

через 24 часа после облучения для выяснения времени сохранения его активности, где чувствительность сохранялась. Резистентными оказались грамотрицательные микроорганизмы: *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Escherichia coli* ESBL, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* CRS, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas aeruginosa* CRS, *Acinetobacter lwoffii* и один грамположительный – *Streptococcus agalactiae*. Эффективность бактерицидного действия в обоих случаях зависела от концентрации и количества препарата. Однако в экспериментах, проведенных через 24 часа, эта зависимость была наиболее выраженной, что говорит о некотором снижении активности продуктов фотолиза ФС с течением времени. В контроле исследуемые штаммы оставались резистентными, за исключением некоторых случаев, когда те же штаммы, но высеянные от других пациентов, сохраняли свою чувствительность к необлученному ФС. Это не позволяет исключить темновой эффект фотосенсибилизатора.

Ключевые слова: фотоактивированные порфирины, продукты фотолиза порфиринов, Радахлорин, антимикробная терапия

Контакты: Алексеев Юрий Витальевич, ural377@mail.ru, тел.: +7 (916) 804-11-54

Выводы. 1. Продукты фотолиза «Радахлорина» даже в минимальных количествах обладают антимикробной и антимикотической активностью. 2. Эффективность зависит от количества и концентрации фотоактивированного фотосенсибилизатора, и по-видимому, от его химической структуры. 3. Фотоактивированный ФС может сохранять свою активность по меньшей мере до 24 часов, но она постепенно уменьшается. 4. Основываясь на клинических данных, предполагаем, что антимикробное действие облученного «Радахлорина» может распространяться и на грамотрицательные микроорганизмы при увеличении количества и концентрации данного ФС. 5. Применение фотоактивированных ФС возможно в виде ингаляций, аппликаций и введения в различные полости организма. 6. Необходимо дальнейшее проведение исследований в этом направлении с целью отработки наиболее оптимальных способов фотоактивации и применения ФС при различных инфекционных заболеваниях.

ОПТИМИЗАЦИЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ РАН МЯГКИХ ТКАНЕЙ, СФОРМИРОВАВШИХСЯ ПОСЛЕ ОГНЕСТРЕЛЬНЫХ И МИННО-ВЗРЫВНЫХ РАНЕНИЙ

А.В. Баранов¹, А.И. Гусейнов², Р.Ю. Маер³, Г.И. Исмаилов¹, Д.И. Барков², Н.Н. Ярцев¹

¹ ФГБУ «Научно-практический центр лазерной медицины им. О.К. Скобелкина» ФМБА России, Москва, Россия

² ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн №2 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

³ Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента ДЗМ, Москва, Россия

OPTIMIZATION OF PHOTODYNAMIC THERAPY FOR SOFT TISSUE WOUNDS RESULTING FROM GUNSHOT AND BLAST INJURIES

A.V. Baranov, A.I. Guseynov, R.Yu. Mayer, G.I. Ismailov, D.I. Barkov, N.N. Yartsev (Moscow, Russia)

Введение. Лечение ран, сформировавшихся после огнестрельных и минно-взрывных ранений в течение 4 столетий, остается сложной и важной медико-социальной проблемой.

Основным методом лечения подобных ран является хирургическое вмешательство, включающее первичное, повторное и вторичное хирургическое лечение. Кроме того, для облегчения каждого этапа раневого процесса могут применяться физические, химические и биологические методы воздействия. Важной частью лечения огнестрельных ран является антимикробная терапия. В связи с высоким риском микробного заражения таких ран антибиотики и противогрибковые препараты назначаются уже на ранних стадиях боевых действий, чтобы свести к минимуму риск пиогенных осложнений. К сожалению,

этот риск сохраняется даже при длительном лечении антибиотиками, учитывая, что многие микроорганизмы устойчивы к антибиотикам. Следует учитывать, что нерациональное назначение антибиотиков может привести к контаминации нозокомиальной инфекции и последующей высокой антибиотикорезистентностью. В последние годы в связи с ростом устойчивости микроорганизмов к антибиотикам были разработаны альтернативные стратегии, направленные на тщательную очистку раны (дебридмент) и использование местных антисептических и антибактериальных средств, которые позволяют заменить системную антибиотикотерапию даже при сложном течении раневого процесса, однако разработанные методы не всегда помогают сократить продолжительность и сроки лечения.

В последние годы для облегчения бактериальной деkontaminации ран используются методы физического воздействия, в частности фотодинамическая терапия (ФДТ). Хотя этот метод достаточно широко используется в онкологии, в настоящее время появляется все больше публикаций, в которых ФДТ применяется для лечения ран различной этиологии. В основе метода ФДТ лежит введение в организм специального вещества – фотосенсибилизирующего агента, обладающего свойством избирательно накапливаться на клетках-мишенях. Последующее облучение этих клеток приводит к образованию радикалов и синглетного кислорода с высокой окислительной активностью, которые убивают клетки-мишени. Кроме того, метаболиты ROS усиливают микробную декометацию, повышают проницаемость сосудов, высвобождение и инактивацию ферментов, расщепление антипротеза, стимуляцию фагоцитоза, образование цитокинов и молекул адгезии эндотелиальных и лейкоцитарных клеток.

Фотосенсибилизаторы остаются в этих и пораженных клетках человека благодаря своей направленности на изолированные структуры микробных клеток. Облучение убивает микроорганизмы и определяет бактерицидный эффект ФДТ, эффективность ФДТ не зависит от спектра восприимчивости патогенных микроорганизмов к антибиотику. Она доказала свою губительность в отношении устойчивых к антибиотикам золотистого стафилококка, кишечной палочки и даже мультирезистентных *Acinetobacter baumannii*. Бактерицидный эффект ФДТ является локальным, в отличие от системного применения антибиотиков не оказывает системного негативного влияния на нормальную микрофлору организма и является ограничивается степенью облучения.

Цель исследования – проанализировать результаты применения фотодинамической терапии в комплексном лечении ран сформировавшихся после огнестрельных и минно- взрывных поражений мягких тканей.

Материалы и методы. Исследование выполнено на клинической базе кафедры лазерных технологий в медицине Научно-практического центра лазерной медицины им. О. К. Скобелкина и в хирургическом отделении Госпиталя для ветеранов войн №2 Департамента здравоохранения города Москвы. Основная группа – 74 раненых с различными ранениями мягких тканей, которым дополнительно к хирургическим методам лечения применялась ФДТ и местное лечение комплексными водорастворимыми мазями. Группа сравнения – 32 раненых, которые получали такое же лечение, за исключением ФДТ. Группы были репрезентативны по полу, возрасту, характеру и срокам огнестрельных ранений, объему поврежденных мягких тканей.

Учитывая особенности огнестрельных ран, способ нанесения фотосенсибилизатора был

усовершенствован. Для повышения эффективности фотосенсибилизатора его вводили дисперсией и аппликацией непосредственно на раневую поверхность. В качестве фотосенсибилизатора использовали раствор «Фотодитагель» (ООО «БЕТА-ГРАНД», г. Москва). В качестве источника лазерного излучения применяли аппарат лазерный терапевтический аппарат «АЛХТ-Эломед» (ООО «ЭЛОМЕД», г. Москва).

ФДТ выполняли следующим образом. С помощью аэрозольной дисперсии проводили аппликацию раствором фотосенсибилизатора «Фотодитагель» всей раны, в том числе зоны, где не определена граница здоровых и некротических тканей. После экспозиции в течение 5–7 минут проводили облучение раны лазерным источником с длиной волны 660 нм. Доза лазерной энергии составляла 30 Дж/см². Затем накладывали повязку с антисептическим раствором – 0,02 % раствора хлоргексидина или 10 % раствора Бетадина. При необходимости сеанс ФДТ повторяли через 24–36 часов.

Локальный статус раневой поверхности оценивали визуально, выраженность болевого синдрома – по шкале ВАШ, идентификацию выделенных штаммов проводили по результатам бактериального посева с учетом морфологических, культуральных и биохимических свойств выделенных колоний микроорганизмов. Количественные показатели соответствовали нормальному распределению, для их сравнения был использован *t*-критерий Стьюдента. Для сравнения качественных показателей использованы таблицы сопряженности с определением критерия χ^2 . Различия считали значимыми при вероятности нулевой гипотезы менее 5 % ($p < 0,05$). Всего выполняли 1–2 сеанса ФДТ в первой и второй фазе раневого процесса.

Результаты и обсуждение. ФДТ была выполнена на 74 раненых, которые составили основную группу. Уже после первой процедуры ФДТ у 64 (86,5 %) раненых наблюдался отчетливый положительный эффект применения Фотодитагеля – выраженная очистка ран и редукция локального воспалительного процесса, в связи с чем было достаточно выполнения одной процедуры. У 10 (13,5 %) раненых в связи с недостаточной очисткой ран был выполнен повторный сеанс ФДТ на следующие сутки либо через день.

Для анализа эффективности применения ФДТ выполнялось сравнение основных показателей раневого процесса между похожими по объему, количеству и локализации ранами основной группы, которым применялись ФДТ ($n = 74$) и группы сравнения ($n = 32$), которым применялось лечение с комплексными водорастворимыми мазями.

По всем показателям наблюдалось улучшение течения раневого процесса при применении ФДТ. Срок регресса локального отека у больных основной группы составил $3,7 \pm 0,4$ суток, в группе сравнения – $6,2 \pm 0,5$ суток. Срок очищения раны у больных основной группы $4,7 \pm 0,6$ суток, в группе

сравнения – $7,3 \pm 0,8$ суток. Сроки начала грануляций у больных основной группы $4,6 \pm 0,5$ суток и в группе сравнения – $7,8 \pm 0,6$ суток. Количество перевязок у больных основной группы – $5,6 \pm 1,2$ и в группе сравнения – $17,2 \pm 3,1$. Срок регресса болевого синдрома у больных основной группы – $5,4 \pm 1,4$ суток и в группе сравнения – $3,8 \pm 0,9$ суток. Нормализация температуры тела ($< 37^\circ\text{C}$) у больных основной группы – $3,3 \pm 1,2$ суток и в группе сравнения – $6,1 \pm 1,5$ суток. Во всех сравнениях по t -критерию $p < 0,001$. Достоверно реже выполнялись повторные хирургические обработки: после ФДТ – 6 (10,4 %) и при традиционной терапии – 21 (65,6 %).

До начала лечения у 64 раненых основной группы и 22 контрольной группы выделена патогенная раневая микрофлора по результатам бактериологических исследований ($p > 0,05$ по критерию χ^2). Из них у 55 раненых были выделены монокультуры бактерий, у 27 были выделены 2 культуры микроорганизмов, таких раненых было 24 в основной группе и 4 в группе сравнения. Были выделены следующие микроорганизмы: *Staphylococcus aureus* – 55 наблюдений, *Staphylococcus epidermidis* – 47 раненых, *Streptococcus pyogenes* – 18 раненых, *Acinetobacter* – 18 раненых, *Pseudomonas aeruginosa* – 14 раненых.

На следующие сутки после выполнения ФДТ наблюдалась значительная очистка ран у раненых основной группы и регресс воспалительных проявлений. При заборе микрофлоры у раненых основной группы было обнаружено у 5 (9,6 %) раненых наличие 5 штаммов микроорганизмов, а в группе сравнения через сутки было идентифицировано 19 (59,4 %) раненых с 23 штаммами микроорганизмов ($\chi^2 = 22,65$; $p < 0,001$).

Выраженными эффектами при применении ФДТ были эффективная и быстрая инактивация патогенной раневой микрофлоры, стимуляция роста грануляций, что впоследствии позволяло раньше выполнить закрытие ран (наложение первично отсроченных и ранних вторичных швов, аутодермопластика) после хирургических обработок по сравнению с контрольной группой.

Эффективной точкой приложения выявилось применение ФДТ при устранении одной из грубых и довольно распространенных ошибок первичной хирургической обработки (ПХО) – первичном ушивании огнестрельных ран не по показаниям. После снятия

швов, ушитой при ПХО огнестрельной раны, тщательной обработки антисептиками, применения одного сеанса ФДТ позволяло быстро, уже на следующие сутки ликвидировать воспалительные явления в ране.

Уменьшение количества перевязок до закрытия раны при использовании ФДТ с $17,2 \pm 3,1$ до $5,6 \pm 1,2$ и уменьшение количества повторных хирургических обработок с 21 (65,6 %) до 8 (15,4 %) имеет несомненно экономический эффект, который в данной работе не подсчитывался.

Таким образом, анализ результатов применения ФДТ различных ран мягких тканей по предложенному способу обнаружил достоверное уменьшение времени очистки огнестрельных ран и сокращение общей продолжительности раневого процесса. Осложнений, аллергических реакций и других негативных явлений, связанных с применением метода ФДТ, не зарегистрировано.

При наличии в ране обильного загрязнения с признаками микробного воспаления ран эффективным оказался метод ФДТ, который был усовершенствован благодаря применению аэрозольной дисперсии и аппликации на рану. По сравнению с традиционным лечением ФДТ способствовала достоверному улучшению всех выше указанных показателей течения раневого процесса (срока регресса локального отека, очищение раны, количества перевязок, регресса болевого синдрома, нормализации температуры тела, количества ПХО). Кроме этого, выявлено достоверное снижение уровня обсемененности ран патогенной микрофлорой уже на следующие сутки после ФДТ.

Выводы. Применение метода ФДТ достоверно способствует уменьшению отека, болевого синдрома и способствует выраженной инаktivации патогенной микрофлоры.

1. Целесообразно применение метода ФДТ при лечении огнестрельных и минно-взрывных ран мягких тканей на квалифицированном этапе оказания медицинской помощи в условиях военных мобильных госпиталей, центральных районных больниц, военно-медицинских клинических центров, в гражданских учреждениях министерства здравоохранения.

2. Возможно применение метода ФДТ как для профилактики, так и для лечения уже развившихся гнойно-воспалительных осложнений раневого процесса в комплексе мер устранения допущенных ошибок хирургической обработки огнестрельных ран.