6. *Елисеенко В.И., Скобелкин О.К., Брехов Е.И.* Особенности заживления коагулированных лазерным излучением источников острых желудочных кровотечений // Бюл. exper. биологии и медицины. – 1982. – Т. ХСIII, № 1. – С. 106–109.
7. *Капитанов Д.Н., Лопатин А.С., Потапов А.А.* Эндоскопическая диагностика и лечение назальной ликвореи // Вестн. оториноларингологии. – 2003. № 4. – С. 20–24.
8. Патент 2395849 РФ Способ хирургического моделирования ликворного свища / Под ред. Г.В. Кузнецова, С.Т. Исмаилова, Ж.А. Голощапова, Л.В. Астахова // Оpubл. 27.07.2010, Бюл. – № 21. – 5 с.
9. *Плужников М.С., Лопотко А.И., Рябова М.А.* Лазерная медицина в оториноларингологии – Минск: ИП-АНАЛМ, БДП, 2000. – 224 с.
10. *Привалов В.А., Крочек И.В., Абушкин И.А. и др.* Лазерная остеоперфорация в лечении воспалительных и деструктивных заболеваний костей // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2009. – Т. 2. – № 1. – С. 19–28.
11. *Ревель-Муроз Ж.А., Голошова Е.С., Савцов С.А.* Активация неоангиогенеза высокоинтенсивным лазерным воздействием на поджелудочную железу при хроническом панкреатите // Вестник новых медицинских технологий. – 2009. – Т. 16. – № 1. – С. 12.
12. *Daudia A., Biswas D., Jones N.S.* Risk of meningitis with cerebrospinal fluid rhinorrhea // Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. – 2007. – Vol. 116. – № 12. – P. 902–905.
13. *Eicher C.A., Adelson A.B., Himmelberg J.A., Chintalapudi U.* Laser ablation of a biliary duct for treatment of a persistent biliary-cutaneous fistula // J. Vasc. Interv. Radiol. – 2008. – Vol.19. – P. 294–297.
14. *Jawad M.M., Alam M.K., AbdulQader S.T., Al-Azzawi L.M.* Histological Healing Response of Soft Tissue Incisions Made by Diode Laser on Rabbits Skin // International. Medical. Journal. – 2013. – Vol. 20. – № 4. – P. 502–504.
15. *Joffe S.N., Oguro Y. ed al.* Advances in Nd-YAG laser surgery. Springer, New York, 1988. – 368 p.

Поступила в редакцию 16.02.2017 г.

Для контактов: Голощапова Жанна Александровна
E-mail: laser-chelyabinsk@yandex.ru

УДК 616-002.3:616-002.34:616-002.44

Раджабов А.А., Дербенев В.А., Исмаилов Г.И., Спокойный А.Л.

Антибактериальная фотодинамическая терапия гнойных ран мягких тканей

Radjabov A.A., Derbenev V.A., Ismailov G.I., Spokoyny A.L.

Antibacterial photodynamic therapy of purulent wounds in soft tissues

ФГБУ «Государственный научный центр лазерной медицины ФМБА России», г. Москва

Цель исследования. Оптимизация лечения больных с гнойными ранами мягких тканей различного генеза с использованием лазерной фотодинамической терапии. **Материалы и методы исследования.** Проведен анализ результатов комплексного обследования и лечения 125 пациентов с гнойными ранами мягких тканей различного генеза. В контрольной группе больным проводили традиционное местное лечение ран, использовали антисептики различной физической формы в зависимости от фаз течения раневого процесса. Пациентам основной группы выполняли лазерную ФДТ с микрокапсулированной формой 0,1% фотодитазина, комплексированного с амфифильными полимерами и гидроксиапатитом, в виде геля. Изучали динамику течения раневого процесса в зависимости от фазы течения. **Результаты исследования.** ФДТ гнойных ран мягких тканей с применением фотодитазина, комплексированного с амфифильными полимерами, в гелевой и микрокапсулированной формах обуславливает выраженную активизацию процессов очищения ран от некротизированных тканей, масс фибрина и колоний микроорганизмов в зоне первичного раневого канала. **Заключение.** Фотодинамическая терапия гнойных ран мягких тканей с фотодитазинном, комплексированном с амфифильными полимерами в гелевой или микрокапсулированной формах, по данным клинических, цитологических, гистологических и бактериологических исследований высокоэффективно и значительно превосходит традиционные методики. **Ключевые слова:** фотодинамическая терапия, гнойная рана, фотосенсибилизатор.

Purpose. To optimize treatment of patients with purulent wounds in soft tissues of various genesis using laser photodynamic therapy (PDT). **Material and methods.** The authors have analyzed results of complex examination and management of 125 patients with purulent wounds in soft tissues of various genesis. In the control group, patients had traditional topical therapy of wounds with antiseptics of various physical forms depending on the phase of wound process. Patients from the studied group has laser PDT with microcapsulated 0.1% Photoditazine preparation complexed with amphiphilic polymers and hydroxyapatite in a gel form. The researchers studied the dynamics of wound process depending of the process phase. **Results.** PDT of purulent wounds using Photoditazine complexed with amphiphilic polymers and hydroxyapatite in gel and microcapsulated forms causes marked activation of processes purifying wound of necrotized tissues, fibrin and microorganism colonies in the zone of primary wound canal. **Conclusion.** Photodynamic therapy of purulent wounds in soft tissues with Photoditazine complexed with amphiphilic polymers and hydroxyapatite in gel and microcapsulated forms is highly effective, and far exceeds traditional techniques as it has been proven by clinical, cytological, histological and bacteriologic examinations. **Key words:** photodynamic therapy, purulent wound, photosensitizer.

Введение

В настоящее время во всем мире интенсивно развивается новая технология – фотодинамическая терапия (ФДТ). Суть метода состоит в том, что многие биологические объекты (раковые клетки, микробы) накапливают определенные красители-фотосенсибилизаторы, в результате чего они становятся чувствительными к воздействию энергии низкоинтенсивного

лазерного излучения соответствующей длины волны [5, 6, 8, 14, 15]. В сенсibilизированных клетках и тканях развивается фотохимическая реакция с выделением синглетного кислорода и свободных радикалов – высокоактивных биологических окислителей, которые являются цитотоксичными для большинства биологических объектов и, в частности, для опухолевых клеток и некоторых микроорганизмов и т. п. [1–3, 4, 12].

В последние годы появились научные предпосылки применения ФДТ для лечения гнойных ран, поскольку она имеет преимущества перед традиционными методами и, в частности, антибактериальной терапией [1, 2, 5, 11], так как эффективность ФДТ не зависит от спектра чувствительности патогенных микроорганизмов к антибиотикам [3, 7, 9]. ФДТ оказалась губительной даже для антибиотико-резистентных штаммов золотистого стафилококка, кишечной палочки и других микроорганизмов [2, 7]. Рационально меняя параметры фотодинамического действия (уменьшая дозу фотосенсибилизатора и увеличивая дозу подводимой световой энергии) можно добиться повышения эффективности ФДТ при одновременном снижении частоты и выраженности побочных эффектов. При изучении летальной фотосенсибилизации микроорганизмов исследователи столкнулись со следующими фактами: с одной стороны, один и тот же фотосенсибилизатор грамположительными бактериями усваивается, а грамотрицательные бактерии его не захватывают [4, 6, 10]. С другой стороны, есть фотосенсибилизаторы (например, гематопорфирин), которые активно захватываются и грамположительными бактериями, но при облучении светом грамположительные бактерии инактивируются, а грамотрицательные остаются жизнеспособными [1, 8, 13]. В этой связи перспективным способом применения ФДТ для лечения гнойно-воспалительных заболеваний, преимущественно мягких тканей, оказалось использование фотосенсибилизатора в виде комплексов с низкотоксичными амфифильными полимерами. В институте химической физики имени Н.Н. Семенова РАН была предложена лекарственная форма препарата для ФДТ опухолей, гнойных и огнестрельных ран, предусматривающая локальное использование фотосенсибилизатора (ФС), в том числе фотодитазина в комплексе с амфифильными полимерами, что позволило значительно снизить лекарственную дозу ФС и улучшить лечебный эффект, повышая биологическую доступность препарата.

Последние исследования показали, что ряд амфифильных полимеров (на основе простых алифатических или сложных эфиров и спиртов) образуют комплексы с порфиринами в водной и органической фазе, в которых порфириновые фотосенсибилизаторы находятся в виде агрегатов размерами 100–300 нм. Использование таких комплексов позволяет на порядок увеличивать эффективность ФДТ и тем самым значительно снизить концентрации используемых ФС, что ведет к снижению терапевтической дозы препарата и побочных токсических осложнений [3, 4, 7]. Под термином «оптимизация фотодинамической терапии гнойных ран» подразумевается:

- выбор типа фотосенсибилизатора, от чего зависит длина волны возбуждающего света;
- минимизация дозы используемого фотосенсибилизатора;
- лекарственно-световой временной интервал;
- плотность мощности возбуждающего света и плотность световой энергии, что определяет интенсивность фотодинамической реакции.

Цель исследования

Оптимизация лечения больных с гнойными ранами мягких тканей различного генеза с использованием лазерной фотохимической терапии.

Материалы и методы исследования

Нами проведен анализ результатов комплексного обследования и лечения 125 пациентов с гнойными ранами мягких тканей различного генеза, находившихся в 1-м хирургическом отделении ГКБ № 51 ГУЗ г. Москвы с 2013-го по 2016 гг.

Лечение больных с гнойными заболеваниями было комплексным, имело индивидуальный характер, предусматривало воздействие на все звенья заболевания. Все пациенты при поступлении в отделение были обследованы согласно **московским городским стандартам стационарной медицинской помощи для взрослого населения от 24.03.1997 г.** Структура гнойной хирургической патологии была различной: после хирургической обработки (ХО) гнойных очагов мягких тканей было 60 пациентов, с осложненными формами синдрома диабетической стопы (СДС) – 35 больных и с гнойными трофическими язвами различной этиологии – 30 больных. Для оценки эффективности разработанного методов местного лечения гнойных ран мягких тканей 125 больных была разделена на 2 группы (табл. 1). Контрольную группу составили 45 пациентов, получавших местную традиционную терапию, основную группу составили 80 пациентов, которым наряду с традиционным лечением проводилась фотодинамическая терапия. Генез гнойных ран мягких тканей был различным. Наибольшее количество пациентов было с гнойными ранами после хирургической обработки (ХО) флегмон, абсцессов и карбункулов различных локализаций.

Таблица 1
Распределение больных по группам в зависимости от генеза гнойных ран и метода лечения

	Общее кол-во больных	Основная группа	Контрольная группа
Гнойная рана после ХО гнойного очага	60	40	20
Гнойные осложнения СДС	35	20	15
Гнойные трофические язвы	30	20	10
ИТОГО	125	80	45

Помимо основного заболевания большинство пациентов всех возрастных групп имели компенсированные и декомпенсированные сопутствующие заболевания, которые утяжеляли течение гнойного раневого процесса. Нередко у одного больного было 3–4 сопутствующих заболевания. Наибольшее число пациентов страдали сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы и сахарным диабетом, преимущественно II типа (табл. 2). В основную и контрольную группы были включены пациенты обоих полов, близких возрастных групп, сопоставимых по тяжести, локализации и распространенности гнойного процесса, а также сходных по характеру и тяжести сопутствующей патологии.

Т а б л и ц а 2
Распределение больных в зависимости от характера
сопутствующих заболеваний

Сопутствующие заболевания	Основная группа		Контрольная группа	
	Абс.	Отн. %	Абс.	Отн. %
ХИБС	18	22,5	8	17,78
Гипертоническая болезнь	12	15,0	7	15,56
Заболевания органов дыхания	5	6,25	3	6,67
Заболевания мочеполовой системы	5	6,25	3	6,67
Последствия ОНМК	11	13,75	4	8,89
Заболевания суставов	9	11,25	5	11,11
Сахарный диабет	20	25,0	15	33,33

Пациенты были прооперированы в экстренном или срочном порядке. Все оперативные пособия выполняли под внутривенным обезболиванием. Цель всех лечебных мероприятий – достичь максимально быстрого заживления гнойных ран с хорошими функциональными и косметическими результатами. Объем и характер оперативного вмешательства определяли с учетом распространенности и локализации гнойного очага, длительности его существования, характера возбудителя и других условий. Целью оперативного вмешательства являлось ликвидация гнойного очага и создание оптимальных условий для заживления гнойной раны. Выполнение хирургического вмешательства является эффективным средством очищения гнойной раны: одновременно удаляются нежизнеспособные ткани как субстрат для развития микрофлоры, источник интоксикации и сенсibilизации, наибольшая масса микробных тел и их токсинов, ядовитых продуктов распада тканей.

Лечение больных с гнойными ранами было комплексным, имело индивидуальный характер, предусматривало воздействие на все звенья заболевания. Собственно лечение гнойной раны проводили в соответствии с фазами раневого процесса, адекватно клиническим, цитологическим, гистологическим и микробиологическим данным. В зависимости от использованного местного метода лечения гнойных ран все пациенты были разделены на 2 группы.

В контрольной группе больным проводили традиционное местное лечение ран, которое включало первой фазе раневого процесса антисептические и антибактериальные препараты в виде жидких и мягких лекарственных форм, протеолитические ферменты (трипсин, химотрипсин, химопсин и др.), мази на гидрофильной основе, препараты с местным противовоспалительным действием (антиоксиданты и препараты с гиперосмолярным действием) и пленки с антисептиками. Перевязки в этот период выполняли ежедневно. Во второй и третьей фазах раневого процесса больным накладывали повязки с многокомпонентными мазевыми препаратами на гидрофильно-эмульсионной или гидрофобной основе, так как основной принцип лечения ран в этой фазе – это максимально защитить грануляции от травматизации,

а также способствовать их быстрому росту. В связи с этим перевязки пациентам обеих групп выполняли 1 раз в 2–3 дня, с максимальной осторожностью, чтобы не повредить грануляционную ткань.

Из физических методов у больных обеих групп применяли, при отсутствии противопоказаний, УФО, УВЧ, ультразвук и другие виды физиотерапии. Во время перевязки у пациентов обеих исследуемых групп оценивали динамику раневого процесса: уменьшение гиперемии вокруг раны, отека, инфильтрации окружающих рану тканей, купирование болевого синдрома, количество и характер отделяемого из раны, наличие некротизированных и нежизнеспособных тканей, сроки появления грануляций и начала эпителизации, необходимость выполнения повторных операций, сроки рубцевания.

Пациентам, входящим в основную группу, на раневую поверхность наносили 0,1% фотодитазина микрокапсулированной формы, комплексированный с амфифильными полимерами и гидроксипатитом в виде геля. Рану укрывали стерильной полиэтиленовой повязкой на 40–50 минут. Затем с поверхности раны 3% раствором перекиси водорода смывали остатки фотосенсибилизатора и раневую поверхность засвечивали низкоинтенсивным лазерным излучением с длиной волны $661 \pm 0,03$ нм, плотностью мощности 1,0 Вт/см², плотностью энергии 25–30 Дж/см². Все больные сеансы фотодинамической терапии переносили хорошо, неприятных ощущений не отмечали. Процедуру заканчивали наложением на рану повязки с 1% водным раствором йодопирона или асептической повязки. Продолжительность сеанса зависела от площади раневой поверхности и рассчитывалась по формуле:

$$T = E \times S / P,$$

где S – площадь раневой поверхности, E – заданная доза в Дж/см², P – мощность лазерного излучения в Вт.

Показаниями к проведению ФДТ являлись гнойные раны с участками поверхностных влажных некрозов, фибринозно-гнойными наложениями и налетом фибрина в дне раны, а также выраженное перифокальное воспаление. Противопоказаниями к выполнению ФДТ считали декомпенсированные сопутствующие заболевания (дыхательная, сердечная, печеночно-почечная недостаточность), перенесенные инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения менее трех месяцев назад, высокие цифры артериального давления (более 160/90 мм рт. ст.), вторую стадию раневого процесса (фаза регенерации и эпителизации). Общее количество сеансов ФДТ зависело от течения репаративного процесса. В качестве источника низкоинтенсивного лазерного излучения использовали полупроводниковый лазерный аппарат «Аткус 2» фирмы ЗАО «Полупроводниковые приборы», г. Санкт-Петербург. Аппарат разрешен к применению в медицине Минздравом РФ. Сертификат соответствия – Госстандарт РФ № РОСС RU. ИМ 15. В 00404, № 6053691.

С целью контроля выходной мощности на конце оптического волокна использовали интегральный измеритель мощности (ИИМ-1П), изготовленный Научно-производственной фирмой «ПОЛИРОНИК», Россия.

Антибиотикотерапию назначали курсом по 5–7 суток. Использовали препараты широкого спектра действия. После получения результатов микробиологического исследования и определения чувствительности микрофлоры к антимикробным препаратам при необходимости меняли препарат на тот, к которому микрофлора наиболее чувствительна, или продолжали назначенную терапию, исходя из результатов лечения и течения раневого процесса.

В качестве объективных данных использовали: общеклинический анализ крови с показателями СОЭ; биохимический анализ крови с показателями углеводного, белкового и липидного обмена; общий анализ мочи; определяли показатели свертывающей системы крови – коагулограмму; электрокардиографию; по показаниям выполняли рентгенографию органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, забрюшинного пространства и органов малого таза. При наличии сопутствующей патологии пациентов консультировали специалисты смежных специальностей и назначали соответствующую терапию. Клинические данные фиксировали ежедневно, а анализы брали у пациентов по показаниям при поступлении, через 3 и 10 суток.

Результаты

У 32 (71,1%) больных контрольной группы потребовалось выполнение повторных некрэктоми, в основной группе повторные некрэктомии выполнены у 8 (10%) пациентов. Анализ динамики проявлений раневого процесса при различных методах лечения показал определенную зависимость его от характера проводимого местного лечения ран (табл. 3).

Таблица 3
Динамика раневого процесса в зависимости от проведенного лечения

Группы	Кол-во больных	Средние сроки (сутки)		
		очищения ран	появления грануляций	начала эпителизации
Основная	80	5,2 ± 0,4*	4,8 ± 0,3*	5,8 ± 0,5*
Контрольная	45	10,5 ± 0,7	9,7,7 ± 0,7	11,5 ± 0,9

* При уровне значимости $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

Разрешение воспалительных изменений на ране у больных основной группы отмечено на 4–9-е суток раньше, чем в контрольной. Уменьшение микробной обсемененности ткани ран ниже «критического уровня» у больных основной группы выявлялось на 5–7-е сутки после начала лечения, а в контрольной группе – на 10–15-е сутки. Очищение ран, появление грануляций и краевой эпителизации у больных основной группы выявляли в среднем через 5,2 ± 0,4, 4,8 ± 0,3 и 5,8 ± 0,5 суток, в то время как в контрольной группе – соответственно через 10,5 ± 0,7, 9,7 ± 0,7 и 11,5 ± 0,9 дней.

Заключение

Фотодинамическая терапия гнойных ран мягких тканей с фотодитазинном, комплексированным с амфифильными полимерами в гелевой или микрокапсулированной формах, по данным клинических, цитологических, гистологических и бактериологических исследований высокоэффективно и значительно превосходит традиционные методики.

Литература

1. Дуванский В.А. Фотодинамическая терапия и NO-терапия в комплексном лечении больных с трофическими язвами венозного генеза // Лазерная медицина. – 2004. – Т. 8. – № 1–2. – С. 5.
2. Дуванский В.А., Елисеенко В.И. Эндоскопическая фотодинамическая терапия дуоденальных язв // Лазерная медицина. – 2006. – Т. 10. – № 2. – С. 10–14.
3. Корабоев У.М., Толстых М.П., Дуванский В.А. Изучение антибактериальной активности ФДТ на заживление ран // Лазерная медицина. – 2001. – Т. 5. – № 2. – С. 23.
4. Корабоев У.М., Толстых М.П., Дуванский В.А., Усманов Д.Н. Изучение антибактериальной активности ФДТ в эксперименте // Лазерная медицина. – 2001. – Т. 5. – № 2. – С. 27.
5. Меерович Г.А. и др. Повышение фотодинамической эффективности «Фотосенса» при совместном введении с ПВП // Российский биотерапевтический журнал. – 2013. – № 3. – С. 45–51.
6. Странадко Е.Ф., Дуванский В.А., Толстых М.П. и др. Способ лечения гнойных заболеваний мягких тканей. Патент на изобретение RUS 2164427 06.07.1999.
7. Странадко Е.Ф. Опыт фотодинамической терапии с фотосенсибилизаторами хлоринового ряда // Лазерная медицина. – 2016. – Т. 19. – № 1. – С. 75–81.
8. Соловьева А.Б. и др. Комплексы фотосенсибилизаторов с полимерами – современные препараты для фотодинамической терапии // Лазерная медицина. – 2012. – Т. 16. – № 4. – С. 9–15.
9. Толстых П.И. Теоретические и практические аспекты фотодинамической терапии ран различного генеза. Прологомены // Под ред. Толстых П.И. – М.: Альтаир, 2012. – 249 с.
10. Толстых П.И., Соловьева А.Б., Раджабов А.А. и др. Оптимизация фотохимической терапии гнойных ран мягких тканей // Лазерная медицина. – 2014. – Т. 18. – № 4 – С. 26.
11. Радаев А.А. Исторические аспекты развития фотодинамической терапии // Сборник лекций по фотодинамической терапии. – М., 2014. – С. 1–3.
12. Раджабов А.А., Дербенев В.А. и др. Фотодинамическая терапия в комплексной подготовке гнойных ран к пластическим операциям // Российский биотерапевтический журнал. – 2016. – Т. 15. – № 1. – С. 94.
13. Раджабов А.А., Дербенев В.А., Исмаилов Г.И., Ступин А.С. Применение лазерного излучения в комплексном лечении больных с осложненными формами синдрома диабетической стопы // Современные проблемы развития фундаментальных и прикладных наук. Мат. VII Междун. науч.-практ. конф. Прага, 20 декабря 2016 г. – С. 34–40.
14. Paolillo F.R., Rodrigues Ph. G.S., Corazza A.V. et al. Antimicrobial photodynamic therapy (aPDT) in the treatment of infected cutaneous wounds in rats // Photodiagnosis and Photodynamic Therapy. – 2015. – Vol. 12. – Issue 3. – P. 354.
15. Tolstykh P.I., Stranadko E.F., Koraboev U.M. et al. Experimental study of photodynamic effect on bacterial wound microflora // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2001. – № 2. – С. 85–87.

Поступила в редакцию 19.05.2017 г.

Для контактов: Раджабов Абдугани Абдукаюмович
E-mail: oxford.07@mail.ru