

9. Стогова Н.А., Тохтин Н.С., Семинин Н.А. Лазертерапия у больных с воспалительным плевральным выпотом // Проблемы туберкулеза. – 1997. – № 4. – С. 38–40.
10. Юрьева Е.А. Особенности иммунологических параметров крови и плеврального экссудата при туберкулезном плеврите // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 7. – С. 55–60.
11. Akarsu S. The differential diagnostic values of cytokine levels in pleural effusions // Mediators Inflamm. – 2005. – Vol. 1. – P. 2–8.
12. Leslie K. Pathology of the pleura // Clin. Chest Med. – 2006. – № 27. – r. 2. – P. 157–180.
13. Light R.W. Parapneumonic effusions and empyema // Proc Am Thorac Soc. – 2006. – № 3. – P. 75–80.

Поступила в редакцию 02.07.2017 г.

Для контактов: Батырова Мадина Ермаковна
E-mail: bme1985@mail.ru

УДК 616-001.45-616-72

Шин Е.Ф., Елисеенко В.И., Сорокатый А.А.

Влияние фотодинамической терапии с фотодитазином, комплексированным с амфифильными полимерами на репаративные процессы

Shin E.F., Yeliseenko V.I., Sorokaty A.A.

Effects of photodynamic therapy with Photoditazine combined with amphiphilic polymers at reparative processes

ФГБУ «ГНЦ ЛМ им. О.К. Скобелкина ФМБА России», г. Москва, Россия

Цель. Улучшить результаты хирургического лечения больных с гнойными ранами мягких тканей применением лазерной фотодинамической терапии фотосенсибилизатором фотодитазин в комплексе с водорастворимым амфифильным полимером, иммобилизованным на наночастицах гидроксиапатита, используемым в виде геля. Исследование основано на результатах комплексного обследования и лечения 100 пациентов с гнойными ранами мягких тканей. Основную группу составили 50 пациентов, которым проводилась фотодинамическая терапия (ФДТ) с комплексом фотодитазин-амфифильный полимер, иммобилизованный на наночастицах гидроксиапатита, в виде геля. Контрольную группу составили 50 пациентов, получавших традиционную терапию. Во время операции гистологическая картина была одинакова в обеих исследуемых группах. Стенки и дно раны представлены деструктивными некротическими тканями, обильно инфильтрированными полиморфноядерными лейкоцитами. В опытной группе гистологическое исследование биоптатов гнойных ран после ФДТ показало более быстрое очищение раневой поверхности от гнойно-некротических масс и формирование грануляционной ткани, чем при традиционном способе лечения. На 7-е сутки в контрольной группе отмечалось сокращение раневого канала, уменьшение объема фибринозно-некротических масс и степени нейтрофильной инфильтрации. На границе с неизмененными тканями выявлялась грануляционная ткань. При ФДТ в эти же сроки происходило уменьшение объема фибринозно-лейкоцитарного слоя, созревание грануляционной ткани с увеличением количества макрофагов, фибробластов. Результаты морфологических исследований показали, что лазерная фотодинамическая терапия гнойных ран мягких тканей с фотодитазин в комплексе с амфифильным полимером по сравнению с традиционным лечением способствует увеличению фагоцитарной активности макрофагов, эффективному снижению бактериальной обсемененности тканей, ускорению формирования и созревания грануляционной ткани. **Ключевые слова:** фотодинамическая терапия, гнойная рана, фотосенсибилизатор.

Objective. To improve outcomes of surgical treatment of patients with purulent wounds in soft tissues using laser photodynamic therapy with photosensitizer Photoditazine combined with water-soluble amphiphilic polymers immobilized on hydroxyapatite nanoparticles in a form of gel. Findings of a comprehensive examination of 100 patients with purulent wounds in soft tissues were analyzed in the study. **Materials and methods.** Patients were divided into two groups: studied group (n=50) in which patients had photodynamic therapy (PDT) with Photoditazine combined with amphiphilic polymers immobilized on hydroxyapatite nanoparticles in gel form and controls (n=50) who had traditional therapy. Walls and the bottom of the wound were covered with destructive necrotic tissues abundantly infiltrated with polymorphonuclear leukocytes. **Results.** In the studied group, histological examination of purulent wound biopsy specimens showed a more rapid clearance of wound surface from purulent necrotic masses and more rapid formation of granulation tissue comparing to the controls who had traditional therapy. On the 7th day, in the control group one could see a contraction of wound channel, less fibrino-necrotic masses and less neutrophil infiltration. The granulation tissue was seen at the border with intact tissues. On the same day, in PDT group, one could see a decreased volume of the fibrinose-leukocyte layer, maturation of the granulation tissue with more macrophages and fibroblasts. If to compare with traditional treatment, laser photodynamic therapy of purulent wounds in soft tissues with Photoditazine combined with the amphiphilic polymer increases phagocytic activity of macrophages, effectively decreases bacterial tissue contamination and accelerates the formation and maturation of granulation tissue as it has been shown by morphological studies. **Key words:** photodynamic therapy, purulent wound, photosensitizer.

Введение

Одним из современных и перспективных методов лечения гнойных ран является фотодинамическая терапия (ФДТ) [11, 12].

В последние годы появились сообщения, что ФДТ не только не замедляет заживление раневых дефектов

различного генеза, но и вызывает их ускоренную регенерацию и стимулирует микроциркуляцию [2, 3, 8, 16]. Проведенные исследования показывают, что фотодинамическое воздействие оказывается губительным не только для целого ряда видов патогенной микрофлоры, но даже и для антибиотико-резистентных штаммов зо-

лотистого стафилококка, кишечной палочки и других микроорганизмов [1, 7]. При длительном применении лазерной ФДТ резистентности у патогенных микроорганизмов не развивается [15].

На сегодняшний день наиболее эффективным фотосенсибилизатором является фотодитазин. Фотодитазин малотоксичен, имеет полосу поглощения 661 нм (при этом фотодинамический эффект может развиваться в тканях на глубине до 1,7–2 см) с достаточно высоким квантовым выходом синглетного кислорода. Обладает высокой способностью к накоплению в опухолевых и бактериальных клетках. При этом фотосенсибилизация кожи настолько мала, что исключает ожоги от воздействия солнечного света [9, 12]. В то же время, несмотря на высокую эффективность фотодитазина в качестве фотосенсибилизатора для ФДТ, он имеет целый ряд недостатков, связанных с высокими дозами лекарственного препарата, которые приводят к ряду побочных эффектов и увеличению стоимости лечения.

В этой связи перспективным оказалось использование фотосенсибилизатора в виде комплекса с нетоксичными водорастворимыми амфифильными полимерами, иммобилизованными на наночастицах гидроксиапатита [6, 9, 14].

В Институте химической физики имени Н.Н. Семенова РАН была разработана лекарственная форма препарата для ФДТ гнойных ран, предусматривающая локальное использование ФС в виде комплекса фотодитазина с водорастворимым амфифильным полимером, иммобилизованным на наночастицах гидроксиапатита, представляющего собой гель. Это позволило значительно снизить лекарственную дозу ФС и улучшить лечебный эффект, повышая биологическую доступность препарата [13]. Однако влияние данного комплекса на репаративные процессы не исследовалось.

Цель исследования: дать сравнительную оценку течения раневого процесса у пациентов с гнойными ранами при использовании фотодинамической терапии с фотодитазинем в комплексе с водорастворимым амфифильным полимером, иммобилизованным на наночастицах гидроксиапатита, используемым в виде геля.

Материалы и методы исследования

Исследование основано на результатах комплексного обследования и лечения 100 пациентов с гнойными ранами мягких тканей. В зависимости от метода лечения все пациенты были разделены на две группы: основную группу составили 50 пациентов, которым наряду с традиционным лечением проводилась ФДТ. Контрольную группу составили также 50 пациентов, получавших традиционную терапию.

Пациентам, входящим в опытную группу, на раневую поверхность наносили комплекс – фотодитазин с водорастворимым амфифильным полимером, иммобилизованным на наночастицах гидроксиапатита, в виде геля. Рану укрывали стерильной полиэтиленовой повязкой на 40–50 минут, после чего раневую поверхность облучали низкоинтенсивным лазерным излучением с длиной волны $661 \pm 0,03$ нм, плотностью мощности 1,0 Вт/см², плотностью энергии 25–30 Дж/см².

Комплекс фотосенсибилизатор (фотодитазин)-амфифильный полимер, иммобилизованный на наночастицах гидроксиапатита, используемый в виде геля, разработан в Научно-производственной фирме ООО «БЕТА-ГРАНД». В комплексе использовали нетоксичные амфифильные полимеры, исследуемые в экспериментальной части. Все используемые амфифильные полимеры разрешены к применению в медицине и применяются для приготовления гелей и мазей. Комплекс содержал также гидроксиапатит кальция $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, синтетический, марки Ostim, размеры частиц 20–500 нм. Гидроксиапатит – биоактивный и биосовместимый минерал, основной компонент зубов и костей человека. Наноразмерные частицы гидроксиапатита в последнее время успешно используются для иммобилизации ДНК и других биологически активных соединений в процессах направленной доставки в клетки. Наночастицы гидроксиапатита также разрешены к использованию в медицинской практике.

В качестве источника низкоинтенсивного лазерного излучения использовали полупроводниковый лазерный аппарат «Аткус 2» фирмы ЗАО «Полупроводниковые приборы» (г. Санкт-Петербург).

Результаты исследований

Во время операции гистологическая картина была одинакова в обеих исследуемых группах. Стенки и дно раны представлены деструктивными некротическими тканями, обильно инфильтрированными полиморфноядерными лейкоцитами. На границе с неизмененными тканями обнаруживаются демаркационный лейкоцитарный вал и выраженные расстройства гемо- и микроциркуляции в виде полнокровных сосудов, повышение проницаемости их стенок для плазменных белков и форменных элементов крови, стазов, фибриноидного некроза стенок сосудов с периваскулярными и очаговыми кровоизлияниями (рис. 1).

На 3-и сутки в контрольной группе в области раны сохраняется фибринозно-гнойный экссудат. В области дна и стенок раневого канала появляются островки формирующейся грануляционной ткани в виде беспорядочно расположенных новообразованных капилляров с

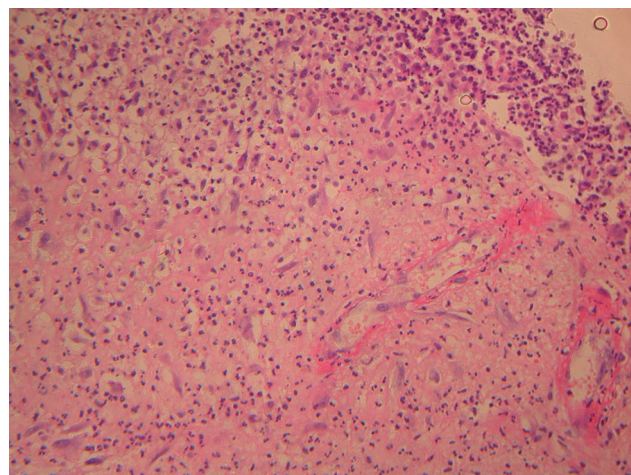


Рис. 1. Биоптат из тканей раны на 1-е сутки лечения традиционным способом. Фибринозно-лейкоцитарный экссудат на поверхности раны. Артериальная и венозная гиперемия. Окр. гематоксилином и эозином. $\times 120$

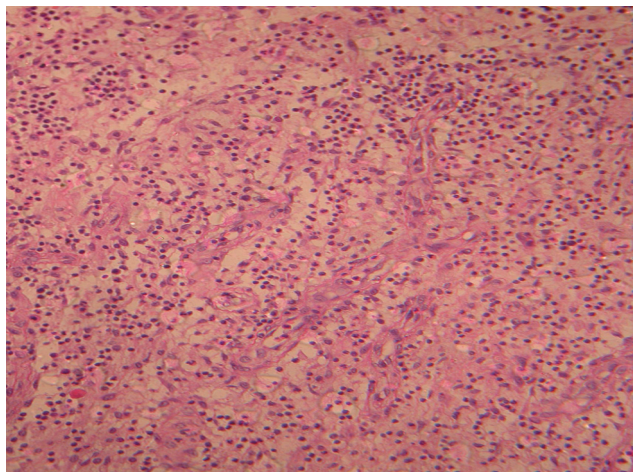


Рис. 2. Островки формирующейся грануляционной ткани в виде беспорядочно расположенных новообразованных капилляров, многочисленные нейтрофилы на 3-и сутки лечения традиционным способом. Периваскулярные и очаговые нейтрофильные инфильтраты. Окр. гематоксилином и эозином. $\times 180$

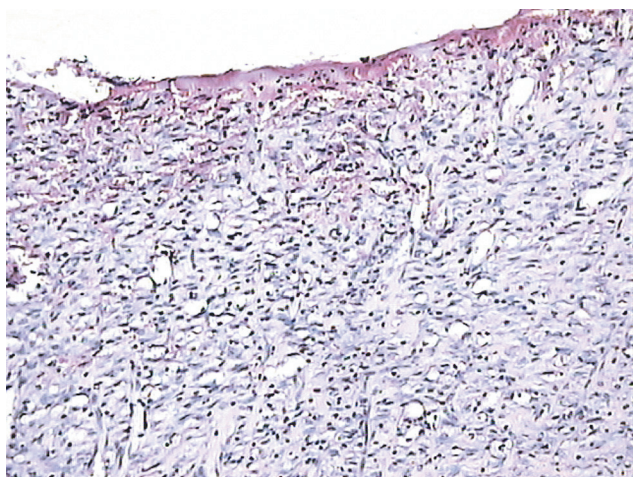


Рис. 3. Фибриновый экссудат на поверхности раны, отсутствие нейтрофильной инфильтрации, артериальная и венозная гиперемия, формирование грануляционной ткани на 3-и сутки ФДТ. Окр. гематоксилином и эозином. $\times 100$

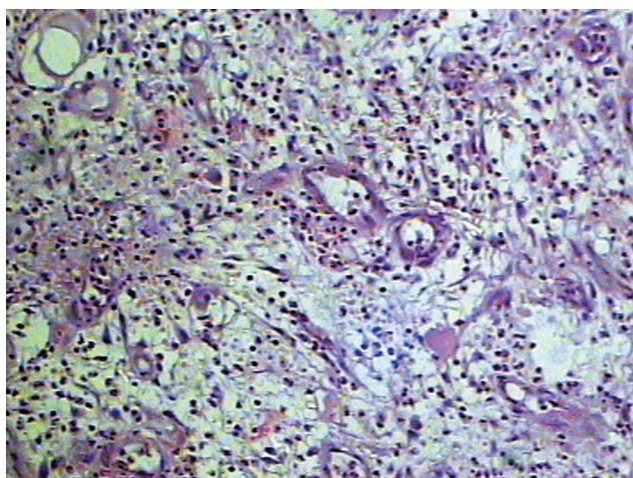


Рис. 4. Сохраняющаяся нейтрофильная инфильтрация, новообразованные сосуды и фибробласты грануляционной ткани на 7-е сутки традиционного лечения. Окр. гематоксилином и эозином. $\times 120$

большим количеством нейтрофилов, немногочисленных клеточных элементов макрофагального и фибробластического ряда, периваскулярными и очаговыми нейтрофильными инфильтратами (рис. 2).

В опытной группе гистологическое исследование биоптатов гнойных ран после ФДТ показало значительно большее очищение раневой поверхности от гнойно-некротических масс, чем при традиционном способе лечения. Раневая поверхность представлена фрагментированным фибринозно-лейкоцитарным слоем без бактериальных колоний, под которым выявляется широкий слой грануляционной ткани с большим количеством новообразованных полнокровных беспорядочно расположенных капилляров. Между капиллярами выявляются многочисленные клеточные элементы макрофагального ряда, фибробласты, единичные полиморфноядерные лейкоциты (рис. 3).

На границе с подкожной клетчаткой сформированы пучки фуксинофильных коллагеновых волокон, свидетельствующие о начальных процессах трансформации грануляционной ткани в фиброзную.

На 7-е сутки в контрольной группе отмечается сокращение раневого канала, уменьшение объема фибринозно-некротических масс и степени нейтрофильной инфильтрации. На границе с неизменными тканями выявляется грануляционная ткань с большим количеством новообразованных сосудов, макрофагов, фибробластов и многочисленных полиморфно-ядерных лейкоцитов.

Через 7 суток после ФДТ происходит уменьшение объема фибринозно-лейкоцитарного слоя. Отмечается созревание грануляционной ткани с перестройкой сосудистой архитектоники. Между полнокровными капиллярами клеточный состав характеризуется увеличением количества макрофагов, фибробластов, немногочисленными полиморфно-ядерными лейкоцитами. На границе с фиброзным слоем формируется слой горизонтальных фибробластов (рис. 4).

При окраске толуидиновым синим выявляется метакромазия межклеточного вещества грануляционной ткани (рис. 5), свидетельствующая об усилении синтеза гликозаминогликанов (ГАГ).

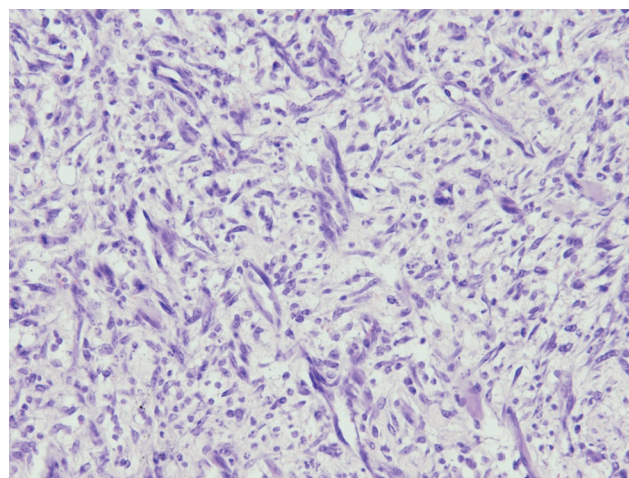


Рис. 5. Биоптат из тканей раны на 7-е сутки от начала ФДТ. Слой горизонтальных фибробластов грануляционной ткани, многочисленные новообразованные капилляры, отсутствие нейтрофильной инфильтрации. Окр. гематоксилином и эозином. $\times 180$

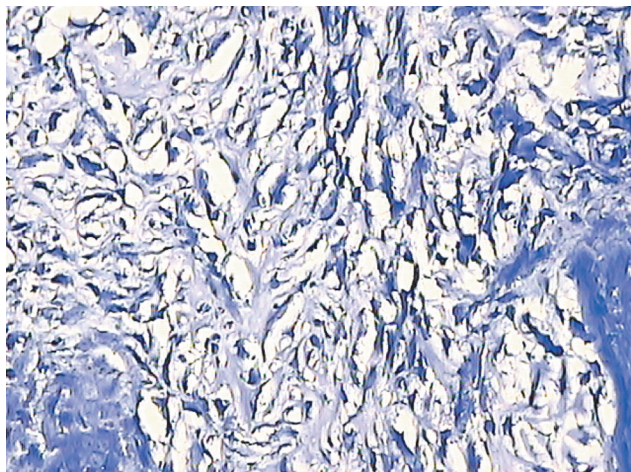


Рис. 6. Интенсивная метахромазия межклеточного вещества созревающей грануляционной ткани. 10-е сутки после начала ФДТ. Окр. толуидиновым синим. $\times 280$

На 10-е сутки традиционного лечения обнаруживается краевая эпителизация под струпом, в области краев и дна раны сформирована грануляционная ткань типичного гистологического строения с выраженными слоями вертикальных сосудов и горизонтально расположенных фибробластов. Обнаруживаются пучки фуксинофильных коллагеновых волокон, что свидетельствует о начинающейся дифференцировке грануляционной ткани в фиброзную.

В опытной группе на 10-е сутки происходит более полная эпителизация раневой поверхности в виде многоярного эпителиального пласта, дифференцирующегося на слои, и четко выраженной базальной мембраной (рис. 7).

В фиброзной ткани сохраняются островки грануляционной ткани с небольшим количеством сосудов, однако основная масса ее представлена зрелыми фуксинофильными коллагеновыми волокнами. Среди клеточных элементов преобладают фибробласты и фиброциты, встречаются периваскулярные лимфоидные инфильтраты, свидетельствующие о нарастании иммунных процессов.

Заключение

Результаты морфологических исследований показывают, что лазерная фотодинамическая терапия гнойных ран мягких тканей с фотодитазинном в комплексе с амфифильным полимером, иммобилизованным на наночастицах гидроксиапатита, используемым в виде геля, по сравнению с традиционным лечением способствует увеличению фагоцитарной активности макрофагов, эффективному снижению бактериальной обсемененности тканей, ускорению формирования и созревания грануляционной ткани.

Литература

1. Буравский А.В., Баранов Е.В., Третьяк С.И. Целесообразность использования комбинированной локальной светодиодной фототерапии в лечении пациентов с наружными раневыми дефектами // Медицинский журнал. – 2016. – № 1 (55). – С. 86–92.

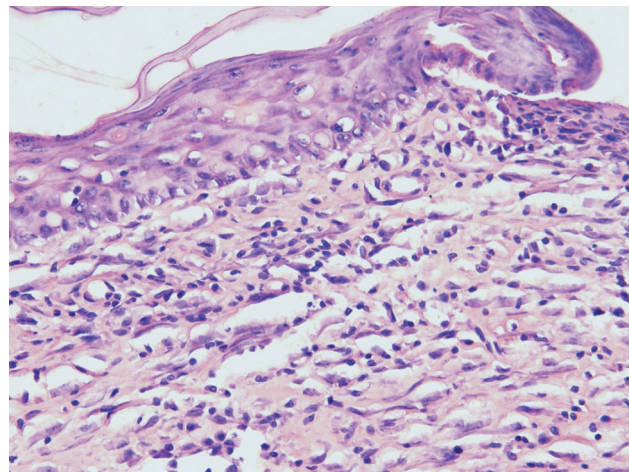


Рис. 7. Эпителизация раневой поверхности в виде многоярного эпителиального пласта, дифференцирующегося на слои, и четко выраженной базальной мембраной. 10-е сутки от начала ФДТ. Окр. гематоксилином и эозином. $\times 320$

2. 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. 5–10.
3. Дуванский В.А., Дзагидзе Н.С., Бисеров О.В. и др. Микроциркуляция гнойных ран по данным лазерной доплеровской флоуметрии // Лазерная медицина. – 2007. – Т. 11. – № 1. – С. 46–49.
4. Дуванский В.А., Елисеенко В.И. Эндоскопическая фотодинамическая терапия дуоденальных язв // Лазерная медицина. – 2006. – Т. 10. – № 2. – С. 10–14.
5. Дуванский В.А., Попова Е.А. Первый опыт применения фотодинамической терапии в комплексном лечении дуоденальных язв // Лазерная медицина. – 2004. – Т. 8. – № 3. – С. 138.
6. Елисеенко В.И., Дуванский В.А., Шин Е.Ф. Влияние фотодинамической терапии на процессы репарации гнойных ран // Лазерная медицина. – 2016. – Т. 20. – № 3. – С. 46.
7. Коробов У.М., Толстых М.П., Дуванский В.А. Изучение антибактериальной активности ФДТ на заживление ран // Лазерная медицина. – 2001. – Т. 5. – № 2. – С. 23.
8. Кулеиов И.Ю., Шин Е.Ф. Исследование возможностей фотодинамической терапии при лечении гнойных, ожоговых и огнестрельных ран у крыс в эксперименте // Глава в кн. «Теоретические и практические аспекты фотодинамической терапии ран различного генеза. Прологомены» (Под ред. Толстых П.И., Луцевича Э.В.). – М.: Альгаир, 2012. – С. 71–154.
9. Соловьева А.Б., Глазлов Н.Н., Кирихин Ю.И. и др. Влияние амфифильных полимеров на цитотоксическую эффективность фотосенсибилизаторов в сеансах фотодинамической терапии // Альманах клинической медицины. – 2006. – Т. XII. – № 19. – С. 33.
10. Соловьева А.Б., Толстых П.И., Сорокатый А.А. и др. ФДТ обширных гнойных ран и ожогов с комплексами амфифильный полимер – порфирин, иммобилизованными на наночастицах гидроксиапатита // Российский биотерапевтический журнал. – 2011. – Т. 10. – № 1. – С. 81–82.
11. Странадо Е.Ф., Коробов У.М., Толстых М.П. Фотодинамическая терапия при гнойных заболеваниях мягких тканей // Хирургия. – 2000. – № 9. – С. 67–70.
12. Странадо Е.Ф. Основные этапы развития и современное состояние фотодинамической терапии в России // Лазерная медицина. – 2012. – Т. 16 (2). – С. 4–14.
13. Толстых П.И., Соловьева А.Б., Тамразова О.Б. и др. Современные аспекты фотодинамической терапии гнойных и хронических ран фотодитазинном, комплексированным с амфифильными полимерами. Обзор литературы // Московский хирургический журнал. – 2011. – № 3 (19). – С. 69–72.

14. Шин Е.Ф., Елисеенко В.И., Дуванский В.А. Фотодинамическая терапия экспериментальных огнестрельных ран мягких тканей // Лазерная медицина. – 2017. – Т. 21. – № 1. – С. 35–37.
15. 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.
16. Torchinov A.M., Umakhanova M.M., Duvansky R.A. et al. Photodynamic therapy of background and precancerous diseases of uterine cervix with photosensitisers of chlorine raw // Photodiagnosis and Photodynamic Therapy. – 2008. – Т. 5. – № S1. – С. 45.

Поступила в редакцию 15.06.2017 г.

Для контактов: Елисеенко Владимир Иванович
E-mail: eliseetnko@yandex.ru

УДК 616.67

Дербенев В.А., Ягудаев Д.М., Елисеенко В.И., Айвазян Д.Р.

Результаты применения фотодинамической терапии (ФДТ) в комплексном лечении больных гнойными заболеваниями мошонки

Derbenev V.A., Yagudaev D.M., Yeliseenko V.I., Aivazian D.R.

Effectiveness of photodynamic therapy in the complex treatment of patients with purulent lesions in the scrotum

ФГБУ «ГНЦ ЛМ им. О.К. Скобелкина ФМБА России», г. Москва, Россия

В настоящем исследовании представлены результаты лечения 130 больных с гнойными заболеваниями мошонки. Основную группу составили 42 пациента, которым проводили фотодинамическую терапию (ФДТ), контрольная группа была разделена на подгруппы А и Б: подгруппу А составили 40 пациентов, которым проводили традиционное лечение, а подгруппу Б составили 48 пациентов, которым оперативное вмешательство производили с использованием высокоэнергетического лазерного излучения. Полученные на основании планиметрических, лабораторных, микробиологических, гистологических методов исследования данные свидетельствуют о том, что применение фотодинамической терапии в комплексном лечении больных гнойными заболеваниями мошонки является высокоэффективным методом, позволяющим сократить срок пребывания больного в стационаре и общий срок лечения пациентов на 26,8% за счет сокращения альтеративно-экссудативной фазы воспаления, ослабления микроциркуляторных расстройств, значительного ускорения очищения ран от гнойно-некротических масс, что способствует более раннему и активному формированию грануляционной ткани, а также отмечается отсутствие развития резистентности микроорганизмов к ФДТ. *Ключевые слова: фотодинамическая терапия (ФДТ), гнойные заболевания мошонки.*

The authors discuss results of their study of treating 130 patients with purulent scrotum diseases. The main group consisted of 42 patients who had photodynamic therapy (PDT); the control group was divided into subgroups A and B: patients from subgroup A (n=40) had traditional treatment, and patients from subgroup B (n=48) had surgery when high-level laser light was used. Planimetric, laboratory, microbiological and histological findings demonstrate that photodynamic therapy in the complex treatment of patients with purulent scrotal disease is a highly effective technique which reduces the length of hospitalization and the length of total treatment process by 26.8%. It is explained by less alterative-exudative phase of inflammation, less microcirculatory disorders as well as by a significant acceleration of wound purification from purulent-necrotic masses what leads to earlier and active granulation in tissue. The researchers underline the lack of microbial resistance to PDT. *Key words: photodynamic therapy (PDT), purulent scrotum diseases.*

Введение

Лечение гнойных заболеваний различной локализации остается сложной проблемой в медицине и занимает одно из основных мест среди хирургических заболеваний [3, 4]. По данным отечественных и зарубежных авторов, число пациентов с гнойными заболеваниями мягких тканей составляет в настоящее время 35–45% от общего числа больных хирургического профиля, а летальность достигает 25–50% [2, 5, 9].

Одной из сложных и не до конца решенных проблем современной медицины является лечение гнойных ран мошонки [1]. Трудности в лечении этой категории больных обусловлены анатомическими особенностями кровоснабжения и распространения инфекции из аногенитальных первичных очагов [9], широким распространением сахарного диабета в данной группе пациентов,

разнообразием пиогенной микрофлоры и ее резистентностью к антибактериальным препаратам [2, 5, 7, 9].

В последние годы ФДТ активно используется в комплексном лечении больных с онкологическими и неонкологическими заболеваниями, а также гнойными ранами различной локализации, поскольку она имеет ряд преимуществ перед традиционными методами антибактериальной терапии [6, 8, 10].

Учитывая увеличение количества пациентов с гнойными заболеваниями мошонки, длительность продолжительности лечения пациентов в условиях стационара, возрастающую резистентность микроорганизмов к применяемым антибактериальным препаратам, разработка нового метода местной терапии гнойных ран мошонки в послеоперационном периоде является важной проблемой современной медицины, требующей более де-