

ПРИМЕНЕНИЕ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИЕ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

В.Х. ШОТЕМИРОВ, О.Р. ТЕШАЕВ, А.С. МУРОДОВ, Р.Р. САДИКОВ, Э.М. ДАДАЖОНОВ, С.М. ХАСАНОВ, А.Н. УМАРОВ

Ташкентская Медицинская Академия, Республика Узбекистан, г. Ташкент

ЮМШОҚ ТЎҚИМАЛАРНИНГ ЙИРИНГЛИ-ЯЛЛИГЛАНИШ КАСАЛЛИКЛАРИДА ФОТОДИНАМИКА ТЕРАПИЯСИНИ ҚўЛЛАШ

В.Х. ШОТЕМИРОВ, О.Р. ТЕШАЕВ, А.С. МУРОДОВ, Р.Р. САДИКОВ, Э.М. ДАДАЖОНОВ, С.М. ХАСАНОВ, А.Н. УМАРОВ

Тошкент Тиббиёт Академияси, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент

THE USE OF PHOTODYNAMIC THERAPY IN THE TREATMENT OF INFLAMMATORY DISEASES OF SOFT TISSUES

V.H. SHOTEMIROV, O.R. TESHAEV, A.S. MURODOV, R.R. SADIKOV, E.M. DADAJONOV, S.M. HASANOV, A.N. UMAROV

Tashkent Medical Academy, Republic of Uzbekistan, Tashkent

Операциядан кейинги жароҳатларнинг инфицирланиши 32%дан 75%гачани ташкил қилади. Бизнинг мақсадимиз, ФТДни комплекс қўллаш билан юмшоқ тўқималарнинг йирингли-яллигланиш касалликларни даволаш натижаларини яхшилаш. Ёши 16дан 82гача бўлган 327та беморларда, турли этиологияли ва хар хил жойлашган юмшоқ тўқималарнинг йирингли яллигланиш хасталиклариди текшириш ва даволаш ўтказилди. Даволаш турига қараб беморлар 2 гуруҳга тақсимланди: 1 гуруҳни анъанавий усул билан даволанувчи 159та бемор ташкил қилади; 2 гуруҳни анъанавий даволаш усулига қўшимча, 0,05%ли метилен кўкининг буферли эритмаси ва ФТД биргаликда даволанувчи 168та бемор ташкил қилади. Уш бу даволаш усули кўпроқ тери ва юмшоқ тўқималарнинг юзаки жойлашган йирингли жароҳатларда қўлланилди. Жароҳатни бирламчи жарроҳлик ишлаводан сўнг, жароҳат қуритилиб, фотосенсибилизатор қўйилади, сўнг фотодинамик терапия мақсадида жароҳатга нурлантирувчи омил таъсир эттирилади. Лазерли ФДТқўлланилган беморлар 5 суткада жароҳатдан микрофлоралар топилмади. ФДТбилан метилен кўкининг биргаликда қўлланилгандан сўнг, жароҳат экссудатнинг цитологик текширувда фагацитоз жадаллашуви, тўқималарнинг яллигланиш инфильтрациясининг камайиши, грануляцион тўқималарнинг етилиши ва ўсиши жадаллашуви аниқланди.

Калит сўзлар: *хирургик инфекциялар, йирингли жароҳат, антибактериал терапия, фотодинамик терапия, фотосенсибилизатор.*

In the structure of post-operative complications surgical infection is between 32 and 75%. Our goal is to improve outcomes in patients with purulent-inflammatory diseases of soft tissues through the integrated application of PDT. Was examined and treated 327 patients with purulent wounds of soft tissues of different etiology and localization in age from 16 to 82 years. Depending on the treatment, the patients were divided into 2 groups: the 1st included 159 patients who were held traditional common methods; in the 2nd group of 168 patients, which in combination with traditional methods of treatment used PDT with 0.05% methylene blue buffered solution. Method was used more often in superficial inflammatory diseases of the skin and soft tissues. The wound after standard surgical treatment and drying the photosensitizer was applied. Then, irradiation was carried out of the wound surface light emitter for photodynamic therapy. On day 5 after laser PDT virtually undetectable microflora. Tsitologicheskie study wound exudate after PDT with a photosensitizer methylene blue showed activation of phagocytosis, reduction of inflammatory infiltration of tissues, accelerating the growth and maturation of granulation tissue.

Key words: *surgical infections, purulent wound, antibiotic therapy, photodynamic therapy, photosensitizer.*

Введение. Вопросы о хирургической инфекции в настоящее время остаются одними из приоритетных задач в клинической медицине и это связано как с высокой частотой заболеваемости, так и с существенными затруднениями в лечении. По данным литературы, количество больных с острыми гнойными заболеваниями мягких тканей составляет среди всех хирургиче-

ских больных 30–60 % (Светухин А.М. и др., 2002; Горюнов С.В., 2004; Абаев Ю.К., 2006). При этом до 70-80% их попадают в стационары по неотложным показаниям. В структуре послеоперационных осложнений хирургическая инфекция составляет от 32 до 75% (Н. А. Ефименко, 2005). Несмотря на то, что история вопроса лечения этих патологий насчитывает не одно

десятилетие, и к настоящему времени предложено большое количество различных методик, проблема эффективности и скорости получения результатов остаётся до конца не решённой. Одним из перспективных направлений современной медицины в решении этой проблемы является использование антибактериальной фотодинамической терапии (ФДТ) представляет собой сравнительно новый метод лечения, основанный на применении лекарственных препаратов – фотосенсибилизаторов (веществ, чувствительных к свету) и лазерного излучения с определенной длиной волны, соответствующей пику поглощения фотосенсибилизатора (Ищук 2009).

Материалы и методы. Для решения поставленных задач было проведено обследование и лечение 327 больных с гнойными ранами мягких тканей различной этиологии и локализации в возрасте от 16 до 82 лет, находившихся в отделение гнойной хирургии 1-городской клинической больницы на базе кафедры ВОП хирургии ТМА с 2010 - 2013 годы. В зависимости от проводимого лечения больные были распределены на 2 группы: в 1-ю включены 159 пациента которые было проведено общепринятые традиционные методы; во 2-й группе 168 больных, которым в комплексе традиционными методами лечение применяли ФДТ с использованием 0,05 % буферный раствор метиленовой сини. Среди обследованных больных мужчин было 97 (57,8%), женщин - 71 (42,2%) в возрасте от 16 до 85 лет. По нозологическим формам у больных преобладали рожистое воспаление у 38 больных (22,6%) и флегмоны у 22 (13%) различной локализации.

Эксперименты *invitro* проводили на госпитальные штаммы *Streptococcus Pyogenes*, выделенных из гнойных ран у пациентов с рожистым воспалением кожи и мягких тканей, находившихся на лечении в отделение гнойной хирургии 1-городской клинической больницы. Для приготовления инокулюма использовали чистую суточную культуру микроорганизмов, выросших на плотных средах. Отбирали несколько однотипных, четко изолированных колоний, выросших на не селективных плотных питательных средах. Петлей переносили незначительное количество материала с вершечек колоний в пробирку со стерильным изотоническим раствором хлорида натрия, доводя плотность инокулюма до 0,5 по стандарту Мак-Фарланда. Оптическая плотность бактериальной суспензии с концентрацией $1,5 \times 10^8$ КОЭ/мл при визуальном контроле точно соответствует стандарту мутности 0,5 по Мак-Фарланду. Затем на готовый инокулюм добавляли 50 и 100 мкМ метиленовой сини (МС) и после 120 минутной экспозиции проводили световое воздействие аппаратом, излучающим некогерентный белый свет на расстоянии 2 см от кюветы в течение 10, 20 и 30 минут. В работе использовались стандартные светофильтры. Суммарная мощность излучения до - 5 Вт, режим излучения непрерывный с плотностью мощности до 200 мВт/см². Антибактериальный эффект исследуемых препаратов оценивали после высевания образца по методу Goldv кровяной агар. Результаты регистрировали через 24 часа. В работе использовали 0,01% растворы МС, приготовленные на дистиллированной воде (Методические указания № 012-3/0093 2007).

Таблица 1.

Структура больных с гнойно-деструктивных заболеваний мягких тканей в группах

№	Нозологии	Основная группа	Контрольная группа	Всего
1.	Рожистое воспаление	38	34	72
2.	Постинъекционный абсцесс	17	16	33
3.	Флегмона	12	13	25
4.	Нагноившаяся гематома	8	6	14
5.	Инфицированные раны	22	20	42
6.	Острый гнойный мастит	6	7	13
7.	Карбункул	12	11	23
8.	Абсцедирующий фурункул	8	9	17
9.	Острый парапроктит	6	6	12
10.	Гидраденит	10	9	19
11.	Нагноившаяся дермоидная киста	11	10	21
12.	Абсцесс	10	10	20
13.	Вросший ноготь	8	8	16
	<i>Всего</i>	168	159	327

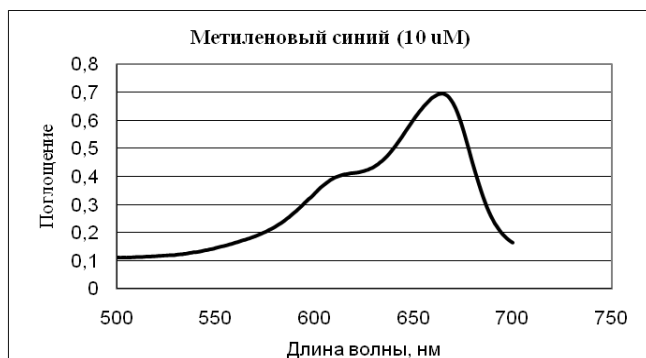


Рис 1. Спектр поглощения метиленовой сини.

На рис. 1 приведен спектр поглощения метиленовой сини, где видно, что максимум поглощения регистрируется в красной области спектра от 640 до 670 нм.

Изучение темновой токсичности метиленовой сини исследовано в зависимости от концентрации красителя (Рис. 2). Малые концентрации препарата практически не влияли на рост микроорганизмов. При высоких концентрациях метиленовая синь (1 mM, 500 μM , 200 μM , 100 μM) обладала минимальным антисептическим эффектом на микроорганизмы, что говорит о ее малой токсичности на живой организм (Рис 2).

При изучении антимикробной активности светового излучения без добавления фотосенсибилизатора выявлено отсутствие антимикробной активности. Из этого мы можем сделать вывод, что фотосенсибилизатор и белый свет в отдельности не обладают антимикробной активностью.

Исследование фотодинамического воздействия МС на исследуемую культуру проведено по мере снижения концентрации красителя (Рис 3).

Характеристика аппарата. Для фотодинамической терапии использовали световым излучателем с длиной волны 600-640 нм с плотностью мощности 200 мВт/см². Расстояние от торца излучателя до раневой поверхности составляло 2-3 см при отсутствии теплового дискомфорта у больного. Общее время облучения зависело от площади раневой поверхности и составляло от 15 до 30 мин.

Методика проведения фотодинамической терапии. Метод применялся чаще при поверхностно расположенных гнойно-воспалительных заболеваний кожи и мягких тканей. После хирургической обработки гнойного очага традиционное лечение дополняли ФДТ. На рану, после стандартной хирургической обработки и высушивания накладывали фотосенсибилизатор. В качестве фотосенсибилизатора использовали

Рис 2. Темновая токсичность метиленовой сини на *Streptococcus Pyogenes*.

0,05 % буферный раствор(или мазь) метиленового синего с 30 мин экспозицией. Затем выполняли облучение раневой поверхности световым излучателем для фотодинамической терапии. Длина волны 630-650 нм с плотностью мощности 200 мВт/см². Расстояние от торца излучателя до раневой поверхности составляло 10 см при отсутствии теплового дискомфорта у больного. Длительность лечения составляла 15-30 мин, в зависимости от площади раневой поверхности. После излучения раневой поверхности фотосенсибилизатор обесцвечивается, так как пошла фотодинамическая реакция. Кратность процедуры составляла 3-6 сеансов в зависимости от клинического диагноза.

У больных контрольной группы температура тела нормализовалась в среднем на 3 сутки, использование ФДТ приводило к более быстрой нормализации температуры тела – в среднем на 2 день.

Анализ динамики клинических проявлений показал, что лечение гнойных ран с использованием лазерной ФДТ приводит к быстрому уменьшению перифокальных воспалительных проявлений. Гиперемия окружающих рану тканей разрешалась в течение 1-2 суток, отмечено выраженное уменьшение местного отека в среднем на 2-3 сутки, а инфильтрация в области краев ран сохранялась до 3-4 дня.

Анализируя в целом клинические проявления раневого процесса важно отметить, что после проведения ФДТ сократились сроки очищения ран от гнойного детрита и фибринозных масс, а также время появления грануляций и начала эпителизации. В среднем, очищение ран от гнойного детрита и фибринозных масс наступало на $4,2 \pm 0,7$ день, а появление грануляций выявлено на $3,6 \pm 0,6$ сутки. На $4,8 \pm 0,4$ день отмечено начало краевой эпителизации, что достоверно лучше, чем при традиционном лечении ($p < 0,05$).

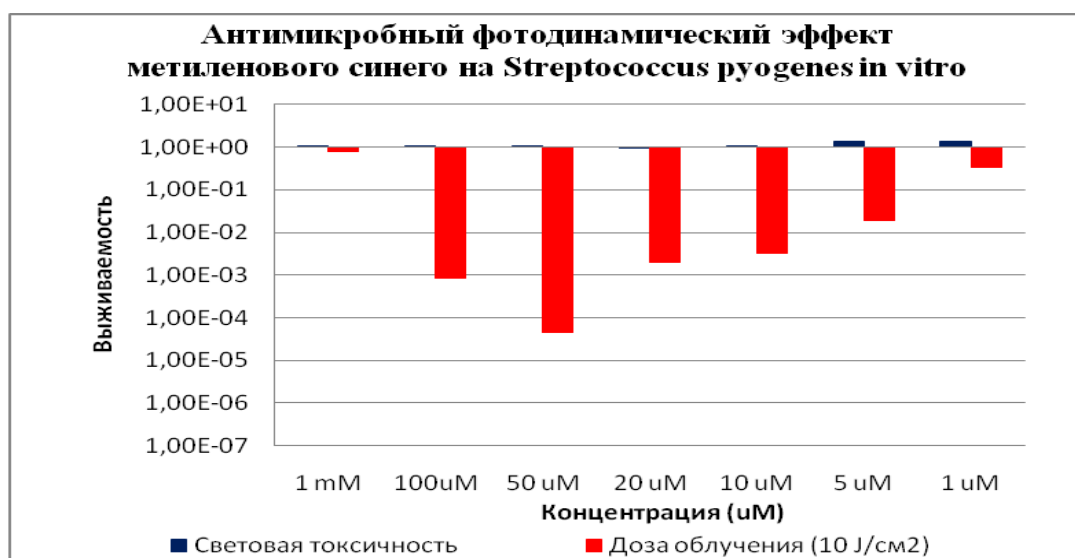


Рис 3. Антимикробный фотодинамический эффект метиленового синего на *Streptococcus pyogenes* in vitro

Таблица 2.

Динамика раневого процесса в зависимости от проведенного лечения

Методы лечение	Количество больных	Средние сроки (сутки)		
		Очищения ран	Появления грануляции	Начало краевой эпителизации
ФДТ+ Традиционное лечение	168	4,2±0,7	3,6±0,6	4,8±0,4
Традиционное лечение	159	7,1±0,5	6,9±0,6	8,0±0,7

Таблица 3.

Планиметрия в динамике

Группа больных	Площадь ран (см²)			
	1 сутки	3 сутки	7 сутки	10 сутки
Основная	93±7	74±4	45±3	21±1
Контрольная	85±8	68±5	46±3	34±3

При госпитализации все больные имели признаки интоксикации различной степени выраженности, о чем свидетельствовали изменения лейкоцитарной формулы крови: лейкоцитоз, повышение количества незрелых форм нейтрофилов, появление плазматических клеток, снижение количества моноцитов и лимфоцитов, а также увеличение показателя ЛИИ (до 6-8 условных единиц). Через 3 дня после выполнения больным хирургической обработки гнойного очага и проведения комплексной традиционной терапии отмечено уменьшение значений ЛИИ – до 2,7 усл. ед., при дополнительном воздействии на раны ФДТ происходило большее уменьшение показателя ЛИИ - до 1,95 усл. ед. Выявленные изменения свидетельствуют о повышении неспецифической резистентности организма и уменьшении интоксикации.

Объективно оценить динамику заживления гнойных ран позволяют планиметрические исследования. Проведенные этапные планиметри-

ческие исследования показали, что в группе больных, где для лечения была использована ФДТ с метиленовой синью, площадь гнойных ран сокращалась быстрее, чем в контрольной группе. Так, в основной группе больных площадь гнойных ран сократилась к 10-м суткам на 75%, в то время как при традиционном лечении площадь гнойных ран уменьшилась на 56% ($p < 0,05$). Показатели послеоперационного койко-дня в группах различались значительно. Если при традиционном лечении больных с гнойными ранами средний койко-день составил 10 дней, то у пациентов основной группы, комплексно леченных в послеоперационном периоде с применением лазерной фотодинамической терапии, длительность пребывания в стационаре составила 6 дней ($P < 0,05$). В процессе наблюдения за больными основной группы в течение года ни у одного пациента не было отмечено формирования келоидных или грубых гипертрофических рубцов. Рубцовая ткань не выступала над уров-

нем кожи, была гладкой, не деформировала кожу и подкожную клетчатку и не была спаянной с подлежащими тканями. Микробиологические исследования патологического отделяемого из гнойных очагов показали, что ведущее место как в монокультуре, так и в ассоциациях заняли: *St. aureus* (84,9% и 80,4% соответственно); *Str. Pyogenus* выделено в монокультуре в 5,7% и в ассоциации 5,8% случаев; анаэробы в 5,7% и 4,7% случаев соответственно. При количественных микробиологических исследованиях установлено, что до начала лечения у больных обеих групп имелся высокий уровень обсемененности тканей ран, в 1 г ткани ран содержалось в среднем 10^{6-9} КОЕ. Сразу после проведения ФДТ микробная обсемененность ткани ран не изменялась, а через 1 сутки обсемененность ткани раны микробной флорой уменьшилась до 10^{5-6} КОЕ/г. При традиционном лечении данные показатели не изменялись и составляли 10^{7-9} КОЕ/г. На третьи сутки после ФДТ содержание микробов в 1 г ткани составило 10^{3-5} КОЕ/г, на 7 сутки после выполнения ФДТ в гранулированных ранах этот показатель снизился до 10^{2-4} КОЕ/г. При традиционном лечении в этот же срок показатель микробной обсемененности ткани ран составил 10^{6-7} КОЕ/г, отличалась разнообразием представителей. Полученные результаты свидетельствуют, что ФДТ с фотосенсибилизатором более эффективно снижает бактериальную обсемененность тканей ран, чем традиционное лечение. При традиционном лечении по данным гистологических и цитологических исследований раневой процесс замедлен, намного долго сохраняются микроциркуляторные нарушения, отек, нейтрофильная инфильтрация, очаги некрозов тканей. При этом воспалительные проявления преобладают над репаративными, заторможены макрофагальная реакция, нарушены макрофагато-фибробластическое взаимодействие, рост и созревание грануляционной ткани, пролиферация фибробластов и эпителизация. При цитологическом исследовании через 3 суток после фотодинамического воздействия отмечается значительное уменьшение микрофлоры в мазках-отпечатках. Содержание нейтрофилов снижается с 93,6% до 80,2% от общего числа клеточных элементов. Отмечается высокое число дегенеративных форм нейтрофилов ($57,63 \pm 4,8\%$), связанное с их разрушением под фотодинамическим воздействием. Имеет место увеличение количества макрофагов и моноцитов с фагоцитозом бактерий, тканевого и клеточного детрита. Встречается небольшое количество фибробластов, главным образом юных форм, значительно превышающее их количество в контрольной группе (8,7% по сравнению с 2,2% со-

ответственно). Отмеченные изменения свидетельствуют об активации регенераторных процессов и соответствуют воспалительно-регенеративному типу цитогрaмм. На 5 сутки после лазерной ФДТ практически не обнаруживается микрофлоры. Значительно уменьшается количество нейтрофилов (до $68,6 \pm 4,4\%$). Встречается большое количество макрофагов и фибробластов ($11,8 \pm 2,6\%$ и $13,2\%$ соответственно), что свидетельствует о дальнейшей активации репаративных процессов. К 7 суткам преобладающим клеточным элементом являются макрофаги и фибробласты (14,8% и 18,8% соответственно), обнаруживаются молодые эпителиальные клетки, что позволяет говорить о регенераторном типе цитогрaмм.

Заключение. Таким образом, представленные данные убедительно доказывают высокую клиническую эффективность антибактериальной терапии, основанной на фотодинамических эффектах, вызванных одновременным воздействием на патогенную микрофлору физическим и химическим фактором. Клинические данные хорошо коррелируют с результатами бактериологических исследований *in vivo* и *in vitro*.

Микробиологические исследования показали, что уже на следующие сутки после ФДТ отмечается снижение микробной обсемененности раневой поверхности ниже критического уровня. Цитологические исследования раневого экссудата после ФДТ с фотосенсибилизатором метилен сини выявили активацию фагоцитоза, уменьшение воспалительной инфильтрации тканей, ускорение роста и созревание грануляционной ткани.

Литература:

1. Абаев Ю.К. Справочник хирурга. Раны и раневая инфекция / Ростов н/Д: Феникс, 2006.
2. Дербенев В.А., Азимшоев А.М., Шарифов А.Д. Фотодитазин в комплексном лечении гнойных ран. // Рос. биотерапевт. Журн. 2007; 1: 14.
3. Ерюхин И.А., Гельфанд Б.Р., Шляпников А.С. Хирургическая инфекция. // Питер. 2003, с. 106.
4. Коробов У.М. Фотодинамическая терапия гнойных, длительно незаживающих ран и трофических язв (экспериментально-клиническое исследование) // Автореф. дис. д-ра мед.наук. М 2001.
5. Баранов Е.В., Буравский С.К., Третьяк С.И. Антибактериальная фотодинамическая терапия в комплексном лечении пациентов с гнойно-септической патологией // Материалы Научно-практической конференции с международным участием, Гродно, 2011, с. 5-7.
6. Странадко Е.Ф., Коробов У.М., Толстых М.П. Фотодинамическая терапия при гнойных заболеваниях мягких тканей. // «Хирургия», 2000, 9, с. 67 - 70.

7. Толстых П.И., Странадко Е.Ф., Коробов У.М. и др. Фотодинамическое воздействие на бактериальную микрофлору ран в эксперименте. // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2001. № 2. С. 85–87.
8. П. Рычагов, В.М. Русинович, В.А. Гинюк. К обоснованию фотодинамической терапии при гнойной патологии. // Актуальные вопросы современной хирургии: материалы науч. конф., посвящ. 60-летию со дня рождения проф. Ю.С. Винника. Москва-Красноярск, 2008 г. С. 387–391.
9. Jori G., Tonlorenzi D. Photodynamic therapy for the microbial infections. // Photodynamic News. 1999; 2:1:2 - 3.

ПРИМЕНЕНИЕ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИЕ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

В.Х. ШОТЕМИРОВ, О.Р. ТЕШАЕВ,
А.С. МУРОДОВ, Р.Р. САДИКОВ,
Э.М. ДАДАЖОНОВ, С.М. ХАСАНОВ,
А.Н. УМАРОВ

Ташкентская Медицинская Академия,
Республика Узбекистан, г. Ташкент

В структуре послеоперационных осложнений хирургическая инфекция составляет от 32 до

75%. Наша цель улучшить результаты лечения больных с гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей, путем комплексного применения ФДТ. Было проведено обследование и лечение 327 больных с гнойными ранами мягких тканей различной этиологии и локализации в возрасте от 16 до 82 лет. В зависимости от проводимое лечения больные были распределены на 2 группы: в 1-ю включены 159 пациента которые было проведено общепринятые традиционные методы; во 2-й группе 168 больных, которым в комплексе традиционными методами лечение применяли ФДТ с использованием 0,05 % буферный раствор метиленовой сини. Метод применялся чаще при поверхностно расположенных гнойно-воспалительных заболеваний кожи и мягких тканей. На рану, после стандартной хирургической обработки и высушивания накладывали фотосенсибилизатор. Затем выполняли облучение раневой поверхности световым излучателем для фотодинамического терапии. На 5 сутки после лазерной ФДТ практически не обнаруживается микрофлоры. Цитологические исследования раневого экссудата после ФДТ с фотосенсибилизатором метилен сини выявили активацию фагоцитоза, уменьшение воспалительной инфильтрации тканей, ускорение роста и созревание грануляционной ткани.

Ключевые слова: хирургическая инфекция, гнойная рана, антибактериальная терапия, фотодинамическая терапия, фотосенсибилизатор.