

2. Маркичев Н.А., Странадко Е.Ф., Скобелкин О.К., Рябов М.В. Фотодинамическая терапия рецидивов рака слизистой оболочки полости рта, языка, нижней губы // Материалы 8-й Междунар. науч.-практ. конф. «Применение лазеров в медицине и биологии». – Харьков, 1997. – С. 100–103.
3. Странадко Е.Ф., Маркичев Н.А., Рябов М.В. Фотодинамическая терапия при раке слизистой оболочки полости рта, языка, нижней губы. – М., 1999. – С. 1–36.
4. Странадко Е.Ф., Маркичев Н.А., Рябов М.В. и др. Патент № 2184578 на изобретение «Способ фотодинамической терапии опухоли». – М., 2002. – 4 с.
5. Biel M.A. Photodynamic Therapy of Head and Neck Cancers // Seminars of surgical Oncology. – 1995. – 11. – 355–359.
6. Dougherty T.J. Photodynamic therapy for the treatment of cancer. Conference on Lasers and Electro-Optics Technical Digest. June 19–22, Anhcim (California), 1984. – P. 214.
7. Zeng C., Yang D., Wang K. Interstitial photodynamic therapy for cancers of cavum oris, skin and cervix // Proc. SPIE. – 1991. – Vol. 1616. – P. 102–107.

Photodynamic therapy 50 cases malignant tumors of oropharyngeal area

N.A. Markichev, A.V. Geinitz, V.I. Yeliseenko,
E.F. Stranadko, M.I. Garbuzov, S.V. Glazov

Fifty patients with malignant tumors of oropharyngeal area were treated with PDT russian photosensitizers photoheme ($\lambda = 630$ nm) in the dosage 1,5–5,0 mg/kg of body weight and photosense (sulphonated aluminium phthalocyanine, $\lambda = 670$ nm) in the dosage 0,5–1,5 mg/kg of body weight. Usually, we used laser irradiation for 3–30 minutes, power density used was from 0,05 to 1,0 W/cm², average – 0,2 W/cm². Therapeutic effect in term from 3 to 107 months took place in 50 patients (94%). In 28 cases (56%) complete resorption of tumour was achieved, in 19 cases (38%) – partial pesorption. No effect was found in 3 cases (6%). No cases of absolute resistance to PDT were met.

УДК 616-002.31-085.849.19

В.А. Дуванский

Фотодинамическая терапия в комплексном лечении больных с острыми гнойными заболеваниями мягких тканей

Государственный научный центр лазерной медицины МЗ РФ

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, гнойная рана, лазер, фотосенсибилизатор

В настоящее время фотодинамическая терапия (ФДТ) нашла довольно широкое применение как в лечении злокачественных опухолей, так и неопухолевых заболеваний [3–5]. Проводится значительное количество исследований по антимикробной ФДТ [1]. В то же время причины относительно избирательного по сравнению со здоровыми клетками накопления фотосенсибилизатора (ФС) клетками опухоли до конца не ясны. Высказывается предположение, что подобная ситуация вызвана высоким уровнем митотической активности раковых клеток. В пользу этого предположения свидетельствует тот факт, что некоторые неопухолевые клетки, обладающие высоким уровнем активности, например бактериальные клетки в очаге инфицирования, клетки эндометрия и др., также аккумулируют значительное количество ФС. Селективность накопления ФС в клетках опухоли в значительной степени определяются также более низким рН опухоли по сравнению с нормальными тканями [9, 11]. У больных с гнойными заболеваниями мягких тканей после рассечения гнойного очага в ране определяется ацидоз, в процессе заживления постепенно сменяющийся алкалозом. Заживление, осложненное развитием нагноения, характеризуется стойким ацидозом.

Это обстоятельство послужило основанием для разработки метода ФДТ гнойных ран. Влияние ФДТ на раневой процесс до настоящего времени не изучено. Возможностям использования ФДТ для лечения гнойных ран и трофических язв

посвящены единичные экспериментальные работы [2, 6]. Имеются противоречивые данные зарубежных авторов. Так, на модели асептической линейной раны кожи показано [7, 10] отсутствие статистических различий по тензиометрическим и гистологическим показателям между ранами у животных, получавших ФДТ, и у контрольных (без ФДТ). R.S. Jayasree с соавт. [8] в эксперименте на животных установили, что ФДТ позволяет ускорить заживление ран.

Цель исследования – изучить эффективность ФДТ гнойных ран в сочетании с биологически активными раневыми покрытиями в сравнительном аспекте.

Материалы и методы исследования

Наблюдали 435 больных с острыми гнойными заболеваниями мягких тканей, из них 264 (60,7%) женщины и 171 (39,3%) мужчина. Большинство больных (85,5%) было трудоспособного возраста (21–60 лет), что свидетельствует о социально-экономической значимости проблемы.

В зависимости от метода лечения больные были распределены на 4 группы. Первую (контрольную) группу составили 105 больных, которым проводили только традиционное лечение (растворы антисептиков). Во вторую группу (контрольная) вошли 125 больных, которым обрабатывали раны высокоинтенсивным СО₂-лазерным излучением. В 3-й группе (контрольная) из 95 больных хирургическую обработку гнойных ран мягких тканей различной локализации

выполняли с применением плазменных потоков установки «Плазон» в режиме коагуляции. Основная (4-я) группа включала 110 больных, им проводили ФДТ с использованием отечественного ФС «Фотосенс». После 24-часовой аппликации салфетки ДАЦ-трипсин, смоченной раствором ФС, раны облучали красным некогерентным светом газоразрядной лампы с узкополосным светофильтром (длина волны 600–700 нм) АТО-1-150 в дозе 42 Дж/см². В дальнейшем проводили перевязки с биологически активным раневым покрытием ДАЦ-трипсин через день до полного очищения ран от гнойно-некротических масс и появления грануляций.

В зависимости от локализации гнойно-воспалительного процесса в мягких тканях выделяли поверхностные и глубокие послеоперационные раны. Поверхностные раны составляли 55,4% (241 наблюдение), глубокие – 44,6% (194 наблюдений). У 192 (44,2%) больных раны локализовались на нижних конечностях, у 102 (23,4%) – на верхних конечностях, у 103 (23,7%) – на туловище, у 38 (8,7%) больных – в области головы и шеи. В день поступления оперативное вмешательство было произведено 357 (82,0%) больным, на следующие сутки – 46 (10,6%), в более поздние сроки – 32 (7,4%) больным.

Результаты и их обсуждение

Анализ результатов исследований показал, что средние сроки очищения гнойных ран, появления грануляций и краевой эпителизации в группах, где для санации применяли излучение СО₂-лазера (5,9 ± 0,4; 5,4 ± 0,3; 6,3 ± 0,2 сут) и воздушно-плазменные потоки в режиме коагуляции (4,8 ± 0,6; 4,4 ± 0,4; 5,6 ± 0,3 сут), оказались в 1,5–2 раза меньше, чем в 1-й группе больных, получавших традиционное лечение. Однако существенно эти показатели различались в 4-й (основной) и 1-й группах. Так, очищение ран от гнойно-некротических масс в основной группе после ФДТ наблюдали на 3,2 ± 0,8 сут, а в группе сравнения – на 9,8 ± 0,7 сут (p < 0,01); появление грануляций – соответственно на 3,6 ± 0,9 и 10,1 ± 0,9 сут (p < 0,01), краевую эпителизацию – на 4,5 ± 0,7 и 10,6 ± 1,6 сут.

Проанализировали средние сроки стационарного и амбулаторного лечения и заживления гнойных ран с использованием ФДТ, высокоэнергетических методов санации и традиционного лечения. Было установлено, что применение лазерной и воздушно-плазменной санации позволяет сократить сроки лечения и заживления по сравнению с традиционными методами. Эти сроки составили 11,2 ± 1,2; 12,6 ± 0,5; 23,8 ± 1,2 и 9,8 ± 0,7; 10,7 ± 0,9; 20,5 ± 1,4 сут соответственно. Между традиционным методом и разработанным нами комплексным методом лече-

ния гнойных ран, сочетающим в себе ФДТ и биологически активные раневые покрытия (ДАЦ-трипсин), различия оказались более существенными. В группе больных, которым проводили ФДТ, средний срок стационарного лечения оказался 6,4 ± 1,4 сут, амбулаторного – 9,8 ± 1,2 сут, полного заживления – 16,2 ± 1,3 сут. В группе сравнения (традиционное лечение) эти сроки были достоверно различными (p < 0,01) и соответствовали 13,5 ± 1,3; 14,3 ± 0,8 и 27,8 ± 0,6 сут.

Раны у 112 больных были ушиты наложением вторичных швов, аутодермопластика свободным расщепленным лоскутом выполнена 220 пациентам.

Изучали влияние ФДТ на микрофлору *in vitro*. Проведенные эксперименты позволили сделать вывод, что сам фотосенсибилизатор и облучение красным некогерентным светом газоразрядной (ксеноновой) лампы с узкополосным светофильтром (длина волны 600–700 нм) в отдельности бактерицидной активностью не обладают, но их сочетанное применение за счет фотодинамического эффекта оказывает бактерицидное действие на грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы. Биологически активное раневое покрытие ДАЦ-трипсин в сочетании с препаратом фотосенс повышает бактерицидный эффект фотодинамического воздействия в прямой зависимости от концентрации ФС.

Наряду с экспериментальными микробиологическими исследованиями проводили и клинические. Использовали количественный метод, который является информативным, т. к. позволяет определить уровень микробной обсемененности раны на 1 см² поверхности (см. таблицу). Результаты микробиологических исследований в клинике показали, что до начала лечения все больные имели высокий уровень загрязнения ран (lg КОЕ 7,02), микробная флора отличалась разнообразием представителей: *S. aureus*, *S. epidermidis*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *Proteus mirabilis*. Перечисленные микроорганизмы являются основными возбудителями гнойной инфекции в хирургии.

После ФДТ уровень микробной обсемененности снизился в 100 раз, в 50% случаев из раны исчезли грамположительные бактерии (стафилококки), грамотрицательные бактерии не исчез-

Таблица
Микробная обсемененность (lg КОЕ) на 1 см²
при фотодинамической терапии гнойных ран

Аппликация марлевой салфетки	Начальный уровень	Срок после ФДТ		
		сразу после ФДТ	1-е сутки	3-и сутки
ФС «Фотосенс»	7,02	5,02 ± 0,5	6,03 ± 0,6	5,09 ± 0,4
ФС «Фотосенс» + трипсин	7,02	4,07 ± 0,5	3,02 ± 0,3	2,01 ± 0,6

ли ни в одном случае. Через 1 сут после лечения количество микробных тел на 1 см^2 увеличилось в среднем в 10 раз, состав микробной флоры не изменился. Дополнительное использование раневого покрытия ДАЦ-трипсин позволило снизить уровень бактериальной обсемененности: на 3-и сутки он уменьшился в 2 раза по сравнению с полученным после ФДТ показателем, микробный пейзаж раны практически не изменился.

Данные морфологических исследований позволили установить, что при лечении традиционным методом происходит медленное очищение ран, длительно сохраняются воспалительная реакция и слабая репаративная активность. Так, к 4-м суткам после операции в ране обнаруживается жировая клетчатка, инфильтрированная многочисленными нейтрофильными лейкоцитами, встречаются размножающиеся колонии бактерий, тогда как рост новообразованных сосудов и пролиферация фибробластов выражены слабо. Сохраняются микроциркуляторные расстройства в виде повышенной проницаемости стенок сосудов, микротромбов и сладж-феномена, формируются продуктивно-инфильтративные васкулиты. К 8-м суткам после операции образуется грануляционная ткань с характерными слоями, однако в ней сохраняются явления воспаления в виде значительной нейтрофильной инфильтрации, отека, гемо- и лимфостаза, тогда как процессы репарации выражены незначительно. В результате вторичного инфицирования раны образуются микроабсцессы. Наличие в поверхностных слоях гигантских многоядерных клеток инородных тел является ответной реакцией ткани на применение мажевых повязок.

Использование излучения CO_2 -лазера и воздушно-плазменных потоков оказывают сходное воздействие на раневую процесс. По данным цитологических исследований на 5–7-е сутки уменьшается количество микрофлоры. Более значительное снижение количества отмечается к 14–21-м суткам, что свидетельствует о выраженном бактерицидном эффекте. Постепенное уменьшение общего количества и процентного содержания нейтрофилов в мазках-отпечатках при еще более быстром снижении уровня дистрофически измененных и распадающихся форм нейтрофилов указывает на постепенное купирование гнойного воспаления. Уменьшение содержания детрита в мазках – показатель некролитического воздействия высокоэнергетического излучения. В эти же сроки (7–14-е сутки) усиливается макрофагальная и фибробластическая реакция, кроме незрелых форм, появляются зрелые макрофаги и фибробласты, а к концу исследования (21-е сутки) – отдельные эпителиальные элементы.

Морфологически к 7–14-м суткам отмечали уменьшение воспалительного процесса, снижение отека и нейтрофильной инфильтрации, не-

которое уменьшение признаков микроциркуляторных нарушений, более выраженных после CO_2 -лазерной обработки, очищение раневой поверхности от гнойно-некротических масс. В те же сроки наблюдали усиление макрофагальной реакции и пролиферации фибробластов, новообразование капилляров, рост полноценной грануляционной ткани с вертикальными капиллярами. В поздние сроки (21-е сутки) появлялась краевая регенерация эпидермиса.

Применение ФДТ значительно сокращает фазу травматического воспаления и стимулирует репаративные процессы в ране. Уже к 4-м суткам после ФДТ в ране формируются очаги грануляционной ткани с вертикальными сосудами. Увеличивается число макрофагов, пикринофильных фибробластов, тогда как содержание нейтрофилов значительно уменьшается. Нормализуется микроциркуляторное русло: значительно реже встречаются тромбозы сосудов, сладж-феномен, васкулиты, уменьшается проницаемость стенок сосудов, что способствует ослаблению отека ткани, явления гемостаз. Усиливается пролиферативная активность фибробластов, в них значительно чаще определяются митозы. Фибробласты образуют тяжи клеток правильной ориентации. К 8-м суткам происходит активное фибрирование слоя горизонтальных фибробластов, превращение их в малоактивные фиброциты; значительно уменьшается число клеток воспалительной реакции – макрофагов и нейтрофильных лейкоцитов, нормализуется система микроциркуляторного русла, в краях раны происходит активная эпителизация раневой поверхности.

Проведенные исследования микроциркуляции в области раны показали, что ФДТ способствует разрешению отека, улучшению реологии кровотока в микрососудах, снижению сосудистого сопротивления, восстановлению тонуса миоцитов сохранившихся артериол и прекапилляров, усиленному новообразованию капиллярной сети в зоне поврежденных микрососудов и в бессосудистых участках тканей.

Клинический пример. Больная М., 67 лет, поступила в хирургическое отделение с диагнозом: карбункул спины, сахарный диабет типа 2. Произведена операция: хирургическая обработка гнойного очага, некрэктомия (рис. 1). Под наркозом произвели иссечение некротизированных тканей, санацию раневой поверхности раствором перекиси водорода и 0,05% раствором хлоргексидина, гемостаз. Операцию закончили нанесением на рану покрытия ДАЦ-трипсин, пропитанного раствором ФС «Фотосенс», сверху рану покрыли асептической повязкой. После 24-часовой экспозиции ФС на ране провели сеанс ФДТ, а после облучения рану вновь покрыли салфеткой с ДАЦ-трипсин. На 5-е сутки после сеанса

ФДТ рана чистая, грануляции сочные, живые, ярко-красные (рис. 2). Рану закрыли свободным расщепленным кожным лоскутом – дерматомная аутодермопластика (рис. 3). Приживление кожного трансплантата 100%. Осложнений в послеоперационном периоде не отмечено (рис. 4).

Заключение

Микробиологические исследования показали, что ФДТ с ФС «Фотосенс» и красным некогерентным светом (длина волны 600–700 нм) оказывает бактерицидное действие на грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы. Биологически активное раневое покрытие ДАЦ-трипсин в сочетании с ФС «Фотосенс» повышает бактерицидный эффект фотодинамического воздействия в прямой зависимости от концентрации ФС.

На основании данных клинических, микробиологических и морфологических исследований установлено, что после ФДТ-обработки излучением CO_2 -лазера и воздушно-плазменными потоками в режиме коагуляции гнойных ран на 2–3-и сутки отмечается увеличение микробной обсемененности раневой поверхности, что требует применения биологически активных раневых покрытий.

Фотодинамическая терапия в сочетании с биологически активными раневыми покрытиями ускоряет очищение гнойных ран от девитализированных тканей, способствует нормализации микроциркуляторных нарушений, усилению фагоцитоза, стимуляции пролиферации фибробластов, созревания грануляционной ткани и эпителизации раневого дефекта на 15–16-е сутки.

Литература

1. Васильев Н.Е., Озиренко А.П. Антимикробная фотодинамическая терапия // Лазерная медицина. – 2002. – № 6 (1). – С. 32–38.
2. Коробов У.М. Фотодинамическая терапия гнойных длительно не заживающих ран и трофических язв: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – М., 2001. – 164 с.
3. Скобелкин О.К., Странадко Е.Ф., Миронов А.Ф. и др. Перспектива клинического применения фотодинамической терапии злокачественных новообразований // Перспективные направления лазерной медицины. – Москва–Одесса, 1992. – С. 3–7.
4. Странадко Е.Ф., Толстых П.И. Фотодинамическая терапия неопухолевых заболеваний // Актуальные аспекты лазерной медицины: Сб. науч. трудов. – М., 2002. – С. 365–366.
5. Странадко Е.Ф., Коробов У.М., Толстых М.П. Фотодинамическая терапия при гнойных заболеваниях мягких тканей // Хирургия. – 2000. – № 9. – С. 67–70.
6. Толстых П.И., Коробов У.М., Шехтер А.Б. и др. Экспериментальное обоснование применения фотодинамической терапии для лечения гнойных ран // Лазерная медицина. – 2001. – № 5 (3). – С. 8–13.
7. Brouwer P.A., Van der Verlen F.W. et al. // Lasers Med. Pci. – 2000. – Vol. 15. – P. 31–34.
8. Jayasree R.S., Gupta A.K., Rathinam K. et al. The influence of photodynamic therapy on the wound healing process in rats // J. Biomater. Appl. – 2001. – Jan., 15 (3). – P. 176–86.
9. Ma L.W., Moan J., Peng Q. // Int. J. Cancer. – 1992. – Vol. 52. – P. 120–123.



Рис. 1. Рана после хирургической обработки.



Рис. 2. Рана на 5-е сутки после ФДТ.



Рис. 3. Рана после дерматомной пластики.



Рис. 4. Спустя 1 мес. после аутодермопластики.

10. Parekh S.G., Trauner K.B., Zarins B. et al. Photodynamic modulation of wound healing with BPD-MA and CASP // *Lasers Surg. Med.* – 1999. – Vol. 24 (5). – P. 375–381.
11. Potter R., Kennedy J.C. // *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.* – 1990. – Vol. 8. – P. 1–16.

Photodynamic Therapy in Complex Treatment of Patients with Acute Purulent Diseases of Soft Tissues

V.A. Duvansky

Experience of treatment of 435 patients with acute purulent diseases of soft tissues is generalized in present work. Microbiological works have shown the bactericidal effect

of photodynamic therapy (PDT) on gram-negative and gram-positive bacteria. Biologically active wound dressing DAC-trypsin in combination with preparation «Photosens» raises bactericidal effect of photodynamic therapy.

Clinical, planimetric and morphological trials have significantly approved positive influence of photodynamic therapy in complex with biologically active wound dressing on wound healing process: it fastens purification of wound surface, normalizes microcirculation abnormalities, amplifies phagocyte activity; stimulates fibroblast proliferation, developing of granulation tissue and provides full epithelization of wound defect on 14-16 day.

УДК 616.5-099-844:815.849.19

Б.Н. Жуков¹, Н.А. Лысов², А.Н. Махова¹, Д.Г. Богуславский¹, А.Э. Махлин², И.А. Воробьев², С.В. Москвин³

Экспериментальное обоснование использования лазерного излучения при аутодермотрансплантации

¹ Самарский государственный медицинский университет;

² Медицинская компания «Лазерный центр»;

³ Научно-производственный лазерный центр «Техника»

Ключевые слова: импульсное низкоинтенсивное лазерное излучение, длина волны, посттромбофлебитическая болезнь, аутодермотрансплантация

Несмотря на определенные успехи, достигнутые за последние два десятилетия в сосудистой хирургии, проблема лечения больных посттромбофлебитической болезнью нижних конечностей продолжает оставаться одной из сложных и актуальных разделов клинической медицины.

Трофические язвы являются наиболее частым осложнением хронической венозной недостаточности (ХВН) и встречаются у 2% трудоспособного населения индустриально развитых стран. У лиц пожилого возраста частота трофических язв достигает 4–5%. Можно с уверенностью говорить о том, что лечение трофических язв является важнейшей медико-социальной проблемой современного общества. Различные методы консервативного и оперативного лечения, несмотря на их разнообразие и широкое применение, не приводят к стойкому заживлению язв и в 40–80% случаев наблюдается их рецидив (Савельев В.С. и др., 2002; Puhito, 2000; Junger M. et al., 2000).

В последнее время в специальной литературе все больше внимания уделяется использованию факторов неионизирующего излучения при лечении данной патологии. Среди них особое значение придается магнитным полям и лазерному излучению (Козлов В.И. и др., 1989; Жуков Б.Н., Лысов Н.А., 1997; Жуков Б.Н. и др., 2001).

В литературе встречаются разноречивые сведения о механизмах влияния лазерного излучения на метаболизм тканей, микроциркуляцию, развитие соединительной ткани и репаративные процессы, гемореологию, иммунологический статус. Нет четких показаний к использованию

лазерного излучения различных спектральных диапазонов (особенно это касается новых перспективных лазерных устройств с длиной волны 0,63–0,67 мкм) в комплексной предоперационной подготовке больных с язвенной формой посттромбофлебитической болезни, в том числе и при аутодермотрансплантации.

В лазерной терапии используются в основном две длины волны: в красной (0,63 мкм) и инфракрасной (0,89 мкм) областях спектра излучения. Исторически так сложилось, что механизм фотобиостимуляции лучше исследован для красной области спектра. Первичными акцепторами в этом случае чаще всего считают компоненты дыхательной цепи митохондрий (цитохромы и флавопротеины) (Кару Т.Й., 2000), а также молекулы ферментов антиоксидантной защиты (каталаза и супероксиддисмутаза) (Зубкова С.М., 1978). В инфракрасной (ИК) области такой относительной однозначности в определении первичных акцепторов нет, но в любом случае, независимо от длины волны, основные физические и/или химические изменения, вызванные светом в фотоакцепторных молекулах, сопровождаются каскадом биохимических реакций в клетке, которые не требуют дальнейшей активизации светом и происходят в темноте (цепи передачи и усиления фотосигнала). Эти реакции связаны с изменениями в параметрах клеточного гомеостаза (Кару Т.Й., 2000).

Исследования показывают, что импульсное лазерное излучение значительно эффективнее непрерывного благодаря триггерному действию