я (большие МХ) | 4  | 5,93±0,23        | 4,28±0,17    | 3,60±0,36    | 2,98±0,48    | 2,43±0,63    | 2,08±0,78   |

Достигнутые уровни значимости при попарном сравнении данного показателя в различные сроки наблюдения в исследуемых группах приведены в табл. 7.3а, б.

Таблица 7.3а

*Достигнутый уровень значимости при попарном сравнении (1, 2, 3-я группы)*

| 1-я группа (малые МХ)   |        |              |              |             |
|-------------------------|--------|--------------|--------------|-------------|
|                         | до ФДГ | через 1 мес. | через 3 мес. | через 1 год |
| До ФДГ                  | -      | 0,001        | 0,0001       | 0,0001      |
| Через 1 мес.            | 0,001  | -            | 0,0001       | 0,0001      |
| Через 3 мес.            | 0,0001 | 0,0001       | -            | 0,0001      |
| Через 1 год             | 0,0001 | 0,0001       | 0,0001       | -           |
| 2-я группа (средние МХ) |        |              |              |             |
|                         | до ФДГ | через 1 мес. | через 3 мес. | через 1 год |
| До ФДГ                  | -      | 0,006        | 0,0001       | 0,0001      |
| Через 1 мес.            | 0,006  | -            | 0,0008       | 0,0001      |
| Через 3 мес.            | 0,0001 | 0,0008       | -            | 0,015       |
| Через 1 год             | 0,0001 | 0,0001       | 0,015        | -           |

Таблица 7.36

3-я группа (большие МХ)

|              | До ФДГ | Через 1 мес. | Через 2 мес. | Через 3 мес. | Через 6 мес. | Через 1 год |
|--------------|--------|--------------|--------------|--------------|--------------|-------------|
| До ФДГ       | -      | 0,029        | 0,009        | 0,002        | 0,0008       | 0,0008      |
| Через 1 мес. | 0,029  | -            | 0,345        | 0,177        | 0,069        | 0,038       |
| Через 2 мес. | 0,009  | 0,345        | -            | 0,381        | 0,237        | 0,164       |
| Через 3 мес. | 0,002  | 0,177        | 0,381        | -            | 0,440        | 0,417       |
| Через 6 мес. | 0,0008 | 0,069        | 0,237        | 0,440        | -            | 0,621       |
| Через 1 год  | 0,0004 | 0,038        | 0,164        | 0,417        | 0,621        | -           |

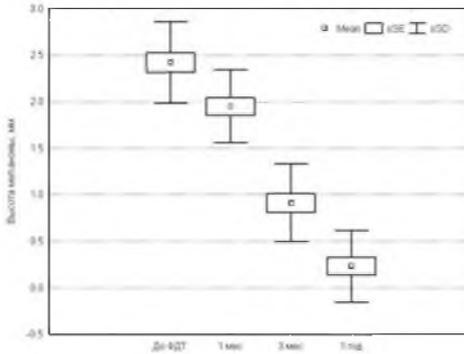


Рис. 7.11. Динамика высоты опухоли в 1-й группе (МХ малых размеров) в различные сроки наблюдения

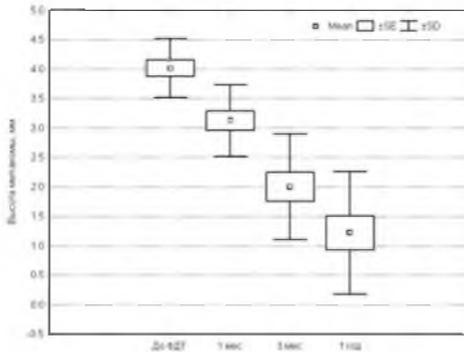


Рис. 7.12. Динамика высоты опухоли во 2-й группе (МХ средних размеров) в различные сроки наблюдения

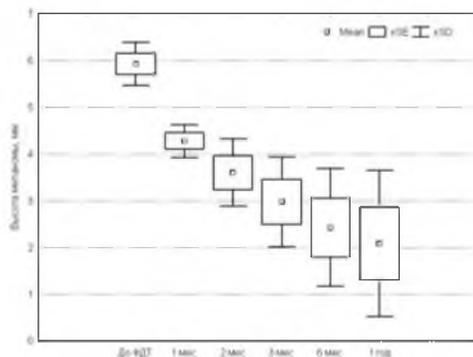


Рис. 7.13. Динамика высоты опухоли в 3-й группе (МХ больших размеров) в различные сроки наблюдения

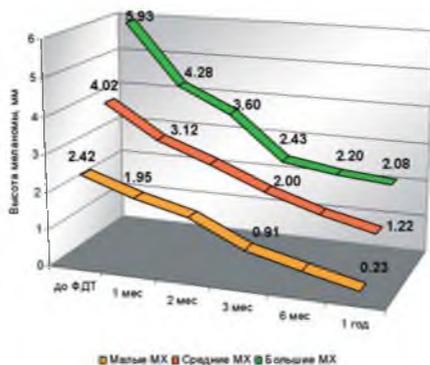


Рис. 7.14. Динамика уменьшения высоты проминенции хориоидальных меланом в исследуемых группах

Аналогичная тенденция прослеживалась при анализе динамики других эхографических показателей (максимального и минимального линейных диаметров основания) хориоидальных меланом в различные сроки после проведения транспуиллярной ФДТ (табл. 7.4).

В результате ФДТ зарегистрировано статистически достоверное уменьшение линейных размеров основания хориоидальных меланом во всех исследуемых группах ( $p < 0,001$ ). Изменения средних значений максимального и минимального линейных размеров основания МХ в 1, 2 и 3-й группах в различные сроки наблюдения графически представлены на рис. 7.15а, б.

Таблица 7.4

*Динамика размеров основания хориоидальных меланом в исследуемых группах в различные сроки после ФДТ*

| Группы                                   | n  | До ФДТ     | Через 1 мес. | Через 2 мес. | Через 3 мес. | Через 6 мес. | Через 1 год |
|--|----|------------|--------------|--------------|--------------|--------------|-------------|
| Длина (максимальный линейный размер), мм |    |            |              |              |              |              |             |
| 1-я (малые МХ)                           | 18 | 7,87±0,46  | 7,39±0,41    | -            | 5,94±0,45    | -            | 1,71±0,69   |
| 2-я (средние МХ)                         | 12 | 9,68±0,54  | 9,06±0,53    | -            | 7,43±0,37    | -            | 5,18±0,80   |
| 3-я (средние МХ)                         | 4  | 12,85±0,42 | 11,33±0,62   | 10,2±0,61    | 9,75±0,60    | 8,48±0,39    | 8,38±0,52   |
| Ширина (минимальный линейный размер), мм |    |            |              |              |              |              |             |
| 1-я (малые МХ)                           | 18 | 6,45±0,40  | 6,11±0,40    | -            | 4,89±0,45    | -            | 1,40±0,57   |
| 2-я (средние МХ)                         | 12 | 8,31±0,51  | 7,78±0,46    | -            | 6,03±0,47    | -            | 4,28±0,73   |
| 3-я (средние МХ)                         | 4  | 10,4±0,19  | 8,83±0,37    | 8,48±0,42    | 8,03±0,25    | 7,18±0,44    | 6,95±0,62   |

С учетом полученных эхографических данных (высоты и линейных размеров основания МХ) производился расчет объема опухоли до и в различные сроки после ФДТ. Статистический анализ динамики данного показателя показал следующее (табл. 7.5).

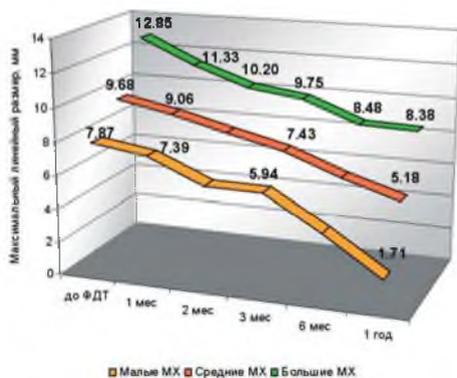
Таблица 7.5

*Динамика объема малых и средних меланом в различные сроки после ФДТ (по данным В-сканирования, V, мм<sup>3</sup>)*

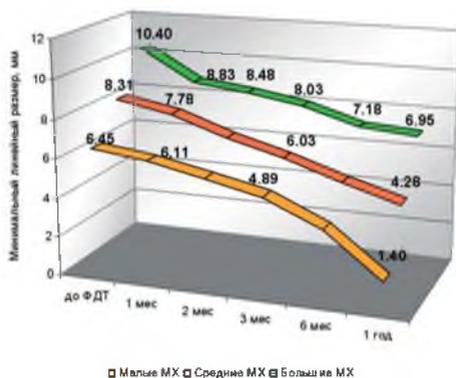
| Группы           | N  | Сроки наблюдения |              |              |             |
|------------------|----|------------------|--------------|--------------|-------------|
|                  |    | до ФДТ           | через 1 мес. | через 3 мес. | Через 1 год |
| 1-я (малые МХ)*  | 18 | 143,4±22,6       | 104,5±17,8   | 39,2±15,5    | 0*          |
| 2-я (средние МХ) | 12 | 364,7±47,7       | 249,1±33,6   | 116,9±30,2   | 66,7±32,8   |

**Примечание.** \* В срок 1 год размеры опухоли по данным В-сканирования не определялись.

## Глава 7



а)



б)

Рис. 7.15. Динамика линейных размеров основания МХ в исследуемых грунтах в различные сроки наблюдения: а) максимального, б) минимального

Уменьшение объема опухоли в 1-й и 2-й группах во все сроки наблюдения были статистически достоверны ( $p < 0,001$ ). Результаты попарного сравнения объема опухолей в различные сроки наблюдения для этих групп приведены в табл. 7.6а, б. Динамика изменения объема опухоли отражена на рис. 7.16, 7.17.

Таблица 7.6а

*Достигнутые уровни значимости при попарном сравнении объема МХ для разных сроков наблюдений в 1-й группе*

| p            | До ФДТ | Через 1 мес. | Через 3 мес. |
|--------------|--------|--------------|--------------|
| До ФДТ       | -      | 0,152        | 0,0009       |
| Через 1 мес. | 0,152  | -            | 0,018        |
| Через 3 мес. | 0,0009 | 0,018        | -            |

Таблица 7.6б

*Достигнутые уровни значимости при попарном сравнении объема МХ для разных сроков наблюдений во 2-й группе*

| P            | До ФДТ | Через 1 мес. | Через 3 мес. | Через 1 год |
|--------------|--------|--------------|--------------|-------------|
| До ФДТ       | -      | 0,031        | 0,0001       | 0,0001      |
| Через 1 мес. | 0,031  | -            | 0,014        | 0,003       |
| Через 3 мес. | 0,0001 | 0,014        | -            | 0,339       |
| Через 1 год  | 0,0001 | 0,003        | 0,339        | -           |

Таким образом, проведение транспушилярной ФДТ позволило добиться регрессии опухоли во всех 18 случаях в 1-й группе при малых размерах МХ в сроки наблюдения от 3 до 6 месяцев, с последующей стабилизацией. В среднем по группе отмечено уменьшение величины проминенции опухоли с  $2,7 \pm 0,2$  до  $(1,1 \pm 0,06)$  мм, т.е. опухоль уменьшилась на 60%.

Отдаленный период наблюдения от 1 года до 3 лет отслежен у 12 пациентов, признаков рецидива новообразования ни в одном случае не выявлено.

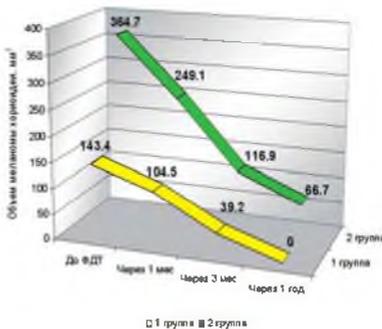


Рис. 7.16. Динамика объема МХ малых и средних размеров после ФДТ (1-я и 2-я группы)

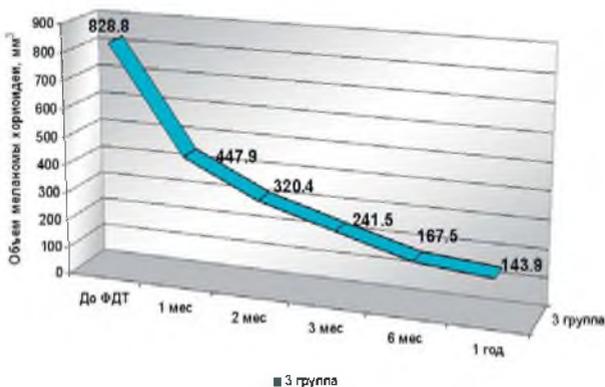


Рис. 7.17. Динамика объема МХ больших размеров (3-я группа) после ФДТ

Во 2-й группе (при средних размерах МХ) регрессия опухоли наблюдалась в 11 случаях, из них в 8 – полная, и в 3 частичная, потребовавшая повторного сеанса ФДТ через 1 месяц. В среднем по группе проминенция опухоли уменьшилась с  $4,2 \pm 1,2$  до  $(1,5 \pm 0,9)$  мм. В 1-м случае после ФДТ была отмечена стабилизация без изменения размеров опухоли.

В группе МХ большого размера (3-я группа) после проведения многоэтапной ФДТ (3-4 сеанса ФДТ) в 2 случаях наблюдался полный регресс опухоли, в 1 случае – частичный регресс и в 1 случае была стабилизация без изменения размеров опухоли. В среднем по группе проминенция МХ уменьшилась с  $5,6 \pm 1,2$  до  $(1,8 \pm 0,12)$  мм.

За указанный период наблюдения (3 года) отдаленных метастазов не выявлено ни у одного пациента.

В группе метастатических поражений хориоидеи (4-я группа – 2 пациента) в обоих случаях был достигнут полный регресс опухолевого узла с формированием плоского фиброзного хориоретинального очага.

**Осложнения отдаленного периода наблюдения.** В результате проведения транспупиллярной ФДТ в отдаленном периоде наблюдения при периферическом расположении хориоидальных меланом, вне зависимости от исходных размеров опухолей, осложнений не наблюдалось.

В случаях центральной (с захватом макулярной области) и юкстапапиллярной локализации МХ снижение центрального зрения в определенной степени являлось неизбежным.

Непрогнозируемое снижение зрительных функций, обусловленное развитием частичной атрофии зрительного нерва, было зафиксировано в 7 случаях. Из них в 4 случаях острота зрения снизилась вследствие тромбоза ветви ЦВС и оптической нейропатии (по 2 случая во 2-й и 3-й группах) при юкстапапиллярном расположении МХ и в 3 случаях в результате развития кистозной макулярной дистрофии (1 случай – в 1-й группе и 2 случая – во 2-й группе) при парамакулярной локализации опухоли.

Следует подчеркнуть, что в отдаленном периоде наблюдения на нашем клиническом материале не было отмечено случаев развития вторичной неоваскулярной глаукомы, формирования катаракты и других осложнений, характерных для брахитерапии [4, 7, 13, 17, 25].

На основании проведенных клинических исследований определены показания и противопоказания для ФДТ как метода монотерапии опухолей сосудистой оболочки глаза.

**Показания для транспупиллярной ФДТ меланом хориоидеи:**

- по размерам: МХ малого, среднего и большого размера (максимальный диаметр основания не более 14 мм и высота элевации до 3,5 мм; свыше 3,5 до 6,5 мм показана двухэтапная или многоэтапная ФДТ);
- по локализации: меланомы хориоидеи, расположенные постэкваториально (юкстапапиллярно, перипапиллярно или центрально с захватом макулярной области);
- по характеру и степени васкуляризации (гиперваскулярные МХ по данным ЦДК);
- по степени пигментации (беспигментные, слабо- и умеренно пигментированные МХ).

**Противопоказания для транспупиллярной ФДТ:**

- по размерам: МХ большого размера (свыше 15 мм диаметр основания и свыше 6,5 мм по высоте);
- по локализации: экваториальные и преэкваториальные МХ;
- по характеру васкуляризации: МХ: аваскулярные по данным ЦДК;

- по степени пигментации (гиперпигментированные);
- обширная вторичная экссудативная или экссудативно-геморрагическая отслойка сетчатки над МХ;
- рецидив, либо продолженный рост МХ после брахитерапии или ТТТ с формированием перифокальной зоны хориоретинальной атрофии вокруг МХ;
- мультицентричный рост опухоли.

### **Клинические примеры**

*Клинический пример № 1.* Пациентка С., 60 лет, поступила в Калужский филиал ФГУ МНТК «Микрохирургия глаза» в июле 2005 года с подозрением на внутриглазное новообразование левого глаза. В результате комплексного обследования был установлен диагноз: меланома хориоидеи левого глаза ( $T_{1b}N_0M_0$ ).

Острота зрения при поступлении составляла 1,0. На глазном дне постэкваториально в нижненазальном квадранте определялся неправильной формы, с нечеткими границами проминирующий в стекловидное тело очаг серо-желтого цвета. На поверхности образования – множественные ретинальные друзы и очаговая диспигментация (рис. 7.18а).

На флюоресцентных ангиограммах глазного дна в области образования наблюдалась характерная неоднородная («пятнистая») флюоресценция, что подтверждало поставленный диагноз (МХ). В поздних фазах исследования сохранялась длительная точечная гиперфлюоресценция ретинальных друз (рис. 7.19а).

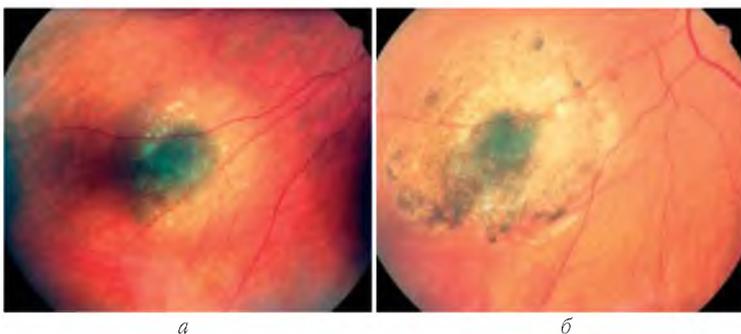


Рис. 7.18. Фотография глазного дна левого глаза пациентки С. с меланомой хориоидеи «малого» размера ( $T_{1b}N_0M_0$ ): а) до ФДТ; б) через 3 месяца после транспупиллярной ФДТ

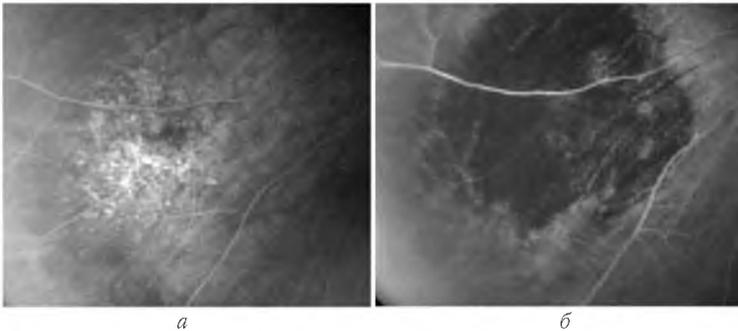


Рис. 7.19. Флюоресцентная ангиограмма глазного дна того же глаза с меланомой хориоидеи «малого» размера: а) до ФДТ; б) через 3 месяца после ФДТ

Ультразвуковое исследование (серошкальное В-сканирование) позволило уточнить размеры новообразования: диаметр основания – 7 на 5 мм; толщина на вершине опухоли – 3 мм. По данным ЦДК и ЭДК – гиперваскулярный тип опухоли.

После получения информированного добровольного согласия на предложенное лечение пациентке проведена транспиллярная фотодинамическая терапия с препаратом «Фотодитазин» по вышеописанной методике. Доза ФС – 0,8 мг/кг веса. Лазерное облучение семью полями диаметром 4,5 мм с плотностью энергии 50 Дж/см<sup>2</sup> по периферии и 100 Дж/см<sup>2</sup> на «верхушке» опухоли.

**Результаты.** Непосредственно после сеанса ФДТ в области лазерного воздействия выявлялось незначительное увеличение субретинального отека с выраженным «побелением» сетчатки и хориоидеи соответственно локализации МХ. Указанные изменения достигали максимума на 2-3-й день после лечения. При этом субъективно пациенткой отмечалось появление положительной скотомы, острота зрения не изменялась.

Затем, в течение последующих 2 недель наблюдалась постепенная резорбция отека от периферии к центру новообразования, с формированием перифокальной зоны хориоретинальной атрофии с диффузной диспигментацией.

Через 1 месяц отек полностью регрессировал. Через 3 месяца на ангиограммах соответственно области лазерного облучения опухоли определялась практически гомогенная

афлюоресцентная зона, превышающая по площади исходные размеры новообразования. Ретинальные сосуды над областью пролеченной МХ контрастировались (рис. 7.19б).

В сроки от 1 до 3 месяцев наблюдалась постепенная регрессия опухоли. Толщина новообразования через 2 месяца составляла 1,5 мм, через 3 – 0,9 мм. По данным ЦДК, на месте новообразования – аваскулярный очаг.

К 3 месяцам достигнут полный регресс опухоли, офтальмоскопически на месте новообразования образовался плоский хориоретинальный рубец с неоднородной пигментацией (рис. 7.18б). Острота зрения на пролеченном глазу составила 1,0, что соответствовало исходным данным. При исследовании поля зрения левого глаза определялась отрицательная относительная скотома в верхненаружном квадранте, фoveальная светочувствительность осталась на прежнем уровне. В сроки наблюдения до 2 лет клинических признаков продолженного роста опухоли и метастазирования не выявлено.

*Клинический пример № 2.* Пациент П., 58 лет. Диагноз: артериальная гипертония обоих глаз. Меланома хориоидеи левого глаза ( $T_2N_0M_0$ ).

Острота зрения на пораженном глазу при поступлении составляла 0,5.

Офтальмоскопически парамакулярно книзу и в височную сторону определялось слабопигментированное серовато-желтого цвета проминирующее образование без четких границ (рис. 7.20а). По данным В-сканирования, размеры основания

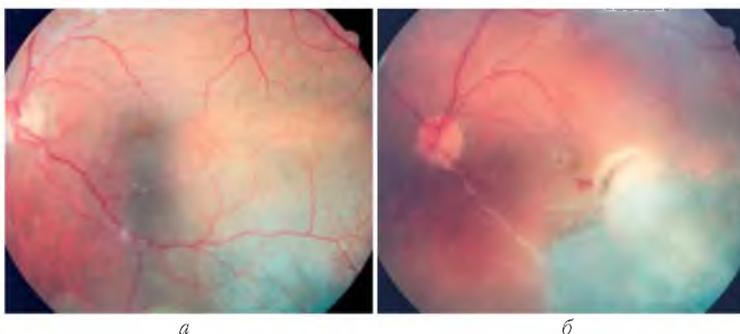


Рис. 7.20. Фотография глазного дна левого глаза пациента П. с меланомой хориоидеи средних размеров ( $T_2N_0M_0$ ): а) до ФДТ; б) через 6 месяцев после ФДТ

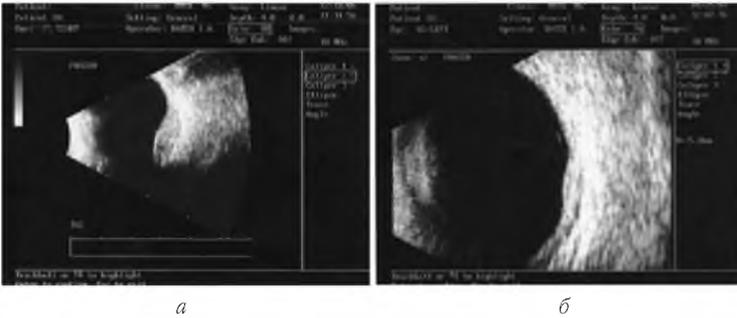


Рис. 7.21. Серошкалачная сканограмма меланомы хориоидеи: а) до ФДТ (размеры основания 8,5х6,6 мм, высота – 3,4 мм); б) через 3 месяца после ФДТ (размеры основания 7,2х5,0 мм, высота – 1,0 мм)

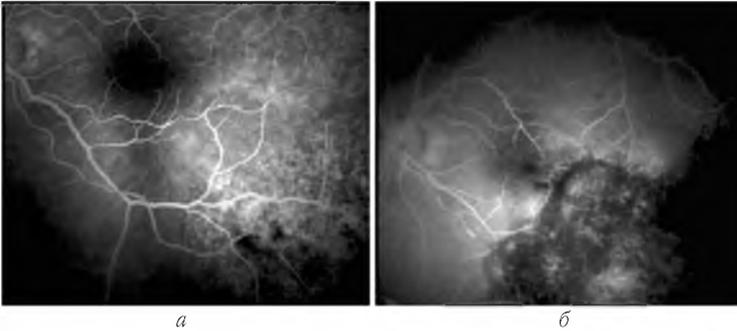


Рис. 7.22. Флюоресцентная ангиограмма глазного дна левого глаза пациента П. с меланомой хориоидеи средних размеров; а) до ФДТ; б) через 3 месяца после транспупиллярной ФДТ

составили 8,5 на 6,6 мм, высота проминенции – 3,4 мм, что соответствует средним размерам МХ (рис. 7.21а).

Флюоресцентная ангиография глазного дна подтвердила предполагаемый диагноз МХ. На ангиограммах, соответственно локализации проминирующего образования, определялась характерная «пятнистая» гиперфлюоресценция (рис. 7.22а).

При исследовании в режиме ЭДК до лечения выявлялась смешанная васкуляризация как на периферии, так и в центральных отделах опухоли, преимущественно с артериальным типом кровотока (3-4 артериальных сосуда), ЛСК – 20-25 см/с. Указанные изменения соответствовали гиперваскулярному типу кровоснабжения МХ (рис. 7.23а).

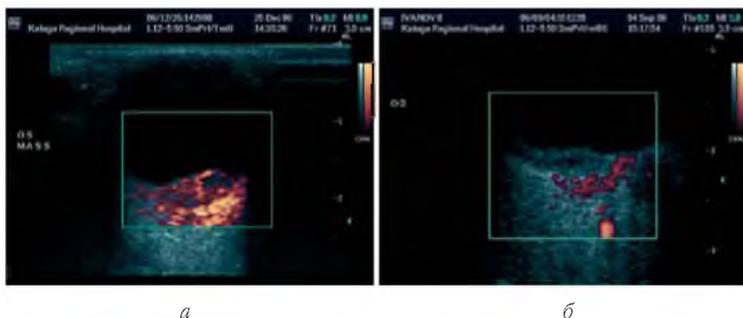


Рис. 7.23. ЭДК меланомы хориоидеи: а) до ФДТ (гиперваскулярный тип кровоснабжения опухоли); б) через 3 месяца после ФДТ (остаточный аваскулярный очаг)

Пациенту предложено проведение органосохранного лечения – ФДТ с препаратом «Фотодитазин». Получено добровольное информированное согласие.

В результате 1-го сеанса транспупилярной ФДТ с препаратом «Фотодитазин» через 6 месяцев отмечалась практически полная резорбция меланомы с формированием на месте облученной опухоли слегка проминирующего фиброзного очага (хориоретинального рубца) с незначительной неравномерной пигментацией (рис. 7.20б).

По данным серошального В-сканирования, к 6 месяцам после ФДТ отмечено значительное уменьшение размеров основания (с 8,5 на 6,6 мм до 7,2 на 5,0 мм) и высоты опухоли с 3,4 до 1,0 мм (рис. 7.21б).

На флюоресцентных ангиограммах через 3 месяца определялась обширная гипофлюоресцентная зона с незначительной неоднородной флюоресценцией, обусловленной фиброзными изменениями на месте облученной опухоли (рис. 7.22б).

По данным ЭДК в центре новообразования определялась (через 1 месяц) аваскулярная зона, с сохранением функционирующих сосудов в краевой части МХ. Степень васкуляризации новообразования через 3 месяца расценивалась как гиповаскуляризация (ЛСК – 7,4 см/с). Через 6 месяцев после лечения отмечалось отсутствие внутриопухолевого кровотока. Соответственно локализации облученной меланомы определялся аваскулярный очаг, что свидетельствовало о разрушении собственной сосудистой системы опухоли (рис. 7.23б).

Следует отметить сохранение относительно высокого центрального зрения (0,4) после лечения, несмотря на окклюзию нижневисочной ветви центральной артерии сетчатки.

Результаты прослежены в течение 18 месяцев, признаков рецидива новообразования не отмечено.

*Клинический пример № 3.* Пациент И., 59 лет, поступил в Калужский филиал ФГУ МНТК «Микрохирургия глаза» в апреле 2005 года с жалобами на снижение зрения, появление темной «завесы» перед правым глазом. В результате комплексного обследования было диагностировано внутриглазное новообразование правого глаза: меланома хориоидеи ( $T_3N_0M_0$ ).

При поступлении острота зрения на ОД составляла 0,01.

Офтальмоскопически на глазном дне постэкваториально с захватом макулярной области определялся обширный проминирующий в стекловидное тело очаг серо-желтого цвета с резко выраженной неравномерной пигментацией (рис. 7.24а). Размеры опухоли по данным ультразвукового исследования в режиме серошкальной визуализации (В-режим) составили: диаметр основания – 12,8 на 10,8 мм, высота – 6,5 мм (рис. 7.25а).

На флюоресцентных ангиограммах глазного дна, соответственно локализации новообразования, наблюдалась выраженная «пятнистая» флюоресценция, отмечалось отчетливое контрастирование собственной сосудистой системы опухоли (рис. 7.26а). В поздних фазах – длительно сохраняющаяся флюоресценция.



Рис. 7.24. Глазное дно правого глаза пациента И. с меланомой хориоидеи больших размеров ( $T_3N_0M_0$ ) центральной локализации: а) до ФДТ; б) через 6 месяцев после проведения транспупиллярной ФДТ

## Глава 7

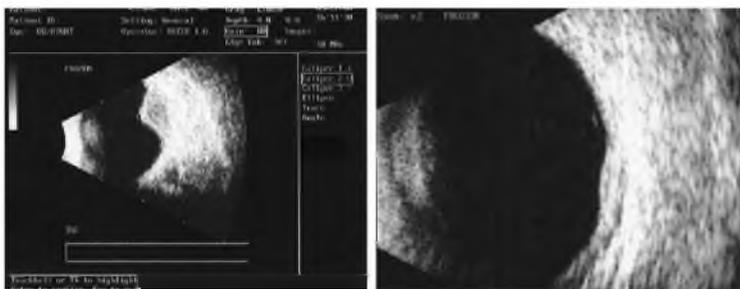


Рис. 7.25. Размеры меланомы хориоидеи в серошкальном режиме: а) до ФДТ (максимальный диаметр основания – 12,8 мм, высота – 6,5 мм); б) после 3 этапов ФДТ (максимальный диаметр основания – 8,6 мм, высота – 1,6 мм)

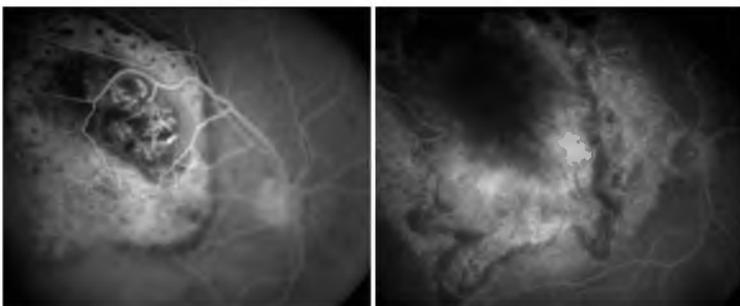


Рис. 7.26. Флюоресцентная ангиограмма глазного дна правого глаза пациента И. с меланомой хориоидеи больших размеров: а) до ФДТ; б) через 6 месяцев после многоэтапной ФДТ меланомы хориоидеи

По данным ультразвуковой доплерографии сосудистой системы опухоли в режимах ЭДК и ЦДК, в проекции новообразования определялась выраженная степень васкуляризации с преимущественно артериальным типом кровотока (4-5 функционирующих сосудов), что свидетельствовало о гипervasкулярном типе строения опухоли (рис. 7.27а).

В связи с категоричным отказом пациента от проведения энуклеации по поводу МХ большого размера правого глаза, ему было предложено проведение органосохранного лечения (фотодинамической терапии), получено информированное добровольное согласие.

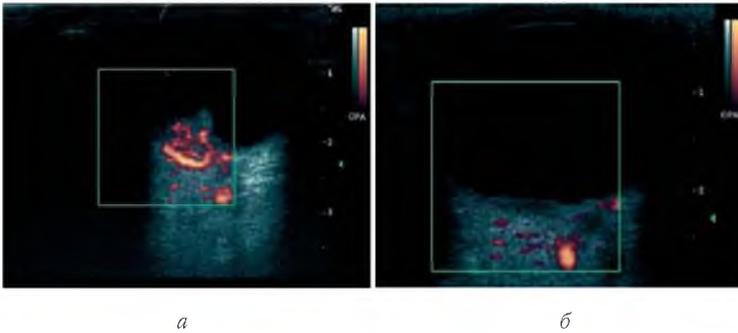


Рис. 7.27. ЭДК меланомы хориоидеи: а) до ФДТ (гиперваскулярный тип кровоснабжения опухоли); б) через 6 месяцев после многоэтапной ФДТ (единичные цветочные локусы на периферии остаточного очага)

Пациенту проведена многоэтапная ФДТ (3 сеанса с интервалом 1 месяц между ними) с препаратом «Фотодитазин» по вышеописанной методике.

**Результаты.** После проведения 1-го сеанса ФДТ на 2-е сутки отмечался выраженный ишемический отек сетчатки соответственно области лазерного облучения МХ, перифокально небольшие субретинальные кровоизлияния. Нарастание отека привело к развитию плоской экссудативной отслойки сетчатки над МХ. К 1 месяцу после 1-го сеанса ФДТ отек полностью резорбировался, сетчатка прилегла, перифокально образовалась зона хориоретинальной атрофии.

Через 1 месяц после 1-го сеанса ФДТ, по данным В-сканирования, отмечалось резкое уменьшение высоты проминенции опухоли до 4,8 мм. По данным ЭДК, в центре новообразования определялась аваскулярная зона с сохранением функционирующих сосудов в краевой части МХ.

Через 1 месяц после 2-го сеанса ФДТ высота проминенции опухоли уменьшилась до 3,6 мм. Через 1 месяц после 3-го сеанса ФДТ составила 2,8 мм (рис. 7.28). В те же сроки, по данным ЦДК, остаточное новообразование имело гиповаскулярный тип кровоснабжения.

В отдаленном периоде наблюдения (6 месяцев) острота зрения сохранилась на прежнем уровне – 0,01. Офтальмоскопически на месте новообразования определялся практически

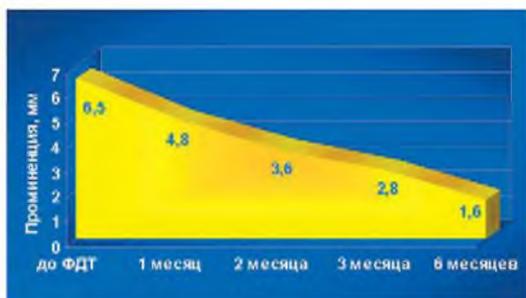


Рис. 7.28. Динамика проминенции меланомы после многоэтапной ФДТ (по данным серошкального В-сканирования)

плоский с неоднородной пигментацией хориоретинальный очаг с остаточной проминенцией до 1,6 мм (рис. 7.24б, 7.25б). Ангиографически в центре – обширная аваскулярная зона, по периферии – неоднородная флюоресценция, обусловленная фиброзными изменениями на месте облученной опухоли (рис. 7.26б). По данным ЭДК, в проекции очага отсутствовал внутриопухолевый кровоток, что соответствует аваскулярному типу строения остаточной опухоли (рис. 7.27б).

В сроки наблюдения 3 года после ФДТ клинических, ангиографических и эхографических признаков рецидива новообразования не выявлено.

*Клинический пример № 4.* Пациентка Ж., 36 лет, поступила в Калужский филиал ФГУ МНТК «Микрохирургия глаза» в октябре 2006 года с направительным диагнозом: отслойка сетчатки OD. Субъективно пациентка отмечала снижение зрения, искажение изображения в правом глазу, появившееся около 2 месяцев назад.

В анамнезе в 2005 году прооперирована по поводу рака левой молочной железы (произведена радикальная мастэктомия) с последующим лучевым облучением. В сентябре 2006 года выявлены множественные метастазы в легкие, в связи с чем пациентке проведен курс химиотерапии.

При поступлении: острота зрения правого глаза составляла 0,06 sph + 2,5=0,1; левого глаза – 1,0.

В поле зрения правого глаза определялась центральная носительная скотома, отмечалось снижение фовеальной

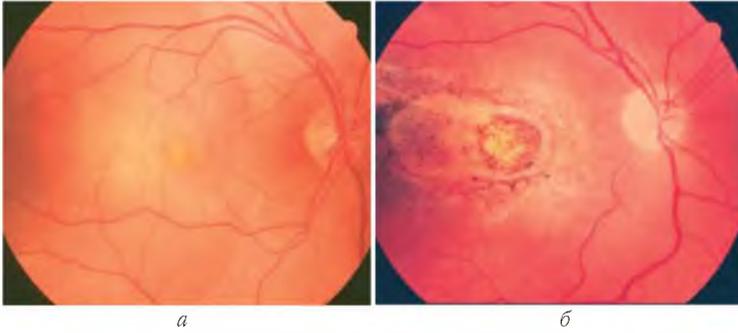


Рис. 7.29. Глазное дно правого глаза пациентки Ж с хориоидальным метастазом рака молочной железы: а) до ФДТ; б) через 3 месяца после транспупиллярной ФДТ

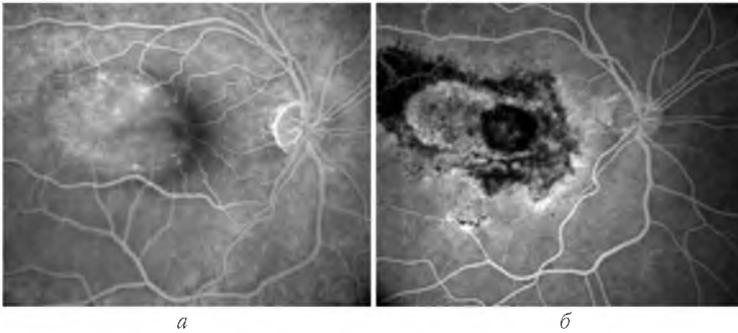


Рис. 7.30. Флюоресцентная ангиограмма глазного дна пациентки Ж с хориоидальным метастазом рака молочной железы: а) до ФДТ; б) через 3 месяца после транспупиллярной ФДТ

светочувствительности на ОД до 25 дБ, на парном глазу – соответствовала нормальным значениям (36 дБ).

Офтальмоскопически на глазном дне пораженного глаза в центральной области определялся обширный проминирующий в стекловидное тело очаг светло-желтого цвета с нечеткими границами. Над очагом – вторичная экссудативная отслойка сетчатки, по площади выходящая за пределы сосудистых аркад (рис. 7.29а). Парный глаз – без патологических изменений.

На флюоресцентных ангиограммах в макулярной области выявлялась характерная множественная мелкоочечная флюоресценция («россыпь крупы») (рис. 7.30а) с умеренным

нарастанием интенсивности в ходе исследования, в поздние фазы наблюдалось прокрашивание экссудативной отслойки нейроэпителия.

По данным ультразвукового В-сканирования, в центральной области определялось проминирующее гомогенное объемное образование (размерами основания 6,3 на 4,8 мм и высотой до 1,7 мм), с отсутствием хориоидальной экскавации, исследование в режиме ЦДК выявило умеренно-вазуляризованный тип кровоснабжения опухоли.

На оптических когерентных томограммах – сетчатка в макулярной области куполообразно приподнята над проминирующей хориоидеей. Над зоной проминенции определялся диффузный отек сетчатки до 240 мкм, серозная отслойка нейроэпителия, распространяющаяся за пределы нижней сосудистой аркады. Дефекты пигментного эпителия в фовальной зоне.

Электрофизиологические исследования: порог электрической чувствительности на OD – 95 мкА, OS – 85 мкА, электрическая лабильность OD – 35 Гц, OS – 36 Гц.

Учитывая клиническую картину, подтвержденную данными флюоресцентной ангиографии и ультразвукового сканирования, а также общий онкологический анамнез, был установлен диагноз «метастатическая опухоль сосудистой оболочки правого глаза субмакулярной локализации».

Пациентке предложено проведение транспуиллярной ФДТ с препаратом «Фотодитазин». Получено добровольное информированное согласие.

Проведена транспуиллярная ФДТ с препаратом «Фотодитазин». Особенностью методики являлось использование расчетной плотности энергии, не превышающей 50 Дж/см<sup>2</sup>, с учетом метастатического характера и центральной локализации опухоли. Общее количество полей облучения – 6, диаметром 3 мм.

**Результаты.** В 1-2-е сутки после ФДТ отмечалось транзиторное незначительное увеличение площади и высоты экссудативной отслойки сетчатки над метастатическим очагом.

Начиная со 2-й недели, наблюдалась положительная динамика, выражающаяся в постепенном уплощении опухолевого узла и резорбции опухолеассоциированного субретинального отека.

Полная регрессия хориоидального метастаза с прилеганием вторичной экссудативной отслойки сетчатки отмечалась к 3 месяцам после ФДТ. Офтальмоскопически на месте облученного метастатического очага наблюдалось формирование плоского хориоретинального рубца с неравномерной пигментацией (рис. 7.29б).

На флюоресцентных ангиограммах, соответственно зоне облучения, определялась неоднородная умеренно выраженная флюоресценция без тенденции к нарастанию интенсивности в ходе исследования, свидетельствующая о наличии фиброзных изменений (рис. 7.30б).

Электрофизиологические показатели после лечения практически не изменились (порог электрической чувствительности на OD составил 99-101 мкА, OS – 85 мкА, электрическая лабильность OD – 35 Гц, OS – 36 Гц).

По данным серошкального В-сканирования, проминенции в проекции облученной опухоли не выявлено, в режиме ЦДК соответственно месту расположения опухоли определялся аваскулярный очаг, по данным ОКТ, толщина сетчатки в фовеальной зоне составила 150 мкм.

Острота зрения на пролеченном глазу незначительно повысилась и составила 0,2 н/к, при этом фовеальная светочувствительность повысилась до 28 dB.

Таким образом, в результате проведения транспуиллярной ФДТ с препаратом «Фотодитазин» достигнут полный регресс хориоидального метастаза рака молочной железы со стабилизацией зрительных функций в сроки наблюдения до 1,5 лет.

Полученный клинический опыт свидетельствует о перспективности применения ФДТ с препаратами хлоринового ряда в лечении метастатических поражений сосудистой оболочки глаза.

### ***Резюме***

Полученный нами клинический опыт показал, что транспуиллярная ФДТ может эффективно применяться при внутриглазных новообразованиях, как первичных (меланома хориоидеи), так и метастатических, в качестве самостоятельного метода лечения.

Установлено, что эффективность ФДТ в значительной степени определяется исходной степенью и характером васкуляризации опухоли, а также размерами опухоли. Важным критерием в комплексной оценке эффективности лечения МХ после фотодинамической терапии явился метод ультразвуковой доплерографии (в режиме ЦДК).

Отсутствие внутриопухолевого кровотока (наличие остаточного аваскулярного очага в зоне локализации облученной опухоли) при ультразвуковом триплексном сканировании объективно свидетельствует о разрушении сосудистой системы опухоли и, соответственно, положительной динамике патологического процесса после ФДТ.

Отдаленные результаты ФДТ прослежены на протяжении 2-3 лет в 60% случаев. Признаками стабилизации являлись однородная ровная поверхность остаточного новообразования, наличие запустевших сосудов на поверхности МХ клинически и ангиографически, стабильная проминенция, наличие аваскулярного очага, по данным ЦДК.

По нашему мнению, относительная высокая эффективность транспупиллярной ФДТ в лечении опухолей сосудистой оболочки глаза (меланом хориоидеи, а также хориоидальных метастазов) объясняется несколькими факторами.

Во-первых, отработкой четких критериев отбора пациентов для проведения ФДТ, основанных на данных ультразвуковых методов исследования о строении и степени васкуляризации опухоли (гиперваскулярный тип МХ). Данный фактор особенно важен, так как установлено, что опухоли с более интенсивным кровотоком обладают большим злокачественным потенциалом и, соответственно, более высоким риском метастазирования.

Учитывая, что первичной мишенью ФДТ является собственная сосудистая система опухоли, а также исключительно гематогенный путь метастазирования МХ, можно предположить, что проведение ФДТ может существенно снизить риск диссеминации и метастазирования.

Во-вторых, оптимизация методики ФДТ (дробное введение фотосенсибилизатора) способствует максимальному накоплению препарата как в паренхиме, так и в сосудистой

системе опухоли, тем самым повышая эффективность ФДТ. Лазерное облучение опухоли полями с захватом прилежащих здоровых тканей в пределах 1-1,5 мм от ангиографической границы опухоли повышало радикальность лечения и уменьшало риск краевого продолженного роста.

В третьих, в случае МХ среднего и большого размера для получения необходимого лечебного эффекта может быть предложен принцип двух- и многоэтапного проведения ФДТ, включающий транспуиллярное лазерное облучение с дробным введением фотосенсибилизатора в ходе проведения каждого сеанса, с интервалами между сеансами в 1 месяц. Показания для проведения повторных сеансов ФДТ во всех случаях определялись при динамическом ультразвуковом исследовании внутриопухолевого кровотока в режиме ЦДК и ЭДК.

Это позволило добиться сначала стабилизации, а затем практически полного регресса внутриглазного новообразования при отсутствии рецидивов и метастазирования в сроки наблюдения от 6 месяцев до 3 лет в 75% случаев.

Таким образом, разработанный нами метод многоэтапной ФДТ позволяет существенно расширить сферу органосохранного лечения внутриглазных новообразований.

В целом преимуществами транспуиллярной ФДТ, в сравнении с другими методами лечения МХ, являются: минимальная инвазивность, четкий визуальный контроль в ходе лечения, высокая дозированность воздействия на ткани, отсутствие операционной травмы, сравнительно короткие сроки реабилитации, отсутствие выраженного дистантного повреждающего воздействия на интактные структуры и ткани глаза.

Данный метод обладает высоким функционально сберегающим потенциалом, в особенности в стадии начальных малых МХ, а также при неблагоприятных в отношении зрительных функций центральной и юкстапапиллярной локализациях опухолей.

При МХ постэкваториальной локализации без захвата макулярной области метод ФДТ может рассматриваться как относительно безопасный, так как не вызывает снижения зрительных функций.

Положительный клинический ответ (регрессия опухоли) на лечение составил 92,1%. При малых МХ полный регресс

новообразования был достигнут в 100%, при средних размерах МХ – 84% и при больших опухолях – 75% в сроки от 6 месяцев до 4 лет.

При метастатических поражениях сосудистой оболочки нами достигнут полный регресс новообразования в 2 случаях. Безусловно, малое количество наблюдений не позволяет окончательно судить об эффективности метода.

По литературным данным, эффективность транспупиллярной термотерапии при МХ малого и среднего размера (до 4 мм) составляет 80-94% (регресс МХ) в сроки наблюдения от 1 года до 3 лет [31]. По данным Пановой И.Е. (2004), полный регресс отмечен в 50% случаев и в 35% – частичный регресс в сроки от 6 до 18 месяцев [18].

Несомненно, сравнительный анализ указанных методов является не вполне корректным, учитывая различные критерии отбора для проведения того или иного метода лечения, а также различные сроки наблюдения и «пилотный» характер проводимых собственных исследований.

Тем не менее, ФДТ может рассматриваться как метод выбора при органосохранном лечении гиперваскулярных, а также слабопигментированных и беспигментных хориоидальных меланом, а также хориоидальных метастазов, в лечении которых общепринятые методы (транспупиллярная терапия) отличаются низкой эффективностью.

Безусловно, необходимо проведение дальнейших исследований на большем клиническом материале и в более длительные периоды наблюдения для объективной оценки эффективности метода ФДТ в лечении меланом сосудистой оболочки глаза.

### ***Литература***

1. *Амирян А.Г., Бровкина А.Ф., Лелюк В.Г.* Ангиоархитектоника увеальных меланом // Офтальмология. – 2005. – Т. 2. – № 1. – С. 37-40.
2. *Бойко Э.В., Ян А.В.* О возможностях транспупиллярной термотерапии меланом сосудистой оболочки глаза лазерным излучением с длиной волны 1,06 мкм // Современные технологии в дифференциальной диагностике и лечении внутриглазных опухолей: Сб. науч. тр. – М., 2007. – С. 122-126.

3. *Бровкина А.Ф., Таджиева З.А., Мезенцева Г.А.* Метастатические опухоли органа зрения при раке молочной железы // Вестн. офтальмологии – 1986. – № 4. – С. 36-38.
4. *Бровкина А.Ф.* Офтальмоонкология. – М.: Медицина, 2002. – С. 268-293.
5. *Волков В.В.* О показаниях к энуклеации в лечении больных с внутриглазной меланомой // Вестн. офтальмологии. – 1983. – № 2. – С. 3-6.
6. *Гришина Е.Е.* Метастатические поражения хориоидеи // Офтальмол. журн. – 1998. – № 5. – С. 347-349.
7. *Зарубей Г.Д., Вальский В.В., Бородин Ю.И.* Нейроретинопатия после брахитерапии увеальных меланом // Клин. офтальмология. – 2000. – Т. 1. – № 3. – С. 71-72.
8. *Зиангирова Г.Г., Лихванцева В.Г.* Опухоли сосудистого тракта глаза. – М., 2003. – 456 с.
9. *Каткова Е.А.* Ультразвуковой мониторинг течения увеальной меланомы // Вестн. офтальмологии. – 2006. – № 4. – С. 3-6.
10. *Кирилличев А.И.* Хирургическое лечение увеальных меланом: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Л., 1990.
11. *Либман Е.С., Бровкина А.Ф., Безруков А.В.* Отдаленные результаты лечения увеальных меланом. Сравнительная оценка энуклеации и органосохранных методов лечения // Офтальмол. журн. – 1989. – № 6. – С. 336-338.
12. *Линник Л.Ф.* Система органосохранного лечения при новообразованиях сосудистого тракта // Съезд офтальмологов России, 7-й: Тез. докл. – М., 2000. – Ч. 2. – С. 113-114.
13. *Линник Л.Ф., Семикова Т.С., Тимофеев Л.В., Яровой А.А.* Отдаленные результаты лечения меланом хориоидеи с использованием офтальмоаппликаторов Ru-106 и Rh-106 // Офтальмохирургия. – 1998. – № 4. – С. 25-32.
14. *Линник Л.Ф., Магарамов Д.А., Яровой А.А.* и др. Трехлетний опыт использования транспупиллярной диод-лазерной термотерапии как самостоятельного метода лечения увеальных меланом // Офтальмохирургия. – 2003. – № 4. – С. 17-24.
15. *Лихванцева В.Г., Будзинская М.В., Шевчик С.А.* и др. Первый клинический опыт применения фотодинамической терапии с применением отечественного фотосенсибилизатора «Фотосенс» в офтальмоонкологии // РБЖ. – 2005. – Т. 2. – № 4. – С. 39-40.
16. *Лихванцева В.Г., Федотов А.Ю., Когония Л.М.* и др. Фотодинамическая терапия в комбинированном лечении внутриглазных метастазов рака грудной железы // РБЖ. – 2006. – Т. 5. – № 1. – С. 29-30.

17. *Панова И.Е., Ефименко И.Н., Евсеева С.В., Семенова Л.Е.* Постлучевые осложнения органосохранного лечения меланомы сосудистой оболочки глаза // Евро-Азиатская конф. по офтальмохирургии, 3-я: Материалы. – Екатеринбург, 2003. – С. 21-22.
18. *Панова И.Е., Бухтиярова Н.В., Ефименко И.Н.* Транспупиллярная термотерапия в органосохранном лечении увеальной меланомы // Офтальмохирургия и терапия. – 2004. – Т. 4. – № 3. – С. 32-36.
19. *Пачес А.И., Бровкина А.Ф., Зиангирова Г.Г.* Клиническая онкология органа зрения. – М., 1980.
20. *Семенов А.Д.* Фотокоагуляция в терапии меланом сосудистой оболочки глаза: Автореф. Дис. ... канд. мед. наук. – Куйбышев, 1971. – 15 с.
21. *Семикова Т.С.* Комплексный метод диагностики и лучевой терапии меланомы сосудистой оболочки глаза: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 1997. – 115 с.
22. *Терентьева Л.С., Вит В.В., Шамбра В.В.* и др. Эффективность органосохранного лечения увеальных меланом // Опухоли и опухолеподобные заболевания органа зрения. – М., 1998. – С. 123-125.
23. *Шишкин М.М., Бойко Э.В.* Новая техника эндорезекции меланомы хориоидеи в макулярной области // Лазерная рефракционная и интраокулярная хирургия. – СПб., 2002. – С. 80.
24. *Яровой А.А., Линник Л.Ф., Семикова Т.С., Булгакова Е.С.* Малые меланомы хориоидеи: особенности клиники и выбора метода лечения // Новое в офтальмологии. – 2004. – № 2. – С. 28-37.
25. *Яровой А.А., Линник Л.Ф., Семикова Т.С.* Брахитерапия с одновременной диод-лазерной транспупиллярной термотерапией и самостоятельная брахитерапия в лечении меланом хориоидеи; сравнительный анализ // Клин. офтальмология. – 2005. – Т. 6. – № 1. – С. 18-23.
26. *Barbazetto I.A., Lee T.C., Rollins I.S.* et al. Treatment of choroidal melanoma using photodynamic therapy // *Am. J. Ophthalmol.* – 2003. – Vol. 135. – No. 6. – P. 898-899.
27. *Foulds W.* Management of intraocular melanoma // *Br. J. Ophthalmol.* – 1990. – Vol. 74. – No. 5. – P. 559-560.
28. *Journee-de Korver J.G., Oosterbius J.A., De Wolff-Rouendaal D., Kemme H.* Histopathological findings in human choroidal melanomas after transpupillary thermotherapy // *Br. J. Ophthalmol.* – 1997. – Vol. 81. – P. 234-239.
29. *Kim R., Hu L., Foster B.* et al. Photodynamic therapy of pigmented choroidal melanomas of greater than 3-mm thickness // *Ophthalmology.* – 1996. – Vol. 103. – No. 1. – P. 2029-2036.

30. *Schiels C.L., Schiels J.A., Gross N.* et al. Survey of 520 eyes with uveal metastases // *Arch. Ophthalmol.* – 1997. – Vol. 104. – No. 8. – P. 1265-1267.
31. *Schiels C.L., Schiels J.A.* Transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma // *Curr. Opin. Ophthalmol.* – 1999. – Vol. 10. – No. 3. – P. 197-203.
32. *Schiels C.L., Schiels J.A., Peres N., Singh A.D.* Primary transpupillary thermotherapy for small choroidal melanoma in 256 consecutive cases: outcomes and limitations // *Ophthalmology.* – 2002. – Vol. 109. – No. 2. – P. 225-234.
33. *Seregard S., Kock E.* Prognostic indicators following enucleation for posterior uveal melanoma: A multivariate analysis of long-term survival follow-up // *Acta Ophthalmol. Scand.* – 1995. – Vol. 73. – No. 4. – P. 340-344.
34. *Zimmerman L.E., McLean I.W.* Metastatic diseases from untreated uveal melanomas // *Arch. Ophthalmol.* – 1979. – Vol. 88. – P. 524-534.
35. *Zimmerman L.E.* Malignant melanoma of the uveal tract // *Ophthalmic pathology.* – Philadelphia, 1986. – P. 2072-2139.

## ГЛАВА 8.

**ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ  
АНГИОМАТОЗОВ СЕТЧАТКИ**

Ангиоматозы сетчатки относятся к группе опухолеподобных образований, так называемых «гамартом», и включают наружный экссудативный ретинит Коатса, милиарные микроаневризмы Лебера, идиопатические парафовеальные телеангиоэктазии, кавернозные и капиллярные гемангиомы сетчатки [3].

В настоящее время ангиоматоз сетчатки расценивают как аутосомно-доминантный опухолевой синдром, обусловленный врожденной мутацией онкогена, локализующегося в хромосоме 3p25-p26 [11]. Ангиоматоз может проявляться как самостоятельное заболевание с изолированным поражением сетчатки (болезнь Гипшеля), либо как составляющая системного поражения (синдром Гипшеля-Линдау: множественные ангиоматозные узелки или поликистоз различных локализаций – в мозжечке, спинном мозге, поджелудочной железе, печени, почках, яичниках).

Болезнь Гипшеля является одним из вариантов капиллярных ретинальных ангиом (гемангиобластом) и включает классическую клиническую триаду: ангиому сетчатки, расширенные «питающие» сосуды, а также обширный субретинальный экссудат.

Морфологически гемангиомы сетчатки представляют собой агломерацию анастомозирующих между собой капилляров, клеток глии и опорных элементов. Вследствие фенестрации эндотелия новообразованных сосудов ангиомы обладают высокой экссудативной активностью.

Особенностью клинического течения болезни Гипшеля при периферической локализации ангиом является относительно длительный латентный период. Однако после клинической манифестации заболевание принимает прогрессирующий характер, с развитием серьезных осложнений: вторичной экссудативной и тракционной отслойки сетчатки, гемофтальма, увеита, вторичной неоваскулярной глаукомы, приводящих к практически полной утрате зрительных функций [2, 3].

Крайне неблагоприятный прогноз заболевания диктует необходимость проведения своевременного и адекватного

лечения на ранних стадиях ретинальных ангиом. Основным методом лечения начальных ангиом (I стадии) постэкваториальной локализации, не превышающих 2,5 диаметра ДЗН, является транспуиллярная лазеркоагуляция (ЛК) [3, 5, 10].

При ангиомах сетчатки с проминенцией более 1,5 мм эффект ЛК, как правило, недостаточен, что требует ее сочетания с наружными транссклеральными методами воздействия. По мнению Бровкиной А.Ф. (2002), для получения оптимального терапевтического эффекта ЛК ангиомы диаметр облучаемой опухоли не должен превышать 3,0 мм.

В литературе описан первый клинический опыт использования термотерапии в лечении начальных ангиом. Однако, учитывая малое количество и непродолжительный период наблюдений, эффективность применения данного метода в клинике еще не определена [1].

При экваториальном и преэкваториальном расположении ангиомы, а также недостаточно прозрачных оптических средах более предпочтительным методом является транссклеральная криодеструкция, показанием к которой служат ангиомы размером до 2,5-3,5 диаметров ДЗН. Существенным недостатком данного метода является сложность дозирования воздействия, в особенности при существующей до лечения экссудативной отслойке сетчатки. В таких случаях возможно значительное увеличение ее площади и высоты, а также усиление тракционного компонента [2].

Reuman J.A. с соавт. (1983) представлены сообщения об успешном хирургическом удалении ретинальных ангиом путем транссклеральной эндорезекции у двоих пациентов. Следует отметить высокую травматичность и риск геморрагических осложнений в ходе операции.

При ангиомах больших размеров, осложненных экссудативной отслойкой сетчатки, ряд авторов считают методом выбора транссклеральную брахитерапию [2, 9]. Однако следует учитывать опасность развития постлучевой ретинопатии с увеличением дозы облучения ангиомы.

В далеко зашедших стадиях ангиоматозов, сопровождающихся тракционной отслойкой сетчатки, интра- и субретинальной

фиброглиальной пролиферацией, единственным методом лечения остается витреоретинальная хирургия [7, 12].

Таким образом, общими недостатками существующих энергетических методов лечения ретинальных ангиом является необходимость многократных сеансов для достижения полной деструкции опухоли. Отсутствие достаточной селективности воздействия предопределяет высокий уровень сосудистых, воспалительных и геморрагических осложнений (увеличения либо появления серозной отслойки сетчатки, гемоталма, тракционного синдрома), характерных практически для всех вышеперечисленных методов.

Перспективным направлением в лечении ангиоматозов сетчатки в настоящее время рассматривается ФДТ [13, 15], предварительная эффективность которой показана в лечении сосудистых опухолей других локализаций, в частности, хориоидальных гемангиом [6, 8, 14].

## **8.1. Материалы и методы клинических исследований**

Под наблюдением находились 16 пациентов (16 глаз) с ангиомами сетчатки в возрасте от 18 до 49 лет, которым проводилась ФДТ по разработанной методике с препаратом «Фотодитазин». Сроки наблюдения составили от 6 месяцев до 3 лет.

Всем пациентам в динамике выполнялось комплексное офтальмологическое обследование, включающее: визометрию, статическую компьютерную периметрию, электрофизиологические методы исследования (ПЭЧ, ЭЛ, ЭРГ), цифровую фоторегистрацию и флюоресцентную ангиографию глазного дна, оптическую когерентную томографию сетчатки, а также ультразвуковое триплексное сканирование ангиомы сетчатки (в режимах серошкального В-сканирования, ЦДК и ЭДК).

Все пациенты до ФДТ направлялись на общеклиническое исследование с целью выявления или исключения системной патологии (гемангиобластомы мозжечка, спинного мозга, костного мозга, поликистоза почек и поджелудочной железы,

а также феохромоцитомы), характерной для болезни Гипшеля-Линдау. Сопутствующие висцеральные поражения были выявлены у 3 пациентов, ангиомы ЦНС – в 2 случаях.

Согласно классификации Siegelman J. (1990), все пациенты основной группы были разделены на 3 подгруппы с учетом стадии ангиоматоза сетчатки.

**В 1-й подгруппе основной группы** (3 глаза 3 пациентов) наблюдалась ангиома I стадии, характеризующаяся следующими признаками: плоская ангиома, питающие сосуды не расширены, визуализируются ангиографически, экстравазальная флюоресценция отсутствует. Локализация во всех случаях – на средней периферии (в 2 случаях в верхнетемпоральном, в 1 – в нижнетемпоральном квадранте).

**Во 2-й подгруппе** (5 глаз 5 пациентов) была диагностирована II стадия (проминирующая ангиома с незначительно расширенными, но четко определяющимися при офтальмоскопии питающими сосудами, активные сосуды ангиомы с умеренно выраженной экстравазальной флюоресценцией). Локализация – на средней периферии (в 2 случаях в верхнетемпоральном, в 2 – в нижнетемпоральном и в 1 – в верхне-назальном квадранте).

**В 3-й подгруппе** (8 глаз 8 пациентов) клинические проявления ангиомы сетчатки соответствовали III стадии процесса. На периферии глазного дна определялся проминирующий ангиоматозный узел (высотой от 1,5 до 3,5 мм, шириной основания от 3 до 5 мм), с обширными субретинальными депозитами «твердого» экссудата и локальной серозной отслойкой сетчатки, значительная дилатация и извитость питающих сосудов.

Характерными ангиографическими признаками на III стадии болезни Гипшеля являлись раннее четкое контрастирование приводящих сосудов и собственных сосудов ангиомы с интенсивным накоплением и последующим выраженным экстравазальным выходом флюоресцеина в поздних фазах исследования.

Ангиомы сетчатки локализовались на средней периферии глазного дна: в 3 случаях в верхнетемпоральном, в 2 – в нижнетемпоральном, в 2 – в верхне-назальном и в 1 – в нижне-назальном квадранте.

В качестве **контрольной группы** был произведен ретроспективный анализ 11 пациентов с ангиоматозами сетчатки (болезнь Гиппеля-Линдау), находившихся под наблюдением в Калужском филиале ФГУ МНТК «МГ» (в период 2002-2006 гг.), которым ранее проводилась стандартная лазеркоагуляция сетчатки [4].

Все пациенты контрольной группы также были разделены на 3 подгруппы, в соответствии с исходной стадией процесса. К 1-й подгруппе были отнесены 2 случая ангиом, соответствующие I стадии, ко 2-й подгруппе — 4 случая ангиом со II стадией и к 3-й подгруппе — 5 пациентов с ангиомами III стадии процесса. Пациенты с папиллярной локализацией ангиомы и IV стадией заболевания в исследование не включались.

Исходная острота зрения в основной и контрольной группах, с учетом стадии ангиоматоза, представлена в *табл. 8.1*.

Таблица 8.1

*Острота зрения до лечения в сравниваемых группах*

| Группа<br>(метод лечения)  | Стадия<br>ангиоматоза | Количество<br>наблюдений | Острота зрения<br>до лечения |
|----------------------------|-----------------------|--------------------------|------------------------------|
| Основная группа<br>(ФДТ)   | I                     | 3                        | 0,93±0,07                    |
|                            | II                    | 5                        | 0,77±0,07                    |
|                            | III                   | 8                        | 0,32±0,06                    |
| Контрольная группа<br>(ЛК) | I                     | 2                        | 0,90±0,14                    |
|                            | II                    | 4                        | 0,66±0,12                    |
|                            | III                   | 5                        | 0,27±0,05                    |

Исходная острота зрения при ангиоматозе I-II стадий у всех пациентов основной и контрольной групп оставалась высокой (от 0,63 до 1,0 с коррекцией) в связи с периферической локализацией ангиом. Острота зрения в III стадии ангиоматоза во всех случаях была значительно снижена (от 0,1 до 0,5) вследствие сопутствующей вторичной экссудативной отслойки сетчатки «с захватом» макулы, либо кистозного макулярного отека.

Основным исследуемым морфометрическим показателем, определяемым методом ОКГ, являлась толщина сетчатки в фoveальной области. В основной группе (в I стадии ангиомы)

полученные данные находились в пределах нормальных значений [фовеальная толщина в среднем по группе составила  $(173,7 \pm 6,2)$  мкм]. Во II стадии процесса определялось незначительное увеличение средних значений фовеальной толщины, составившие в среднем  $(211,0 \pm 12,6)$  мкм. В III стадии отмечалось значительное увеличение данного показателя до  $(301,8 \pm 17,5)$  мкм, что свидетельствовало в большинстве случаев о наличии диффузного либо кистозного отека макулярной области.

По данным ультразвукового В-сканирования, высота ангиомы у пациентов основной группы со II стадией в среднем составила  $(1,00 \pm 0,14)$  мм и с III стадией –  $(2,41 \pm 0,23)$  мм. В контрольной группе: при II стадии –  $(1,12 \pm 0,15)$  мм, при III стадии –  $(2,50 \pm 0,31)$  мм.

Таким образом, для сравнительного анализа клинической эффективности предложенной методики ФДТ с препаратом «Фотодитазин» были сформированы однородные по клинико-функциональным показателям группы пациентов с аналогичной патологией ( $p=0,3$  и  $0,5$ ).

## 8.2. Методика транспупиллярной ФДТ ангиоматозов сетчатки с препаратом «Фотодитазин»

Фотосенсибилизатор «Фотодитазин» вводился внутривенно капельно, в стандартной дозе  $0,8$  мг/кг веса.

При проведении ФДТ начальной ангиомы (**I стадии**) расчетную дозу ФС вводили одномоментно (в течение 10 минут).

Во **II-III стадиях** ангиомы рассчитанную дозу препарата «Фотодитазин» вводили дробно: 50% дозы ФС за 1 час и 50% дозы за 15 минут до проведения сеанса ФДТ. Продолжительность инфузии во всех случаях составляла 10 минут.

Сразу после окончания введения ФС осуществляли транспупиллярное лазерное облучение ангиомы сетчатки на лазерной установке «АЛОД-01»-«Алком» [длина волны –  $(662 \pm 2)$  нм].

В **I стадии** ангиоматоза облучение проводили одним пятном диаметром 3 мм, с учетом небольшого размера ангиомы, как правило, не превышающей 1 диаметра ДЗН.

Во II-III стадиях ангиому облучали последовательно, полями диаметром от 3,0 до 4,5 мм, в зависимости от размеров ангиоматозного узла и площади перифокальной экссудативной отслойки сетчатки.

Облучение осуществлялось концентрично ангиоматозному узлу с перекрытием соседних полей на 15-20% площади. Сначала облучали верхушку ангиоматозного узла с плотностью энергии 100 Дж/см<sup>2</sup>. Затем — периферию ангиомы с захватом здоровых тканей не менее 1-1,5 мм от ангиографической границы ангиомы с расчетной плотностью энергии 50 Дж/см<sup>2</sup> на одно поле. Далее воздействию подвергалась вся площадь экссудативной отслойки с субретинальными отложениями «твердого» экссудата, в последнюю очередь — область питающих сосудов (рис. 8.1). Общее количество полей облучения варьировало от 4 до 12, в зависимости от размеров ангиомы.

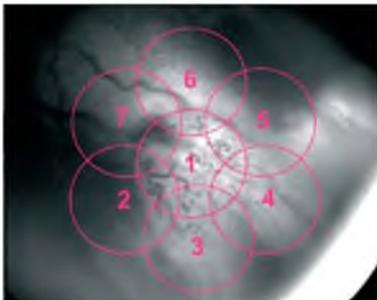


Рис. 8.1. Схема транспуиллярного лазерного облучения ангиомы сетчатки в ходе ФДТ (последовательность полей облучения)

### 8.3. Клинико-функциональные результаты ФДТ ангиоматозов сетчатки

Основными критериями эффективности разработанной методики ФДТ ангиоматозов сетчатки являлись:

- уменьшение размеров ангиоматозного узла (проминенции и максимального диаметра основания); площади и высоты экссудативной отслойки сетчатки, по данным ультразвукового В-сканирования;
- отсутствие контрастирования сосудов ангиомы, приводящих и отводящих сосудов, снижение интенсивности экстравазальной флюоресценции в области облученной ангиомы в поздних фазах флюоресцентно-ангиографического исследования;

- прогрессирующее уменьшение степени васкуляризации опухоли с формированием остаточного аваскулярного очага, по данным дуплексного ультразвукового сканирования в режимах ЦДК и ЭДК.

В результате проведения ФДТ в основной группе I и II стадиях ангиоматоза во всех случаях наблюдался положительный клинический эффект, выражающийся в регрессе ретинальных ангиом и прилегании вторичной экссудативной отслойки сетчатки в течение 3 месяцев после лечения. Отдаленные результаты прослежены в сроки от 3 месяцев до 3 лет.

***Ранний период наблюдения (до 3 месяцев)***

Особенности клинического течения раннего периода после ФДТ **в основной группе с I стадией** ангиоматоза сетчатки. В 1-е сутки после транспуиллярной ФДТ соответственно области облученной ангиомы наблюдалось появление гомогенного белесоватого отека сетчатки, с последующей его резорбцией в течение 5-7 дней. К 2 неделям после ФДТ на месте ангиомы отмечалось формирование зоны хориоретинальной атрофии с полной облитерацией сосудов, которые не определялись офтальмоскопически и не контрастировались на ангиограммах.

Особенности клинического течения раннего периода после ФДТ **в основной группе** пациентов **со II стадией** ангиоматоза сетчатки. В 1-е сутки после ФДТ выявлялось полнокровие с отчетливой фрагментацией собственных сосудов ангиомы на фоне резкого побеления (ишемизации) сетчатки над образованием. Незначительное увеличение высоты серозной отслойки сетчатки над ангиомой носило преходящий характер. Полная резорбция ангиоматозного узла наступала в сроки 1-1,5 месяцев с полным прилеганием экссудативной отслойки и облитерацией приводящих сосудов.

**В основной группе** пациентов **с III стадией** ангиоматоза сетчатки непосредственно после ФДТ клинические изменения носили более выраженный характер. На 2-е сутки выявлялись умеренное увеличение высоты экссудативной отслойки сетчатки, признаки выраженной ишемизации (резкое побеление) опухолевого узла, с резкой фрагментацией сосудов ангиомы, а также сужение питающих сосудов.

Начиная со 2-й недели после ФДТ, отмечалась постепенная резорбция субретинального отека с уменьшением площади и высоты отслойки сетчатки и резорбцией ангиоматозного узла.

Через 1 месяц сосуды ангиомы практически не определялись, питающие сосуды были резко сужены. Через 3 месяца на фоне диффузной хориоретинальной ДПС пигментации области облучения наблюдалось склерозирование и полная облитерация как «приводящей» артериолы, так и «отводящей» венулы с практически полной резорбцией ангиоматозного узла.

На ангиограммах определялась неоднородная низкоинтенсивная флюоресценция, обусловленная хориоретинальной атрофией, ни приводящие сосуды, ни сосуды ангиомы не контрастировались. На месте остаточного ангиоматозного узла выявлялась незначительная поздняя флюоресценция вследствие субретинального фиброза. По данным ЦДК и ЭДК, через 3 мес. на месте облученной ангиомы во всех случаях определялся аваскулярный очаг.

**Динамика зрительных функций.** Острота зрения в основной группе с I стадией ангиомы после ФДТ осталась практически неизменной, со II стадией повысилась в 2 случаях и в 3 – соответствовала исходной. В III стадии не изменилась в 3 случаях, повысилась – в 2 случаях и в 3 – снизилась на 0,1. Однако положительная тенденция к повышению остроты зрения во II и III стадиях была статистически не достоверна ( $p=0,88$ ). Динамика средних значений остроты зрения в основной и контрольной группах представлена в *табл. 8.2*, а также на *рис. 8.2-8.4*.

Следует отметить, что в контрольной группе у пациентов с III стадией в отдаленном периоде наблюдения выявлено достоверное (критерий Фридмана;  $p<0,005$ ) снижение остроты зрения.

Повышение центральных зрительных функций после ФДТ, имевшее место во II и III стадиях процесса, по-видимому, может быть связано с резорбцией ассоциированного с ангиомой отека сетчатки в макулярной области.

Таблица 8.2

**Динамика остроты зрения в различные сроки наблюдения  
в сравниваемых группах**

| Группы      | Стадии | n | Сроки наблюдения |              |              |             |
|-------------|--------|---|------------------|--------------|--------------|-------------|
|             |        |   | до ФДТ           | через 1 мес. | через 3 мес. | через 1 год |
| Основная    | I      | 3 | 0,93±0,07        | 0,93±0,07    | 0,87±0,07    | 0,93±0,07   |
|             | II     | 5 | 0,77±0,07        | 0,67±0,06    | 0,85±0,07    | 0,85±0,07   |
|             | III    | 8 | 0,32±0,06        | 0,28±0,07    | 0,34±0,08    | 0,36±0,09   |
| Контрольная | I      | 2 | 0,90±0,14        | 0,90±0,14    | 0,90±0,14    | 0,90±0,14   |
|             | II     | 4 | 0,66±0,12        | 0,58±0,09    | 0,54±0,06    | 0,53±0,09   |
|             | III    | 5 | 0,27±0,05        | 0,23±0,06    | 0,15±0,05    | 0,11±0,04   |

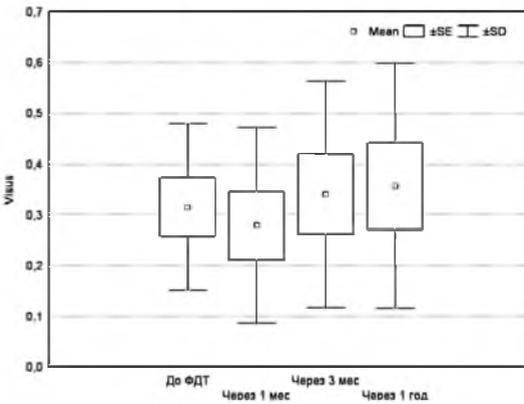


Рис. 8.2. Динамика остроты зрения в основной группе (III стадия) в различные сроки наблюдения после ФДТ

Исследования **морфометрических показателей** методом ОКТ выявили тенденцию к уменьшению средней толщины сетчатки в фoveальной области в основной группе пациентов (во II и III стадиях) после ФДТ. Динамика морфометрических показателей в сравниваемых группах представлена в *табл. 8.3*.

При сравнительном анализе средних значений толщины сетчатки в различные сроки наблюдения при II стадии в основных и контрольных группах статистически значимых различий не выявлено. Достигнутые уровни значимости  $p=0,18$ ;

Глава 8

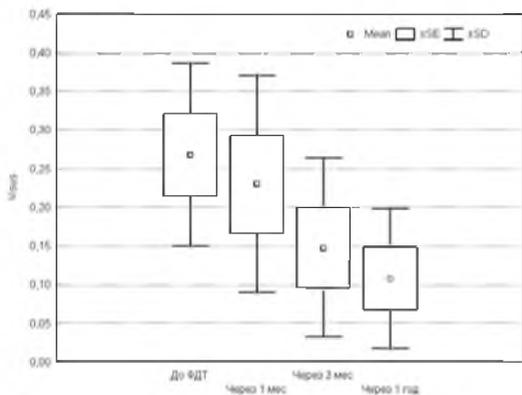


Рис. 8.3. Динамика остроты зрения в контрольной группе (III стадия) в различные сроки наблюдения после лечения

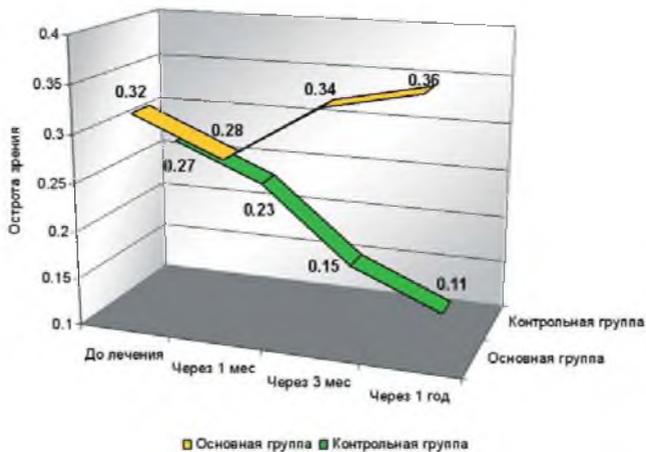


Рис. 8.4. Динамика остроты зрения в основной и контрольной группах в III стадии ангиоматоза сетчатки

0,16. Тем не менее, отмечается выраженная тенденции к снижению толщины сетчатки в основной группе, представленная на рис. 8.5.

Таблица 8.3

*Динамика морфометрических показателей  
(толщина сетчатки в фoveальной области, мкм)  
в сравниваемых группах*

| Группы           | Стадии | n | Сроки наблюдения |              |              |             |
|------------------|--------|---|------------------|--------------|--------------|-------------|
|                  |        |   | до ФДТ           | через 1 мес. | через 3 мес. | через 1 год |
| Основная (ФДТ)   | I      | 3 | 173,7±6,2        | 173,0±5,6    | 171,3±7,8    | 169,7±6,2   |
|                  | II     | 5 | 211,0±12,6       | 197,4±11,4   | 183,8±7,3    | 176,2±6,6   |
|                  | III    | 8 | 301,8±17,5       | 281,4±17,8   | 238,4±13,6   | 224,0±15,1  |
| Контрольная (ЛК) | I      | 2 | 173,0±13,0       | 172,5±7,5    | 170,5±7,5    | 170,0±12,0  |
|                  | II     | 4 | 203,5±13,1       | 240,5±8,4    | 243,5±12,9   | 238,0±22,3  |
|                  | III    | 5 | 299,8±23,0       | 329,2±39,8   | 358,6±47,1   | 425,8±68,5  |

В основной группе (III стадия) между средними значениями толщины сетчатки в различные сроки наблюдения выявлены статистически значимые различия ( $p=0,0004$ ), указывающие на значительное уменьшение фoveальной толщины сетчатки в сроки 3 месяца и 1 год после ФДТ. В контрольной группе при III стадии отмечается тенденция к увеличению толщины сетчатки в фoveальной области (рис. 8.6).

Достигнутые уровни значимости при попарном сравнении морфометрических показателей в различные сроки наблюдения приведены в табл. 8.4. В контрольной группе различий не выявлено ( $p=0,177$ ).

Таблица 8.4

*Достигнутые уровни значимости при попарном сравнении  
фoveальной толщины сетчатки в основной группе (III стадия)*

| p              | До ФДТ       | Через 1 месяц | Через 3 месяца | Через 1 год  |
|----------------|--------------|---------------|----------------|--------------|
| До ФДТ         | -            | 0,379         | <i>0,025</i>   | <i>0,010</i> |
| Через 1 месяц  | 0,378        | -             | <i>0,069</i>   | <i>0,045</i> |
| Через 3 месяца | <i>0,025</i> | <i>0,069</i>  | -              | 0,533        |
| Через 1 год    | <i>0,010</i> | <i>0,045</i>  | 0,533          | -            |

Глава 8

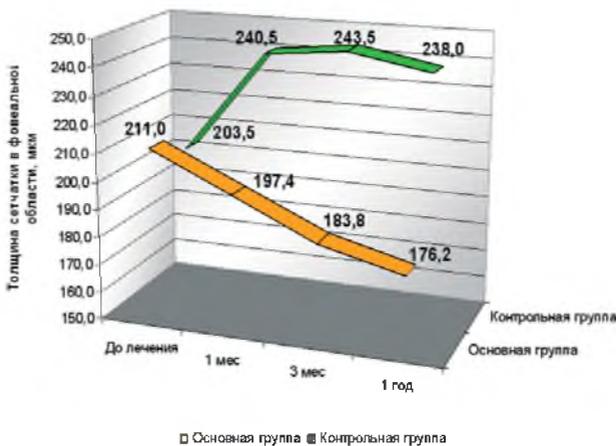


Рис. 8.5. Динамика фовеальной толщины сетчатки в сравниваемых группах (II стадия) в различные сроки наблюдения

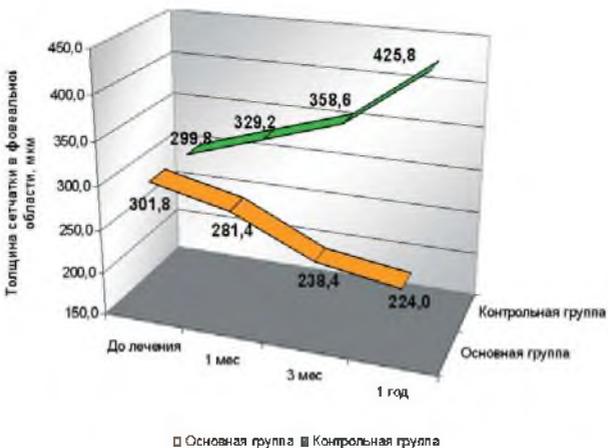


Рис. 8.6. Динамика фовеальной толщины сетчатки в сравниваемых группах (III стадия) в различные сроки наблюдения

Клинические данные объективно подтверждались исследованием **эхографических показателей (высоты ангиомы)**. Как было указано выше, в I стадии ангиоматоза проминенция ангиомы клинически и эхографически не выявлялась.

Во II стадии процесса (в основной группе) на фоне регрессии ангиоматозного узла эхографически проминенция ангиомы в большинстве случаев не определялась уже через 1 месяц после ФДТ. В III стадии (в основной группе) в сроки от 1 до 3 месяцев наблюдалось прогрессирующее уменьшение высоты ангиомы с последующей стабилизацией в отдаленном периоде наблюдения (рис. 8.7-8.9).

Динамика эхографических показателей в различные сроки наблюдения в сравниваемых группах представлена в табл. 8.5-8.7.

Таблица 8.5

*Динамика эхографических показателей в основной и контрольной группах (высота ангиомы, мм)*

| Группы      | Стадии | n | Сроки наблюдения |              |              |             |
|-------------|--------|---|------------------|--------------|--------------|-------------|
|             |        |   | до лечения       | через 1 мес. | через 3 мес. | через 1 год |
| Основная    | I      | 3 | -                | -            | -            | -           |
|             | II     | 5 | 1,00±0,14        | 0,84±0,12    | -            | -           |
|             | III    | 8 | 2,41±0,23        | 2,04±0,14    | 1,19±0,07    | 0,86±0,08   |
| Контрольная | I      | 2 | -                | -            | -            | -           |
|             | II     | 4 | 1,12±0,15        | 1,45±0,17    | 1,48±0,31    | 1,45±0,55   |
|             | III    | 5 | 2,50±0,31        | 2,52±0,29    | 3,00±0,37    | 3,66±0,40   |

Таблица 8.6

*Достигнутые уровни значимости при попарном сравнении высоты ангиомы в различные сроки наблюдения в основной группе*

| p              | До ФДТ         | Через 1 месяц | Через 3 месяца | Через 1 год    |
|----------------|----------------|---------------|----------------|----------------|
| До ФДТ         | -              | 0,0778        | <b>0,00013</b> | <b>0,00017</b> |
| Через 1 месяц  | 0,0778         | -             | <b>0,0004</b>  | <b>0,0001</b>  |
| Через 3 месяца | <b>0,00013</b> | <b>0,0004</b> | -              | 0,124          |
| Через 1 год    | <b>0,00017</b> | <b>0,0001</b> | 0,124          | -              |

**Примечание.** В основной группе уменьшение высоты ангиоматозного узла во II и III стадиях в сроки 3 мес. и 1 год статистически достоверно.

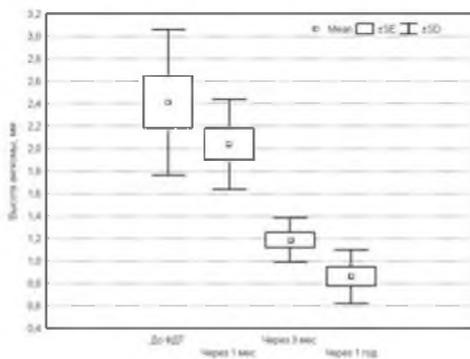


Рис. 8.7. Динамика изменения высоты ангиомы в основной группе (III стадия)

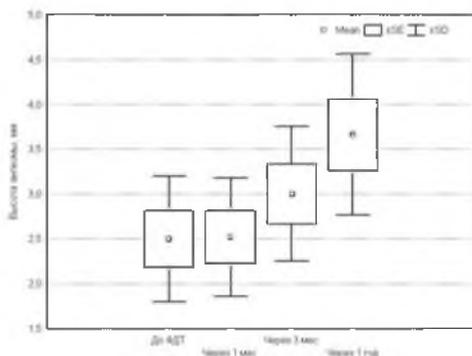


Рис. 8.8. Динамика изменения высоты ангиомы в контрольной группе (III стадия)

Таблица 8.7

*Достигнутые уровни значимости при попарном сравнении высоты ангиомы в различные сроки наблюдения в контрольной группе*

| р              | До лечения | Через 1 мес. | Через 3 мес. | Через 1 год |
|----------------|------------|--------------|--------------|-------------|
| До ФДТ         | -          | 0,967        | 0,337        | 0,039       |
| Через 1 месяц  | 0,967      | -            | 0,331        | 0,037       |
| Через 3 месяца | 0,337      | 0,331        | -            | 0,187       |
| Через 1 год    | 0,039      | 0,037        | 0,187        | -           |

**Примечание.** В контрольной группе в III стадии в те же сроки наблюдения отмечается достоверное увеличение высоты ангиомы.

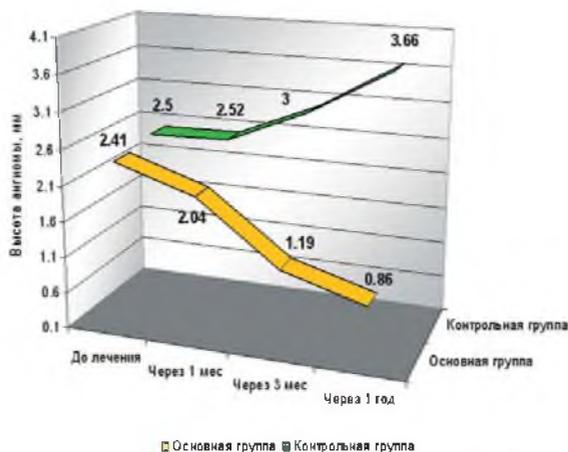


Рис. 8.9. Динамика изменения высоты ангиомы в основной и контрольных группах (III стадия) в отдаленном периоде наблюдения

Динамика эхографических показателей во всех случаях отражала клиническое течение заболевания после проведения ФДТ.

Увеличение средних значений высоты ангиомы в контрольной группе (III стадия) подтверждало прогрессирование ангиоматозного процесса.

**Осложнения раннего периода наблюдения.** Характер и частота осложнений раннего периода наблюдений были связаны, прежде всего, со стадией и локализацией ангиомы сетчатки.

У пациентов основной группы (с ангиомами I и II стадий) осложнений не наблюдалось. В III стадии в 1 случае отмечали появление ретинальных геморрагий и в 1 случае значительное увеличение серозной отслойки сетчатки, которая в дальнейшем полностью прилегла в сроки до 3 месяцев. В контрольной группе в 4 случаях в III стадии ангиоматоза наблюдалось увеличение экссудативной отслойки сетчатки.

#### **Отдаленный период наблюдения**

В основной группе через 6 месяцев после проведения ФДТ у 1 пациента с исходной III стадией ангиоматоза наблюдалось прогрессирование существовавшей до лечения локальной

тракционной отслойки сетчатки, что потребовало проведения витреоретинальной хирургии.

В отдаленные сроки наблюдения (до 3 лет) в основной группе ни в одном случае не было отмечено рецидивов ангиомы сетчатки, а также развития поздних осложнений в виде вторичной неоваскулярной глаукомы, увеита или формирования катаракты.

В контрольной группе во II стадии ангиоматоза прогрессирование процесса наблюдалось в 2 случаях (50% наблюдений), что потребовало сначала проведения панретинальной лазеркоагуляции в полном объеме, а затем витреоретинальной хирургии.

В III стадии стабилизация процесса отмечена в 1 случае, в 4 — его прогрессирование (2 случая развития субтотальной тракционной отслойки сетчатки и 2 случая вторичной неоваскулярной глаукомы с потерей зрительных функций).

Таким образом, результаты клинико-функциональных методов исследования, подтвержденные данными ОКТ и ультразвукового В-сканирования, свидетельствуют о высокой эффективности разработанной методики ФДТ с препаратом «Фотодитазин» в лечении ангиоматозов сетчатки.

На основании проведенных клинических исследований нами определены **показания и противопоказания** для транспупиллярной ФДТ ангиоматозов сетчатки с препаратом «Фотодитазин».

**Показания для транспупиллярной ФДТ ангиоматоза сетчатки:**

- 1) по стадии — ангиомы сетчатки I-III стадий:
  - проминирующий ангиоматозный узел высотой до 3,5 мм;
  - наличие расширенных питающих сосудов;
  - интенсивная экстравазальная флюоресценция ангиомы;
  - локальная экссудативная отслойка сетчатки, не превышающая 2 диаметров ДЗН от края ангиомы;
- 2) по локализации: ангиомы сетчатки, расположенные на периферии глазного дна — экваториально и постэкваториально;
- 3) по характеру и степени васкуляризации: гипervasкулярные ангиомы (по данным ЦДК).

### Относительные противопоказания для транспупиллярной ФДТ:

- 1) по размерам: ангиомы сетчатки с высотой проминенции свыше 3,5 мм;
- 2) обширная вторичная экссудативная отслойка сетчатки (более 1 квадранта глазного дна, с захватом макулярной области);
- 3) выраженная фиброглиальная интра- и субретинальная пролиферация;
- 4) недостаточная прозрачность оптических сред глаза;
- 5) продолженный рост ангиомы сетчатки после ее деструкции методами лазеркоагуляции, крио-, либо брахитерапии с формированием обширной зоны хориоретинальной атрофии.

*Клинический пример.* Пациентка К., 60 лет, поступила в Калужский филиал ФГУ МНТК «Микрохирургия глаза» в августе 2006 года с направительным диагнозом – начальная катаракта левого глаза. В результате комплексного обследования была диагностирована ангиома сетчатки левого глаза II стадии.

При поступлении острота зрения на OS составляла 0,1 sph + 3,5 D = 0,4 н/к. Объективно – начальные помутнения задней капсулы хрусталика в оптической зоне.

Офтальмоскопически на глазном дне на средней периферии в нижненаружном квадранте определялся проминирующий в стекловидное тело ангиоматозный узел с резко расширенными

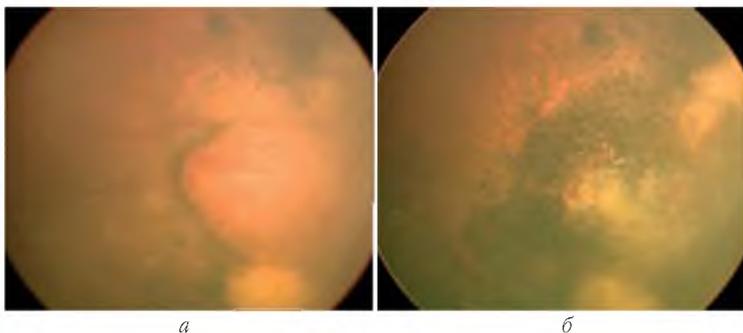
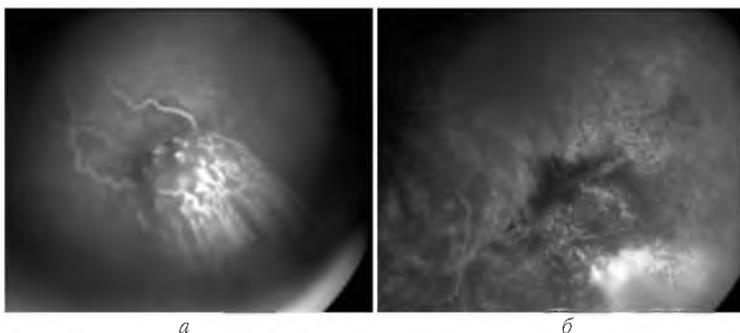
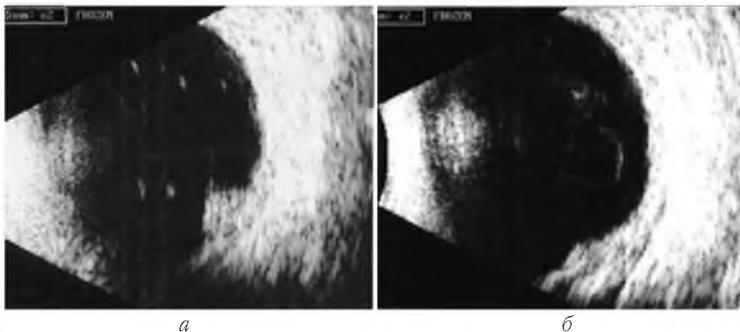


Рис. 8.10. Глазное дно левого глаза пациентки К. с ангиоматозом сетчатки: а) до ФДТ (проминирующий ангиоматозный узел высотой 3 мм, эктазированные «питающие» сосуды); б) через 3 месяца после ФДТ (практически полная резорбция ангиоматозного узла, облитерация «питающих» сосудов, диффузная дистигментация)

Глава 8



*Рис. 8.11. Флюоресцентная ангиограмма глазного дна: а) до ФДТ (отчетливое контрастирование собственных сосудов ангиомы и «питающих» сосудов); б) через 3 месяца после ФДТ (отсутствие контрастирования ангиомы и «питающих» сосудов, низкоинтенсивная флюоресценция в проекции остаточной ангиомы, обусловленная вторичными дистрофическими хориоретинальными изменениями)*



*Рис. 8.12. Серошкаливая сканограмма левого глаза с ангиоматозом сетчатки: а) до лечения (гиперэкзогенное объемное образование высотой 3 мм и диаметром основания 6,5 мм); б) через 3 месяца после ФДТ (уменьшение высоты проминенции ангиомы до 1,2 мм и ширины основания до 3,5 мм)*

приводящими сосудами, перифокальной отслойкой сетчатки с обширными депозитами твердого экссудата, преимущественно на крайней периферии (рис. 8.10а).

На флюоресцентных ангиограммах глазного дна, в ранних фазах исследования четко контрастировались сначала «приводящая» артериола, затем одновременно «отводящая» венула и собственные извитые сосуды ангиоматозного узла (рис. 8.11а). В поздних фазах отмечалась профузная экстравазальная

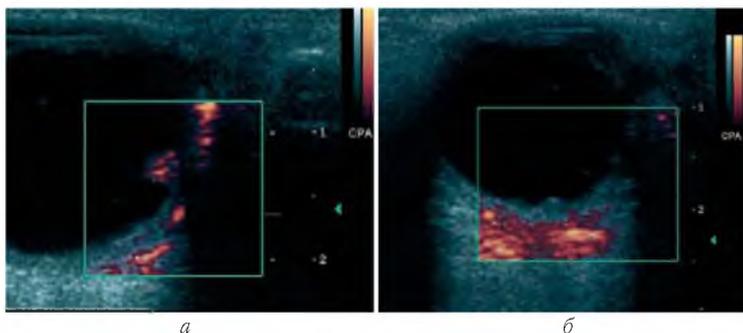


Рис. 8.13. ЭДК ангиомы сетчатки: а) до ФДТ (наличие сосудистых локусов как в центре, так и на периферии образования); б) через 3 месяца после ФДТ («обеднение» сосудистого рисунка, единичные локусы на периферии остаточного ангиоматозного узла)

флюоресценция ангиомы и позднее прокрашивание субретинальной жидкости в зоне перифокальной отслойки сетчатки.

По данным серошального В-сканирования, в указанном квадранте лоцировалось гиперэхогенное объемное образование с высотой 3 мм и диаметром основания 6,5 мм (рис. 8.12а).

При исследовании в режиме ЦДК и ЭДК определялись 3-4 сосудистых локуса в центре и на периферии образования, что свидетельствовало о наличии гипervasкулярного образования (рис. 8.13а).

Учитывая наличие вторичной экссудативной отслойки сетчатки, а также размеры ангиоматозного узла (высота 3 мм), проведение лазеркоагуляции сетчатки признано нецелесообразным.

Пациентке предложено проведение транспуиллярной ФДТ с препаратом «Фотодитазин». Получено информированное добровольное согласие.

Транспуиллярная ФДТ с препаратом «Фотодитазин» (в дозе 0,8 мг/кг веса) проводилась по вышеописанной методике. Лазерное облучение осуществлялось семью полями диаметров 4,5 мм и плотностью энергии 100 Дж/см<sup>2</sup> в расчете на одно поле.

*Результаты.* В 1-е сутки определялось незначительное увеличение высоты и площади перифокальной экссудативной

отслойки сетчатки. После проведения ФДТ на 2-е сутки отмечался выраженный ишемический отек сетчатки соответственно области лазерного облучения ангиомы, отчетливая фрагментация собственных сосудов ангиомы и резкое сужение «питающих» сосудов.

Через 1 месяц эхографически наблюдалась положительная динамика: уменьшение высоты ангиомы до 1,2 мм и ширины основания до 3,5 мм, вторичной отслойки сетчатки до 0,8 мм, «обеднение» собственной сосудистой сети образования (в режиме ЦДК – остаточный аваскулярный очаг, в режиме ЭДК – единичные сосудистые локусы по периферии образования).

Через 3 месяца клинически определялся практически полный регресс ангиоматозного узла с полным прилеганием экссудативной отслойки сетчатки. Офтальмоскопически «питающие» сосуды не визуализировались, определялись обширные зоны неоднородной пигментации, остаточный фиброзный очаг в проекции ангиомы (рис. 8.10б).

На флюоресцентных ангиограммах питающие сосуды и собственные сосуды ангиомы не контрастировались. Соответственно зоне экссудативной отслойки сетчатки отмечалась неоднородная низкоинтенсивная флюоресценция, обусловленная вторичными дистрофическими изменениями пигментного эпителия. В проекции облученной ангиомы определялась незначительная поздняя флюоресценция без тенденции к нарастанию по интенсивности (рис. 8.11б).

При серошкальном В-сканировании высота остаточного очага через 3 месяца составила 1,2 мм (рис. 8.12б). При ЦДК и ЭДК собственный кровоток облученной ангиомы практически не определялся (рис. 8.13б).

В отдаленном периоде отмечалось дальнейшее уплощение хориоретинального рубцового очага. Острота зрения на пролеченный глаз оставалась стабильной – 0,1 sph + 3,5 D=0,4 н/к на протяжении всего периода наблюдения. Биомикроскопических признаков прогрессирования заднекапсулярной катаракты не отмечено.

Исследование электрофизиологических показателей не выявило значимой динамики после проведения ФДТ.

В сроки наблюдения 1 год после ФДТ клинических, ангиографических и эхографических признаков рецидива ангиомы сетчатки не наблюдалось.

### **Резюме**

Как, известно, общепризнанным методом лечения ангиом сетчатки является высокоинтенсивная лазеркоагуляция. Однако, по данным литературы, сфера эффективного применения данного метода ограничена лишь начальными стадиями ангиом, выявляемость которых является крайне низкой в силу отсутствия клинической симптоматики.

По современным представлениям, лазеркоагуляции подлежат ангиомы I стадии постэкваториальной локализации, размеры которых не превышают 2,5 диаметра ДЗН [2]. Наличие вторичной экссудативной отслойки сетчатки в развитых стадиях ангиоматоза резко ухудшает прогноз и снижает эффективность данного вида лечения, которая составляет не более 54% случаев [3].

На примере контрольной группы пациентов с ангиомами сетчатки нами получены результаты, вполне сопоставимые с литературными данными (50%-ная эффективность ЛК). Так, она оказалась эффективной только в начальной (I стадии) ангиом. Во II стадии прогрессирование процесса после ЛК наблюдалось в 50% случаев, а в III стадии – в 80%.

Таким образом, объективно показано, что лазеркоагуляция практически не препятствует прогрессированию ангиоматозного процесса в развитых и далеко зашедших стадиях заболевания.

По мнению ряда авторов, при ангиомах сетчатки с проминенцией более 1,5 мм, осложненных локальной вторичной отслойкой сетчатки (II и III стадий) обоснованным подходом является комбинированное воздействие, включающее сочетание ЛК с наружными транссклеральными методами, такими как криодеструкция или брахитерапия [2]. Однако их проведение связано с высоким риском осложнений и не может обеспечить высокого функционального результата лечения.

Применение разработанной нами методики ФДТ с препаратом хлоринового ряда («Фотодитазин») позволило достичь

деструкции ретинальных ангиом с прилеганием экссудативной отслойки сетчатки в отдаленном периоде наблюдения и сохранением, либо улучшением зрительных функций в 93,8% случаев.

Клиническая эффективность ФДТ в I стадии ангиом составила 100%. Во II стадии во всех 5 случаях наблюдался практически полный регресс ангиоматозного узла с формированием плоского, либо незначительно проминирующего фиброзно-атрофического хориоретинального очага.

У пациентов 3-й подгруппы в 7 из 8 случаев достигнута полная, либо частичная резорбция ангиоматозного узла. При этом регресс ангиомы сопровождался прилеганием вторичной экссудативной отслойки сетчатки с резорбцией субретинальных «твердых» экссудатов и формированием дисциформных хориоретинальных изменений. Лишь в одном случае, после первичной стабилизации процесса через 6 месяцев после ФДТ, отмечалось прогрессирование заболевания, потребовавшее проведения витреоретинального вмешательства.

В целом объективными преимуществами транспупиллярной ФДТ ангиоматозов сетчатки, в сравнении с другими методами лечения ретинальных ангиом сетчатки, являются: минимальная инвазивность, четкий визуальный контроль в ходе лечения, высокая дозированность воздействия на ткани, отсутствие операционной травмы, сравнительно короткие сроки реабилитации, отсутствие выраженного дистантного повреждающего воздействия на интактные глазные структуры (ткани глаза).

Проведенные исследования показали, что разработанная методика транспупиллярной ФДТ с фотосенсибилизатором «Фотодитазин» позволяет добиться стабилизации процесса с высокими клинико-функциональными результатами и может рассматриваться как метод выбора в лечении ангиом сетчатки в I-III стадии.

### ***Литература***

1. Бойко Э.В., Ян А.В., Суетнов А.А. Транспупиллярная термотерпия в лечении ангиом Пиппеля-Линдау // Опухоли и опухолеподобные заболевания органа зрения: Сб. науч. тр. – М., 2007. – С. 122-126.

2. *Бровкина А.Ф.* Офтальмоонкология. – М.: Медицина, 2002. – С. 268-293.
3. *Кацнельсон Л.А., Форорофопова Т.И., Бунин А.Я.* Сосудистые заболевания глаза. – М.: Медицина, 1990. – С. 182-195.
4. *Федоров С.И., Семенов А.Д., Ромашенков Ф.А.* Лазеры в клинической медицине / Под ред. С.Д. Плетнева – М., 1996. – С. 216-240.
5. *Balmer I., Gragoudas E.* Advances in treatment of retinal angiomas // *Int. Ophthalmol. Clin.* – 1997. – Vol. 37. – No. 4. – P. 159-170.
6. *Barbazetto I.A., Schmidt-Erfurth U.* Photodynamic therapy of choroidal hemangioma: two case reports // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* – 2000. – Vol. 238. – P. 214-221.
7. *Bornfeld N., Kreusel K.M.* Capillary hemangioma of the retina in cases of Von Hippel-Lindau syndrome: New therapeutic directions // *Ophthalmologie.* – 2007. – Vol. 104. – No. 2. – P. 114-118.
8. *Jurklics B., Anastassiou G., Ortman S.* et al. Photodynamic therapy using verteporfin in circumscribed choroidal haemangioma // *Br. J. Ophthalmol.* – 2003. – Vol. 87. – No. 1. – P. 84-89.
9. *Kreusel M., Bornfeld N., Lommatzsch P.* et al. Rutenium-106-brachytherapy for peripheral retinal capillary hemangioma // *Ophthalmology.* – 1998. – Vol. 105. – No. 8. – P. 1386-1392.
10. *Lane C., Turner G., Gregor Z., Birol A.* Laser treatment of retinal angiomatosis // *Eye.* – 1983. – Vol. 3. – No. 1. – P. 33-38.
11. *Maddock J., Moran H., Maher E.* et al. A genetic register for von Hippel-Lindau disease // *J. Med. Genet.* – 1996. – Vol. 33. – No. 2. – P. 120-127.
12. *McDonald H.R., Schatz H., Johnson R.N.* et al. Vitrectomy in eyes with peripheral retinal angioma associated with tractional macular detachment // *Ophthalmology.* – 1996. – Vol. 103. – P. 329-335.
13. *Obana O., Gobto Y., Ikoma.* A case of Von Hippel-Lindau disease with papillary capillary hemangioma treated by photodynamic therapy // *Nippon Ganka Gakkai Zasshi.* – 2004. – Vol. 108. – No. 4. – P. 226-232.
14. *Porrini G., Giovannini A., Amato G.* et al. Photodynamic therapy of circumscribed choroidal hemangioma // *Ophthalmology.* – 2003. – Vol. 110. – No. 4. – P. 674-680.
15. *Rodrigues-Coleman H., Spaide R.F., Yanuzzi L.A.* Treatment of angiomatous lesions of the retina with photodynamic therapy // *Retina.* – 2002. – Vol. 22. – P. 228-232.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стремительное развитие и внедрение фотодинамической терапии (ФДТ) в лечение онкологических заболеваний определяет все возрастающий интерес исследователей к возможностям применения данного метода в других областях медицины, в том числе в офтальмологии.

Перспективность ФДТ в лечении различных глазных заболеваний связана с высокой избирательностью и минимальной инвазивностью воздействия, в результате чего она может рассматриваться как эффективный и наиболее безопасный функционально сберегающий метод лечения.

На сегодняшний день ФДТ в офтальмологии многими клиницистами ассоциируется исключительно с лечением хориоидальной неоваскуляризации, причем с использованием одного фотосенсибилизатора – «Визудин». В течение последних лет метод ФДТ с препаратом «Визудин» являлся общепризнанным для одной из наиболее распространенных и социально значимых офтальмопатологий – хориоидальной неоваскуляризации, развивающейся на фоне возрастной макулярной дегенерации или осложненной миопии.

Вместе с тем реальные перспективы клинического применения ФДТ в офтальмологии выходят далеко за рамки лечения указанных заболеваний. Рассматриваются возможности использования ФДТ как самостоятельного метода лечения, либо как составляющей комбинированной терапии при широком спектре неоваскулярной офтальмопатологии, а также в лечении опухолевых и опухолеподобных заболеваний органа зрения.

Этому предшествовали многочисленные экспериментальные и доклинические исследования с фотосенсибилизаторами различных классов: фталоцианины («Фотосенс», CASPc), пурпурины (тин-этил этиопурпурин, SnET2), тексафирины (Lu-Tex) и препараты хлоринового ряда (моно-L-аспартил хлорин е6, Преб) и производное бензопорфирина (BPD-MA, вертепорфин), проведенные в течение последних 10-15 лет.

Следует отметить, что целый ряд фотосенсибилизаторов, показавших высокую эффективность на экспериментальных

моделях неоваскулярных процессов и внутриглазных опухолей (фталоцианины, дериваты гематопорфирина), не нашли широкого применения в офтальмологии вследствие высокой общей токсичности и длительности выведения из организма.

Появление отечественных фотосенсибилизаторов нового поколения, в частности, водорастворимых препаратов хлоридного ряда («Фотодитазин», «Фотолон», «Радахлорин»), обладающих более высокой фотодинамической активностью при низкой кожной фототоксичности, высоким контрастом накопления в неоваскулярной ткани и стремительной фармакокинетикой, а также совершенствование российской лазерной техники открывает перспективы широкого внедрения ФДТ в клиническую практику.

Анализ клинико-функциональных результатов ФДТ хориоидальной неоваскуляризации с препаратом «Визудин» показал наличие ряда существенных недостатков. Так, установлено, что ФДТ хориоидальной неоваскуляризации в значительном количестве случаев сопровождается рецидивом активности ХНВ, что требует проведения повторных сеансов (в среднем 3-4 в течение одного года).

Одной из возможных причин является неоптимальный выбор времени начала облучения после введения фотосенсибилизатора. Несвоевременное проведение лазерного облучения вызывает реактивное воспаление и, как следствие, может индуцировать интенсивный рост неоваскуляризации.

Не исключено, что причиной несколько разочаровывающих результатов ФДТ с препаратом «Визудин» является также «чрезмерная стандартизация» процедуры ФДТ, не позволяющая варьировать параметры излучения в зависимости от особенностей патологии у конкретного пациента.

В последние годы отмечена тенденция уменьшения плотности энергии лазерного излучения (в 2 раза) при проведении ФДТ хориоидальной неоваскуляризации. В недавних сообщениях опубликованы результаты гистоморфологических исследований, проведенных на экспериментальных животных, показавших, что уменьшение плотности мощности лазерного излучения (с 600 до 100 мВт/см<sup>2</sup>) повышает избирательность ФДТ (Framme S., 2006). Приведенные данные

согласуются с результатами проведенных нами экспериментальных исследований.

Вышесказанное указывает на необходимость оптимизации режимов ФДТ с учетом локализации, характера, распространенности и степени активности неоваскулярного процесса, основываясь на данных клинических и функциональных методов исследования (офтальмобиомикроскопии, флюоресцентной ангиографии и оптической когерентной томографии сетчатки).

Кроме того, для модуляции противососудистого эффекта ФДТ важное значение имеет изучение динамики накопления фотосенсибилизатора в новообразованных сосудах и, на основании этого, определение оптимальных временных интервалов от начала введения препарата до лазерного облучения в ходе сеанса ФДТ для получения необходимого лечебного эффекта.

На сегодняшний день ФДТ в лечении глазных заболеваний еще не исчерпала своих возможностей. Как справедливо замечено Miller J. (2004), «мы стоим на пороге новой эры ФДТ в офтальмологии». Будущее ФДТ связано с оптимизацией параметров и режимов лазерного воздействия, повышением избирательности накопления в неоваскулярной ткани за счет разработки новых фотосенсибилизаторов с заданными свойствами, а также средств их направленной доставки (липосомы, конъюгаты с полимерами, моноклональными антителами и их фрагментами).

Другим перспективным направлением в лечении неоваскулярной офтальмопатологии является использование ФДТ в сочетании с локальным и системным введением препаратов – ингибиторов неоангиогенеза.

Причиной этому послужила разработка новых технологий и активное внедрение в клиническую практику антиангиогенной терапии. В основе механизма действия таких препаратов, как «Люцентис» или «Авастин», лежит не прямое подавление неоангиогенеза за счет нейтрализации, либо снижения выработки эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF). Как известно, VEGF стимулирует миграцию эндотелиальных клеток, повышает сосудистую проницаемость и считается ключевым фактором неоангиогенеза.

Вместе с тем следует отметить, что наряду с высокой клинической эффективностью так называемой анти-VEGF терапии в лечении хориоидальной неоваскуляризации (повышение остроты зрения, уменьшение экссудативного компонента), основным недостатком является необходимость многократного интравитреального введения препаратов. Последнее неизбежно сопряжено с риском тяжелых осложнений: эндофтальмита (в 1,3% случаев в течение 1 года), ятрогенного повреждения хрусталика (0,7%) и отслойки сетчатки, частота развития которой оценивается в 0,6% (Gragoudas E.S. et al., 2004).

По мнению ряда исследователей, ведущее место в лечении неоваскулярной офтальмологии в ближайшем будущем будет принадлежать комбинированным методам воздействия. Сочетание ФДТ с локальным введением ингибиторов ангиогенеза представляется наиболее обоснованным в лечении ХНВМ, так как позволяет, при сравнимом функциональном эффекте с монотерапией (анти-VEGF), значительно уменьшить кратность интравитреальных инъекций и, соответственно, минимизировать возможные побочные эффекты (Mennel S., Barbazetto I., Meyer C.H., 2007).

Кроме того, как показали проведенные нами исследования, ФДТ может эффективно применяться в качестве «адьювантной» терапии неоваскулярной патологии переднего отрезка глаза.

Установлено, что проведение ФДТ неоваскуляризации радужной оболочки глаза и угла передней камеры на предварительном этапе лазерно-хирургического лечения вторичной неоваскулярной глаукомы достоверно снижает частоту тяжелых геморрагических осложнений как в ходе операции, так и в раннем послеоперационном периоде.

Проведение ФДТ васкуляризированных белым роговицы перед сквозной кератопластикой вызывает стабильный регресс новообразованных сосудов, что обеспечивает оптимальные условия для проведения оптико-реконструктивной хирургии, а также значительно снижает риск неоваскуляризации трансплантата.

В отличие от неоваскулярной офтальмопатологии ФДТ в офтальмоонкологии находится только в начале своего пути, и потенциал ее эффективного применения до конца не раскрыт.

## Заключение

Авторами настоящей монографии предложен и разработан целый ряд новых методических подходов к применению ФДТ внутриглазных новообразований.

Во-первых, по нашему мнению, определяющее значение имеет отработка четких критериев отбора пациентов для проведения ФДТ, основанных на данных ультразвуковых методов исследования для определения степени васкуляризации опухоли. Данный фактор особенно важен, так как установлено, что опухоли с интенсивным кровотоком обладают более высоким риском метастазирования.

Как известно, в механизме действия ФДТ, помимо прямого цитотоксического разрушения опухолевых клеток, ведущее значение имеет противосудистый фактор, что объясняет большую эффективность ФДТ при опухолях, отличающихся высокой интенсивностью кровотока.

Наличие развитой собственной сосудистой системы опухоли, как правило, с одной стороны, свидетельствует о ее высоком злокачественном потенциале, с другой стороны, обеспечивает возможность накопления фотосенсибилизатора в высокой концентрации, что и определяет более высокую эффективность ФДТ в лечении именно гиперваскулярных опухолей.

Подтверждением этому служат литературные данные о высокой клинической эффективности ФДТ гемангиом сосудистой оболочки, а также собственный клинический опыт применения ФДТ при ангиоматозах сетчатки (болезни Гиппеля-Линдау), что позволяет рассматривать транспуиллярную ФДТ методом выбора в лечении данной патологии.

Последующие «пилотные» клинические исследования, проведенные нами у пациентов с меланомами хориоидеи, также продемонстрировали, что ФДТ наиболее эффективна при наличии активного внутриопухолевого кровотока (гиперваскулярном типе кровоснабжения опухоли).

В этой связи, при определении рационального способа лечения особое значение приобретает изучение исходной архитектоники собственной сосудистой системы опухоли. Так, в случаях хориоидальных меланом с «краевым» типом кровоснабжения опухоли очевидные преимущества имеет сочетанное

использование ФДТ и транспуиллярной термотерапии за счет взаимного потенцирования терапевтического эффекта.

Наблюдающийся непосредственно после ФДТ внутрисосудистый тромбоз и стаз крови в сосудистой системе по периферии опухоли способствует, с одной стороны, уменьшению теплоотведения и, соответственно, более равномерному и глубокому прогреванию ткани опухоли в ходе ТТТ, а также уменьшению риска диссеминации опухолевых клеток.

При гиперваскулярных меланомх больших размеров оптимальным подходом является предложенная нами методика многоэтапного проведения сеансов ФДТ, что позволяет значительно расширить возможности органосохранного лечения хориоидальных меланом.

Одним из путей повышения эффективности ФДТ меланом хориоидеи, в особенности труднодоступных локализаций (преэкваториальных), является сочетание различных способов доставки лазерного излучения (транспуиллярного, транссклерального, либо интравитреального).

Кроме того, нами предложена оптимизация методики ФДТ путем дробного введения фотосенсибилизатора, что обеспечивает максимальное накопление препарата как в строме, так и в сосудистой системе опухоли, тем самым повышая эффективность ФДТ.

До настоящего времени в офтальмологии практически не раскрыты возможности использования ФДТ в комбинированном лечении внутриглазных опухолей.

Сочетание транспуиллярной ФДТ с брахитерапией значительно расширяет возможности органосохранного лечения хориоидальных меланом больших размеров, а также способствует снижению риска лучевых осложнений, так как позволяет значительно уменьшить расчетную лучевую нагрузку на «верхушку» опухоли.

Проведение дальнейших фундаментальных исследований по изучению клеточных механизмов ФДТ, раскрытие принципов ее сочетанного воздействия с антиангиогенными и противовоспалительными препаратами, комбинация ФДТ с рядом традиционных методик для повышения их эффективности – все это позволит значительно улучшить клинико-функциональные

результаты лечения различной офтальмопатологии и будет способствовать широкому внедрению и активному применению метода фотодинамической терапии в офтальмологической практике.

## Список сокращений

|      |   |
|------|---|
| ВГД  | — внутриглазное давление                    |
| ВМД  | — возрастная макулярная дистрофия           |
| ДЗН  | — диск зрительного нерва                    |
| ЛК   | — лазеркоагуляция                           |
| ЛПНП | — липопротеины низкой плотности             |
| МХ   | — меланома хориоидеи                        |
| НВГ  | — неоваскулярная глаукома                   |
| ОЗ   | — острота зрения                            |
| ОКТ  | — оптическая когерентная томография         |
| ПЭЧ  | — порог электрической чувствительности      |
| РПЭ  | — ретинальный пигментный эпителий           |
| ТДЗК | — трансцилиарное дренирование задней камеры |
| ТТТ  | — транспуиллярная термотерапия              |
| УПК  | — угол передней камеры                      |
| ФАГ  | — флюоресцентная ангиография глазного дна   |
| ФД   | — флюоресцентная диагностика                |
| ФДТ  | — фотодинамическая терапия                  |
| ФС   | — фотосенсибилизаторы                       |
| ХНВ  | — хориоидальная неоваскуляризация           |
| ХНВМ | — хориоидальная неоваскулярная мембрана     |
| ЦВС  | — центральная вена сетчатки                 |
| ЦДК  | — цветное доплеровское картирование         |
| ЭДК  | — энергетическое доплеровское картирование  |
| ЭЛ   | — электрическая лабильность                 |
| ЭРГ  | — электроретинография                       |

# **ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ С ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОМ «ФОТОДИТАЗИН» В ОФТАЛЬМОЛОГИИ**

## **ОГЛАВЛЕНИЕ**

|   |     |
|---|-----|
| <b>Введение.</b> Фотодинамическая терапия в медицине.....   | 5   |
| <b>Глава 1.</b> Фотодинамическая терапия<br>в офтальмологии (обзор литературы).....   | 10  |
| <b>Глава 2.</b> Фотосенсибилизатор и аппаратура<br>для флюоресцентной диагностики<br>и фотодинамической терапии.....          | 50  |
| <b>Глава 3.</b> Экспериментальные исследования<br>фотодинамических эффектов в офтальмологии.....                              | 70  |
| <b>Глава 4.</b> Фотодинамическая терапия<br>неоваскуляризации роговицы.....   | 99  |
| <b>Глава 5.</b> Фотодинамическая терапия<br>на этапе лазерно-хирургического лечения<br>вторичной неоваскулярной глаукомы..... | 118 |
| <b>Глава 6.</b> Фотодинамическая терапия<br>хориоидальной неоваскуляризации.....  | 145 |
| <b>Глава 7.</b> Фотодинамическая терапия<br>внутриглазных новообразований.....  | 191 |
| <b>Глава 8.</b> Фотодинамическая терапия<br>ангиоматозов сетчатки.....  | 240 |
| <b>Заключение</b> .....   | 264 |

Для заметок

---

**ГРУППА КОМПАНИЙ  
ГРАНД  
ВЕТА-ГРАНД**

## **ФОТОДИТАЗИН®**

### **ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОР НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ**



*«Фотодитазин®» – высокоэффективный препарат, предназначенный для фотодинамической терапии злокачественных новообразований. «Фотодитазин®» является высокоинформативным диагностическим средством при спектрофлюоресцентных методах исследования.*

*«Фотодитазин®» создан на основе производных хлорофилла А, обладает свойствами и характеристиками, существенно отличающими его в лучшую сторону от наиболее известных российских и зарубежных аналогов.*

*Способ получения препарата «Фотодитазин®» защищен патентами Российской Федерации.*

*«Фотодитазин®» относится к классу низкотоксичных соединений природного происхождения, время его пребывания в организме больного не превышает 28 часов.*

*«Фотодитазин®» выпускается в двух формах: для внутривенного введения (концентрат для приготовления раствора для инфузий, регистрационное удостоверение № ЛС – 001246 от 10.02.2006) и для наружного применения в виде геля (регистрационное удостоверение № ФС 012а2006/4192-06 от 27.12.06).*

*К настоящему времени одобрены и разрешены к применению Росздравнадзором 10 медицинских технологий с использованием в качестве фотосенсибилизатора препарата «Фотодитазин®».*

123557, г.Москва,  
ул.М.Грузинская, д.38  
телефон: (495) 253-46-72  
факс: (495) 921-25-00  
e-mail: veta@veta-grand.ru  
www.fotoditazin.ru



## Лазерные системы для офтальмологии

### **АЛОД-01 "АЛКОМ" (810 нм)**

универсальный диодный  
лазерный аппарат  
ИК-диапазона излучения

TTT, micropulse



### **"ИЗУМРУД" (532 нм)**

твердотельный "зеленый"  
лазер с диодной накачкой

Замена вышедших из строя  
аргоновых систем

### **АЛОД-01 "ГРАНАТ" (662, 689 нм)**

диодный лазерный аппарат  
"красного" диапазона излучения  
для фотодинамической терапии

**Комбинированная система:**  
возможность адаптации любых  
двух лазерных аппаратов на  
одну щелевую лампу.



*Наши системы надежны! Опыт эксплуатации диодных  
лазеров показывает, что они работают более  
5 лет без сервисного обслуживания.*

196128, г. Санкт-Петербург, ул. Кузнецовская, д. 11, пом. 32 Н.  
Тел./факс (812) 368-2167 / 69, info@laserstar.ru, www.laserstar.ru

Офтальмохирургический комплекс *All-in-One*

# Assistant

## Minimal Stress

NEW



- Две помпы – Вентури и перистальтическая
  - Ультралегкая (40 г) многоразовая титановая УЗ рукоятка
    - Одноразовая УЗ рукоятка
  - Технология *Minimal Stress* – рукоятка с обратной связью
    - 6 режимов ультразвука, в т.ч. 3 режима «Burst»
- «Холодная факоземulsionфикация» – хирургия катаракты методом микроразрезов
- Микрооаксиальная факоземulsionфикация
  - Гиперскоростная витрэктомия 4000 резов
    - Ксеноновая подсветка
  - Силиконовая/воздушная тампонада
    - Микроинвазивная бесшовная витрэктомия 23G и 25G
      - Сенсорный Ж/К экран
    - «Дружественный» интерфейс
      - Программируемая двумерная билинейная педаль
  - Внешний или встроенный компрессор воздуха высокого давления (для работы с помпой Вентури)

БиСиКей-Эм  
119146 Москва, 2-ая Фрунзенская ул., 8  
факс: 8(499) 242-29-46, тел: 8(499) 242-89-23  
e-mail: bcsik3000@mail.ru  
веб сайт: www.bck-m.ru



# OPTIKON

# HiScan

Maximum performance in ultrasound diagnosis

## A/B-Скан +УБМ + 3D изображение переднего и заднего сегмента.

- 35 и 50 МГц контактные или иммерсионные у/з зонды - Ультразвуковой Биомикроскоп.
- 25 МГц «ОСТ- подобный» датчик, позволяющий получить изображение в высоком разрешении ретинальных тканей и глазного дна (макулярные отверстия, отслойка сетчатки)
- 12 и 20 МГц контактные у/з зонды.
- 10 МГц контактный или иммерсионный биометрический зонд
- 8 МГц диагностический А-Скан зонд.
- Система, основанная на PC. Дружественный пользовательский интерфейс. База данных по пациентам совместимая с Microsoft Access™.
- HiScan – единственный A/B-скан и УБМ, способный моделировать трехмерное изображение как переднего так и заднего сегмента
- Нарастиваемая модульная система



### Технические Характеристики

#### В-СКАНИРОВАНИЕ

|  |  |
|--|--|
| Усиление, дБ   | от 0 до 115                              |
| Программное усиление (TGC), дБ                       | от 0 до 30                               |
| У/З рукоятки для заднего отрезка, МГц                | 12; 20; 25 (контактные или иммерсионные) |
| У/З рукоятки для переднего отрезка, МГц              | 35; 50 (контактные или иммерсионные)     |
| Угол сканирования, град                              | 10 – 60                                  |
| Разрешение изображения, точек (не интерполированное) | 256 x 2048                               |
| Разрешение изображения, точек (интерполированное)    | 1024 x 2048                              |
| Кол-во градаций серого                               | 256                                      |
| Ультразвуковая эхография                             | градация серого или Цвет                 |
| Осевое разрешение, мкм                               | 35 мкм при 50 МГц у/з рукоятке           |
| Поперечное разрешение, мкм                           | 50 мкм при 50 МГц у/з рукоятке           |
| Тип измерения  | Дистанция 1; Дистанция 2; угол; зона     |
| Запись видео, секунд                                 | 320                                      |
| Запись изображения, формат                           | raw, Jpg, Dicom                          |

#### БИОМЕТРИЯ

|                        |  |
|------------------------|--|
| Усиление, дБ           | от 0 до 115  |
| У/з зонд, МГц          | 10   |
| Диапазон измерений, мм | от 1 до 60   |
| Разрешение, мкм        | приблизительно 30  |
| Режим работы           | факичный, катаракта, афакичный, псевдофакичный, ручной.                |
| Тип ИОЛ                | ПММА, акриловые, силиконовые, настраиваемый режим                      |
| Скорость               | может быть установлена для каждого сегмента или изменена пользователем |
| Другие настройки       | силиконовое масло  |
| Измерения              | 5 измерений, среднее и стандартное отклонение                          |

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Вес: 4,5 кг, Размер: 150x280x360 мм

БиСикей-Эм  
119146 Москва, 2-ая Фрунзенская ул., д.8  
факс: 8 (499) 242-29-46, тел: 8(499) 242-89-23  
e-mail: becik3000@mail.ru  
www.bck.ru



КОМПАНИЯ АЛКОН ПРЕСТАВЛЯЕТ

Новейшую технологию микроаксиальной  
факоэмульсификации ИНТРЕПИД

**INTREPID**  
Micro-Coaxial System



ООО "Алкон Фармацевтика"  
109004, Россия, Москва, ул. Николаямская, 54  
Тел.: +7 (495) 258 52 78, факс: +7 (495) 258 52 79

**Alcon**



**Аллергию можно извести  
ТАК...**

**или ТАК...  
с помощью ОПАТАНОЛА**

**ОПАТАНОЛ – оптимальное лечение аллергии**



**ОПАТАНОЛ снимает весь комплекс симптомов и признаков аллергических заболеваний глаз, включая: (3)**

- |     |           |              |       |          |
|-----|-----------|--------------|-------|----------|
| ЗУД | ГИПЕРЕМИЯ | СЛЕЗОТЕЧЕНИЕ | ХЕМОЗ | ОТЕК ВЕК |
|-----|-----------|--------------|-------|----------|



**ОПАТАНОЛ**

- **Блокирует H1-гистаминовые рецепторы**
- **Стабилизирует мембрану тучных клеток**

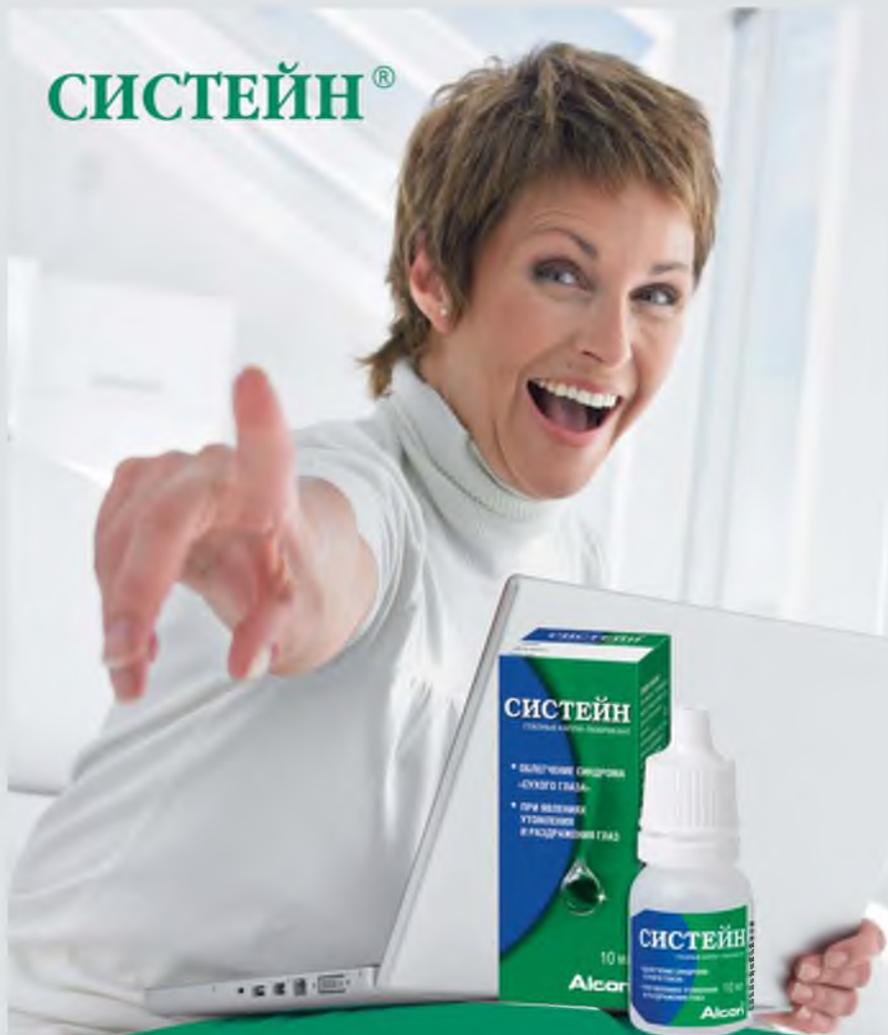
**Ссылки на литературу:**

1. O'Alonso PA et al. Feasibility of Drop Comfort and Its Importance as a Criterion in the Substitution of Topical Steroids by Ocular Allergy Protein presented at AAOO 17th Annual Meeting March 16-21, 1991
2. Sampson DK, Roswell S, Benay D.J. Evaluation of the efficacy of olopatadine hydrochloride 0.1% ophthalmic solution as antihistamine/histamine H1-receptor antagonist in the conjunctival allergen challenge model. Ocular
3. OPATANOL® Solution Summary of Product Characteristics

Рег. удостоверение №02-00001 от 20.06.2002

**Опатанол®**  
(олопатадина гидрохлорид  
0,1% глазные капли)

# СИСТЕЙН®



## КАПЛЯ КОМФОРТА ДЛЯ ВАШИХ ГЛАЗ

Подробности на сайте  
[www.systane.ru](http://www.systane.ru)

**Alcon**

Перед использованием ознакомьтесь с инструкцией по применению офтальмологического средства Систейн® Рег. уд-е ФС №2006/2778 от 28.12.2006

**ТРАВАТАН**  
(ТРАВОПРОСТ 0.004% ГЛАЗНЫЕ КАПЛИ)



# ТРАВАТАН — ПРОРЫВ В ЛЕЧЕНИИ ГЛАУКОМЫ



- Эффективное снижение ВГД (> 30%)
- Доказанный стабильный контроль достигнутого уровня ВГД в течение суток и более длительно
- Эффективность у большого числа больных глаукомой
- Доказанное дополнительное снижение ВГД при переводе с монотерапии латанопростом или тимололом

**Alcon**

Представительство: «Алкон Фармацевтикалс Лтд.»  
100004, Москва, ул. Шаваровская, 54, Тел.: 991-12-32



## Фирма «Трейдомед Инвест» представляет новейшую систему для эндоскопической лазерной офтальмохирургии

Многофункциональная эндоскопическая система предназначена для интраоперационной эндоскопии и эндофотокоагуляции сетчатки и цилиарного тела

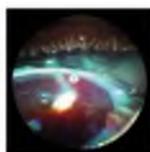
- Эндоциклофотокоагуляция цилиарных отростков при лечении рефрактерной глаукомы различного генеза
- Эндоскопия в ходе интраокулярных хирургических вмешательств на заднем отделе глаза с целью визуализации труднодоступных участков, при помутнении оптических сред
- Эндоскопия с одновременной эндофотокоагуляцией сетчатки в ходе интраокулярных хирургических вмешательств на заднем отделе глазного яблока
- Высокая точность и эффективность лечебной процедуры
- Компактный блок, включающий видеокамеру, ксенонный источник света и диодный лазер



Роговичный разрез

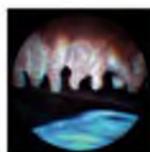


Разрез, выполненный в проекции роговицы



### Освещение

Ксенонный источник света мощностью 175 Вт дает панорамное освещение до 110° и позволяет максимально визуализировать операционные поля



### Изображение

Возможность получения панорамного и локального изображения структур переднего и заднего отделов глаза с разрешением 10 000 пикселей



### Лазер

Диодный лазер с длиной волны 640 нм, мощностью 2,0 Вт, возможностью работать в импульсном и непрерывном режимах



Трейдомед Инвест: 109147, Москва, ул. Марксистская, д. 3, стр. 1, офис 311.

Тел.: (495) 785-88-32. Факс: (495) 627-36-67. E-mail: info@tradomed-invest.ru <http://www.tradomed-invest.ru>



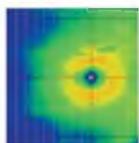
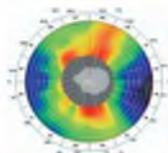
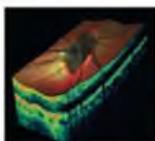
## Оптический когерентный томограф нового поколения **RTVue-100**

Высокоскоростное сканирование

Беспрецедентное качество  
изображения

Высокое разрешение

3D-изображение



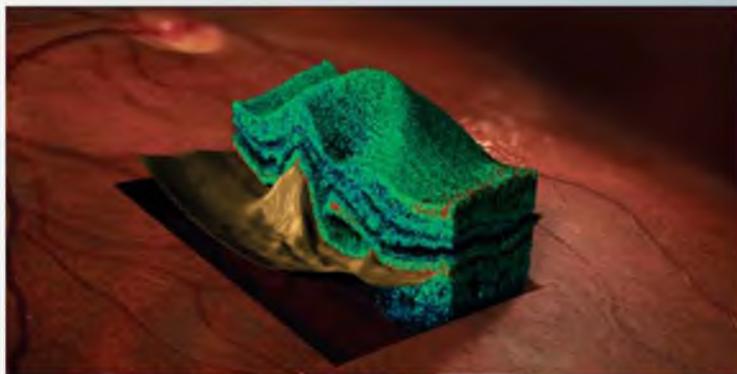
- Продольное разрешение изображения:  
от 2.9 мкм
- Продольное оптическое разрешение ткани:  
5 мкм
- Поперечное разрешение изображения:  
от 8 мкм
- 26000 А-сканов в секунду
- Разрешение А-скана: до 2048 пикселей
- Получение сканов сетчатки за 0.038 сек
- Одновременное получение В-скана, С-скана,  
SLO- и 3D-изображений высочайшего качества
- Всесторонний анализ глаукомных изменений,  
включая анализ толщины внутренних слоев  
сетчатки
- Нормативная база данных по макулярным  
параметрам и параметрам ДЗН

✓ Исследование переднего отдела глаза  
с помощью корнеального модуля

optovue

Трейдомед Инвест: 109147, Москва, ул. Марксистская, д. 3, стр. 1, офис 311.

Тел.: (495) 785-88-32. Факс: (495) 627-36-67. E-mail: info@tradomed-invest.ru <http://www.tradomed-invest.ru>

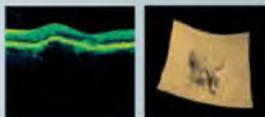


## Спектральный оптический когерентный томограф CIRRUS HD (High Definition) OCT - новое революционное решение от Carl Zeiss

С помощью применения современных технологий получения изображений высокого качества и разрешения (high definition technologies) Carl Zeiss достиг нового уровня в области спектральной оптической когерентной томографии. Высочайшее качество оптики и супервысокое разрешение ОКТ-сканирования сочетается с "живой" картинкой глазного дна, полученной методом сканирующей лазерной офтальмоскопии. Трехмерные изображения слоев сетчатой оболочки, в тандем усовершенствованные алгоритмы анализа изображения помогают точной и правильной диагностике.

Компактность дизайна, простота управления прибором, быстрота сканирования и печати - исключительные преимущества томографа CIRRUS HD OCT.

Выбирая томограф производства Carl Zeiss, вы выбираете золотой стандарт оптической когерентной томографии, многолетний опыт крупнейших мировых офтальмологических центров, обширную литературу, информационную поддержку ведущих экспертов в данной области, квалифицированный сервис.



### Carl Zeiss в России и странах СНГ

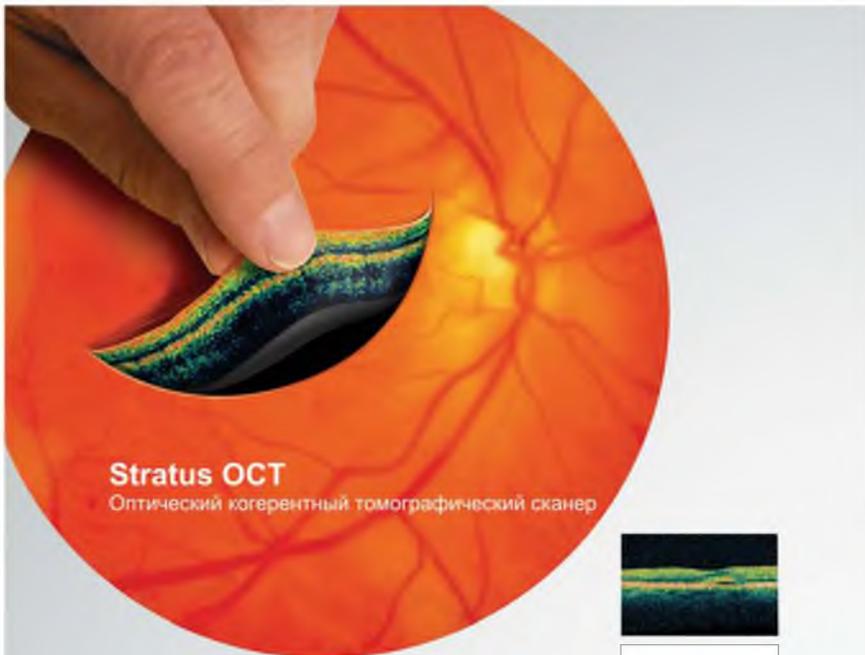
Москва, 109005, Демославский пер., 26, тел.: (495) 933 91 68, факс: (495) 933 51 55, office@zeiss.ru;  
Новосибирск, 630058, ул. Русская, 41/1, офис 4, тел.: (383) 340 00 34, факс: (383) 330 00 35,  
office@zeiss-nis.ru; Санкт-Петербург, 191022 ул. Академика Павлова, д. 5, литер. "Е",  
тел.: (812) 702 08 11, факс: (812) 702 08 12, office@zeiss.spb.ru; Екатеринбург, 620028, ул. Татищева,  
99, офис 14, тел./факс: (343) 251 32 62; Украина, Киев, 04093, ул. Герасима, 10, тел.: +380 (44) 581 29 00,  
факс: +38 (44) 581 29 02, office@zeiss.ua; Челябинск, Кривоштань, Демочки, 050200, ул. 22 июня, 45,  
офис 307, тел.: (372) 45 54 83, факс: (372) 45 54 88; Республика Узбекистан, Ташкент, 700000,  
авторан 1/-1, 30/1а, тел.: +998 (71) 136 76 66, факс: +998 (71) 136 77 86, info@zeiss.uz

www.zeiss.ru



We make it visible.

На правах рекламы



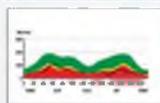
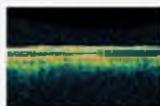
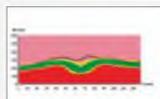
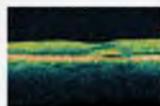
## Stratus OCT

Оптический когерентный томографический сканер

**Виртуальная биопсия:** предоставление данных о послойном строении сетчатки с микронным разрешением

**Глаукомный модуль:** надежный контроль развития патологических изменений диска зрительного нерва перипапиллярной области

**Нормативная база данных:** неограниченные возможности статистического и динамического анализа



**Carl Zeiss**

**в России и странах СНГ**

[www.zeiss.ru](http://www.zeiss.ru)

Москва, 105005, Демославский пер., 26. Тел.: (800) 933 81 88, факс: (495) 933 81 58, [office@zeiss.ru](mailto:office@zeiss.ru)  
Новосибирск, 630058, ул. Русская, 4/1/1, офис 4, тел.: (383) 330 00 94, факс: (383) 330 00 95, [office@zeiss-nov.ru](mailto:office@zeiss-nov.ru)  
Екатеринбург, 620028, ул. Татищева, 88, офис 1/4, тел./факс: (343) 251 52 62, [office@zeiss-ekb.ru](mailto:office@zeiss-ekb.ru)  
Самара-Патриарх, 167022, ул. Андрианова Павлова, 5, литер "С", тел.: (812) 702 08 11, факс: (812) 702 08 12, [office@zeiss-sam.ru](mailto:office@zeiss-sam.ru)  
Киев, 04050, ул. Горького, 10, тел.: +380 (44) 581 28 00, факс: +380 (44) 581 28 02, [office@zeiss.ua](mailto:office@zeiss.ua)  
Республика Казахстан, Алматы, 480006, ул. Шымкенто, 140, офис 1, тел.: (3272) 70 98 86, факс: (3272) 70 98 87, [info@zeiss.kz](mailto:info@zeiss.kz)  
Республика Узбекистан, Ташкент, 700000, мейманлик йули, 327/а, тел.: +998 (71) 236 76 89/88 53, факс: +998 (71) 236 77 88, [info@zeiss.uz](mailto:info@zeiss.uz)



We make it visible.

На правах рекламы



# Объединенная Медицинская Группа

Самые передовые технологии  
в офтальмохирургии

Сервис, которому доверяют

Оборудование для офтальмохирургии,  
хирургические материалы компании Alcon.  
Микроскопы и диагностическое оборудование.

Телефон : +7 495 605 33 62  
+7 495 605 34 27

Корректор:  
И. Боброва

Обложка  
Е. Маринин

Графический дизайн и верстка:  
Е. Маринин

Терещенко Александр Владимирович  
Белый Юрий Александрович  
Володин Павел Львович  
Каплан Михаил Александрович

**ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ С ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОМ  
«ФОТОДИТАЗИН» В ОФТАЛЬМОЛОГИИ**

ISBN 978-5-94289-038-4



Подписано в печать 09.07.2008. Печать офсетная  
Формат 84x108/32 Тираж 500 экз. Заказ №361

Отпечатано в ООО «Дом печати «Столичный бизнес»»  
105062, г. Москва, ул. Покровка, 47/24

