

**ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ ЗОНЫ**Шило Р. С. ([shilo.ruslan@yandex.ru](mailto:shilo.ruslan@yandex.ru)), Батвинков Н. И. ([hir1@grsmu.by](mailto:hir1@grsmu.by))

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

*Лечебное действие фотодинамической терапии (ФДТ) основано на локальной активации определенным спектром света, накопившегося в опухолевой ткани или в микробных клетках фотосенсибилизатора (ФС), приводящей к развитию фотохимической реакции и разрушению этих клеток. Несмотря на накопленный опыт успешного применения ФДТ в разных областях медицины, далеко не все ее возможности изучены. Целью исследования стало обобщение научных данных по использованию ФДТ на примере лечения патологий гепатобилиарной зоны. При анализе литературы и результатов собственных исследований было выявлено, что метод эффективно применяется в лечении как онкологических, так и ряда неопухолевых заболеваний печени и желчевыводящих путей. Отмечено, что при ФДТ применяются фотосенсибилизаторы (ФС) разных поколений с разными характеристиками. Для их активации используются лазеры с длиной волны, зачастую несоответствующей максимальному пику поглощения света фотосенсибилизатором. Перспективным направлением для развития ФДТ воспалительных заболеваний гепатобилиарной зоны (острого холангита) является использование белорусского ФС третьего поколения «Фотолон» в сочетании с синим спектром света. Малоизученными остаются комбинированные варианты ФДТ острого холангита с использованием физиотерапевтических методов воздействия на печень и лекарственных средств, улучшающих метаболизм в печени.*

**Ключевые слова:** фотодинамическая терапия, фотосенсибилизатор, острый холангит, фотолон, гепатобилиарная зона, лазер

Фотодинамическая терапия (ФДТ) – метод, основанный на взаимодействии опухолевых или микробных клеток с молекулами специфического красителя, с последующим облучением их лазерным светом и запуском каскада свободнорадикальных химических реакций, направленных на уничтожение этих клеток.

Родоначальник фотодинамической терапии – Oscar Raab, который еще в 1900 г. заметил, что солнечный свет оказывает на микроорганизмы *Paramecium* губительное действие лишь в присутствии определенных красителей (эозин, акридин) [26]. Им было предположено, что флуоресцирующие субстраты, такие как акридиновый краситель, трансформируют энергию света в активную химическую энергию ("living chemical energy"), которая и вызывает смерть микроорганизмов. Понятия «фотосенсибилизатор» (ФС) и «фотодинамическая терапия» были введены Tarpeiner, который совместно с доктором Jesionek и представили мировому сообществу первый успешный опыт применения ФДТ у пациентов с базально-клеточным раком кожи лица [8].

На протяжении последующих 100 лет происходило разностороннее изучение различных аспектов ФДТ, велась разработка более эффективных ФС и схем терапии, расширялись показания к применению нового способа лечения, благодаря чему ФДТ в современном мире занимает важное место в лечении многих заболеваний, имея под собой прочную доказательную базу.

Фототоксичность вещества гематопорфирина (одного из первых ФС), на котором базировались многочисленные исследования ФДТ, впервые описал Naumann W. H. в 1908 г. в опытах на крысах, им же и было высказано предположение о том, что эффект ФДТ обусловлен повреждением периферических сосудов [25]. Действие же гематопорфирина на человеческий организм продемонстрировал в уникальном эксперименте на самом себе Meyer-Betz F., который в 1912 г. ввел себе внутривенно 0,2 г гематопорфирина и продемонстрировал солнечную фоточувствительность в виде отека и гиперпигментации [29].

В 1954 г. учеными было открыто, что красную флуоресценцию гематопорфирина и его тенденцию концентрироваться в опухолях можно использовать,

чтобы во время операции выявить невидимые глазом опухоли и определить их границы [30].

В 1974 г. из смеси производных гематопорфирина был синтезирован препарат под названием «Фотофрин I». В 1984 г. Dougherty T. J. с соавторами выделили активную фракцию гематопорфирина и дали ей название «Фотофрин II», которая отличалась от «Фотофрина I» не только повышенной селективностью накопления в опухолях, но и более выраженным противоопухолевым эффектом [14]. Российским аналогом данного вещества стал созданный в 1982-1994 гг. фотосенсибилизатор «Фотогем».

В 1990 г. канадец Kennedy J. C. с коллегами была предложена идея создания таких условий в организме, при которых бы происходил синтез избыточного количества эндогенных порфиринов непосредственно в тканях опухоли [18]. Для этого пациентам перорально назначали d (delta) – ами-нолевулиновую кислоту (АЛК), которая сама по себе не является фотосенсибилизатором и в клетках не накапливается, однако является природным прекурсором протопорфирина IX. Европейские препараты на основе 5-АЛК известны как «Левулан» и «Метвикс», белорусский аналог – «Аламин», используемый при проведении флуоресцентной диагностики рака мочевого пузыря [5].

Гематопорфирин и его производные принято относить к ФС первого поколения. Однако наличие у них серьезных недостатков (длительная фототоксичность, низкая избирательность накопления, малая глубина повреждения опухолей) стимулировало поиск новых фотосенсибилизаторов второго поколения. Для их производства использовали растительное сырье, в частности водоросли рода *Spirulina* и листья крапивы [19]. В Европе широкое применение из этой группы получил фотосенсибилизатор «Фоскан» [22]. В России, а также в Республике Беларусь используется фотосенсибилизатор «Фотосенс», обладающий интенсивной полосой поглощения в красной области спектра на длине волны 675 нм. Однако при ФДТ с «Фотосенсом» наблюдается наличие выраженного болевого синдрома во время облучения опухоли лазером, а также длительное, в течение 3-4 месяцев, выведение препарата из организма. В США и России

успешные результаты продемонстрировали препараты «Фотохлорин» и «Фотодитазин» – фотосенсибилизаторы на основе производных хлорофилла, имеющие интенсивное поглощение в длинноволновой красной области спектра и обладающие высокой скоростью выведения из организма [17, 21].

Отдельного внимания заслуживают препараты так называемого «третьего поколения», получаемые путем связывания молекулы фотосенсибилизатора с молекулами других веществ, наночастицами или липосомами [13]. Одним из примеров подобных фотосенсибилизаторов на белорусском рынке является лекарственное средство «Фотолон®». Это молекулярный комплекс соли хлорина е6 и поливинилпирролидона. Преимущества «Фотолона» перед другими ФС: быстрое и избирательное накопление в опухолевой ткани, высокая лечебная и диагностическая эффективность, практически полное выведение препарата в течение суток из крови, короткий период повышенной кожной фототоксичности, хорошая растворимость в воде и высокая стабильность в течение срока хранения [9].

Последнее время все чаще в литературе появляется информация по исследованию антимикробной активности фотодинамической терапии. Высказанное предположение о том, что эффект ФДТ, основанный на фотохимической реакции с образованием синглетного кислорода и других высокоактивных свободных радикалов, оказывает повреждающее действие не только на опухолевые клетки, но и на воспаленную ткань с патогенной флорой, нашло подтверждение в исследованиях ряда авторов [15, 30]. По одной из версий, это связано с аккумулярованием значительного количества фотосенсибилизатора в клетках с высоким уровнем митотической активности (как в злокачественных, так и в некоторых неопухолевых клетках, как например, бактериальных в очаге инфицирования) [23].

После поглощения энергии света молекулой фотосенсибилизатора происходит переход его из электронного начального состояния в триплетное состояние, т.е. на более высокий энергетический уровень. Возбужденный ФС при возвращении в начальное состояние передает энергию другим молекулам либо испускает кванты флуоресценции. Когда избыточная энергия возбужденного ФС передается молекулам кислорода биологических тканей (реакции II типа), образуется высокореактивный синглетный кислород, который, взаимодействуя с протеинами, нуклеиновыми кислотами и липидными мембранами клеток, вызывает их гибель.

Помимо прямого цитотоксического действия, ФДТ воздействует на эндотелиальные клетки капиллярной сети, питающей опухоль, в результате чего происходит окклюзия сосудов в очаге поражения, гипоксия и нарушение трофики опухолевой ткани [11]. Такой механизм является важным вариантом клеточной гибели наряду с прямым повреждением клеточных структур и зачастую определяет отдаленные эффекты ФДТ и хорошую выживаемость пациентов [16].

Предшественником ФДТ воспалительных заболеваний желчевыводящих путей можно считать низкоинтенсивное лазерное воздействие на инфицированную желчь и ткань печени. Так, Атаян М. С. с соавторами в комплексном лечении пациентов с острым холангитом в послеоперационном периоде успешно применили методики эндохоледохеально-

го лазерного облучения желчных протоков (ЭХЛО), а после эндоскопических вмешательств на большом дуоденальном сосочке (БДС) – транскутанного лазерного облучения [2]. Для ЭХЛО использовали лазер с длиной волны 632,8 нм, а для ТЛО – с длиной волны 890 нм. В процессе проведения мониторинга показателей эндогенной интоксикации было доказано, что применение методик низкоинтенсивного лазерного излучения в лечении острого холангита позволяет существенно улучшить эффективность лечения, снизить частоту развития послеоперационных осложнений и сократить сроки нахождения пациентов в стационаре.

Методика ЭХЛО лазером с длиной волны 600 нм, предложенная Гинтовт О. И. в комплексном лечении пациентов с острым холангитом, позволяет снизить обсемененность желчи микроорганизмами к 7-м суткам с 105-8 до 101-2 КОЕ/1 мл. Нормализация вязкости и клеточного состава желчи в просвете желчных путей, а также уменьшение признаков эндогенной интоксикации и печеночной недостаточности происходит к 5-м суткам. В результате частота послеоперационной летальности снижается с 15,7 до 5,7%, осложнений – с 27 до 14% [3].

В 2005 г. Абдеев Р. Р. опубликовал успешный опыт интраоперационного лазерного облучения тканей в зоне хирургического вмешательства, ЭХЛО и лазерного облучения портальной крови в комплексе лечения пациентов с гнойным холангитом (длина волны 0,63 мкм). Такая методика способствует более раннему купированию воспалительных явлений в желчевыводящих протоках и гепатопанкреатодуоденальной зоне [1].

Cheon Y. K. и Talreja J. P. успешно применяли ФДТ у пациентов с неоперабельной холангиокарциномой как паллиативный вариант лечения опухоли [12, 27]. Эффективность продемонстрирована в двух рандомизированных проспективных исследованиях. ФДТ улучшает выживаемость пациентов, купирует желтуху и качество жизни пациентов, хорошо переносится и может быть использована повторно, не теряя своей эффективности. Она сочетает в себе и лечение холестаза, и снижение роста опухоли. Через два дня после внутривенного применения ФС Фототрин II или Фотосан проводили ЭХЛО, используя лазер с длиной волны 630 нм. Исследования продолжают в виде изучения других ФС и параметров лазера для достижения большей пенетрации света в опухоль.

Об успешной фотодинамической терапии билиарного аденоматоза впервые сообщил Vechmann L. P. [10]. Пациент с установленным диагнозом папилломатоза желчевыводящих путей прожил десять лет, превысив среднее время выживания пациентов с аденоматозом. Таким образом, ФДТ может быть терапевтическим вариантом лечения для пациентов с рецидивирующим папилломатозом желчевыводящих путей после резекционных операций, а также для пациентов с противопоказаниями к оперативному лечению.

В литературе представлены успешные результаты ФДТ у пациентов с первичным склерозирующим холангитом (ПСХ) [20, 28]. Грозным осложнением данной патологии является холангиоцеллюлярный рак, который встречается с частотой до 20% в конечной стадии ПСХ. Локальная резекция в таких случаях, как правило, не представляется возможной. Фотодинамическая терапия (с хирургическим вмешательством или без такового) наряду с билиарным стено-

тированием способны улучшить результат лечения ПСХ, облегчить симптомы заболевания и повысить выживаемость пациентов [24].

Перспективным использованием ФДТ, на основании исследований Могилевца Э. В., является лечение цирроза печени [6]. После моделирования цирроза печени у крыс, внутривенно (в хвостовую вену) вводился «Фотолон» в дозе 3,0 мг/кг, через 3 ч после введения препарата проводился сеанс облучения печени с использованием лазерного аппарата, генерирующего излучение красного спектрального диапазона с длиной волны 670 нм. В ходе исследования установлено, что при циррозе печени использование ФДТ приводит к стабилизации течения патологического процесса, активации регенераторных процессов в гепатоцитах, вплоть до восстановления в ряде случаев структуры органа. Характерные для цирроза печени значительные разрастания соединительной ткани на фоне использования ФДТ через 7 дней были менее выражены, а нередко вообще отсутствовали. Через месяц отмеченное снижение количества соединительной ткани в сочетании с ее зрелостью и отсутствием мезенхимально-клеточной реакции может указывать на отсутствие активного процесса и редукции цирротической соединительной ткани под воздействием ФДТ.

В своих исследованиях Пантелеев В. С. с соавторами продемонстрировали эффективность антимикробной фотодинамической терапии (АФДТ) в сочетании с лазероантибиотикотерапией пациентов с гнойно-септическими осложнениями гепатобилиарной системы [7]. В качестве фотосенсибилизатора использовался «Фотодитазин®». После этапов эхинококкэктомии, фенестрации кист печени, эвакуации содержимого альвеококковых каверн на стенки полости наносился 0,5% гель-пенетратор. В послеоперационном периоде для возбуждения ФС через установленные дренажи по световоду с диффузором на конце проводили облучение лазером длиной волны 661 нм. У пациентов с гнойным холангитом на первом этапе лечения устанавливался наружный чрескожный чреспеченочный дренаж, через который вводился ФС. По истечении 2-х часов «желчное дерево» с микроорганизмами прокрашивалось ФС, после чего проводилось ЭХЛО с последующей однократной фотомодификацией крови путем внутривенной лазерной обработки длиной волны 661 нм, экспозицией 30 минут. Всем пациентам основных групп проводилась ежедневная лазероантибиотикотерапия путем внутривенного лазерного облучения крови длиной волны 0,63 мкм, экспозицией 20 мин. в сочетании с лазеротерапией через брюшную стенку на проекцию патологического очага длиной волны 0,89 мкм.

При оценке результатов лечения пациентов с гнойным холангитом у пациентов сравнимой группы на 6-7 сутки после декомпрессии желчных путей в желчи удалось к 3-м суткам после проведенной АФДТ снизить уровень бактериохлии до 103 КОЕ/мл у 69% пациентов. Сочетанное лечение в основной группе привело к быстрой нормализации клеточного состава желчи и крови. Методика антимикробного фотодинамического воздействия и лазерной активации антибиотиков у пациентов с инфицированными эхинококковыми, непаразитарными кистами и гнойными альвеококковыми полостями распада печени привела к снижению повторного инфицирования остаточных полостей с 12,8 до 2,9%. В комплексном лечении пациентов с гнойным холангитом методика

позволила сократить сроки подготовки их к проведению радикальной операции, избежать билиарного сепсиса и уменьшить послеоперационные осложнения с 24,7 до 13,5% за счет эффективной элиминации микрофлоры из желчи. А путем сочетанной АФДТ и лазероактивирующего воздействия на организм достигнута эффективная минимизация курсовой дозы антибиотиков в 1,4 раза.

В результате проведенного экспериментального исследования Дешука А. Н. установлено, что применение метода локальной внутрипузырной фотодинамической терапии при лечении острого флегмонозного холецистита приводит к выраженному купированию воспалительного процесса в желчном пузыре и предупреждает его переход в деструктивную и хроническую форму [4]. В группе экспериментальных животных, получавших лечение с применением ФДТ, отмечалась положительная динамика в общем состоянии животных, макро- и микроскопических данных; к 5-м суткам после проведенного сеанса ФДТ выявлено выраженное уменьшение воспалительных процессов в анализах крови и содержимом желчного пузыря в сравнении с аналогичными показателями во 2-й опытной группе. Опытным животным после санационно-декомпрессионной пункции желчного пузыря и полного спадения пузыря, после десятиминутной экспозиции ФС хлорофиллипта в желчном пузыре через тот же венозный катетер-проводник в его полость вводился световод от системы внутривенного лазерного облучения крови и проводилось низкоинтенсивное лазерное облучение воспалительного очага в течение 10 мин., длина волны  $0,67 \pm 0,02$  мкм.

Пик поглощения света различными ФС находится в разных его спектрах. Для Фотодитазина, Фотосенса, Фотолонна, например, это синяя область света (450 нм). Так как с возрастанием длины волны света увеличивается глубина проникновения в ткани (опухоль), в преимущественном большинстве в представленных исследованиях для активации ФС использовался красный или инфракрасный спектр света, даже несмотря на то, что пик поглощения света ФС находится в синем диапазоне. При всей важности этого свойства длины света в лечении онкологических заболеваний воздействие синего света в ФДТ воспалительных заболеваний гепатобилиарной области (острого холангита), при котором облучение производится не на ткань печени, а на жидкую среду (желчь), представляется более эффективным и требует сравнительного анализа. Перспективным направлением в дальнейшем изучении ФДТ является исследование комбинированной фотодинамической терапии в очаге воспаления с другими физическими воздействиями на ткань печени (ТЛО, АФДТ и т.д.), а также с использованием разных групп лекарственных препаратов (гепатопротекторы, улучшающие метаболизм в печени и др.).

Для изучения эффективности лазерного и фотодинамического лечения острого гнойного холангита нами был разработан способ моделирования данной патологии в эксперименте (заявка на проведение патентной экспертизы № а20150128). Преимуществом предлагаемого способа является возможность эндохоледохеального введения ФС и облучения желчевыводящей системы лазерами разного спектра света, а также восстановление оттока желчи в двенадцатиперстную кишку в необходимые сроки эксперимента.



### Выводы

1. Использование фотодинамической терапии является эффективным методом в лечении не только онкологических заболеваний, но и ряда неопухолевых патологий печени и желчевыводящих путей (острый холангит).

2. Для проведения фотодинамической терапии используются различные фотосенсибилизаторы и лазеры для их активации с длиной волны, зачастую несоответствующей пику поглощения света фотосенсибилизатором. Белорусский ФС третьего поколения «Фотолон» с пиком поглощения света с длиной волны 450 нм имеет ряд преимуществ перед другими препаратами и является перспективным в лечении воспалительных заболеваний гепатобилиарной зоны

### Литература

1. Абдеев, Р. Р. Комплексное лечение гнойного холангита: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Р. Р. Абдеев. - Уфа, 2003. - С. 26.

2. Атаян, М. С. Диагностика и комплексное лечение острого холангита с применением низкочастотного лазерного излучения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / М. С. Атаян. - М., 2002. - С. 24.

3. Гинтовт, О. И. Применение внутривенного фотолечения в комплексном лечении больных холангитом доброкачественной этиологии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / О. И. Гинтовт. - Санкт-Петербург, 2008. - С. 18.

4. Дешук, А. Н. Фотодинамическая терапия экспериментального острого холецистита / А. Н. Дешук, П. В. Гарелик // Новости хирургии. - 2012. - Т. 20, № 5. - С. 3-10.

5. Достижения медицинской науки Беларуси / Фотодинамическая диагностика поверхностного рака мочевого пузыря с применением препарата «Аламин» / А. А. Машевский [и др.] // ГУ НИИ ОМР им. Н. Н. Александрова [Электронный ресурс]. - 2005. - Режим доступа: [http://www.med.by/dmn/book.php?book=06-15\\_2](http://www.med.by/dmn/book.php?book=06-15_2). - Дата доступа: 10.10.2007.

6. Могилевец, Э. В. Морфология печени при СС1 4-индуцированном циррозе под влиянием фотодинамической терапии / Э. В. Могилевец, П. В. Гарелик, С. М. Зиматкин // Проблемы здоровья и экологии. - 2015. - № 1(43). - С. 72-76.

7. Пантелеев, В. С. Фотодинамическое воздействие в сочетании с лазероантибиотикотерапией у больных с гнойно-септическими осложнениями: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В. С. Пантелеев. - Уфа, 2012. - С. 24-35.

8. Фотодинамическая терапия. История создания метода и ее механизмы / А. В. Гейниц [и др.] // Лазерная медицина. - 2007. - Т. 11., № 3. - С. 42-46.

9. Экспериментальные исследования Фотолон как средства для фотодинамической диагностики и терапии злокачественных новообразований / П. Т. Петров [и др.] // Человек и лекарство: материалы X Российского национального конгресса, Москва, 7-11 апреля 2003 г. - 2003. - С. 20-25.

10. Bechmann, L. P. Successful photodynamic therapy for biliary papillomatosis: a case report / L. P. Bechmann, P. Hilgard [et al.] // World J Gastroenterol. - 2008. - № 14 (26). - P. 4234-4237.

11. Chen, B. Blood flow dynamics after photodynamic therapy with verteporfin in the RIF-1 tumor / B. Chen, B. W. Pogue, I. A. Goodwin [et al.] // Radiat. Res. - 2003. - № 160. - P. 452-459.

12. Cheon, Y. K. Comparison of survival of advanced hilar cholangiocarcinoma after biliary drainage alone versus

(острого холангита) в сочетании с синим спектром света.

3. Для дальнейшего повышения эффективности ФДТ острого холангита целесообразно развивать комбинированные способы лечения. Применение физиотерапевтических методов воздействия на ткань печени и инфицированную желчь, в дополнение к ФДТ, с включением ряда лекарственных средств, улучшающих метаболизм в печени, малоизучено и требует дальнейших исследований. Разработанная нами модель воспроизведения острого холангита в эксперименте позволяет установить наиболее эффективный способ его комбинированной фотодинамической терапии.

### Literatura

1. Abdeev, R.R. Kompleksnoe lechenie gnojnogo holangita: Avtoref. diss. ...kand-ta medic. nauk / R. R. Abdeev. - Ufa, 2003. - S.26.

2. Atajan, M.S. Diagnostika i kompleksnoe lechenie ostrogo holangita s primeneniem nizkochastotnogo lazernogo izlucheniya: Avtoref. diss. ... kand-ta medic. nauk / M.S. Atajan. - M., 2002. - S.24.

3. Gintovt, O.I. Primenenie vnutriprotokovogo fotoobluchenija v kompleksnom lechenii bol'nyh holangitom dobrokachestvennoj jetiologii: Avtoref. diss. ...kand-ta medic. nauk / O.I. Gintovt. - Sankt-Peterburg, 2008. - S.18.

4. Dshuk, A.N. Fotodinamicheskaja terapija jeksperimental'nogo ostrogo holecistita / A.N. Dshuk, P.V. Garelik // Novosti hirurgii. - 2012. - T. 20, № 5. - S. 3-10.

5. Dostizhenija medicinskoj nauki Belarusi / Fotodinamicheskaja diagnostika poverhnostnogo raka mochevogo puzyrja s primeneniem preparata «Alamin» / A.A. Mashevskij [i dr.] // GU NII OMR im. N.N. Aleksandrova [Jelektronnyj resurs]. - 2005. - Rezhim dostupa: [http://www.med.by/dmn/book.php?book=06-15\\_2](http://www.med.by/dmn/book.php?book=06-15_2). - Data dostupa: 10.10.2007.

6. Mogilevec, Je.V. Morfologija pecheni pri SS1 4-inducirovanom cirroze pod vlijaniem fotodinamicheskaj terapii / Je.V. Mogilevec, P.V. Garelik, S.M. Zimatkin // Problemy zdorov'ja i jekologii. - 2015. - № 1(43). - S. 72-76.

7. Panteleev, V.S. Fotodinamicheskoe vozdejstvie v sochetanii s lazeroantibiotikoterapijeju u bol'nyh s gnojno-septicheskimy oslozhenijami: Avtoref. diss. ... dok-ra medic. nauk / V.S. Panteleev. - Ufa, 2012. - S. 24-35.

8. Fotodinamicheskaja terapija. Istorija sozdaniya metoda i ee mehanizmy / A.V. Gejnic [i dr.] // Lazernaja medicina. - 2007. - T. 11., № 3. - S. 42-46.

9. Jeksperimental'nye issledovanija Fotolona kak sredstva dlja fotodinamicheskaj diagnostiki i terapii zlokachestvennyh novoobrazovanij / P.T. Petrov [i dr.] // Chelovek i lekarstvo: materialy X rossijskogo nacional'nogo kongressa, Moskva, 7-11 aprelja 2003 g. - 2003. - S. 20-25.

10. Bechmann, L.P. Successful photodynamic therapy for biliary papillomatosis: a case report / L.P. Bechmann, P. Hilgard [et al.] // World J Gastroenterol. - 2008. - № 14(26). - P. 4234-4237.

11. Chen, B. Blood flow dynamics after photodynamic therapy with verteporfin in the RIF-1 tumor / B. Chen, B.W. Pogue, I.A. Goodwin [et al.] // Radiat. Res. - 2003. - № 160. - P. 452-459.

12. Cheon, Y.K. Comparison of survival of advanced hilar cholangiocarcinoma after biliary drainage alone versus photodynamic therapy with external drainage / Y.K. Cheon, Y.D. Cho, S.H. Baek [et al.] // Korean J Gastroenterol. - 2004. -

- photodynamic therapy with external drainage / Y. K. Cheon, Y. D. Cho, S. H. Baek [et al.] // *Korean J Gastroenterol.* - 2004. - № 44. - P. 280–287.
13. Derycke, A. S. Transferrin-mediated targeting of hypericin embedded in sterically stabilized PEG-liposomes / A. S. Derycke, De Witte P. A. // *Int. J. Oncol.* - 2002. - Vol. 20, № 1. - P. 181-187.
14. Dougherty, T. J. The structure of the active component of hematoporphyrin derivative / T. J. Dougherty, W. R. Potter, K. R. Weishaupt // *Porphyrin Localization and Treatment of Tumors*; edited by D. R. Doiron and C. J. Gomer. - New York, 1984. - P. 301–314.
15. Hausmann, W. Die sensibilisierende Wirkung des Hematoporphyrins / W. Hausmann // *Biochem. Zeitung.* - 1911. - Vol. 30. - P. 276-316.
16. Henderson, B. W. Tumor destruction and kinetics of tumor cell death in two experimental mouse tumors following photodynamic therapy / B. W. Henderson, S. M. Waldow, T. S. Mang [et al.] // *Cancer Res.* - 1985. - Vol. 45. - P. 572–576.
17. Konan, Y. N. State of the art in the delivery of photosensitizers for photodynamic therapy / Y. N. Konan [et al.] // *J. Photochem. Photobiol. B.* - 2002. - Vol. 66, № 2. - P. 89-106.
18. Kennedy, J. C. Photodynamic therapy with endogenous protoporphyrin IX: basic principles and present clinical experience / J. C. Kennedy, R. H. Pottier, D. C. Pross // *J. Photochem. Photobiol. B.* - 1990. - Vol. 1, № 1-2. - P. 143-148.
19. Kessel, D. J. Pharmacokinetics of N-aspartyl-chlorin-e6 in cancer patients / D. J. Kessel // *J. Photochem. Photobiol. B.* - 1997. - Vol. 39, № 1. - P. 81–83.
20. Lutz, H. H. Endoscopic ultrasound as an early diagnostic tool for primary sclerosing cholangitis: a prospective pilot study / H. H. Lutz, H. E. Wasmuth, K. Streetz [et al.] // *Endoscopy.* - 2012. - Vol. 44. - P. 934–939.
21. Mang, T. S. A phase II/III clinical study of tin ethyl etiopurpurin (Purlytin)-induced photodynamic therapy for the treatment of recurrent cutaneous metastatic breast cancer / T. S. Mang [et al.] // *Cancer J. Sci.* - 1998. - № 4. - P. 378–384.
22. McCaffrey, T. Effect of tumor depth and surface illumination on tumor response in patients treated with Foscan-mediated photodynamic therapy (PDT) / T. McCaffrey, A. K. D'Cruz, M. Biel // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* - 2003. - Vol. 22. - P. 503.
23. Meyer-Betz, F. Untersuchungen über die Biologische (photodynamische) Wirkung des Hamatoporphyrins und anderer Derivative des Blut- und Galenfarbstoffs / F. Meyer-Betz // *Dtsch. Arch. Klin. Med.* - 1913. - Vol. 112. - P. 476–503.
24. Quyn, A. J. Photodynamic therapy is associated with an improvement in survival in patients with irresectable hilar cholangiocarcinoma / A. J. Quyn, D. Ziyaie, F. M. Polignano, I. S. Tait // *HPB (Oxford).* - 2009. - № 11. - P. 570-577.
25. Raab, O. Über die Wirkung fluoreszierender Stoffe auf Infusorien / O. Raab // *O. Zeitung Biol.* - 1900. - № 39. - P. 524-526.
26. Sibata, C. H. Photodynamic therapy in oncology / C. H. Sibata [et al.] // *J. Expert. Opin. Pharmacother.* - 2001. - Vol. 2. - № 6 - P. 917-927.
27. Talreja, J. P. Single operator cholangioscopy for unresectable cholangiocarcinoma treated with photodynamic therapy: what are the benefits? / J. P. Talreja, M. Degaetani [et al.] // *Gastrointest Endosc.* - 2010. - Vol. 71. - P. 299.
28. Tischendorf, J. J. Characterization and clinical course of hepatobiliary carcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis / J. J. Tischendorf, P. N. Meier [et al.] // *Scand J Gastroenterol.* - 2006. - Vol. 41. - P. 1227–1234.
- №44.-P.280–287.
13. Derycke, A.S. Transferrin-mediated targeting of hypericin embedded in sterically stabilized PEG-liposomes / A.S. Derycke, De Witte P.A. // *Int. J. Oncol.* - 2002. - Vol. 20, № 1. - P. 181-187.
14. Dougherty, T.J. The structure of the active component of hematoporphyrin derivative / T.J. Dougherty, W.R. Potter, K.R. Weishaupt // *Porphyrin Localization and Treatment of Tumors*; edited by D.R. Doiron and C.J. Gomer. - New York, 1984. - P. 301–314.
15. Hausmann, W. Die sensibilisierende Wirkung des Hematoporphyrins / W. Hausmann // *Biochem. Zeitung.* - 1911. - Vol. 30. - P. 276-316.
16. Henderson, B.W. Tumor destruction and kinetics of tumor cell death in two experimental mouse tumors following photodynamic therapy / B.W. Henderson, S.M. Waldow, T.S. Mang [et al.] // *Cancer Res.* - 1985. - Vol. 45. - P. 572–576.
17. Konan, Y.N. State of the art in the delivery of photosensitizers for photodynamic therapy / Y.N. Konan [et al.] // *J. Photochem. Photobiol. B.* - 2002. - Vol. 66, № 2. - P. 89-106.
18. Kennedy, J. C. Photodynamic therapy with endogenous protoporphyrin IX: basic principles and present clinical experience / J. C. Kennedy, R.H. Pottier, D. C. Pross // *J. Photochem. Photobiol. B.* - 1990.- Vol. 1, № 1-2. - P. 143-148.
19. Kessel, D. J. Pharmacokinetics of N-aspartyl-chlorin-e6 in cancer patients / D.J. Kessel // *J. Photochem. Photobiol. B.* - 1997. - Vol. 39, № 1. - P. 81–83.
20. Lutz, H.H. Endoscopic ultrasound as an early diagnostic tool for primary sclerosing cholangitis: a prospective pilot study / H.H. Lutz, H.E. Wasmuth, K. Streetz [et al.] // *Endoscopy.* - 2012. - Vol. 44. -P. 934–939.
21. Mang, T.S. A phase II/III clinical study of tin ethyl etiopurpurin (Purlytin)-induced photodynamic therapy for the treatment of recurrent cutaneous metastatic breast cancer / T.S. Mang [et al.] // *Cancer J. Sci.* - 1998. - № 4. - P. 378–384.
22. McCaffrey, T. Effect of tumor depth and surface illumination on tumor response in patients treated with Foscan-mediated photodynamic therapy (PDT) / T. McCaffrey, A.K. D'Cruz, M. Biel // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* - 2003. -Vol. 22. - P. 503.
23. Meyer-Betz, F. Untersuchungen über die Biologische (photodynamische) Wirkung des Hamatoporphyrins und anderer Derivative des Blut- und Galenfarbstoffs / F. Meyer-Betz // *Dtsch. Arch. Klin. Med.* - 1913. - Vol. 112. - P.476–503.
24. Quyn, A.J. Photodynamic therapy is associated with an improvement in survival in patients with irresectable hilar cholangiocarcinoma / A.J. Quyn, D. Ziyaie, F.M. Polignano, I.S. Tait // *HPB (Oxford).* - 2009. - № 11. - P. 570-577.
25. Raab, O. Über die Wirkung fluoreszierender Stoffe auf Infusorien / O. Raab // *O. Zeitung Biol.* - 1900. - № 39. - P. 524-526.
26. Sibata, C. H. Photodynamic therapy in oncology / C. H. Sibata [et al.] // *J. Expert. Opin. Pharmacother.* - 2001. - Vol. 2. - №. 6 - P. 917-927.
27. Talreja, J.P. Single operator cholangioscopy for unresectable cholangiocarcinoma treated with photodynamic therapy: what are the benefits? / J.P. Talreja, M. Degaetani [et al.] // *Gastrointest Endosc.* - 2010. - Vol.71. - P.299.
28. Tischendorf, J.J. Characterization and clinical course of hepatobiliary carcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis / J.J. Tischendorf, P.N. Meier [et al.] // *Scand J Gastroenterol.* - 2006. - Vol. 41. - P.1227–1234.

29. Von Tappeiner, H. Therapeutische Versuche mit fluoreszierenden Stoffen / H. Von Tappeiner, A. Jesionek // Muench. Med. Wochenschr. – 1903. – Vol. 47. – P. 2042–2044.

30. Von Tappeiner, H. Uber Wirkung der photodynamischen (fluoreszierenden) Stoffe auf Protozoan und Enzyme / H. Von Tappeiner, A. Jodlbauer // Dtsch. Arch. Klin. Med. - 1904. – Vol. 80. – P. 427–487.

29. Von Tappeiner, H. Therapeutische Versuche mit fluoreszierenden Stoffen / H. Von Tappeiner, A. Jesionek // Muench. Med. Wochenschr. – 1903. – Vol. 47. – P. 2042–2044.

30. Von Tappeiner, H. Uber Wirkung der photodynamischen (fluoreszierenden) Stoffe auf Protozoan und Enzyme / H. Von Tappeiner, A. Jodlbauer // Dtsch. Arch. Klin. Med. - 1904. – Vol. 80. – P. 427–487.

## PHOTODYNAMIC THERAPY OF HEPATOBILIARY SYSTEM DISEASES

*Shyla R. S., Batvinkov N. I.*

Educational Establishment "Grodno State Medical University", Grodno, Belarus

*The therapeutic effect of photodynamic therapy (PDT) is based on the local activation of a photosensitizer (PS) accumulated in the tumor tissue or microbial cells by a specific spectrum of light, which leads to the development of the photochemical reaction and destruction of these cells. Despite the experience of successful application of PDT in different fields of medicine, not all of its features have been studied. The aim of this review was the compilation of scientific data on the use of PDT for the treatment of pathologies of the hepatobiliary system. The analysis of the literature and the results of our own studies have revealed that the method is effectively used in the treatment of cancer and non-neoplastic diseases of the liver and biliary tract. Photosensitizers (PS) of various generations with differing characteristics have been noted to be employed in photodynamic therapy. For their activation lasers with a wavelength, often irrelevant to the maximum peak of light absorption by a photosensitizer are used. A promising area for the development of photodynamic therapy of inflammatory diseases of the hepatobiliary zone (acute cholangitis) is the use of the third generation PS Photolon in combination with a blue light spectrum. Combined variants for acute cholangitis PDT with the use of physiotherapeutic effects on the liver and drugs, that enhance metabolism in the liver, remain poorly understood.*

**Keywords:** *photodynamic therapy, photosensitizer, acute cholangitis, Photolon, hepatobiliary zone, laser.*

*Поступила: 08.04.2016*

*Отрецензирована: 15.04.2016*