УДК 616.79.579.6

Логунова Е.В., Наседкин А.Н.

Современный взгляд на антимикробную фотодинамическую терапию (обзор литературы)

Logunova E.V., Nasedkin A.N.

Modern view on antimicrobial photodynamic therapy (review of literature)

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», г. Москва

Увеличение антибиотикорезистентности микроорганизмов, приводящее к отрицательным результатам терапии пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями различной локализации является одной из ведущих проблем медицины. Создание новых антибиотиков – это сложный и длительный процесс. В результате чего в последние годы в литературе появились множественные сообщения о необходимости разработки новых нетрадиционных средств антимикробной терапии, одним из которых является антимикробная фотодинамическая терапия (АФДТ). Показано, что в основе длительно текущих воспалительных процессов, плохо поддающихся традиционному лечению, лежит пленкообразование. Наиболее новым и эффективным способом в разрушении биопленок является использование в комплексе с АФДТ препарата ацетилцистеин. *Ключевые слова:* обзор, антибиотикорезистентность, антибактериальная фотодинамическая терапия, биопленки.

The increase of antibiotic resistance in microorganisms, leading to negative results of treatment of patients with purulent-inflammatory diseases of various localization, is one of the leading health problems. Development of new antibiotics is a long and complicated process. So, recently, there have appeared much information in medical literature on potentials to develop new untraditional techniques for antimicrobial therapy, one of which is the antimicrobial photodynamic (APD) therapy. It has been found out that long-lasting inflammatory processes, which are difficult to treat traditionally, are caused by the film formation process. The latest and the most effective way to destroy the above-mentioned films in the combination of Acetylcysteine and APDT therapy. *Key words:* review, antibiotic resistance, antimicrobial photodynamic therapy, biofilms.

В настоящее время одной из важнейших проблем в медицине является проблема резистентности патогенных микроорганизмов к антибиотикотерапии, поэтому актуальным и жизненно важным является поиск альтернативных методов лечения гнойно-воспалительных заболеваний. Одним из таких методов можно считать фотодинамическую терапию (ФДТ) [46]. ФДТ – это метод лечения, основанный на системном или местном применении фотосенсибилизаторов (ФС) с последующим воздействием на них светом или лазерным излучением, длина волны которого совпадает или близка к пику поглощения ФС. Механизм действия ФДТ заключается в генерации через каскад промежуточных фотохимических реакций активных форм кислорода, главным образом синглетного кислорода, который образуется при взаимодействии молекул ФС и кванта света. В свою очередь синглетный кислород, повреждая мембрану клетки и ее внутренние структуры, запускает перекисное окисление липидов, что нарушает целостность мембраны и внутренних структур клетки, приводя к ее гибели [3].

История ФДТ уходит своими корнями в глубокую древность. Лекари Древнего Египта, Китая и Индии использовали фотосенсибилизирующие свойства различных растений в терапии дерматологических заболеваний. Впервые фотодинамический эффект был описан О. Raab, аспирантом проф. Н. Von Tarpeiner, работавшего в Мюнхенском университете в 1899 г. [75]. Но уже в 1903 г. Н. Von Tarpeiner и А. Jesionek опубликовали первые данные об успешном лечении шести больных раком кожи, псориазом и герпесом путем совместного применения красителя эозина и света. При этом ФС они применяли интратуморально [80].

Фотодинамическая терапия предполагает системное или местное применение ФС, которые поглощают

ся тканью-мишенью и затем активизируются светом с целью избирательного травмирования и разрушения пораженной ткани. Эффективный ФС должен обладать следующими свойствами: задерживаться или впитываться тканью-мишенью, обладать высокой абсорбцией в диапазоне полезных длин волн для оптимальной пенетрации в ткань, вырабатывать большое количество синглетного кислорода, производить и/или передавать электроны молекулам субстрата, быстро выводиться из сыворотки и здоровой ткани, иметь небольшой интервал между приемом препарата и его максимальной накоплением в очаге, обладать высокой химической чистотой, не вызывать побочных эффектов и не иметь мутагенного потенциала [11].

В 1911 году W.H. Hausmann начал первые эксперименты с гематопорфирином, выделяемым из крови, и с тех пор порфируну уделялось основное внимание экспериментаторов [72]. Так, в конце 40-х годов было обнаружено, что гематопорфирин обладает повышенным средством к раковым тканям. Возникла догадка, что весьма ненадежный фактор селективности, выражающийся в указанном определенном средстве с опухолями, может быть дополнен также вторым фактором – тем, что процессы деструкции тканей не начинаются до тех пор, пока молекула ФС не будет переведена в возбужденное состояние путем облучения светом с точно определенной длиной волны. Это облучение может быть проведено строго локально – по месту опухоли. Решающим условием является облучение в том диапазоне длин волн, в котором не поглощают природные биополимеры, макроциклы (например, гем эритроцитов крови) и вода (600–1200 нм). Для производных гематопорфирина это поглощение имеется в области 630 нм. Сообщение о первом успешном случае совместного применения

гематопорфирина, локализованного в опухоли, и света сделали Н. Auler и G. Banzer в 1943 г. [40].

Свое подлинное развитие метод ФДТ получил в онкологии после того как Н. Figge в 1948 г. предположил, что фотодинамический эффект может быть использован для лечения злокачественных опухолей с использованием ФС – производных порфирина. В 1978 г. T.J. Dougherty et al. [61] при лечении методом ФДТ 113 кожных и подкожных злокачественных опухолей описали развитие их частичного или полного некроза в 111 наблюдениях. И если для проведения ФДТ в данной работе был использован ламповый источник света с системой фильтров, то уже в 1980 г. для ФДТ впервые было применено воздействие лазерным излучением длиной волны 630 нм [62].

Известно более 1000 соединений, способных выступать в качестве ФС [25]. Среди них как специально разработанные красители-ФС (хлорин е6, фотолон, фотосенс), так и традиционные лекарственные препараты, способные выполнять функции ФС и использоваться для проведения ФДТ [16]. Для их классификации в литературе предложено несколько различных принципов [65]. Однако в доступных литературных источниках нет единой классификации, включающей все химические соединения, которые можно использовать в ФДТ. Например, R. Ebermann et al. (1996) разделял все ФС на следующие группы: продукты распада хлорофилла (хлорин), продукты распада хинонов (церкоспорин), продукты распада атрахинонов (фагопирин, гиперицин), псоралены (9-метоксипсорален), а также продукты распада полиацетиленов и тиофенов [64]. В статье M. Wainwright (1998) представлена более полная классификация ФС с указанием, помимо химических групп ФС, химических подгрупп и их представителей. M. Wainwright также приводит длины волн источников света, оптимальные для активации различных классов ФС [81].

В настоящее время практическому здравоохранению предложен целый ряд новых ФС: различные лекарственные формы хлорина е6, другие препараты на основе хлорофилла (хлорофиллипт, галенофиллипт и др.) [15, 29, 35, 36, 37]. Выраженность фотосенсибилизирующего действия этих препаратов подтверждена лабораторными и клиническими исследованиями. Более поздняя публикация P. Meisel и T. Kocher (2005) также содержит классификацию ФС, однако и в ней не представлены все используемые на сегодняшний день в медицине ФС [71]. Как видно, все представленные классификации основаны на характеристиках химической структуры ФС, но наиболее используемыми в медицинской практике являются хлорины, порфирины и фталоцианины.

В 1942 г. E. Snyder (США) впервые предложил использовать для медицинских целей водорастворимые производные хлорофилла [77]. При пероральном или внутривенном применении хлориновых смесей, в основном содержащих хлорин р6, были отмечены низкая токсичность, гипотензивное, антисклеротическое, спазмолитическое, обезболивающее, противоревматоидное действие, что послужило основанием к использованию водорастворимых хлоринов для профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, атеросклероза, ревматоидного артрита [53]. В научной литературе об

использовании производных хлороинового ряда для ФДТ было заявлено в 1986 г., когда группа авторов из США (J. Bommer, Z. Sveida et B. Burnham), исходя из оценки перспективности свойств хлорина, сообщила о результатах своего поиска ФС, удовлетворяющего важнейшим требованиям ФДТ, а именно хорошей туморотропности и интенсивному поглощению в длинноволновой красной области спектра [55]. В 1994–2001 годах в России А.В. Решетниковым была разработана технология извлечения из растительного сырья, в частности, из микроводорослей рода *Spirulina*, комплекса биологически активных хлоринов (циклических тетрапирролов хлориновой природы – порфиринов с гидрированным кольцом D), содержащих в качестве основного компонента хлорин е6, было обнаружено, что действие на опухоль усиливается, а общие фармакологические показатели улучшаются за счет двух других природных хлоринов, содержащихся в комплексе, в особенности хлорина, обладающего способностью с высокой избирательностью накапливаться в неопластических образованиях и абсцессах. Все вместе взятое это – активное вещество хлоринов, которое в виде 7% водного раствора представляет собой субстанцию «Радахлорин», используемую для приготовления различных лекарственных форм, в том числе раствора радахлорина для внутривенного введения и геля радахлорина для наружного применения [41, 42, 68, 76, 78]. Новизна «Радахлорина» в том, что кроме высокой эффективности для него характерна хорошая водорастворимость (более 10% масс) и стойкость при хранении (хранение субстанции и препаратов «Радахлорина» в темноте при +4–8 °С не меняет их свойств в течение полутора – двух лет).

«Радахлорин» (РХ) обладает способностью поглощать свет в видимой области, результатом чего является его фотоактивация, а далее наблюдаются 2 эффекта.

1. Классическая ФДТ – релаксация возбужденного состояния РХ с переносом энергии на растворенный в тканях молекулярный кислород и далее на углерод органических субстратов. Последнее приводит к окислительным процессам в биологических тканях, их повреждению и последующему разрушению (некрозу). «Радахлорин» способен разрушать биологические субстраты после возбуждения светом с длиной волны 350–670 нм. Наиболее предпочтительной для ФДТ полосой возбуждения является самая длинноволновая полоса поглощения РХ (662 нм), т. к. с ростом длины волны растет проникающая способность света в биологические ткани (до 7 мм).

Сохраняющаяся при этом способность препарата флюоресцировать оставляет возможность для люминесцентной диагностики очагов неопластического изменения тканей. Для этого препарат возбуждают в любую из полос – 406, 506, 536, 608 или 662 нм и регистрируют интенсивную флюоресценцию при 668 нм, отмечая границы патологического очага.

Подлинность и отсутствие вредных для здоровья веществ доказана нами при помощи протонного магнитного резонанса. Эталонный спектр сырья всегда сопоставляется со спектром образца произведенной партии.

2. Новое направление ФДТ, названное нами фотоиммунотерапией (ФИТ), включает релаксацию возбуж-

денного состояния РХ с образованием долгоживущих перекисей как самого препарата, так и субстратов, которые связываются с РХ. Время жизни этих перекисей, по данным хемилюминесценции, составляет от нескольких минут до десятков часов. Перекиси РХ сохраняют способность РХ к накоплению в патологических очагах и переносят атом кислорода (либо электрон) на биомолекулы оболочек патологически измененных клеток (ПИК) или микроорганизмов. На оболочках всех измененных клеток происходит фотохемомодификация молекул, отвечающих за функцию передачи и распознавания сигналов, вследствие чего клетки становятся узнаваемыми для иммунной системы организма, которая лучше распознает и подавляет патологический процесс. Гибель измененных клеток приводит к подаче сигнала на стволовые клетки человека, являющиеся своеобразными «запасниками» организма, инициирующими образование новых клеток (например, в случае массовых повреждений тканей). На месте разрушенных клеток появляются новые, здоровые клетки. Одновременно происходит активация обменных процессов в клетках, повышается уровень иммунной защиты организма в целом. Аналогичное действие оказывается и на патогенную микрофлору [40].

Наряду с поиском новых и эффективных ФС разрабатываются источники света. Для ФДТ можно применять различные когерентные и некогерентные источники света. Выбор последних определяется прежде всего длиной волны и пиком оптического поглощения конкретного ФС. Длина волны является определяющим фактором тканевой проходимости, т. к. от нее зависит возможность подведения света с адекватной для фотодинамического повреждения опухоли плотностью мощности на необходимую глубину в ткани. Метод подведения света в свою очередь определяет выбор источника света, когерентного или некогерентного. Для наружного облучения используют как когерентные, так и некогерентные источники света. Для внутрисполостного и интритканевого — только когерентные (лазеры).

Для успешного проведения ФДТ важны следующие характеристики лазерного излучения: монохроматичность, высокая спектральная яркость при достаточной средней мощности, возможность работать на разных длинах волн (за счет перестройки или смены типа лазера), направленность, малая расходимость, обеспечивающая возможность фокусировки. Диодные (полупроводниковые) лазеры являются бесспорными лидерами современной лазерной техники для ФДТ [6]. В спектральном диапазоне источников света для ФДТ 600–760 нм средняя мощность составляет 1,5–3 Вт, ширина линии генерации 5–10 нм, режим работы преимущественно непрерывный. Такие лазеры пригодны для всех вариантов подведения света для ФДТ с использованием световодов со светонесущим сечением 200–600 мкм. Разработаны также двухканальные двухволновые аппараты, в которых могут быть заложены любые пары длин волн. В частности, для обеспечения сочетания ФДТ и лазерной гипертермии, проявляющих синергичность, созданы двухволновые варианты аппаратов «Милон-Лахта», «Лазон-ФТ», «ЛГФ» [45].

Антимикробная или антисептическая ФДТ (АФДТ) в настоящее время стала наиболее перспективным и интенсивно развивающимся методом в борьбе с гнойно-воспалительными заболеваниями. В процессе лечения гнойно-воспалительных заболеваний антибиотиками возникает полирезистентность микроорганизмов к широкому спектру ранее используемых препаратов, а также у них возникает способность образовывать биопленки. В связи с этим АФДТ имеет неоспоримые преимущества в лечении хронической гнойной инфекции перед традиционными методами антибактериальной терапии [47, 48]. Уже изучены механизмы антимикробного фотодинамического воздействия (АФДВ) на грамположительные и грамотрицательные бактерии, разрабатываются пути преодоления резистентности грамотрицательных бактерий к летальной фотосенсибилизации. Сегодня наиболее агрессивными и устойчивыми к антибактериальным препаратам являются такие широко распространенные патогены, как *E. coli*, *S. aureus*, стрептококки. При тяжелой форме инфекции (сепсис) наиболее часто встречающимися патогенными микроорганизмами являются стафилококки, грибы, энтерококки. Устойчивость возбудителей к антибиотикам и необходимость проведения системного лечения создают множество вторичных проблем. Одна из таких проблем – проблема системной токсичности антибактериальных препаратов. Данная проблема может быть решена, образно говоря, с помощью «волшебной пули», гипотетически представляющей антимикробное средство, целевым образом доставляемое в очаг поражения и взаимодействующее только с возбудителем инфекционного заболевания, но не с тканями и клетками организма-хозяина. В данном контексте таким средством представляется АФДТ. В начале XX века идею «волшебной пули» высказал Р. Erlich, предположив, что инкубация бактерий с красителем метиленовым голубым должна вызывать их гибель при световом воздействии. В настоящее время АФДТ использует опыт, накопленный при ФДТ опухолей. Локальное распределение ФС, локальное световое воздействие, применение световолоконной оптики и эндоскопической техники позволяют получать хороший клинический эффект. В ряде сообщений хороший результат в процессе выполнения АФДТ как с метиленовым синим, так и с ФС хлоринового ряда («Радахлорин») был достигнут российскими учеными [10, 17, 39].

До сих пор наиболее активно изучаемой областью АФДТ являются исследования взаимодействия активированного ФС и возбудителя инфекционного заболевания *in vitro*. Изучены возможности взаимодействия практически всех известных ФС и красителей с излучением различных источников света и большинством возбудителей инфекционных заболеваний. При изучении летальной фотосенсибилизации микроорганизмов экспериментаторы столкнулись с рядом интересных фактов. С одной стороны, один и тот же ФС усваивается грамположительными бактериями, а грамотрицательные бактерии его не захватывают. С другой стороны, есть ФС, которые активно захватываются и грамотрицательными, и грамположительными бактериями, но при этом от АФДВ грамположительные бактерии инактивируются

(гибнут), а грамотрицательные остаются жизнеспособными [56]. Изучено фотодинамическое воздействие на условно-патогенные бактерии и грибы *in vitro* и показано, что «Радахлорин» оказывает бактерицидный эффект в отношении стафилококков и грибов [43]. Баженовым Л.Г., Садыковым Р.А., Миришовой Ш.И. изучена фотодинамическая инактивация полирезистентных штаммов грамотрицательного микроорганизма – *Klebsiella Pneumoniae* (63 штамма). В качестве фотосенсибилизатора использовали растворы метиленового синего в концентрациях 0,001%, 0,005%, 0,01% и 0,05%, источником светового (красного) излучения служила установка ФДУ-1, излучающая в спектральном диапазоне 600–660 нм, мощностью 5 Вт и плотностью мощности – 250–500 мВт/см². Наиболее выраженный эффект наблюдался при использовании 0,05% раствора МС. При этом, если при экспозиции облучения 1 мин еще регистрировался слабый разряженный рост колоний, то при больших экспозициях (3–10 мин) микробный рост в зоне облучения полностью отсутствовал. Таким образом, представленные данные свидетельствуют о существенном ограничении возможностей антибиотикотерапии гнойно-воспалительных процессов, вызванных госпитальными штаммами *K. pneumoniae*, что и обусловило целесообразность изучения возможностей ФДТ в данной ситуации. АФДТ характеризуется выраженной ингибирующей активностью в отношении полирезистентных штаммов *K. pneumoniae*, что свидетельствует о перспективности ее применения для лечения внутрибольничных гнойно-воспалительных процессов [2].

К сожалению, клиническая АФДТ сегодня находится «в детском возрасте». К ФДТ вирусов можно отнести сообщение М. Shikowitz et al. [79] о клиническом применении ФДТ с дигематопорфиринами для лечения 41 больного с рецидивирующим папилломатозом гортани (с учетом того, что папилломатоз является клиническим проявлением папилломавирусной инфекции). Через 48 и 72 ч после внутривенного введения соответственно 3,25 и 4,25 мг/кг дигематопорфирина больным была проведена эндоларингеальная ФДТ лазером, излучающим волны 630 нм в дозе 50 Дж. Трехлетнее наблюдение за больными показало хороший клинический эффект по сравнению с контрольной группой и отсутствие папилломавируса в гистологических препаратах [79].

Другие области применения АФДТ представлены в основном в русскоязычных публикациях. Так, П.А. Толсты с соавт. (2001 г.) [52] сообщил о высокой эффективности АФДТ гнойных ран у животных (применение местных аппликаций сульфированного фталоцианина алюминия и красного некогерентного излучения). Наиболее ранним сообщением о возможности использования гематопорфиринов для лечения кожных инфекций явилась работа Ю.В. Алексеева с соавторами (1997 г.) [1]. В ней исследована токсичность порфиринов при кожных аппликациях и сенсибилизации ультрафиолетовой лампой. С хорошим клиническим эффектом применена АФДТ (с сульфированным фталоцианином алюминия и внутрикавернозным лазерным облучением длиной волны 675 нм при дозе 300 Дж/см²) в комплексном лечении прогрессирующего фиброзно-кавернозного

туберкулеза в Сибирском центре лазерной медицины (Новосибирск) [32]. Е.Ф. Странадко с соавт. (1999 г.) [49] использовал АФДТ с сульфированным фталоцианином алюминия для лечения хронических гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей с хорошим клиническим эффектом.

Клинический эффект ФДТ в лечении вазотрофических нарушений при хронической венозной недостаточности нижних конечностей с применением ФС хлоринового ряда еб фотохлорина и лазерного излучения (660 нм) достигнут на кафедре госпитальной хирургии Самарского государственного медицинского университета Б.Н. Жукова и соавт. (2003 г.). Фотохлорин использовали в виде аппликаций на язвенную поверхность за 2 часа до проведения сеанса ФДТ в дозе 0,5 мл/см². Лазерное воздействие осуществляли дистанционно с помощью стандартных световодов. Параметры ФДТ (доза излучения, время экспозиции, количество процедур) подбирали индивидуально с учетом конкретных адаптационных характеристик пациента, сроков возникновения заболевания, размеров язвы, вида микрофлоры и показателей бактериальной обсемененности, а также фазы раневого процесса. Анализ результатов проводили на основании данных клинических исследований, иммунологического статуса, исследований микроциркуляторного русла, морфологических (цитологических, цитобактериологических), планиметрических, микробиологических, патофизиологических методов обследования, исследования уровня перекисного окисления липидов. На основании полученных данных были сделаны выводы о выраженном антибактериальном эффекте ФДТ, ускорении некротической фазы раневого процесса, появлении активного грануляционного процесса и, в конечном итоге, ускорении в 1,5–2 раза сроков предоперационной подготовки больных к аутодерматопластике [9].

Имеются единичные сообщения об использовании АФДТ в офтальмологии: получены первые клинические результаты в лечении бактериальных и грибковых язв роговицы, исследуются возможности профилактики обсеменения микроорганизмами интраокулярной линзы путем нанесения ФС на ее поверхность перед имплантацией [4, 26, 73].

Огромную роль АФДТ играет в стоматологии. Выполнено большое количество работ с применением данного метода, при использовании разных ФС. Положительные результаты от проведенного лечения нельзя не отметить в работах как российских, так и зарубежных авторов. В 1993 г. Wilson M et al. (1993), воздействуя на *Porphyromonasgingivalis*, *Fusobacteriumnucleatum* и *Actinobacillusactinomycetemcomitans* толуидиновым синим О (25 мкг/мл) и метиловым синим (25 мкг/мл) с последующим облучением гелий-неоновым лазером мощностью 7,3 мВт длительностью 80 с и обнаружили, что при отсутствии фотосенсибилизатора лазерное излучение не оказывает заметного влияния на жизнеспособность культур. R.R. de Oliveira, H.O. Schwartz-Filho et al. использовали АФДТ для лечения острого пародонтита, при этом они использовали лазерное излучение с длиной волны 690 нм и фенотиазиновый фотосенсибилизатор. Положительные результаты проведенного лечения поз-

волили избежать оперативного вмешательства при пародонтите. С.А. Наумович и соавт. в 2007 г. в результате проведенных исследований подтверждают, что эффективность АФДТ не зависит от спектра чувствительности микроорганизмов к антибиотикам. Более того, метод в равной степени губителен для бактерий, простейших, грибов и вирусов. Кроме того, фотосенсибилизаторы, в отличие от антибиотиков, не обладают токсическим и мутагенным действием, которое зачастую способствует селекции резистентных штаммов. Бактерицидное действие носит локальный характер и лимитируется зоной лазерного облучения сенсibilизированных тканей. При этом удается избежать характерного для антибиотиков и антисептиков поражения нормальной микрофлоры в зонах, не подлежащих лечению. Ведущая роль микробного фактора в этиологии заболеваний пародонта и недостаточная эффективность традиционных методов лечения позволяют говорить о важности изучения возможности использовать фотодинамическую терапию в стоматологии. Метод АФДТ в стоматологии включает в себя антибактериальную и антигрибковую терапию, а также фотодинамическую диагностику (ФДТ) малигнизаций поражений полости рта, лечение красного плоского лишая ротовой полости. В исследовании зарубежных ученых (2008 г.) *in vitro* была доказана эффективность метода фотосенсибилизации с использованием толудинового синего (ТС) в отношении патологических процессов в тканях пародонта. Результаты показали, что АФДТ при помощи ТС является безопасной антимикробной терапией для лечения патологии пародонта без каких-либо вредных эффектов на здоровые ткани. Таким образом, в стоматологии метод АФДТ используют для нехирургического лечения хронического пародонтита как изолированно, так и в сочетании с другими методами. АФДТ могут применять как дополнительную процедуру при механическом удалении налета в труднодоступных местах (фуркации, глубокие пародонтальные карманы, вогнутые поверхности); для удаления биопленки в сохранившихся глубоких карманах на этапе поддерживающего лечения; у пациентов с иммунодефицитными состояниями, общесоматической патологией. Также АФДТ используют в комбинации с хирургическим лечением как дополнительный метод для элиминации патогенной флоры. Согласно полученным результатам после проведенного АФДТ, данный метод оправдан и имеет хорошие отдаленные результаты. АФДТ позволяет минимизировать объем хирургического вмешательства на пародонте и уменьшить необходимость проведения лоскутных операций [12, 13, 29, 33, 38, 54, 57, 60, 69, 70, 82–87].

Клинический эффект ФДТ при заболеваниях двенадцатиперстной кишки, ассоциированных с *Helicobacter pylori*, с применением дисульфированного фталоцианина алюминия, был описан в работах Огиренко А.П. (1999 г.) [5]. В работах Толстых П.А., Коробоева У.Х., Дуванского В.А. показана достаточная клиническая эффективность АФДТ с фотосенсом при лечении гнойных язв у больных сахарным диабетом [52]. Представляется, что расширение области применения АФДТ является перспективой ближайшего будущего.

Широкое применение АФДТ получила и в оториноларингологии [27]. Российскими учеными проведено большое количество работ по данному методу лечения. Лапченко А.С. с соавторами опубликованы работы по лечению методом АФДТ параназальных синуситов, гнойных средних отитов, острого воспаления в гортаноглотке, осложненных воспалительных заболеваний ЛОР-органов (2005–2007 гг.) [18–23, 34]. Лапченко А.А., Талалайко Ю.В. используют метод АФДТ с метиленовым синим в лечении острого обострения хронического и нозокомиального воспаления околоносовых пазух (2009 г., 2012 г.) [17, 50]. Наумовым С.А., Чанковым И.И. и др. у детей, больных хроническим тонзиллитом, проведено клиническое исследование эффективности АФДТ с использованием в качестве ФС метиленового синего и хлорофиллипта в красной части спектра, совпадающих с максимумом излучения предлагаемого для терапии светодиодного прибора. Так как спектр поглощения метиленового синего значительно интенсивнее спектра хлорофиллипта, следовательно, и противомикробный фотодинамический эффект при использовании метиленового синего значительно выше, чем хлорофиллипта [28]. Клиническое применение РХ в оториноларингологии и микробиологический контроль результатов позволили разработать эффективные способы АФДТ у пациентов с хроническим тонзиллитом [44] и с верхнечелюстным синуситом [10]. В исследовании Логуновой Е.В. [24] показано, что лечение гнойно-воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей с помощью АФДТ приводит к значительному снижению титра условных патогенов со слизистой оболочки небных миндалин и полной их элиминации из верхнечелюстной пазухи, а также к значительному уменьшению сроков наступления положительного клинического и микробиологического результатов по сравнению с классической антибактериальной терапией.

Также известен способ АФДТ тяжелых гнойных осложнений воспалительных заболеваний ЛОР-органов с использованием катионных фталоцианинов $ZnPcPum_8$ и $ZnPcChol_8$ [31].

Таким образом, АФДТ представляет одно из перспективных направлений неонкологического применения ФДТ. Интерес к данному направлению обусловлен тем, что АФДТ «работает» по принципу естественной биологической антибактериальной защиты макроорганизма, т. е. через активные формы кислорода или оксиды азота. Использование АФДТ в настоящее время представляется достаточно перспективным, особенно в комплексе с традиционной антибактериальной терапией, хирургическими методами и методами физического воздействия на возбудителей инфекционных заболеваний. Ограниченное клиническое применение АФДТ в настоящее время обусловлено отсутствием серьезных доклинических и лабораторных исследований в этой области.

Как было сказано выше, патогенные микроорганизмы обладают способностью к пленкообразованию, что в свою очередь значительно снижает эффективность метода АФДТ. Существование биопленок при хронических инфекциях требует совершенно новых подходов к их диагностике и лечению [86].

Биопленкой называют тонкий слой микроорганизмов, находящихся в секретированных ими полимерах, который адгезирован к органической или неорганической поверхности. Впервые свойства биопленок исследовал Costerton J.W. et al., изучив внеклеточные полимерные вещества, удерживающие вместе сообщество бактерий [58]. Биопленки – это основной фенотип почти всех бактерий в естественных условиях обитания, как во внешней среде, так и в организме человека при патологии. Биопленки предоставляют защиту от факторов внешней среды и могут включать микроорганизмы разных царств (например, бактерии и грибы). Благодаря существованию в виде биопленок популяция бактерий усиливает свою защиту от фагоцитоза, ультрафиолетового излучения, вирусов и дегидратации, а также от антибиотиков и факторов иммунной защиты макроорганизма. В частности, биопленки оказались способными выдерживать концентрации антибиотиков в 100–1000 раз больше, чем концентрации, подавляющие планктонные клетки [66]. Аналогичным образом фагоциты макроорганизма неспособны поглощать биопленки в отличие от отдельных бактериальных клеток. Повышает устойчивость биопленок к вредным факторам присущее им генетическое и фенотипическое разнообразие, которое позволяет им переносить большинство терапевтических воздействий [67].

Все больше накапливается доказательств, что выделенная чистая культура бактерий совпадает с биопленкой только по небольшому числу свойств. Когда бактерии переходят от планктонного фенотипа к формированию биопленки, процессы их биосинтеза радикально меняются. Клетки начинают синтезировать полимеры, защищающие их и связывающие между собой и с подлежащей поверхностью. Кроме того, клетки (даже разных видов) обмениваются между собой информацией с помощью феромонов и других сигнальных молекул. Скоординированная активность сообщества микробов делает биопленки малоуязвимыми от воздействия различных факторов защиты макроорганизма [86].

Представления о планктонном существовании бактерий накладывают ограничения на диагностические и терапевтические возможности современной медицины. Поскольку планктонные клетки хуже защищены, чем биопленки, то антибиотик, высокоактивный *in vitro* при тестировании в чистой культуре, в испытаниях *in vivo* (когда преобладает фенотип биопленок) может оказаться неэффективным. Этим может объясняться по крайней мере часть различий в результатах испытаний антибиотиков *in vitro* и в клинических условиях [87].

Кроме того, традиционные бактериологические методы не выявляют большинство бактерий, участвующих в инфекционном процессе [63]. Новейшие молекулярные, геномные, транскрипционные и протеомные методы позволили определить, что при выделении чистой культуры определяется лишь около 1% клеток патогенного микробиоценоза. В результате лечение нацелено лишь на 1–2 вида бактерий из множества штаммов, присутствующих в составе биопленки (в том числе, возможно, и грибов).

Наконец, ограниченные возможности культуральных методов приводят в ряде случаев к ошибочному или не-

полному диагнозу. Поскольку эти методы не выявляют те бактерии в составе биопленок, которые жизнеспособны, но не культивируются, то зачастую делается заключение о «стерильном воспалении» или вирусной инфекции (например, при среднем отите) [59].

В настоящее время активно ведутся работы по разработке методов борьбы с биопленками. Проводимые клинические исследования показали, что мукорегулирующая терапия содействует разрушению биопленок. Так, были получены результаты, свидетельствующие, что N-ацетилцистеин ингибирует образование биомасс и вызывает дезагрегацию биопланктона. Причем эффективность этих процессов выше при увеличении концентрации N-ацетилцистеина в очаге инфекции [6, 14].

Одним из свойств N-ацетилцистеина является способность препятствовать адгезии возбудителей, влиять на образования или разрушать уже имеющиеся структуры, оказывая действие через активность, направленное на дезорганизацию внеклеточного матрикса [8].

Таким образом, данные о прямом разрушающем воздействии на внеклеточный матрикс N-ацетилцистеина, позволяют рассматривать его в качестве перспективного неантибактериального компонента комплексной терапии различных инфекций, связанных с образованием биопленок в сочетании с антимикробной фотодинамической терапией [74].

В настоящее время проводятся работы по повышению эффективности антимикробной фотодинамической терапии больных заболеваниями ЛОР-органов. Опубликована работа, включающая в себя помимо использования ФС и лазера препарат «Флуимуцил» (раствор для инъекций и ингаляций, не содержащий антибиотик), направленный на разрушение биопленок, полученных у больных различными формами хронического тонзиллита. Результаты исследования микробиологического пейзажа выявили стойкую тенденцию к снижению титра патогенной микрофлоры (10^3 – 10^5 КОЕ/мл) или замену микробного пейзажа на сапрофитную микрофлору, характерную для данной экониши. Проведенные микробиологические и клинические исследования указывают на возможность повышения эффективности АФДТ гнойно-воспалительных заболеваний, в частности и ЛОР-органов [24].

Литература

1. Алексеев Ю.В., Гладких С.П., Иванова И.А. и др. Метод оценки состояния вегетативной нервной системы с помощью лазерной биофотометрии скарификационных кожных проб // Материалы 2-го Всеросс. симпозиума «Фотодинамическая терапия злокачественных новообразований». М., 1997. С. 142–144.
2. Баженов Л.Г., Садыков Р.А., Миришова Ш.И., Мирзакулов А.Г., Садыков Р.Р. Фотодинамическая инактивация полирезистентных штаммов *Klebsiella Pnevmoniae*. Республиканский специализированный центр хирургии им. ак. В. Вахидова, Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан. <http://www.surgeryserver.com/article.php?j=18>
3. Бакурова В.А., Димитриади О.В. Развитие фотодинамической терапии // Вест. постдиплом. мед. обр. 2010. № 3. С. 47.
4. Белый Ю.А., Терещенко А.В., Плахотный М.А. и др. Лечение бактериальных язв роговицы методом локальной ФДТ // Реф-ракт. хирур. и офтальмол. 2008. Т. 8. № 2. С. 28–33.

5. *Васильев Н.Е.* Фотодинамическая терапия заболеваний двенадцатиперстной кишки // *Лазерная медицина.* 1999. Т. 3 (3–4). С. 16–20.
6. *Гаращенко Т.И.* Биопленки и рецидивирующие респираторные инфекции // *Эффективная фармакотерапия. Пульмонология и оториноларингология*, XVIII съезд оториноларингологов России, 2011 г. С. 6.
7. *Гельфонд М.Л.* ФГУ НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова Росмедтехнологий // *Практическая онкология.* СПб.: Центр ТОММ, 2007. Т. 8. № 4. С. 204–210.
8. *Голуб А.В.* Бактериальные биопленки – новая цель терапии? // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2012. Т. 14. № 1. С. 51–58.
9. *Жуков Б.Н., Мусиенко С.М., Насыров М.В., Костяев В.Е.* Фотодинамическая терапия в комплексном лечении вазотрофических нарушений при хронической венозной недостаточности нижних конечностей // СамГМУ, кафедра госпитальной хирургии, Самара // <http://www.magicray.ru/RU/article/>
10. *Исаев В.М., Наседкин А.Н., Решетников А.В. и др.* Опыт лечения хронических гайморитов с помощью фотодинамической терапии // *Лазерная медицина.* 2004. 8 (3). С. 139–140.
11. Европейское руководство по лечению дерматологических заболеваний / Под ред. А.Д. Кацамба, Т.М. Лотти. МЕДпресс-информ, 2009. С. 736.
12. *Караков К.Г., Чавушьян К.Д., Гадзацева З.М.* Использование фотодинамической системы при лечении пародонтита // *Врач.* 2009. № 2. С. 70–72.
13. *Караков К.Г., Хачатурян Э.Э., Сеираниду З.А.* Опыт клинического применения лазерной фотодинамической системы в стоматологии // *Пародонтология.* 2012. № 1. С. 61–63.
14. *Козлов Р.С.* Проблема биопленок при ЛОР-патологиях // *Эффективная фармакотерапия. Пульмонология и оториноларингология*, XVIII съезд оториноларингологов России, 2011 г. С. 6.
15. *Кречина Е.К., Ефремова Н.В., Маслова В.В.* Патогенетическое обоснование лечения заболеваний пародонта методом фотодинамической терапии // *Стоматология.* 2006. № 4. С. 20–25.
16. *Лозовская Е.Л. и др.* // *Биофизика.* 1997. № 3. С. 549–557.
17. *Лапченко А.А.* Антимикробная фотодинамическая терапия в комплексном лечении гнойного воспаления околоносовых пазух / Автореф. Дисс... канд. мед. наук. Москва, 2009 г. С. 115.
18. *Лапченко А.С., Лапченко А.А., Гуров А.В.* Антимикробная фотодинамическая терапия острых параназальных синуситов // *Лазерные технологии в оториноларингологии.* Мат. науч.-практич. конф. оториноларингол. Центр. фед. округа Росс. Фед. Тула, 2007. С. 181.
19. *Лапченко А.С., Гуров А.В., Мальченко О.В. и др.* Лечение гнойно-септических осложнений воспалительных заболеваний ЛОР-органов методом фотодинамической терапии. Современные достижения лазерной медицины и их применение в практическом здравоохранении // Мат. науч.-практич. конф. с межд. участ., посвященной 20-летию ГНЦ лазерной медицины МЗ РФ, 5–6 октября 2006 г. Москва. С. 150.
20. *Лапченко А.С., Лапченко А.А.* Некоторые аспекты антимикробной фотодинамической терапии // Пятая науч.-практич. конф. «Фармакологические и физические методы лечения в оториноларингол.» 24–25 мая 2007 года. М. С. 40–41.
21. *Лапченко А.С., Гуров А.В., Мальченко О.В. и др.* Оценка антибактериальной эффективности фотодинамической терапии при гнойно-воспалительных заболеваниях ЛОР-органов // *Современные достижения лазерной медицины и их применение в практическом здравоохранении.* Мат. науч.-практич. конф. с межд. участ., посвященной 20-летию ГНЦ лазерной медицины МЗ РФ, 5–6 октября 2006 года. М. С. 149.
22. *Лапченко А.С., Гуров А.В., Мальченко О.В. и др.* Фотодинамическая терапия в лечении острых параназальных синуситов // *Современные достижения лазерной медицины и их применение в практическом здравоохранении.* Мат. науч.-практич. конф. с межд. участ., посвященной 20-летию ГНЦ лазерной медицины МЗ РФ, 5–6 октября 2006 г. М. С. 151.
23. *Лапченко А.С., Гуров А.В., Мальченко О.В. и др.* Фотодинамическая терапия гнойных средних отитов // *Современные достижения лазерной медицины и их применение в практическом здравоохранении.* Мат. науч.-практич. конф. с межд. участ., посвященной 20-летию ГНЦ лазерной медицины МЗ РФ, 5–6 октября 2006 года. М. С. 149.
24. *Логунова Е.В.* Клинико-лабораторное обоснование применения антимикробной фотодинамической терапии у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями верхних дыхательных путей // *Росс. оториноларингол.* № 1 (68). 2014. С. 144–148.
25. *Мионов А.Ф.* Фотосенсибилизаторы на основе порфиринов и родственных соединений // *Итоги науки и техники. Совр. пробл. лаз. физ. М.: ВИНТИ,* 1990. Т. 3. С. 5–62.
26. *Мамиконян В.Р., Балаян М.Л., Будзинская М.В. и др.* Возможности фотодинамической терапии в лечении грибковых поражений роговицы // *Вестн. офтальмологии.* 2007. № 5. С. 25–28.
27. *Наседкин А.Н., Пыхтеева Е.Н., Егоров В.И., Логунова Е.В.* Фотодинамическая терапия воспалительных заболеваний в оториноларингологии: Пособие для врачей. М., 2010. С. 20.
28. *Наумов С.А., Чанков И.И., Хлусов И.А. и др.* Техноцентр «Лазерная диагностика и чистые технологии» НИКИЭТ, г. Заречный, Свердловская область Саратовский государственный университет // http://altermed.com.ua/comment_6739.html
29. *Наумович С.А.* Фотодинамическая терапия в лечении заболеваний пародонта (экспериментальное исследование) // *Медицинский журнал.* 2007. № 1. С. 71–75.
30. *Наумович С.А., Плавский В.Ю., Петров П.Т., Кувшинов А.В.* Новое в лечении заболеваний пародонта: фотодинамическая терапия // *Совр. стоматол.* 2007. № 2. С. 27–29.
31. *Негримовский В.М., Якубовская Р.И., Морозова Н.Б., Чиссов В.И. и др.* Патент РФ Способ антимикробной фотодинамической терапии гнойных заболеваний гортани 2282647, С09В 47/32 от 27.08.2006 г.
32. *Озиренко А., Денисов А., Васильев Н. и др.* Применение спектральной лазерной диагностики в торакальной хирургии // Мат. 3-го Всеросс. симп. «Фотодинамическая терапия». М., 1999. С. 53–54.
33. *Орехова Л.Ю., Пушкарев О.А., Лукавенко А.А.* Фотодинамическая терапия в клинике терапевтической стоматологии // *Инноват. стомат.* 2010. Вып. 1. С. 24–29.
34. *Пальчун В.Т., Лапченко А.С., Кучеров А.Г., Лапченко А.А.* Катيونные фталоцианины в фотодинамической терапии параназальных синуситов // *Вест. оториноларингол. Прил.* № 5, Мат. IV Всеросс. конф. оториноларингол., Москва. 2005. С. 324–325.
35. *Плавский В.Ю.* Перспективы использования полупроводниковых лазеров и сверхярких светодиодов для антимикробной фотодинамической терапии. Полупроводниковые лазеры и системы на их основе // Сб. статей 7-го Белорусс.-Росс. семинара. 1–5 июня 2009 // Минск, 2009. С. 239–242.
36. *Плавский В.Ю.* Фотодинамическая активность лекарственных препаратов на основе экстрактов эвкалипта // Мат. науч.-практич. конф. «Лазерная медицина XXI века», 9–10 июня 2009 г. М.: ФГУ «Государственный научный центр лазерной медицины», 2009. С. 154.
37. *Плавский В.Ю.* Перспективы использования лекарственных препаратов на основе экстрактов эвкалипта и зверобоя в качестве фотосенсибилизаторов для антимикробной фотодинамической терапии. XVII Межд. конф. «Лазерно-информац. технол. в медицине, биологии и геоэкологии – 2009», п. Абрау-Дюрсо. Новороссийск, 2009.
38. *Пушкарев О.А.* Фотодинамическая терапия при лечении кариееса. Автореферат дисс.... канд. мед. наук. СПб., 2006. 19 с.
39. *Пыхтеева Е.Н., Ашууров З.М., Наседкин А.Н. и др.* Применение фотодинамической терапии при хроническом тонзиллите // *Росс. оториноларингол. Приложение.* 2007. С. 502–507.
40. *Решетников А.В.* Фотоиммунотерапия (ФИТ) как направление фотодинамической терапии (ФДТ) // *Успехи современного естествознания.* 2007. № 6. С. 93–98.
41. *Решетников А.В., Залевский И.Д., Кемов Ю.В. и др.* Фотосенсибилизатор и способ его получения // Патент РФ. Заявка № 2001108397 от 30 марта 2001 г.

42. Решетников А.В., Иванов А.В., Лантнев В.П., Карменян А.В. и др. Оценка биологической и противоопухолевой активности нового фотосенсибилизатора для клинического использования – «Радахлорина раствора для внутривенного введения 0,35% // Использование лазеров для диагностики и лечения заболеваний: Науч.-информат. сборник (приложение к бюлл. «Лазер-информ»). 2001 г. // radastim.ru/doklad.doc
43. Русанова Е.В., Наседкин А.Н., Решетников А.В., Свистушкин В.М. Фотодинамическое воздействие на условно-патогенные бактерии и грибы *in vitro* // Лазерная медицина 2012. № 3. С. 19–21.
44. Русанова Е.В., Наседкин А.Н., Свистушкин В.М. и др. Микробиологические критерии оценки эффективности антимикробной фотодинамической терапии у пациентов с хроническим тонзиллитом // Альм. клин. мед. 2013. № 28. С. 9–12.
45. Свирин В.В. Аппарат ЛГФ лазерной гипертермии и фотодинамической терапии. Проспект НИИ ПОЛЮС, 2006. www.polus.msk.ru, <http://www.gualitech.ru>.
46. Странадко Е.Ф., Кулешов И.Ю., Караханов Г.И. Фотодинамическое воздействие на патогенные микроорганизмы (Современное состояние проблемы антимикробной фотодинамической терапии) // Лазерная медицина. 2010. № 14 (2). С. 52–56.
47. Странадко Е.Ф., Толстых П.И., Теляшин А.С., Коробоев У.М. Перспективы применения фотодинамической терапии для лечения гнойных ран // Проблемы неотложной хирургии: Сб. науч. тр. М., 1998. Т. IV. С. 108–109.
48. Странадко Е.Ф., Толстых П.И., Коробоев У.М. Фотохимическое воздействие на патогенные микроорганизмы, вызывающие гнойно-воспалительные заболевания мягких тканей // Мат. III. Всеросс. симп. 11–12 ноября 1999. М., 1999. С. 83–91.
49. Странадко Е., Толстых П., Коробоев У. // Мат. 3-го Всеросс. симп. «Фотодинамическая терапия». М., 1999. С. 83–91.
50. Талалайко Ю.В. Антибактериальная фотодинамическая терапия в лечении нозокомиального синусита у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии // Автореферат дисс.... канд. мед. наук. М., 2012. 130 с.
51. Толстых П., Коробоев У., Шехтер А. и др. Экспериментальное изучение влияния фотодинамической терапии на заживление гнойных ран // Лазерная медицина. 2001. Т. 5 (2). С. 8–13.
52. Толстых П.А., Коробоев У.М., Дуванский В.А. и др. Фотодинамическая терапия в комплексной методике лечения гнойных ран у больных сахарным диабетом // Мат. междунац. конф. «Лазерные и информационные технологии в медицине XXI века». СПб., 2001. С. 449–450.
53. Allen E.A. New porphyrinic and chlorophyllic compositions and process therefor. Pat. 3,102,891 (09/1963) USA.
54. Andersen R., Loebel N., Hammond D., Wilson M. Photodynamic therapy for the treatment of periodontitis and peri-implantitis, Treatment of periodontal diseases by using photodisinfection compared to plaque removal and smoothing the root surface // J. Clin. Dent. 2007. 18 (2). P. 34–38.
55. Bommer J.C., Sveida Z.J., Burnham B.F. Further studies on the relationship between tetrapyrrole structure and usefulness as photosensitizers // Proc. 1st Int. Conf. Clinical Applications of Photosensitization for Diagnosis and Treatment. 1986. P. 129.
56. Bertoloni G., Salvato B., M. Dall'Acqua, Vazzoler M. Jori G. Hematoporphirin-sensitized photoinactivation of *Streptococcus faecalis* // Photochem. Photobiol. 1984. Vol. 39. P. 811–816.
57. Braun A., Dehn C., Krause F., Jepsen S. Short-term clinical effects of combined antibacterial and photodynamic therapy in periodontal treatment: a randomized clinical trial // J. Clin. Periodontol. 2008 Oct. 35 (10). P. 877–884.
58. Costerton J.W. et al. How bacteria stick // Sci. Amer. 1978. V. 238. P. 86.
59. Costerton W. et al. The application of biofilm science to the study and control of chronic bacterial infections // J. Clin. Invest. 2003. V. 112. P. 1466.
60. De Oliveira R.R., Schwartz-Filho H.O., Novaes A.B. Jr., Taba M. Jr. Antibacterial photodynamic therapy in the conservative treatment of acute periodontitis: a pilot randomized controlled clinical study // J. Periodontol. 2007 Jun. 78 (6). 965–973.
61. Dougherty T.J., Kaufman J.E., Goldfarb A. et al. Photoradiation therapy for the treatment of malignant tumors. Cancer Res. 1978. 38. P. 2628–2635.
62. Dougherty T.J., Thoma R.E., Boyle D.G. et al. Photoradiation therapy of malignant tumors; role of the laser. In: Pratesi R., Sacchi C.A. ed. Lasers in photomedicine and photobiology. New York: Springer-Verlag, 1980. P. 67–75.
63. Dowd S.E. et al. Survey of bacterial diversity in chronic wounds using Pyrosequencing, DGGE, and full ribosome shotgun sequencing // BMC Microbiol. 2008. V. 8. P. 43. Geesey G.G. et al. // Can. J. Microbiol. 1977. V. 23. P. 1733.
64. Ebermann R. et al. Natural products derived from plants as potential drugs for the photodynamic destruction of tumor cells // J. Photochem. Photobiol. B 36. 1996. P. 95–97.
65. Ebermann R. et al. 1996; Wainwright M., 1998; Meisel P. et al. 2005; Josefsen L.B., Boyle R.W., 2008.
66. El-Azizi M. et al. *In vitro* activity of vancomycin, quinupristin/safopristin, and linezolid against intact and disrupted biofilms of staphylococci // Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob. 2005. V. 4. P. 2.
67. Ehrlich G.D. et al. Bacterial plurality as a general mechanism driving persistence in chronic infections // Clin. Orthop. Relat. Res. 2005. V. 437. P. 20.
68. Ivanov A.V., Reshetnikov A.V., Ponomarev G.V. One more PDT application of chlorin e6 // In Optical Methods for Tumor Treatment and Detection: Mechanisms and Techniques in Photodynamic Therapy IX. T.J. Dougherty, ed. 2000. Vol. 3909. P. 131–137.
69. Konopka K., Goslinski T., J. Dent. Res. The main principles of PDT in Dentistry. PDT in Dentistry. 2007. Nov. 86 (11). P. 1126.
70. Luan X.L., Qin Y.L., Bi L.J. et al. Histological evaluation of the safety of photosensitivity in periodontal tissues using toluidine blue dye in mice. Lasers. Med. Sci. 2008 Feb 1 // <http://www.stomus.ru/4/brand/pact/fotodinamicheskaya-terapiya-v-stomatologii>.
71. Meisel P. Photodynamic therapy for periodontal diseases: state of art / P. Meisel, T. Kocher. J. Photochem. photobiol. 2005. 79. P. 159–170.
72. Pass H.I. Photodynamic therapy in oncology: mechanisms and clinical use // J. Nat. Cancer Inst. 1993. V. 85. № 6. P. 443–456.
73. Parsons C., McCoy C.P., Gorman S.P. et al. Anti-infective photodynamic biomaterials for the prevention of intraocular lens-associated infectious endophthalmitis // Biomaterials. 2009. Vol. 30. № 4. P. 597–602.
74. Pintucci J.P., Corno S., Garotta M. Biofilms and infections of the upper respiratory tract. Eur. Rev. // Med. Pharmacol. Sci. 2010. 14. P. 683–690.
75. Raab O. Über die Wirkung fluoreszierender Stoffe auf Infusorien Biol. 1900. 39. P. 524–529. 3. Tappeiner H., Jodlbauer A. Die sensibilisierende Wirkung fluoreszierender Substanzen. Leipzig: FCW Vogel 1907.
76. Reshetnikov A.V., Ponomarev G.V., Ivanov A.V., Abakumova O.Yu. et al. Novel drug form of chlorin e6 // In Optical Methods for Tumor Treatment and Detection: Mechanisms and Techniques in Photodynamic Therapy IX. T.J. Dougherty, ed. 2000. Vol. 3909. P. 124–129.
77. Snyder E.G. Preparation of chlorin e. Pat. 2,274,101 (02/1942) USA.
78. Stranadko E.Ph., Ponomarev G.V., Mechkov V.M., Koroboyev U.M. et al. The first experience of «Photodithazine» clinical application for PDT of malignant tumors // In Optical Methods for Tumor Treatment and Detection: Mechanisms and Techniques in Photodynamic Therapy IX. T.J. Dougherty, ed. 2000. Vol. 3909. P. 138–144.
79. Shikowitz M., Abramson A., Freeman A. et al. Efficacy of DHE photodynamic therapy for respiratory papillomatosis: immediate and long-term results // Laryngoscope. 1998. Vol. 108 (7). P. 962–967.
80. Von Tappeiner H. Therapeutische Versuche mit fluoreszierenden Stoffen / H. Von Tappeiner, A. Jesionek // Muench. Med. Wochenschr. 1903. Vol. 47. P. 2042–2044.
81. Wainwright M. Photodynamic antimicrobial chemotherapy (PACT) // Journal of antimicrobial chemotherapy. 1998. 42. P. 13–28.
82. Wilson M., Dobson J., Sarkar S. Sensitization of pathogenic bacteria in the periodontal tissues when their destruction by laser radiation low power // Oral. Microbiol. Immunol. 1993 Jun. 8 (3). P. 182–187.

83. Williams J.A., Pearson G.J., Colles M.J., Wilson M. The influence of the radiation power of modern light sources on the bactericidal properties of toluidine blue O photosensitizer against *Streptococcus mutans* // *Caries. Res.* 2003. 37. P. 190–193.
84. Williams J.A., Pearson G.J., Colles M.J., Wilson M. Photodynamic antimicrobial action of toluidine blue O dye in the collagen matrix and decayed dentin // *Caries. Res.* 2004. 38. P. 530–536.
85. Wolcott R.D., Ehrlich G.D. Biofilms and Chronic Infections // *JAMA.* 2008. V. 299. P. 2682.
86. Walters M.C. et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2003. V. 47. P. 317. Prince A.S. // *N. Engl. J. Med.* 2002. V. 347. P. 1110.
- El-Azizi M. et al. // *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* 2005. V. 4. P. 2.
87. Zanin I.C., Goncalves R.B., Junior A.B., Hope C.K., Pratten J. Photodynamic therapy for the treatment of cavities, the Susceptibility of biofilms *Streptococcus mutans* photodynamic therapy: an invitro study // *J. Antimicrob. Chemother.* 2005 Aug. 56 (2). P. 324–330.

Поступила в редакцию 02.06.2014 г.

Для контактов: Лозунова Елена Витальевна
E-mail: mmaelena@rambler.ru

УДК 61.616-035.1

Гейниц А.В., Дремова Е.Е.

Современные методы лечения кератозов кожи (обзор литературы)

Geynits A.V., Dremova E.E.

Modern techniques for treating skin keratoses (literature review)

ФГБУ «ГНЦ лазерной медицины ФМБА России», г. Москва

Себорейный и актинический кератозы кожи являются предраковыми образованиями кожи, что обуславливает необходимость лечения данного заболевания. В настоящее время существует множество методов лечения кератозов кожи (химические, фармакоиммунологические, физические и комбинированные). В обзоре представлены различные методы лечения, рассмотрены их эффективность и недостатки. Ключевые слова: себорейный кератоз, актинический кератоз, методы лечения.

Seborrheic keratosis and actinic keratosis of the skin are precancerous lesions on the skin. It means that they have to be treated. Currently, there are many techniques for this (chemical, pharmacological, physical, combined). The given review presents various curative approaches to treat this pathology, as well as it discusses their effectiveness and drawbacks. Key words: seborrheic keratosis, actinic keratosis, curative approaches.

Социальная значимость заболеваний кожи определяется высокой частотой распространенности этого заболевания среди населения. По данным П. Бакстона, различными дерматозами страдает более 20% людей, причем больные обращаются за медицинской помощью лишь в четверти случаев [1]. Анализ статистических данных последних лет указывает на рост заболеваемости населения злокачественными опухолями кожи, прежде всего плоскоклеточным и базально-клеточным раком кожи [9, 15, 18, 21, 32].

Ряд авторов пришел к выводу, что себорейный кератоз является источником развития базально-клеточного рака кожи и реже – плоскоклеточного [2, 12]. Общеизвестным является факт возможной трансформации актинического кератоза в плоскоклеточную карциному [39, 19, 34, 36, 43, 56, 62, 69]. Актинический кератоз может служить фактором риска развития не только плоскоклеточного рака кожи, но и базально-клеточного рака кожи и меланомы [22, 55, 58].

Кератозы кожи являются не только возможным фактором развития злокачественных образований, но и косметической проблемой. В настоящее время существует множество методик лечения кератозов кожи, которые

разделяются на химические, фармакоиммунологические, физические и комбинированные.

Химические методы лечения

5-фторурацил – аналог пиримидина, который тормозит синтез пиримидиновых нуклеотидов, действуя на тимидинсинтетазу, является антиметаболитом урацила, блокирует синтез ДНК, путем образования структурно несовершенной РНК. Применяют 0,5- и 5% мази 5-фторурацила. Препарат наносят 2 раза в неделю в течение 2–4 нед. Недостатком данного метода лечения являются часто наблюдаемые выраженные воспалительные реакции, сухость кожи, зуд, жжение и иногда боли, образование эрозий и изъязвлений. Также пациенты вынуждены избегать пребывания на солнце, так как 5-фторурацил является фотосенсибилизатором. У 5–10% населения отмечается полиморфизм дигидропиримидин-дегидрогеназы, что ведет к недостатку этого фермента, который метаболизирует 5-фторурацил, что может привести к развитию токсического агранулоцитоза [48]. Эффективность метода – около 50%, рецидивы возникают в 55% случаев [45, 54].

Срединный и глубокий пилинг трихлоруксусной кислотой, высокопроцентными *α*-гидроксикислотами,