

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ А.И. ЕВДОКИМОВА

**СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ
ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ
В УЛУЧШЕНИИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ
ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ
ПРИ ОКАЗАНИИ ПАЛЛИАТИВНОЙ
МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ**

Методические рекомендации



ПРИ ПОДДЕРЖКЕ
ФОНДА ПРЕЗИДЕНТСКИХ ГРАНТОВ

*Проект «Развитие паллиативной медицинской помощи
в Российской Федерации»*

Москва

2021

УДК 616-006.6-085.831
ББК 55.6
С56

С56 **Современные возможности фотодинамической терапии в улучшении качества жизни онкологических пациентов при оказании в паллиативной медицинской помощи: методические рекомендации.** Методические рекомендации / Новиков Г.А., Гельфонд М.Л., Зинченко С.В., Павлова Е.Н., Шаназаров Н.А. и соавт. – М.: МГМСУ, 2021. – 48 с., табл., рис.

ISBN 978-5-904881-38-2

В методических рекомендациях обсуждается проблема повышения качества жизни онкологических пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи. Изложены организационно-методологические подходы к ее оказанию в Российской Федерации и представлены возможности улучшения качества жизни онкологических пациентов при использовании фотодинамической терапии.

Издание предназначено для врачей лечебных специальностей, врачей онкологов и врачей по паллиативной медицинской помощи.

Утверждено на заседании Учебно-методического совета ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России 27 января 2021 г., протокол № 1.

Печатается в авторской редакции.

УДК 616-006.6-085.831
ББК 55.6

ISBN 978-5-904881-38-2

© Новиков Г.А., Гельфонд М.Л., Зинченко С.В.,
Павлова Е.Н., Шаназаров Н.А. и соавт., 2021
© МГМСУ, 2021

Коллектив авторов:

Новиков Георгий Андреевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой паллиативной медицины МГМСУ им. А.И. Евдокимова, г. Москва, Россия;

Гельфонд Марк Львович – д.м.н., старший научный сотрудник научного отделения торакальной онкологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, профессор кафедры онкологии СЗГМУ им. Мечникова, г. Санкт-Петербург, Россия;

Зинченко Сергей Викторович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургии, акушерства и гинекологии КФУ, врач-онколог ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ», г. Казань, Россия;

Павлова Елена Наумовна – врач-онколог, заведующий кабинетом фотодинамической терапии и флуоресцентной диагностики СПбГУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», юрист, специалист по медицинскому праву, г. Санкт-Петербург, Россия;

Шаназаров Насрулла Абдуллаевич – д.м.н., профессор, руководитель центра ФДТ больницы МЦУДП Республики Казахстан, заместитель директора по науке и стратегии развития больницы МЦУДП РК, первый руководитель ОО «Казахстанский альянс специалистов по фотодинамической терапии», г. Нур-Султан, Республика Казахстан;

Вайсман Марк Азриельевич – к.м.н., доцент кафедры паллиативной медицины МГМСУ им. А.И. Евдокимова, г. Москва, Россия

Рудой Сергей Владимирович – к.м.н., доцент кафедры паллиативной медицины МГМСУ им. А.И. Евдокимова, г. Москва, Россия;

Подкопаев Дмитрий Викторович – к.м.н., ассистент кафедры паллиативной медицины МГМСУ им. А.И. Евдокимова, г. Москва, Россия

Учреждения-разработчики:

ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России;

НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, г. Санкт-Петербург;

СЗГМУ им. И.М. Мечникова, г. Санкт-Петербург;

КФУ, г. Казань; ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ», г. Казань;

СПбГУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»;

МЦ УДП Республики Казахстан, г. Нур-Султан;

ОО «Казахстанский альянс специалистов по фотодинамической терапии», г. Нур-Султан.

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений	7
Термины и определения	8
Введение	9
1. Организационно-методологические подходы к оказанию паллиативной медицинской помощи в Российской Федерации . .	11
2. Фотодинамическая терапия. Общая характеристика метода.	24
3. Механизмы действия ФДТ.	25
4. Показания к проведению фотодинамической терапии	27
5. Противопоказания к проведению фотодинамической терапии . . .	28
6. Методики проведения паллиативной ФДТ при различных нозологических формах злокачественных новообразований	29
6.1. Паллиативная фотодинамическая терапия заболеваний пищевода и желудка	29
6.2. Паллиативная фотодинамическая терапия в лечении рака желчевыводящих путей	32
6.3. Паллиативная фотодинамическая терапия при раке ректосигмоидного отдела и прямой кишки	33
6.4. Паллиативная фотодинамическая терапия при раке органов грудной полости	34
6.5. Паллиативная фотодинамическая терапия в лечении диссеминированного рака молочной железы.	38
6.6. Паллиативная фотодинамическая терапия базальноклеточного рака кожи	40

6.7. Паллиативная фотодинамическая терапия	
саркомы Капоши	42
Заключение.	43
Список литературы	44

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

НрD — гематопорфирин дериват
ПО₂ — триплетная форма кислорода
IL — интерлейкины
IO₂ — синглетная форма кислорода
БКРК — базальноклеточный рак кожи
Вт — ватт
ГРЛС — Государственный реестр лекарственных средств
Дж — джоуль
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
ИВЛ — искусственная вентиляция легких
кг — килограмм
мВт — милливатт
мг — миллиграмм
МКБ-10 — Международная классификация болезней 10-го пересмотра
м² — квадратный метр
Нм — нанометр
НМРЛ — немелкоклеточный рак легких
НПВС — нестероидные противовоспалительные средства
ОАА — опухолеассоциированные агенты
ОК — опухоль Клацкина
ПМП — паллиативная медицинская помощь
ПХТ — полихимиотерапия
РМЖ — рак молочной железы
РНК — рибонуклеиновая кислота
СК — саркома Капоши
см² — квадратный сантиметр
ФДТ — фотодинамическая терапия
ФМК — фотомодификация крови
ФС — фотосенсибилизатор
ЧЧХД — чрескожное чреспеченочное холангиодренирование
ЭТБО — эндотрахеобронхиальная операция

ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Паллиативная медицинская помощь (ПМП) — комплекс мероприятий, включающих медицинские вмешательства, мероприятия психологического характера и уход, осуществляемые в целях улучшения качества жизни неизлечимо больных граждан и направленные на облегчение боли, других тяжелых проявлений заболевания¹.

Фотодинамическая терапия — метод лечения новообразований различных локализаций и других заболеваний с патологической пролиферацией клеток, приводящий к деструкции измененных клеток и восстановлению нормального процесса апоптоза и регенерации тканей. Фотодинамическая терапия состоит из нескольких компонентов, таких как лекарственное вещество — фотосенсибилизатор, источник света определенной длины волны и внутриклеточный кислород.

Фотосенсибилизатор — природное или искусственно синтезированное вещество, способное к фотосенсибилизации биологических тканей, то есть увеличению их чувствительности к воздействию света.

Синглетная форма кислорода (1O_2) — метастабильное состояние молекулярного кислорода (O_2) с более высокой энергией, чем в основном, триплетном состоянии.

Триплетная форма кислорода (3O_2) — основное состояние молекулярного кислорода.

¹ Часть 1 статьи 36 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (Собрание законодательства Российской Федерации, 2011, № 48, ст. 6724; 2019, № 10, ст. 888).

ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные новообразования остаются одной из острейших медико-социальных проблем. Контингент онкологических больных составляет более 2 млн человек, т.е. 1,4% населения страны. Особую сложность представляет оказание помощи пациентам, не подлежащим радикальному лечению из-за распространенности опухолевого процесса или при неэффективности проводимой терапии. Учитывая сложившуюся ситуацию, вопросы оказания паллиативной медицинской помощи с целью повышения качества жизни тысячам пациентов и членов их семей вырастают в серьезную медицинскую, социальную и гуманитарную проблему.

После введения Федеральным законом от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» нового вида медицинской помощи — паллиативной медицинской помощи, арсенал методов улучшения качества жизни пациентов стал пополняться эффективными и безопасными методами диагностики и лечения тяжелых проявлений прогрессирующих хронических заболеваний.

Одним из самых замечательных достижений фундаментальной и прикладной физики второй половины двадцатого века было открытие явлений, послуживших основой для создания оптического квантового генератора, или лазера.

Помимо двух достаточно хорошо изученных и широко используемых в клинической практике направлений применения лазеров — низкоинтенсивного стимулирующего и высокоэнергетического повреждающего излучения, быстрыми темпами развивается третье направление — фотодинамическая терапия опухолей.

Ее достоинства, по сравнению с другими методами лечения рака (хирургией, радио- и химиотерапией), — локальность и селективность воздействия, возможность многократного повторения процедур, послойной обработки опухолей, бесконтактность воздействия, возможность сочетания с другими методами лечения, снижение частоты метастазирования.

Фотодинамическая терапия является бинарным воздействием, оба компонента которого — краситель и свет — по отдельности нетоксичны и только при совместном применении в присутствии кислорода в тканях разрушают опухолевые клетки.

Метод ФДТ в онкологической клинике широко применяется в Российской Федерации с 2000 года. За этот период проведены научные исследования по применению фотодинамической терапии при лечении ранних и запущенных форм злокачественных новообразований как в комплексе с другими методами лечения, так и в качестве самостоятельного метода улучшения качества жизни ослабленных пациентов, имеющих противопоказания к оперативному вмешательству. ФДТ применяется в комбинированном лечении рака трахеи, бронхов, легкого, мезотелиомы плевры, карциномы желудка, рака пищевода, меланомы кожи и ее внутрикожных метастазов, внутрикожных метастазов рака молочной железы, рака мочевого пузыря, рака шейки матки, вульвы, влагалища и яичников.

Разработаны и внедрены в медицинскую практику такие методы лечения как реканализация дыхательных путей при обтурировании их опухолью с использованием аргоноплазменной коагуляции, фотодинамической терапии и брахитерапии, интраоперационная фотодинамическая терапия рака желудка, меланомы кожи, фотомодификация сенсibilизированной крови в лечении диссеминированных опухолевых заболеваний.

Применение ФДТ в паллиативной медицине позволяет значительно улучшить качество жизни пациентов: уменьшить интенсивность болевого синдрома, купировать дыхательную недостаточность, восстановить пассаж пищи по ЖКТ. У ряда пациентов стало возможным дальнейшее проведение противоопухолевого лечения, что не могло не сказаться на увеличении продолжительности жизни пациентов.

Таким образом, полученные результаты позволяют говорить о высокой эффективности фотодинамической терапии не только в комплексе лечения онкологических пациентов, но и, что особенно важно, при оказании паллиативной медицинской помощи, что сопровождается повышением качества жизни пациентов.

1. ОРГАНИЗАЦИОННО-МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ОКАЗАНИЮ ПАЛЛИАТИВНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Одной из сложных и нерешенных проблем современного здравоохранения является оказание паллиативной медицинской помощи (ПМП) должного качества неизлечимо больным людям в ситуации, когда исчерпаны возможности специального лечения. До недавнего времени в России ПМП нередко отождествлялась только с хосписной помощью, которая включает в себя, в первую очередь, уход, медико-социальную и духовную помощь умирающим пациентам и их близким. В то же время, в соответствии с определением ВОЗ, паллиативная помощь «...может оказывать положительное влияние на течение болезни», она «...применима на ранних стадиях болезни в сочетании с другими видами терапии, предназначенными для продления жизни, такими как химиотерапия или радиотерапия, и включает проведение исследований, необходимых для лучшего понимания и курации причиняющих страдания клинических осложнений».

Опыт многих стран мира свидетельствует о целесообразности организации отделений ПМП, где активно проводятся диагностические и лечебные медицинские вмешательства. В частности, в Германии отделение паллиативной помощи как структурное подразделение больницы, прежде всего, используется для проведения манипуляций в экстренных ситуациях и терапии с целью стабилизации состояния пациента.

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации паллиативной помощи, необходимы три уровня оказания паллиативной помощи — паллиативный подход, первичная и специализированная паллиативная помощь. Для оказания специализированной паллиативной помощи требуются квалифицированные специалисты различных

профилей и дополнительные ресурсы, поскольку купирование тяжелых симптомов у пациентов зачастую требует использования широкого спектра диагностических и лечебных вмешательств.

После введения Федеральным законом от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» нового вида медицинской помощи — паллиативной медицинской помощи отмечается бурный рост профессионального интереса к методологии улучшения качества жизни неизлечимых пациентов. Практически все известные сегодня высокотехнологичные методы диагностики и лечения широко и с успехом применяются в ПМП, дополняя методологию повышения качества жизни пациентов с прогрессирующими хроническими заболеваниями. Развивается нормативно-правовая база, регламентирующая оказание ПМП в России. В марте 2019 года принят Федеральный закон № 18-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» по вопросам оказания паллиативной медицинской помощи», направленный на расширение понятия ПМП и уточнение порядка ее оказания, а также порядка социального обслуживания неизлечимо больных граждан и межведомственного взаимодействия при оказании им медицинских и социальных услуг. В новой редакции Федерального закона от 21 ноября 2011 года № 323-ФЗ паллиативная медицинская помощь определена как комплекс мероприятий, включающих медицинские вмешательства, мероприятия психологического характера и уход, осуществляемые в целях улучшения качества жизни неизлечимо больных граждан и направленные на облегчение боли, других тяжелых проявлений заболевания (ч. 1 ст. 36).

Первичная и специализированная паллиативная медицинская помощь

В России ПМП подразделена на паллиативную первичную медицинскую помощь, в том числе доврачебную и врачебную, и паллиативную специализированную медицинскую помощь (ч. 2 ст. 36), и оказывается в амбулаторных условиях, в том числе на дому, и в условиях дневного стационара, стационарных условиях медицинскими работниками, прошедшими обучение по оказанию такой помощи (ч. 3 ст. 36). В 2019 году подписан совместный Приказ Министерства здравоохранения РФ и Министерства труда и социальной защиты РФ от 31 мая

2019 г. № 345н/372н «Об утверждении Положения об организации оказания паллиативной медицинской помощи, включая порядок взаимодействия медицинских организаций, организаций социального обслуживания и общественных объединений, иных некоммерческих организаций, осуществляющих свою деятельность в сфере охраны здоровья». Документ утверждает Положение об организации оказания ПМП. Положение определяет понятие «паллиативная медицинская помощь», порядок ее оказания в амбулаторных условиях (в том числе на дому), в дневном стационаре и в стационаре, а также категории пациентов, взрослых и детей, которым она оказывается. В документе прописан порядок действий при оказании пациенту ПМП, указано, что медицинские организации, оказывающие этот вид помощи, могут использоваться в качестве клинической базы образовательных и научных организаций. В положении подробно разъяснены медицинские показания к оказанию ПМП взрослым и детям; прописаны правила организации профильных отделений (коек), стационаров, хосписов, кабинетов, респираторных центров, выездного патронажа, сестринского ухода — с указанием штатных нормативов и стандартов оснащения. Отдельно прописанный порядок взаимодействия организаций — медицинских, социального обслуживания, общественных и иных — с целью осуществления дополнительного ухода за пациентами, организации досуга больных и их родственников, улучшения бытовых условий, оказания юридической помощи и т. д. [10].

Эпидемиология потребности в ПМП онкологических пациентов

В конце 2018 года в девяти регионах было проведено первое в России эпидемиологическое исследование с целью оценки потребности в ПМП пациентов онкологического профиля. Одной из основных целей исследования является разработка организационно-методологических моделей оказания ПМП в субъектах РФ с учетом их географических, демографических и экономических особенностей. В ближайшей перспективе для более объективной оценки возможностей создания той или иной модели необходимы разработка и внедрение программы для учета пациентов (регистра), нуждающихся в ПМП, и оценки ее эффективности.

Согласно полученным данным, у онкологических пациентов 2 и 4 клинических групп имеется от 1 до 16 (в среднем 5) патологических

симптомов, что значительно снижает качество их жизни. По оценке врачей у 43,82% опрошенных наблюдаются нарушения сна, у 42,34% — тошнота, у 38,08% — депрессия, у 34,75% — эндогенная интоксикация, у 31,98% — дыхательная недостаточность, у 31,32% — сердечно-сосудистая недостаточность; 22,35% пациентов страдают от запоров, 20,00% — беспокоит рвота, у 17,43% имеются признаки церебральной недостаточности, у 17,27% — нарушения глотания, у 14,66% имеет место печёночная недостаточность, у 11,17% — асцит, у 10,0% — почечная недостаточность. Хронический болевой синдром (ХБС) вне зависимости от его интенсивности встречается у 71,00% респондентов. Подавляющее большинство пациентов (83,20%) жаловались на слабость. Тяжесть состояния неизлечимых онкологических пациентов обусловлена диссеминацией опухоли с вытекающими последствиями и поливалентностью проявлений патологического процесса, а в ряде случаев и последствиями агрессивных методов лечения.

Проведённое исследование показало, что, по мнению врачей, пациенты нуждались в проведении следующих медицинских мероприятий: дезинтоксикации 35,93% (СІ95%: 34,19–37,67%), нутритивной поддержке 27,73% (СІ95%: 26,12–29,38%), малоинвазивной хирургии — 13,02% (СІ95%: 11,83–14,28%), ингаляции кислорода — 9,02% (СІ95%: 8,01–10,11%), инвазивной ИВЛ — 0,24% (СІ95%: 0,09–0,49%); регионарном обезболивании — 2,56% (СІ95%: 2,02–3,19%), фотодинамической терапии — 2,15% (СІ95%: 1,66–2,74%), локальной гипертермии 0,26% (СІ95%: 0,11–0,52%). Результаты исследования дают основания считать, что в оказании специализированной ПМП в условиях отделения ПМП, нуждаются 20,24% (СІ95%: 18,81–21,73%) пациентов, в условиях стационара хосписа — 6,64% (СІ95%: 5,77–7,59%) [7]. Потребность в специализированной ПМП, определенная на основании необходимости в проведении малоинвазивных вмешательств с целью улучшения качества жизни пациентов, составила 15,82% (СІ95%: 14,52–17,18%) от всего числа опрошенных. Нижняя граница 95% доверительного интервала 14,52% позволяет утверждать, что не менее 14,52% онкологических больных 2 и 4 клинических групп нуждаются в специализированной ПМП.

С учетом зарубежного опыта оказания специализированной ПМП и изменений Федерального закона № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» в последней редакции, выде-

ливших специализированную ПМП, оказываемую в условиях дневного стационара и стационарных условиях, обострилась необходимость разработки организационно-методологических моделей системы ПМП в регионах РФ, учитывающих возможность оказания специализированной ПМП, предполагающей проведение малоинвазивных медицинских вмешательств, в том числе с использованием высокотехнологичных методов, оказываемой квалифицированными специалистами в условиях специализированного стационара. Такой подход позволит планировать содержание, объемы и формы организации ПМП в регионе, следовательно, необходимые ресурсы, а также обеспечит приоритетное оказание необходимого комплекса медицинских вмешательств нуждающимся в ПМП пациентам в каждом конкретном субъекте РФ.

Региональные модели системы ПМП

В связи с имеющимися различиями субъектов РФ по географическим, демографическим и экономическим показателям не представляется возможным выстроить систему ПМП по единой схеме для всех регионов. Необходимо индивидуализировать подход к организации региональной модели с учетом имеющихся местных особенностей с целью обеспечения доступности и качества ПМП для населения. Исходя из перечисленных обстоятельств и необходимости перспективного развития этого направления здравоохранения, на наш взгляд, особого внимания заслуживают типовые региональные модели организации ПМП, разработанные с учетом конкретных географических, демографических и экономических условий и культурологических особенностей регионов.

Анализ сложившейся ситуации позволяет предложить два основных типа организационно-методологических моделей организации оказания ПМП в субъектах РФ. На рис. 1 представлена региональная модель 1, в которой на одно из структурных подразделений возложены функции организационно-методического центра, который будет проводить анализ состояния ПМП населению, ее эффективности и качества, а также диспансерное наблюдение за пациентами на территории субъекта Российской Федерации. Организационно-методический отдел должен находиться в функциональном взаимодействии с органами управления здравоохранением субъекта и другими меди-



Рис. 1. Региональная модель 1 системы паллиативной медицинской помощи для субъектов Российской Федерации

цинскими организациями, и учреждениями социального обслуживания населения.

На рис. 2 представлена региональная модель 2 организации оказания ПМП, основу которой составляет центр/больница ПМП, что полностью соответствует п. 1, п.п. 1.17 приказа Минздрава России от 06.08.2013 № 529н «Об утверждении номенклатуры медицинских организаций», где предусмотрена организация центров ПМП. Центр/больница ПМП обладает всеми необходимыми возможностями для оказания амбулаторной, стационарной, выездной патронажной и консультативной помощи, на него возлагаются, в том числе, и организационно-методические функции. Центр/больница ПМП находится в функциональном взаимодействии с различными медицинскими организациями в данном субъекте, оказывающими ПМП, а также с учреждениями социального обслуживания населения.



Рис. 2. Региональная модель 2 системы паллиативной медицинской помощи для субъектов Российской Федерации



Рис. 3. Парадигма межведомственного взаимодействия при оказании первичной и специализированной ПМП пациентам

Предложенные модели разработаны с учетом необходимости межведомственного взаимодействия при оказании первичной и специализированной ПМП пациентам (рис. 3).

Такой подход к организации оказания ПМП позволит эффективно использовать имеющиеся в субъектах РФ ресурсы системы здравоохранения и социальной защиты населения для проведения комплекса медицинских вмешательств и оказания психологической и социальной поддержки пациентам онкологического и неонкологического профиля. По мнению экспертов Российской Ассоциации паллиативной медицины, основанному на имеющемся опыте работы центров/больниц ПМП в ряде субъектов РФ (Москва, Липецк, Иркутск, Петрозаводск, Симферополь, Калининград, Астрахань и др.), создание такой структуры является необходимым условием перспективного развития системы ПМП в субъектах РФ.

Центры/больницы ПМП, в зависимости от источника финансирования и территориального расположения, могут быть федерального, окружного, республиканского, краевого и областного подчинения. При этом необходимо учитывать, что центр/больница ПМП регионального подчинения может создаваться как самостоятельная медицинская организация, так и на функциональной основе в многопрофильных лечебных учреждениях.

Центр/больница ПМП имеет в своем составе поликлиническое отделение, дневной стационар, диагностическое отделение, стационарные отделения, включая центр/отделение респираторной поддержки, выездную патронажную службу и организационно-методический отдел.

Центр/больница ПМП комплексно решает следующие задачи:

- оказание ПМП в стационарных условиях с осуществлением комплекса диагностических и лечебных вмешательств, включающих применение фармакологических, инструментальных, малоинвазивных методов, респираторной поддержки с целью улучшения качества жизни пациентов;
- оказание ПМП в условиях дневного стационара с осуществлением комплекса диагностических и лечебных вмешательств с целью улучшения качества жизни пациентов;
- оказание ПМП в амбулаторных условиях, в том числе на дому, с возможностью осуществления консультаций в медицинских организациях;

- оказание психотерапевтической и психологической помощи больному и членам их семьи;
- назначение и выписывание наркотических и психотропных препаратов пациентам, нуждающимся в обезболивании;
- оказание консультативной помощи медицинским организациям по вопросам ПМП с применением выездных форм работы;
- анализ качества и эффективности ПМП, оказываемой населению, и диспансерного наблюдения за неизлечимыми пациентами на территории обслуживания;
- изучение и внедрение в практику современных методов улучшения качества жизни неизлечимых больных;
- организация и проведение научно-практических мероприятий по проблемам ПМП;
- организация работы по повышению квалификации медицинских работников медицинских организаций по вопросам ПМП;
- организационно-методическая работа по вопросам ПМП;
- иные функции в соответствии с законодательством Российской Федерации.

Осуществление такого комплекса мероприятий возможно в медицинских организациях, имеющих соответствующее оснащение и квалифицированные медицинские кадры.

Штатные нормативы центра/больницы ПМП должны предусматривать должности врачей по ПМП различных клинических специальностей (анестезиолог, онколог, невролог, гериатр и др.), психотерапевта, медицинского психолога, рентгенолога, врача-методиста, социального работника и соответствующий штат среднего и младшего медицинского персонала.

При соблюдении выше перечисленных условий центр/больница ПМП является основным структурным подразделением системы ПМП и осуществляет следующие функции:

- оказание специализированной ПМП неизлечимо больным гражданам;
- анализ состояния ПМП населению, эффективности и качества лечебных мероприятий и диспансерного наблюдения больных на территории субъекта Российской Федерации;
- изучение и внедрение в практику современных методов улучшения качества жизни пациентов, требующих оказания ПМП;

- участие в организации и проведении научно-практических мероприятий по проблемам ПМП;
- организация работы по повышению квалификации врачей и медицинских сестер медицинских организаций по вопросам ПМП;
- методическое руководство и консультативная помощь врачам-специалистам медицинских организаций по вопросам ПМП больным;
- иные функции в соответствии с законодательством Российской Федерации.

Таким образом, предлагаемые региональные модели организации оказания ПМП, позволят создать эффективную систему ПМП в каждом субъекте РФ с учетом конкретных географических, демографических, экономических условий и культурологических особенностей регионов, что обеспечит оказание качественной ПМП на условиях равной доступности для всего населения региона.

В то же время, организационно-методологическая модель 2, основу которой составляет центр/больница ПМП, является, на наш взгляд, моделью выбора, поскольку обладает целым рядом существенных преимуществ:

- позволяет оказывать эффективную ПМП пациентам в полном объеме в рамках замкнутого контура без привлечения сторонних медицинских организаций;
- предоставляет возможность оказания комплекса медицинских вмешательств с целью улучшения качества жизни пациентов неонкологического и онкологического профиля в амбулаторных условиях, в том числе на дому, дневном стационаре и стационаре;
- позволяет проводить анализ эффективности и качества оказания ПМП населению и диспансерного наблюдения за пациентами;
- способствует развитию методологии оказания ПМП, позволяет внедрять новые медицинские технологии: малоинвазивную хирургию (стомирование, реканализация, стентирование); респираторную поддержку с режимами вспомогательной вентиляции легких; детоксикацию (фотомодификация крови, энтеросорбция); **фотодинамическую терапию** (наружная и эндоскопическая); регионарное обезболивание с использованием портов, помп и дозаторов; нутритивную поддержку, в том числе с использованием помп;
- обеспечивает возможность подготовки квалифицированных кадров по ПМП для регионального здравоохранения;

- дает возможность эффективного взаимодействия медицинских организаций и учреждений социального обслуживания населения в целях улучшения качества жизни пациентов и их родственников;
- позволяет в короткие сроки обеспечить этим видом медицинской помощи неизлечимых пациентов с учетом ее равнозначной доступности в каждом субъекте РФ.

Такой подход к организации оказания ПМП позволит эффективно использовать имеющиеся в субъектах РФ ресурсы систем здравоохранения и социальной защиты населения для решения целого ряда медицинских и социальных проблем пациентов, нуждающихся в ПМП, обеспечения адекватного контроля боли и других тяжелых симптомов, повышения качества жизни пациентов и их родственников, снижения социальной напряженности в обществе.

Фотодинамическая терапия в ПМП

Юридические аспекты

Применение методов ФДТ при оказании паллиативной медицинской помощи пациентам осуществляется в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения РФ и Министерства труда и социальной защиты РФ от 31 мая 2019 г. № 345н/372н «Об утверждении Положения об организации оказания паллиативной медицинской помощи, включая порядок взаимодействия медицинских организаций, организаций социального обслуживания и общественных объединений, иных некоммерческих организаций, осуществляющих свою деятельность в сфере охраны здоровья». Согласно пункту 11 вышеуказанного Положения, медицинские работники в рамках оказания паллиативной первичной доврачебной и врачебной медицинской помощи осуществляют: «...направление пациентов при наличии медицинских показаний в медицинские организации для оказания специализированной медицинской помощи, а также организация консультаций пациентов врачами-специалистами».

Организационные аспекты

Кабинеты ФДТ могут быть открыты в структурных подразделениях системы ПМП как в амбулаторных условиях, так и в условиях стационара, что требует выделения отдельного помещения минимальной



Рис. 4. Кабинет фотодинамической терапии

площадью от 12 м², оснащенного общеобменной вытяжной вентиляцией и внутренней отделкой помещения, выполненной из материалов с матовой поверхностью. Внутри помещения запрещено использовать зеркала и другие отражающие поверхности, а для защиты от солнечных лучей рекомендуются неблестящие и негорючие светлые шторы или жалюзи. На входной двери необходимо разместить предупреждающую маркировку «Работает лазер».

Кабинет должен быть оснащен одной кушеткой, необходимым медицинским оборудованием и соответствующей медицинской мебелью (рис. 4).

Работать в кабинете ФДТ можно только на оборудовании (лазерные медицинские аппараты), зарегистрированном в установленном порядке в Росздравнадзоре России. Во время пребывания в кабинете ФДТ в обязательном порядке необходимо использовать индивидуальные средства защиты органов зрения как для пациентов, так и для персонала.

В кабинете ФДТ может работать врач-специалист по одной из клинических специальностей, прошедший повышение квалификации по

фотодинамической терапии и имеющий соответствующий документ (удостоверение о повышении квалификации, выданное аккредитованным образовательным учреждением).

Ввод в эксплуатацию кабинета ФДТ возможен только при условии наличия лицензии на этот вид деятельности.

Таким образом, в настоящий момент существуют все необходимые нормативно-правовые и организационные предпосылки для широкого внедрения в практическую работу подразделений ПМП методов ФДТ.

2. ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТОДА

Фотодинамическая терапия (ФДТ) — часть фотохимиотерапии, при которой, помимо света и фотосенсибилизатора, необходим кислород.

Механизмы цитотоксического действия ФДТ были детально показаны в работах Т. J. Dougherty и других исследователей и представить их можно следующим образом. Введенные в организм молекулы фотосенсибилизатора избирательно фиксируются на мембранах и органеллах опухолевых клеток, в том числе и митохондриях. Причем, максимальная концентрация препарата в тканях достигается через 24–72 часа.

При облучении фотосенсибилизированной опухолевой ткани лазерным светом происходит переход нетоксичного триплетного кислорода ($^3\text{IO}_2$) в синглетный ($^1\text{IO}_2$) кислород. Синглетный кислород, несмотря на короткое время жизни, успевает оказать выраженное цитотоксическое действие. Это приводит к разрушению клеточных мембран опухолевых клеток. При этом реализация цитотоксического эффекта зависит от концентрации фотосенсибилизатора и глубины проникновения света в ткани опухоли. Хотя концентрация фотосенсибилизатора в нормальных тканях сравнительно низкая, в течение нескольких недель может наблюдаться их повышенная чувствительность к солнечному свету.

3. МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ФДТ

Механизмы действия ФДТ принципиально отличаются от таковых при использовании традиционных методов противоопухолевой терапии.

Прямое цитотоксическое действие на клетки опухоли и сосуды сопровождается определенным иммунологическим ответом, который выражается в экспрессии белков теплового шока, инфильтрации опухоли лейкоцитами и макрофагами и презентации антигенов опухоли Т-лимфоцитам.

На сегодняшний день известно о существовании трех механизмов деструкции опухоли в процессе ФДТ:

1. Свободные радикалы и продукты окисления оказывают прямое цитотоксическое действие на опухолевые клетки.
2. Происходит нарушение кровообращения в сосудах опухоли с развитием ее ишемии.
3. Запускаются иммунные реакции, направленные на разрушение клеток опухоли.

Попадая в кровоток после внутривенного введения, фотосенсибилизатор, в зависимости от его свойств, может связываться с липопротеинами плазмы и в составе комплексов транспортироваться к опухолевым клеткам. Локализация и распределение сенсibilизатора в биотканях зависит от многих факторов, среди которых гидрофобность красителя, рН межклеточной жидкости, лимфатический дренаж и связывание с липопротеинами. На локализацию в самих опухолевых клетках оказывают влияние агрегационное состояние сенсibilизатора, его молекулярный заряд и мембранный потенциал опухолевых клеток.

Вторая составляющая ФДТ — световое облучение. Молекула сенсibilизатора переходит в возбужденное состояние. Далее, при наличии кислорода происходит цепь реакций с образованием свободных радикалов и синглетного кислорода.

Последний окисляет ненасыщенные липиды в составе плазматических мембран, аминокислоты в составе белков и другие молекулы,

что приводит к дальнейшему нарушению проницаемости мембраны опухолевых клеток, потере эластичности, кросслинкированию аминокислот и полипептидов, инактивации мембрано-ассоциированных энзимов и рецепторов

Еще одна составляющая механизма деструкции новообразования — нарушение кровоснабжения опухолевой ткани. Васкулярный эффект был описан для ряда сенсibilизаторов, таких, как гематопорфирины, пурпуринов, фталоцианатов, Прерб.

Развитие иммунной реакции в ответ на фотодинамическую терапию было описано в результатах исследований на клеточных культурах опухолевых клеток, где было обнаружено, что ФДТ вызывает их гибель, как путем апоптоза, так и путем некроза.

Активированные ФДТ $CD4^+$ и $CD8^+$ Т-лимфоциты мигрируют из лимфатических узлов к опухоли. Клетки $CD8^+$ непосредственно уничтожают опухолевые клетки, $CD4^+$ действуют опосредованно через другие клетки иммунной системы (NK и макрофаги).

4. ПОКАЗАНИЯ К ПРОВЕДЕНИЮ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

В Российской Федерации многие медицинские технологии, относящиеся к ФДТ, утверждены Росздравнадзором и являются методом комбинированного лечения злокачественных новообразований в рамках оказания высокотехнологичной медицинской помощи, финансируемой из средств федерального бюджета или из фонда ОМС.

ФДТ может проводиться, как по радикальной, так и по паллиативной программам.

В первом случае ФДТ показана у больных ранними формами рака кожи, шейки матки, вульвы, влагалища, раннего рака трахеобронхиального дерева, пищевода и желудка при высоком риске оперативного вмешательства или невозможности его выполнения по иным причинам.

В частности, ФДТ может быть методом выбора при мультицентричном центральном раке легкого, который стал в последние годы диагностироваться на ранней стадии значительно чаще, чем ранее, за счет более широкого применения низкодозной компьютерной томографии, фибробронхоскопии и флуоресцентной диагностики.

При распространенных нерезектабельных стенозирующих опухолях дыхательных путей, пищевода, кардиального отдела желудка, толстой и прямой кишки ФДТ может проводиться как паллиативный метод лечения для устранения явлений дыхательной недостаточности, дисфагии или кишечной непроходимости. Возможна комбинация ФДТ с химио- и лучевой терапией.

5. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРОВЕДЕНИЮ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Фотодинамическая терапия не показана:

- у больных, страдающих наследственной или приобретенной порфирией;
- при повышенной кожной фоточувствительности;
- при тяжелых поражениях печени и почек.

Существуют также особенности локализации и роста опухолей внутренних органов, при которых эндоскопическая фотодинамическая терапия связана с высоким риском осложнений и должна применяться с большой осторожностью или от нее следует отказаться.

Это касается распада опухоли с образованием фистул (например, трахеопищеводных) или реальной возможностью их возникновения, вовлечения в опухолевый процесс крупных сосудов.

6. МЕТОДИКИ ПРОВЕДЕНИЯ ПАЛЛИАТИВНОЙ ФДТ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ НОЗОЛОГИЧЕСКИХ ФОРМАХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

6.1. Паллиативная фотодинамическая терапия заболеваний пищевода и желудка

Паллиативная фотодинамическая терапия при раке пищевода

Заболеваемость и смертность от рака пищевода и желудка за последние десятилетия неуклонно растет. В России ежегодно выявляют более 40 тыс. больных раком желудка и около 8 тыс. больных раком пищевода.

ФДТ была изначально одобрена для паллиативного лечения рака пищевода, для которого другое лечение невозможно. Было показано, что оно эффективнее абляции высокоэнергетическим Nd: YAG-лазером.

Фотодинамическая терапия используется для радикального и паллиативного лечения не только при плоскоклеточном раке, но и при аденокарциноме.

Прежде всего, ФДТ показана при опухолевой обструкции просвета пищевода, особенно при верхнегрудной локализации поражения, когда установка стента довольно сложна. Длина рабочей зоны фиброволокна с цилиндрическим диффузором выбирается в зависимости от протяженности опухоли, с тем расчетом, чтобы некоторое количество нормальных тканей попадала в область облучения. Плотность мощности лазера обычно соответствует 400 мВт/см^2 при общей дозе света 300 Дж.

Через месяц паллиативный эффект достигается в 32% случаев при использовании ФДТ и в 20% в случае применения коагуляции с помощью Nd: YAG-лазера.

Использование эндоскопической резекции слизистой имеет основное преимущество в точном определении глубины пенетрации опухо-

ли, что должно помочь эндоскопистам в выборе оптимальных кандидатов для ФДТ. При распространенном раке пищевода применяется несколько вариантов ФДТ, рассчитанных на паллиативный эффект: восстановление проходимости пищи по пищеводу, улучшение качества и продолжительности жизни больных.

Обширный обтурирующий рак пищевода является показанием к ретроградной однократной или многокурсовой эндоскопической ФДТ.

При полной обтурации просвета пищевода введение световодов с цилиндрическим диффузором осуществляется после бужирования опухолевой стриктуры по струне-проводнику под рентгенотелевизионным контролем.

При наличии экзофитного компонента стенозирующей опухоли, растущей в просвет пищевода применяется метод комбинированного подведения света для ФДТ: наряду с внутриопухолевым облучением используется поверхностное эндоскопическое облучение экзофитного компонента опухоли.

При появлении дисфагии после стентирования вследствие прорастания опухоли через стенки протеза или роста опухоли выше и ниже стента ФДТ является методом выбора для ее ликвидации.

В табл. 1 отражены параметры методики паллиативной ФДТ при раке пищевода.

Таблица 1

Методика проведения паллиативной ФДТ при раке пищевода

Параметры ФДТ	Значения
Тип ФДТ	Многокурсовая
Методика	Эндоскопическая
Фотосенсибилизатор	Радахлорин® (0,7–1,2 мг/кг)
Лазер	Полупроводниковый $\lambda = 662$
Световод	Кварцевый с цилиндрическим диффузором или плоским торцом
Выходная мощность лазера	1,1 Вт — при цилиндрическом диффузоре 1,6–2,0 Вт — при плоском торце
Доза энергии за сеанс ФДТ	250–400 Дж

Паллиативная фотодинамическая терапия при раке желудка

Паллиативная ФДТ при раке желудка применяется, в основном, для лечения пациентов с поверхностными формами поражения слизистой желудка и противопоказанием к хирургическому вмешательству.

Паллиативная фотодинамическая терапия в лечении стенозирующего рака пищевода и кардии

Дисфагия при раке пищевода существенно ухудшает состояние больного и качество его жизни. Одной из альтернатив химиолучевой терапии является фотодинамическая терапия, проведение которой, возможно даже через стенку установленного стента при опухолевой обструкции просвета пищевода. Паллиативная ФДТ показана также при рецидиве рака в пищеводно-желудочном анастомозе после проксимальной резекции желудка, при высоком распространении опухолевой инфильтрации по пищеводу.

В сравнении с другими методами паллиативной помощи инкурабельным больным со стенозирующим раком пищевода и желудка эндоскопическая ФДТ является эффективным компонентом комплексного лечения, позволяющим не только повысить качество жизни этой сложной категории больных, но и улучшить отдаленные результаты лечения.

В табл. 2 отражены параметры методики паллиативной ФДТ при раке желудка.

Таблица 2

Методика проведения паллиативной ФДТ при раке желудка

Параметры ФДТ	Значения
Тип ФДТ	Многокурсовая
Методика	Эндоскопическая
Фотосенсибилизатор	Радахлорин® (0,7–1,2 мг/кг)
Лазер	Полупроводниковый $\lambda = 662$
Световод	Кварцевый с цилиндрическим диффузором или плоским торцом
Выходная мощность лазера	1,1 Вт — при цилиндрическом диффузоре 1,6–2,0 Вт — при плоском торце
Доза энергии за сеанс ФДТ	250–400 Дж

6.2. Паллиативная фотодинамическая терапия в лечении рака желчевыводящих путей

Паллиативная фотодинамическая терапия холангиокарцином

Злокачественные опухоли желчных протоков являются актуальной проблемой билиарной хирургии. Опухоль Клацкина (ОК) составляет 70–80% наблюдений рака желчных протоков и около 15% всех злокачественных опухолей печени. Опухоль Клацкина поражает преимущественно общий печеночный проток на уровне конfluence, а далее может переходить на правый или левый печеночный проток. ОК развивается обычно у мужчин, чаще среднего и пожилого возраста (50–70 лет). Она считается медленно растущей и поздно метастазирующей опухолью, хотя локальная инвазия в паренхиму печени или элементы ее ворот встречается еще на ранних стадиях.

Основной метод лечения опухолей внепеченочных желчных протоков — хирургический. Но он представляет определенные трудности, которые обусловлены, прежде всего, низкой резектабельностью (20%) и высокой частотой послеоперационных осложнений, а также неблагоприятных исходов после радикальных или паллиативных операций.

Одним из способов улучшить качество жизни и увеличить ее продолжительность является фотодинамическая терапия (Marcus Wiedmann 2006, Michael R. Hamblin 2008).

Таким образом, поиск новых комбинированных методик лечения этой патологии является актуальным.

Внутрипротоковая ФДТ проводится через 2–3 часа после предварительного в/в введения фотосенсибилизатора хлоринового ряда — Радахлорин® в дозе 0,7–1,2 мг/кг, разведенного 250 мл NaCl 0,9%, в моно- или импульсном режиме (импульс/пауза — 200–500/100 мс).

Пошаговое облучение пораженных протоков осуществляется с помощью введенного под рентгентелевизионным контролем гибкого световода. Оптоволоконный световод диаметром 600 мкм с цилиндрическим двухсантиметровым диффузором на конце прочно крепится по длиннику к микрокатетеру с рентгеноконтрастными метками на конце. Описанная конструкция вводится по проводнику в протоки печени и последовательно облучаются пораженные протоки при извлечении световода. Плотность мощности излучения составляет 65–110 мВт/см², плотность дозы — 14–85 Дж/см², суммарно от 400

до 1650 Дж на протоки. Длительность облучения рассчитывается по формуле: $t=A \cdot r \cdot W_s / P$ (мин.), где A — коэффициент для диффузоров длиной 0,5 и 1 см равен 52 и 104 соответственно; r — расстояние от оси диффузора до опухоли (см); W_s — заданная плотность энергии (Дж/см²); P — мощность на выходе световода (мВт) (Е.В. Филоненко, В.В. Соколов, В.Д. Мененков, Г.П. Крылова ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» МЗ РФ, Москва). После окончания облучения холангиостомические дренажи возвращаются в исходное положение. Повторные сеансы ФДТ проводятся через 1,5–6 мес, в зависимости от состояния больного и результатов контрольного обследования. Проводится оценка продолжительности жизни (медиана выживаемости, актуриальная выживаемость по Каплану — Мейеру) пациентов от времени установления диагноза, у подавляющего большинства больных совпадающего с развитием механической желтухи, и от первого сеанса внутрипротоковой ФДТ.

6.3. Паллиативная фотодинамическая терапия при раке ректосигмоидного отдела и прямой кишки

В России ежегодно выявляют более 80 тыс. больных раком прямой кишки и около 10 тыс. больных раком ректосигмоидного отдела. Смертность от данных заболеваний также неуклонно растет вверх.

Методика фотодинамической терапии применяется как самостоятельный метод лечения данных опухолей при T1N0M0 при наличии противопоказаний к другим видам лечения (в частности хирургии). С паллиативной целью ФДТ применяется при обтурирующих формах рака прямой кишки, как компонента комплексной терапии.

При стенозирующих формах опухолей проведению ФДТ, как правило, предшествует разгрузочная колостома. Методика проведения ФДТ не имеет значительных особенностей. Длина оптоволокну выбирается в зависимости от протяженности опухоли, с тем расчетом, чтобы некоторое количество нормальных тканей попадала в область облучения. Плотность мощности лазера обычно соответствует 400 мВт/см² при общей дозе света 300 Дж.

Некротизация опухолевой массы может наблюдаться не сразу, поэтому проводится повторный осмотр через 1–2 дня, при отрицательной картине производят дополнительную облучение в дозе 80 Дж/см².

Результаты в динамике (через месяц) показывают, что положительный уровень паллиативного эффекта достигает в 35% случаев.

При наличии экзофитного компонента стенозирующей опухоли, растущей в просвет кишки применяется метод комбинированного подведения света для ФДТ: наряду с внутриопухолевым облучением используется поверхностное эндоскопическое облучение экзофитного компонента опухоли.

В табл. 3 отражены параметры методики паллиативной ФДТ при раке прямой кишки и ректосигмоидного отдела.

Таблица 3

Методика проведения паллиативной ФДТ при раке прямой кишки и ректосигмоидного отдела

Параметры ФДТ	Значения
Тип ФДТ	Многокурсовая
Методика	Эндоскопическая
Фотосенсибилизатор	Радахлорин® (0,7–1,2 мг/кг)
Лазер	Полупроводниковый $\lambda = 662$
Световод	Кварцевый с цилиндрическим диффузором или плоским торцом
Выходная мощность лазера	1,1 Вт — при цилиндрическом диффузоре 1,6–2,0 Вт — при плоском торце
Доза энергии за сеанс ФДТ	250–400 Дж

6.4. Паллиативная фотодинамическая терапия при раке органов грудной полости

Для всех групп больных с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) ФДТ обладает рядом особенностей по сравнению с другими методами лечения. Она имеет более благоприятный профиль безопасности по сравнению с хирургией, дистанционной лучевой терапией, эндобронхиальной брахитерапией и цитостатической химиотерапией.

Процедура хорошо переносится больными, и в настоящее время лечение чаще всего проводится в амбулаторных условиях. В случае неполного ответа или рецидива заболевания пациентам могут быть проведены лечебные процедуры повторно (многокурсовая ФДТ).

Одним из немногих противопоказаний к проведению ФДТ является центральное расположение опухоли с врастанием в легочную артерию и высокий риск кровотечения.

В ходе изучения и развития метода сформировалась группа основных показаний к его применению в качестве паллиативного воздействия в торакальной онкологии:

- ранние формы центрального рака легкого у функционально неоперабельных больных;
- билатеральное поражение трахеобронхиального дерева;
- симптоматическая терапия при распространенных формах с внутриbronхиальным опухолевым поражением;
- паллиативная помощь при прогрессировании заболевания;
- лечение опухолевых плевритов;
- использование ФДТ в качестве компонента комплексного лечения.

Неотложная ФДТ при лечении местно-распространенного трахеобронхиального рака

В специализированном стационаре нередко возникает необходимость экстренного восстановления просвета воздухоносных путей и поддержание его неизменности в течение длительного времени с помощью эндоскопических хирургических вмешательств. При НМРЛ эндотрахеобронхиальная операция (ЭТБО) выполняется в условиях ригидной бронхоскопии и общей анестезии с применением высокочастотной и комбинированной ИВЛ с помощью аргоноплазменной электрокоагуляции. Немедленно после окончания аргоноплазменной реканализации просвета трахеи, главного или долевого бронхов проводится сеанс ФДТ с фотосенсибилизатором Радахлорин®. Спустя 1–3 недели после реканализации в качестве 2 этапа проводится дополнительное лечение — химиотерапия, лучевое лечение и химиолучевая терапия.

При НМРЛ эндоскопическое лечение позволяет в 30% случаев добиться полного и в 70% частичного восстановления просвета дыхательных путей. Полное устранение дыхательной недостаточности достигается у 24% больных, перевод её в скрытую форму в 54%, а в компенсированную — в 22% случаев.

В табл. 4 отражены параметры методики паллиативной ФДТ при трахеобронхиальном раке.

Таблица 4

Методика проведения паллиативной ФДТ при трахеобронхиальном раке

Параметры ФДТ	Значения
Тип ФДТ	Однократная или многокурсовая
Методика	Эндоскопическая
Фотосенсибилизатор	Радахлорин® (0,7–1,2 мг/кг)
Лазер	Полупроводниковый $\lambda = 662$
Световод	Кварцевый с микролинзой или плоским торцом
Выходная мощность лазера	1,6–2,0 Вт
Доза энергии за сеанс ФДТ	350–400 Дж

Фотодинамическая терапия в комбинированном плевродезе при злокачественных плевритах

К настоящему времени комбинированный плевродез, включающий интраоперационную ФДТ, стал стандартной медицинской технологией.

У 99% больных, подвергшихся плевродезу, отмечено быстрое уменьшение, а затем и стойкое прекращение экссудации в полость плевры, улучшение функции внешнего дыхания, показателей газового состава крови, повышение индекса Карновского с 60 до 70% в течение 6 месяцев. Необходимости в проведении повторных хирургических вмешательств и плевральных пункций не возникало.

Улучшение состояния позволило продолжить у ряда больных химиолучевое лечение основного заболевания. При сравнении эффективности различных методов плевродеза отмечено, что комбинированный метод с использованием аргоноплазменной коагуляции и ФДТ на 25% эффективнее, чем традиционный тальковый плевродез.

Полная клиническая ремиссия у этого, неблагоприятного в прогностическом отношении контингента больных, составила 11 месяцев (от 6 до 29 месяцев). Частичная клиническая ремиссия равнялась 5 месяцам (от 3 до 10 месяцев).

В табл. 5 отражены параметры методики паллиативной ФДТ при комбинированном плевродезе по поводу злокачественных плевритов.

Таблица 5

Методика проведения паллиативной ФДТ при комбинированном плевродезе по поводу злокачественных плевритов

Параметры ФДТ	Значения
Тип ФДТ	Однократная интраоперационная
Методика	Эндоскопическая (при ВТС)
Фотосенсибилизатор	Радахлорин® (0,7–1,2 мг/кг)
Лазер	Полупроводниковый $\lambda = 662$
Световод	Кварцевый с микролинзой или плоским торцом
Выходная мощность лазера	2,0 Вт
Доза энергии за сеанс ФДТ	250–350 Дж через каждый порт

Фотодинамическая терапия в хирургическом лечении мезотелиомы плевры

Несмотря на то, что за последние два десятилетия достигнуты определенные успехи в лечении мезотелиомы, прогресс в решении этой проблемы только наметился. Так, хирургическое лечение в объеме плеврэктомии или плевропневмонэктомии проводится редко лишь у 7–10 % больных.

Опыт НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова по комбинированному лечению мезотелиом плевры с применением ФДТ указывает на эффективность применения мультимодального лечения, при котором в качестве первого этапа лечения выполняется панплевропневмонэктомия или плеврэктомия; вторым этапом проводится интраоперационная ФДТ препаратом; и на третьем этапе осуществляется внутриплевральная гипертермическая химиотерапия цисплатином.

В табл. 6 отражены параметры методики паллиативной ФДТ при мультимодальном лечении мезотелиомы плевры.

Таблица 6

**Методика проведения паллиативной ФДТ при мультимодальном
лечении мезотелиомы плевры**

Параметры ФДТ	Значения
Тип ФДТ	Однократная
Методика	Интраоперационная
Фотосенсибилизатор	Радахлорин® (0,7–1,2 мг/кг)
Лазер	Полупроводниковый на сверхярких диодах «Латус-маска» $\lambda = 662$
Световод	Кварцевый с микролинзой или плоским торцом
Выходная мощность лазера	1,0 Вт
Доза энергии за сеанс ФДТ	350–500 Дж через торакотомическую рану

6.5. Паллиативная фотодинамическая терапия в лечении диссеминированного рака молочной железы

Фотодинамическая терапия с помощью матричного излучателя

В настоящее время в России ежегодно регистрируют более 50 000 новых случаев рака молочной железы и более 23 000 смертей от этого заболевания. При этом у 62% заболевших выявляют относительно ранние (I–II) стадии заболевания.

У пациенток с первично-операбельным раком молочной железы возникновение местного рецидива возможно в различные сроки после радикального удаления первичной опухоли, однако максимальный риск отмечается на 2-м году после операции, минимальный — на 7-м году, а в срок до 5 лет реализуется большинство локальных рецидивов (79%). Рост метастазов проявляется в виде целого симптомокомплекса. Как правило, пациенты жалуются на нестерпимый кожный зуд, который не купируется стероидами. Многие женщины страдают от болей, ограничения подвижности верхней конечности и дискомфорта. В конце концов, метастатические узлы начинают кровоточить, образовавшиеся открытые раны инфицируются и плохо поддаются местной антибактериальной терапии. Метастазы могут прорасти и сдавливать структуры плечевого сплетения, сосудисто-нервный пучок подмы-

шечной области, усугубляя неврологические проявления и вызывая отек. По мере неконтролируемого роста, который происходит на глазах у больных, несмотря на проводимую терапию, присоединяется психологический дистресс.

ФДТ у этой категории больных может стать методом выбора, тем более, что по опыту лечения первичных и вторичных опухолевых поражений кожи, ФДТ весьма эффективна и может проводиться, как самостоятельно, так и в сочетании с другими методами лечения.

В качестве фотосенсибилизатора больным вводится Радахлорин® (ООО «Рада-Фарма», Москва) в дозе 0,7–1,2 мг /кг веса за 2 часа до сеанса ФДТ.

Облучение пораженной кожи осуществляется не лазером со световолоконной оптикой, а с помощью матричного излучателя на сверхъярких светодиодах «Латус-Маска» (ЗАО «Полупроводниковые приборы», Санкт-Петербург).

Излучающая поверхность аппарата прилегает к пораженным участкам кожи на расстояние 2–4 см, так как его конструктивные особенности позволяют сформировать пространственную модель из трех подвижных излучающих панелей, соответствовавшую конфигурации грудной стенки. Так как излучающая матрица принудительно охлаждается потоком воздуха, перегрева тканей в зоне облучения не происходит.

Доза света зависит от объема метастатических образований и глубине поражения кожи и варьирует от 250 до 400 Дж/см².

Сразу после окончания сеанса ФДТ отмечается побледнение поверхности метастазов с ореолом венозного стаза вокруг них.

Контрольный осмотр проводится в первые сутки, через 2 недели и через месяц после сеанса. Если на месте облучения формируются участки некроза, а затем открытые раны, больные подробно информируются о методике санации и ухода за раневыми поверхностями. Преимущественно для этих целей рекомендовались аэрозоли Пантенол, Олазол, мази Бепантен, Левомеколь, Стелланин, мазевые повязки Бранолинд Н с перуанским бальзамом и отечественный перпарат Абисил с экстрактом корня пихты.

В случае появления новых метастатических образований или недостаточного регресса метастазов на полях облучения, проводится повторный сеанс ФДТ с теми же дозами фотосенсибилизатора и света.

По данным НМИЦ Онкологии им. Н.Н. Петрова Санкт-Петербург, частота объективных ответов в группе женщин, получавших химио-гормонотерапию, существенно превышает таковую в контрольной группе (71 и 50% соответственно) и сопровождается заметным уменьшением болевого синдрома и улучшением общего состояния.

6.6. Паллиативная фотодинамическая терапия базальноклеточного рака кожи

Базальноклеточный рак кожи. МКБ-10: С44

Базальноклеточный рак кожи (далее БКРК) — наиболее часто встречающаяся злокачественная немеланомная опухоль кожи, происходящая из эпителиальных клеток, как базальных клеток (кератиноцитов) эпидермиса кожи, так и эпидермиса волосяных фолликулов. Синонимом БКРК является термин «базальноклеточная карцинома».

Выбор тактики лечения пациентов с БКРК требует индивидуального подхода в зависимости от распространенности опухолевого процесса, локализации, соматического состояния пациента, наличия коморбидности. Приоритетным способом лечения БКРК является хирургический метод. К основному виду лечения относится также метод лучевой терапии, а конкретно — близкофокусная рентгенотерапия. Однако имеются группы пациентов, которым невозможно по ряду причин проводить хирургическое или лучевое лечение, либо данное лечение оказывается неэффективным. В такой ситуации целесообразно использовать метод фотодинамической терапии.

Показаниями к проведению фотодинамической терапии являются:

- распространенность опухолевого процесса или неэффективность проводимой терапии;
- «неудобная локализация» новообразования, исключающая хирургическое и/или лучевое лечение;
- отказ пациентов от хирургического лечения в связи с высоким риском образования грубых косметических, подчас обезображивающих, дефектов на лице;
- невозможность радикального хирургического или лучевого лечения из-за высокого риска интраоперационных и послеоперационных осложнений, вследствие коморбидности;

- оказание паллиативной помощи при невозможности проведения специального лечения в связи с наличием гнойно-воспалительных процессов в зоне патологического очага, обусловленных бактериальной или грибковой инфекцией, а также при выраженном болевом синдроме

Параметры ФДТ базальноклеточного рака кожи приведены в табл. 7.

Таблица 7

Параметры ФДТ базальноклеточного рака кожи

Параметры ФДТ	Значения
Тип ФДТ	Однократная или многокурсовая
Методика	Дистанционная Интраоперационная
Фотосенсибилизатор	Радахлорин® (0,7–1,2 мг/кг)
Лазер	Полупроводниковый $\lambda = 662$
Световод	Кварцевый с микролинзой, световод для облучения биотканей или с плоским торцом
Выходная мощность лазера	1,3–2,0 Вт
Доза энергии за сеанс ФДТ	350–400 Дж

Во время и после проведения сеанса ФДТ у пациента могут иметь место болевые ощущения. Интенсивность болевого синдрома зависит от распространенности патологического процесса и индивидуального порога болевой чувствительности. Для купирования особо выраженных болевых реакций рекомендуется назначение НПВС и анальгетиков, вплоть до наркотических на непродолжительное время.

После проведения ФДТ возможен выраженный отек и гиперемия окружающих тканей в течение 7 суток, редко возникает кожный зуд. Первичные явления фотонекроза в зоне облучения формируются обычно через 48–72 часов, а отторжение струпа наблюдается через 2–8 недель. Некротизированные участки отторгаются самостоятельно с формированием нежного рубца. Для санации раневой поверхности рекомендуется применять 5% раствор перманганата калия, а также аэрозоли «Пантенол», «Олазол», мази «Бепантен», «Левомеколь», «Стелланин», мазевые повязки «Бранолинд Н» с перуанским баль-

замом и отечественный перпарат «Абисил» с экстрактом корня пихты. Повторные сеансы ФДТ проводятся с интервалами от 7 дней до 3 месяцев, в зависимости от реальной клинической картины, данных флуоресцентной диагностики, полученного эффекта и существующих показаний.

6.7. Паллиативная фотодинамическая терапия саркомы Капоши

Саркома Капоши (СК) (ангиосаркома Капоши, множественная идиопатическая геморрагическая саркома) — системное опухолевое полиочаговое заболевание, в патогенезе которого лежат сосудистые нарушения с преимущественным поражением дермы, лимфатических узлов и внутренних органов. Заболевание ассоциировано с вирусом герпеса человека 8 типа (HHV-8). Вирус герпеса человека 8 типа (HHV-8) относится к семейству *g-herpesviridae*, роду *Rhadinovirus*. Как и при других герпес-вирусах, экспрессия гена HHV-8 связана с вирусной латентностью или лизирующей вирусной репликацией.

Основными методами лечения локализованной формы СК являются: хирургическое иссечение, криодеструкция, топические средства с 9-цисретиновой кислотой, лучевая терапия, химиотерапия. Эффективность лечения основывается в уменьшении выраженности симптомов и предотвращение прогрессирования заболевания, ремиссии опухоли, продлении жизни и работоспособности больного.

Ограниченные очаги идиопатической СК часто расположены в местах, где ее хирургическое удаление является неисправимо травматичным (половой член, веки, твердое нёбо и др.), а другие методы местного лечения недостаточно эффективны.

В этих случаях методом выбора может послужить фотодинамическая терапия.

Противоопухолевый эффект ФДТ комбинируется путем прямого фототоксического повреждения опухолевых клеток с непрямыми механизмами: подавление опухолевой васкуляризации и активация иммунного ответа на опухолевые антигены. Комбинация фотосенсибилизатора и света определенной длины волны в присутствии кислорода приводит не только к выборочной деструкции ткани (путем некроза и апоптоза), но и к долгосрочному контролю над последующей клеточной пролиферацией. Параметры ФДТ при Саркоме Капоши приведены в табл. 8.

Таблица 8

Параметры ФДТ при Саркоме Капоши

Параметры ФДТ	Значения
Тип ФДТ	Однократная или многокурсовая
Методика	Дистанционная Интраоперационная
Фотосенсибилизатор	Радахлорин® (0,7–1,2 мг/кг)
Лазер	Полупроводниковый $\lambda = 662$
Световод	Кварцевый с микролинзой, световод для облучения биотканей или с плоским торцом
Выходная мощность лазера	1,3–2,0 Вт
Доза энергии за сеанс ФДТ	350–400 Дж

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный в методических рекомендациях материал позволяет сделать как с научной, так и с практической точки зрения обоснованное заключение об эффективности и безопасности применения методов фотодинамической терапии в улучшении качества жизни онкологических пациентов при оказании паллиативной медицинской помощи, что позволяет рекомендовать их внедрение в широкую клиническую практику.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Арсеньев А.И., Гельфонд М.Л., Барчук А.С., Левченко Е.В., Канаев С.В., Барчук А.А., Шулепов А.В., Веденин Я.О., Нефедов А.О.* Проведение эндотрахеобронхиальных операций в комбинации с сочетанной химиолучевой терапией и фотодинамической терапией в комплексном лечении злокачественных опухолей центральных бронхов и трахеи. //Сибирский онкологический журнал. — 2010. — 2.-с. 7–8.
2. *Введенская Е.С., Новиков Г.А., Палехов А.В.* Организация паллиативной медицинской помощи в свете изменений федерального законодательства. Паллиативная медицина и реабилитация. 2020; 2:16-21.
3. *Гельфонд М., Ткаченко Е., Кондратьев С., Бриш. Н., Алексеева Ю.* Фотодинамическая терапия в лечении рецидива и внутрикожных метастазов рака молочной железы // Медицина: целевые проекты. — 2020. -№36. — с. 30–35.
4. *Капинус В.Н., Каплан М.А., Спиченкова И.С. и др.* Фотодинамическая терапия эпителиальных злокачественных новообразований кожи // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. — 2014. — № 3. — С. 9.
5. *Новиков Г.А., Вайсман М.А., Рудой С.В. и др.* Региональные организационно-методологические модели оказания паллиативной медицинской помощи в субъектах Российской Федерации. Паллиативная медицина и реабилитация. 2019; 3:9-15.
6. *Новиков Г.А., Вайсман М.А., Рудой С.В., и др.* Определение показателей эффективности оказания паллиативной медицинской помощи пациентам: данные эпидемиологического исследования. Паллиативная медицина и реабилитация. 2020; 4:5–10.
7. *Новиков Г.А., Введенская Е.С., Зеленова О.В., и др.* Результаты первого в России эпидемиологического исследования потребности онкологических пациентов в паллиативной медицинской помощи и оценка эффективности и безопасности методов диагностики патологических симптомов 2018; 4: 5-10.
8. Приказ Министерства здравоохранения РФ и Министерства труда и социальной защиты РФ от 31 мая 2019 г. N 345н/372н «Об утверждении По-

- ложения об организации оказания паллиативной медицинской помощи, включая порядок взаимодействия медицинских организаций, организаций социального обслуживания и общественных объединений, иных некоммерческих организаций, осуществляющих свою деятельность в сфере охраны здоровья».
9. Соколов В.В., Павлов П.В., Карнова Е.С., Пирогов С.С. Многокурсовая фотодинамическая терапия через саморасправляющийся стент при стенозирующем раке верхних отделов желудочно-кишечного тракта // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. — 2014. — № 1. — С. 33–34.
 10. Странадко Е.Ф., Мазурин В.С., Шабаров В.Л. и др. Лечение больных раком пищевода методом эндоскопической фотодинамической терапии // Лазерная медицина. — 2011. — Т. 15, № 2. — С. 72.
 11. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».
 12. Ширяев А.А., Мусаев Г.Х., Лощенов М.В., Бородкин А.В., Левкин В.В., Охотникова Н.Л., Волков В.В., Макаров В.И., Лощенов В.Б. Флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия в комбинированном лечении холангиоцеллюлярного рака. //Biomedical photonics. — 2016. — Т. 5, № 4. — С. 15–24
 13. Gederaas OA, Rasch MH, Berg K, et al. Photodynamically induced effects in colon carcinoma cells (WiDr) by endogenous photosensitizers generated by incubation with 5-aminolevulinic acid. //J Photochem Photobiol B 1999.-49.-p/162-170.
 14. Henderson B.W., Dougherty T.J. How does photodynamic therapy work? // Photochem Photobiol. — 1992. — Vol.55. —P.145-157.
 15. Korbelik M., Dougherty G. Photodynamic therapy-mediated immune response against subcutaneous mouse tumors // Cancer Res. — 1999. — Vol. 59. — P. 1941–6.
 16. Marcus S. Photodynamic Therapy of Human Cancer // Proc. SPIE. — 1992. — Vol.80. — P. 869–889.

**Современные возможности фотодинамической терапии
в улучшении качества жизни онкологических пациентов
при оказании паллиативной медицинской помощи**
Методические рекомендации

Подписано в печать 27.01.2021. Заказ № 31853.
Формат 60×90/16. Бумага офсетная.
Усл. п.л. 3. Тираж 2000 экз.

Отпечатано в типографии «А-Принт»
МО, г. Протвино, Заводской проезд, д. 7