

НАУКОВІ ОГЛЯДИ

© М.В. Красносельський, Л.І. Сімонова-Пушкар, С.-А.Т. Гоні, 2014

УДК: 616.5:616.74]- 001.28/.29- 089

М.В. КРАСНОСЕЛЬСЬКИЙ, Л.І. СІМОНОВА-ПУШКАР, С.-А.Т. ГОНІ

Інститут медичної радіології імені С.П. Григор'єва НАМН України, Харківський національний медичний університет, Харків

ФОТОДИНАМІЧНА ТЕРАПІЯ У ХІРУРГІЧНОМУ ЛІКУВАННІ ПРОМЕНЕВИХ УШКОДЖЕНЬ ПОКРИВНИХ ТКАНИН

Променеві ушкодження покривних тканин займають значне місце в онкології та погіршують результати лікування основного захворювання й реабілітацію хворих. Хірургічні методи лікування залишаються найбільш ефективними, проте високий рівень післяопераційних ускладнень потребує включення у передопераційну підготовку санації виразки від мікробного агента та поліпшення репаративних властивостей тканин за допомогою фотодинамічної терапії.

Ключові слова: місцеві променеві виразки, антибактеріальна фотодинамічна терапія (АФДТ)

Виникнення променевих ушкоджень у хворих, котрі перенесли променеву терапію, згідно з даними світової статистики, становить близько 5%. Проте, за даними деяких іноземних та вітчизняних дослідників, формування такої патології перевищує 10–15 % [1]. Променеві ушкодження шкіри і підлеглих тканин нерідко не тільки відсувають у часі подальше хірургічне лікування, але можуть утворювати обставини, що виключають можливість хірургічного лікування. В цілому променеві ушкодження посилюють тяжкість перебігу захворювання, погіршують реабілітацію та якість життя онкологічних хворих у реабілітаційному періоді. Враховуючи, що більшість пацієнтів перебуває в працездатному віці, проблема місцевих променевих ушкоджень набуває соціальної значущості і вимагає пошуку ефективних методів лікування [1, 2, 6, 13].

Променеві ушкодження шкіри в основному класифікуються згідно з часом виникнення та розподіляються на ранні та пізні. До ранніх відносять такі променеві реакції та ушкодження, що виникають у процесі променевої терапії, або впродовж перших трьох місяців після неї. Ця група охоплює ранню променеву реакцію, променеву алопецію, гострий променевий дерматит та гострий некротичний променевий дерматит. Пізні променеві ушкодження виникають через 3 місяці після терапії та навіть через декілька років. Вони включають хронічний променевий дерматит, індуративний променевий набряк, виразку, склероз та променевий рак шкіри [1, 2].

Незважаючи на впровадження нових високотехнологічних методик, визначення оптимального

часу впливу та дози випромінювання, розробку і застосування методів захисту навколишніх тканин, проблема частоти виникнення і тяжкості променевих ушкоджень шкіри і підлеглих здорових тканин залишається до кінця не вирішеною [1, 3].

Місцеві променеві ушкодження відрізняються торпідністю до лікування різними медикаментозними засобами. У патогенезі таких ушкоджень, разом з порушенням мікроциркуляції, провідну роль відіграє прямий вплив випромінювання на клітини і пригнічення репаративних процесів. Далі на перший план виходить приєднання інфекції до ушкоджених тканин, погіршення процесів регенерації та загоснення ушкоджених тканин в цілому, нерідко з формуванням променевих виразок.

Основним та достатньо ефективним методом лікування променевих ушкоджень покривних тканин залишається хірургічний. Залежно від локалізації та стану навколишніх тканин проводиться вибір найбільш ефективного методу шкірної пластики. У зв'язку зі зниженням репаративних властивостей навколишніх тканин та порушенням мікроциркуляції найкращим для лікування ранніх та пізніх променевих ушкоджень є метод пластики шкірно-підшкірним клаптом на судинній ніжці [1, 2, 4].

Основними ускладненнями при виконанні шкірної пластики у хворих з променевими ураженнями є інфікування та некроз трансплантата у післяопераційному періоді, яке відбувається в 10–15% випадків. Такий високий рівень незадовільних результатів потребує більш радикальних та ефективних методів передопераційної санації та підготовки тканин до хірургічного втручання.

Лікування пізніх променевиx виразок займає особливе місце серед проблем онкології та хірургії. Запропоновано багато засобів та методик, що прискорюють репаративно-регенераторні процеси у виразках, запобігають інфікуванню виразок, проводять підготовку виразок до шкірної пластики. Проблема зниження ефективності антибактеріальної терапії та утворення резистентних до широкого спектра антибактеріальних препаратів штамів мікроорганізмів також актуальна для інфікованих ран і виразок, що характеризуються порушенням місцевої мікроциркуляції, зниженням місцевих захисних механізмів, порушенням проникної спроможності препаратів у пошкодженні тканини [3, 8, 9, 11, 21].

Останнім часом значний інтерес і перспективи в лікуванні даної категорії хворих становить використання фізичних методів впливу на тканини, серед яких значне місце належить фотодинамічній терапії (ФДТ). Метод підвищує репаративні властивості тканин, дозволяє уникнути небажаної системної дії антибіотиків, ефективний при наявності антибіотикорезистентних штамів збудників [9, 15, 19, 22].

Антибактеріальна фотодинамічна терапія (АФДТ) заснована на застосуванні лікарських препаратів – фотосенсибілізаторів (ФС), здатних накопичуватися в мікробних клітинах, і впливі низькоінтенсивного лазерного випромінювання з довжиною хвилі, відповідної піку поглинання ФС. Дані літератури дозволяють припустити, що проникнення ФС у клітини можливе як пасивним, дифузним шляхом, так і за допомогою ре-

цепторно-опосередкованого механізму за допомогою ліпопротеїнів. Доведено існування й іншого механізму накопичення ФС – фагоцитозу [6, 8, 12, 19]. ФДТ передбачає введення в організм сенсibiliзаторів внутрішньовенно, але іноді застосовується пероральний або аплікаційний метод. Цей метод визнаний найбільш щадним і відносно нешкідливим, добре переноситься хворими та придатний для багаторазового застосування. ФДТ властива виражена бактерицидна активність, селективний пошкоджуючий вплив на патологічні осередки (злоякісні, запальні), викликає позитивну імунну відповідь, запобігає дистрофічним та склеротичним процесам, не справляє токсичної дії при повторному введенні ФС [11, 17].

До цього часу найбільш активно досліджуваною галуззю антимікробної ФДТ є дослідження *in vivo* міжклітинної взаємодії активізованого ФС і збудника інфекції. Є повідомлення про бактерицидну дію ФДТ на *S.aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Clostridium perfringens*, *E.coli*, *Micoplasma hominis*, грамнегативні мікроорганізми і дріжджоподібні грибки [15, 17]. В даний час встановлено можливість фотоінактивації безоболонкових вірусів, включаючи ВІЛ, із застосуванням такого простого ФС, як метиленовий синій. Досить ефективно піддаються фотодинамічній інактивації гриби, зокрема у формі спор [16].

Класифікація ФС з урахуванням хімічної структури і максимуму абсорбції представлена в таблиці 1 (Курочкіна А.Ю., Плавський В.Ю., Юдіна Н.А., 2010) [4].

Таблиця 1

Класифікація ФС з урахуванням хімічної структури і максимуму абсорбції

| Група ФС | Хімічний клас | Представники | Довжина хвилі (максимум поглинання) |
|--------------------------------|------------------------|---|-------------------------------------|
| Тетрацикліни | Антимікробні препарати | Доксициклін, хлортетрациклін | 280–325 нм |
| Сульфаніламід | | Сульфаніламід | |
| Похідні нітрофурану | | Фурагін, фуразолідон | |
| Фторхінолони | | Ципрофлоксацин, норфлоксацин | |
| Фурукумаріни | Природні | Порсален, ксантотоксин | 300–380 нм |
| Екстракти на основі хлорофіллу | | Хлорфіліпт 20%, настоянка листя евкаліпту на 70% спирті, галенофіліпт | 390–465 нм, 659–690 нм |
| Акридини | Барвники | Профлавін, акрининовий помаранчевий, аманакридин, етакридин | 400–500 нм |
| Феназини | | Нейтральний червоний | 500–550 нм |
| Ціаніди | Макроциклічні ФС | Пирвініум, сталбазум | 500–600 нм |
| Порфірини | | Гематопорфірини, бензопорфірини | 600–650 нм |
| Периленквіноноід | Природні | Гіперіцин, гіпокрелін | 620–660 нм |
| Фенотіазини | Барвники | Метиленовий синій, толуїдиновий синій | |
| Хлоринвімісні препарати | Природні | Хлорин еб (фотодитазин, фотолон) | 660–700 нм |
| Фталоціаніни | Макроциклічні ФС | А1 фталоціанін, силікон фталоціанін | |

Здатність бактеріальної клітини *in vitro* вижити після оксидантного стресу залежить від активності її супероксиддисмутази або кількості та активності її білків теплового шоку [7, 10]. Таким чином, антимікробна ФДТ являє собою процес активної взаємодії активних форм кисню і токсичних радикалів з антистресорними факторами бактерій, наслідки якого можуть бути різними залежно від інтенсивності генерації активних форм кисню, активності антистресорних протеїнів, антиоксидантних ферментів бактерій і багатьох інших факторів.

Фотосенсибілізатори та механізм дії ФДТ. ФС – це хімічна сполука, що здатна до фотосенсибілізації біологічних тканин, тобто збільшення їх чутливості до впливу світла. Ідеальний ФС має бути нетоксичним і проявляти локальну токсичність тільки після активації світлом. Відомо більше 1000 сполук, здатних виступати як ФС [4, 15]. Серед них як спеціально розроблені барвники – ФС (хлорин Е6, фотолон, Фотосенс), так і традиційні лікарські препарати, здатні виконувати функції ФС і використовуватися для проведення АФДТ [19].

При поглинанні світла певної довжини хвилі молекула ФС переходить з основного стану в короткоживучий синглетний збуджений стан [3, 13, 19]. Потім відбувається або зворотний перехід в основний стан, що супроводжується випромінюванням кванта світла – флюоресценція, або утворюється збуджений стан, і запускаються фотохімічні реакції, що лежать в основі фотодинамічного впливу. При тривалому фотодеструктивному процесі відбувається зменшення флюоресценції ФС під дією лазерного випромінювання та утворення продуктів деградації ФС. Дослідження хімії синглетного кисню, який виходив при фотозбудженні, привели до чіткого розуміння питань. Хоча час життя синглетного кисню у водному середовищі дуже короткий (кілька мкс), він украй реакційноздатний. Ряд біомолекул, що входять до складу мембран (ненасичені жирні кислоти, холестерин, бічні ланцюги альфа-амінокислот, таких як триптофан, метіонін і гістидин), швидко реагують з синглетним киснем, а тому мембрани вважаються найбільш ймовірними первинними мішенями, ураження яких веде до пошкодження і загибелі клітин. Синглетний кисень виявився основним токсичним агентом, відсунувши вільно-радикальні процеси на другий план.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Бардычев М.С. Местные лучевые повреждения / М.С. Бардычев, А.Ф. Цыб // Медицина. — М. — 1985. — С. 240.
2. Евтеев А.А. Анализ причин и структуры неудач аутодермопластики при использовании хирургических методов подготовки ран к пластическому закрытию // Сборник научных трудов I Съезда комбустиологов России. — М. — 2005. — С. 162—164.
3. Лозовская Е.Л. [и др.] // Вопросы медицинской химии. — 1998. — № 2. — С. 118—134.
4. Странадко Е.Ф. Фотодинамическая терапия при гнойных заболеваниях мягких тканей / Е.Ф. Странадко, У.М. Коробов, М.П. Толстых // Хирургия. — 2000. — №9. — С. 67—70.

Ризик і побічні ефекти антимікробної ФДТ в основному діляться на дві групи – ті, що належать до ефекту світлової енергії, та такі, що залежать від ФС і хімічної реакції. По-перше, слід уникати опромінення очей пацієнта та медичного персоналу. Для цього треба використовувати захисні окуляри. Негативних відчуттів від теплової енергії лазера можна уникнути за допомогою діодного лазера з коротким часом опромінювання. Що стосується ФС і фотохімічних реакцій, важливо застосовувати локально як фотосенсибілізатор, так і світловий лазер, аби не зашкодити здоровим тканинам.

На сучасному етапі ФДТ в Україні застосовується для лікування широкого спектра патологій: в онкології для лікування пухлин та передпухлинних захворювань шкіри, слизових оболонок, повік, верхньої та нижньої губи, носа, вушної раковини, орофарингеальної зони, раку легень, грудної залози. У дерматовенерології та косметології – для лікування акне. У гінекології – для лікування лейкоплакії вульви, атипової гіперплазії ендометрія, ектопії, дисплазії I– III ст. та крауроза вульви, захворювання вульви та шийки матки на тлі папіломавірусу людини. У оториноларингології – в лікуванні синуситів. У стоматології – в лікуванні гінгівітів, парадонтитів, пульпітів, періодонтитів. Також ФДТ застосовується для лікування трофічних виразок та ран, що довго гояться.

Проблему ФДТ в Україні вивчають у ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України» (Харків), у Харківському національному університеті ім. В.Н. Каразіна, в Інституті експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Е. Кавецького НАН України (Київ), Інституті проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данілевського НАМН України (м. Харків).

Висновки.

1. Таким чином, АФДТ – цікавий та перспективний метод лікування місцевої інфекції та передопераційної підготовки променевих ушкоджень покривних тканин. Крім антимікробного ефекту, ФДТ здатна до стимуляції репаративних властивостей пошкоджених тканин. Однак клінічних і патоморфологічних досліджень впливу ФДТ на тканини, що були опромінені, проведено не було.

2. Оперативне лікування пізніх променевих ушкоджень має проводитися після повної передопераційної підготовки, що включає підготовку тканин до аутодермопластики та санацію від мікробного агента за допомогою ФДТ.

5. Alanis A.J. Resistance to Antibiotics: Are We in the Post-Antibiotic Era? // Archives of Medical Research. — j.arcmcd. — 2005. — P. 697—705.
6. Andersen R. Treatment of periodontal diseases by photodisinfection compared to scaling and root planning / R. Andersen, N. Loebel, D. Hammond [et al.] // J Clin Dent. — 2007. — P. 34.
7. Dai T. Photodynamic therapy for localized infections — State of the art. Photodiagnosis and Photodynamic Therapy / T. Dai, Y.Y. Huang, M.R. Hamblin // j.pdpdt. — 2009. — P. 170—188.
8. De Oliveira R.R. Antimicrobial photodynamic therapy in the non-surgical treatment of aggressive periodontitis. A preliminary randomized controlled clinical study / R.R. De Oliveira, H.O. Schwartz-Filho, A.B. Novaes [et al.] // J. Periodontol. — 2007.
9. Dulon M. MRSA prevalence in European healthcare settings: a review / M. Dulon, F. Haamann, C. Peters [et al.] // BMC Infectious Diseases. — 2011. — P. 138.
10. Hamblin M.R. Photodynamic therapy: a new antimicrobial approach to infectious disease? / M.R. Hamblin, T. Hasan // Photochem Photobiol Sci. — 2008. — P. 436—450.
11. Jori G. Photodynamic Therapy of Microbial Infections: State of the art and Perspectives // Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology. — 2006.— №25 (1—2). — P. 1—15.
12. Kharkwal G.B. Photodynamic therapy for infections: clinical applications / G.B. Kharkwal, S.K. Sharma, Y.Y. Huang [et al.] // Lasers Surg Med. — 2011. — P. 755—767.
13. Maisch T. Photodynamic inactivation of multi-resistant bacteria (PIB) — a new approach to treat superficial infections in the 21st century / T. Maisch, S. Hackbarth, Regensburger J. [et al.] // Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. — 2011. — P. 360—366.
14. Maisch T.A. New strategy to destroy antibiotic resistant microorganisms: antimicrobial photodynamic treatment. Mini Rev // Med. Chem. — 2009. — P. 974—983.
15. Meisel P. Photodynamic therapy for periodontal diseases: state of art / P. Meisel, T. Kocher // J Photochem photobiol. — 2005. — P. 159—170.
16. Rajesh S. Antimicrobial photodynamic therapy: An overview / S. Rajesh, E. Koshi, K. Philip [et al.] // J. Indian. Soc. Periodontol. — 2011. — P. 323.
17. Seshadri M. Light delivery over extended time periods enhances the effectiveness of photodynamic therapy / M. Seshadri, D.A. Bellnier, L.A. Vaughan [et al.] // Clinical Cancer Research. — 2008. — P. 2796—2805.
18. Street C.N. Antimicrobial photodynamic therapy for the decolonization of methicillin-resistant Staphylococcus aureus from the anterior nares / C.N. Street, L. Pedigo, A. Gibbs [et al.] // Photodynamic Therapy: Back to the Future. — Vol. 7380 of Proceedings of SPIE, Seattle, Wash, USA, June 2009.
19. Simonetti O. Effectiveness of antimicrobial photodynamic therapy with a single treatment of RLP068/Cl in an experimental model of Staphylococcus aureus wound infection / O. Simonetti, O. Cirioni, F. Orlando [et al.] // British Journal of Dermatology. — 2011. — P. 987—995.
20. Tubby S. Inactivation of staphylococcal virulence factors using a light-activated antimicrobial agent / S. Tubby, M. Wilson, S. P. Nair // BMC Microbiology. — 2009.
21. Tavares A. Mechanisms of photodynamic inactivation of a Gram-negative recombinant bioluminescent bacterium by cationic porphyrins / A. Tavares, Dias SRS, Carvalho CMB, Faustino MAF, Tome JPC [et al.] // Photochemical & Photobiological Sciences 10. — 2011. — P. 147-158.
22. Vatansver F. Antimicrobial strategies centered around reactive oxygen species-bactericidal antibiotics, photodynamic therapy, and beyond / F. Vatansver, W.C. de Melo, P. Avci [et al.] // FEMS Microbiol Rev. — 2013.
23. Zolfaghari P.S. In vivo killing of Staphylococcus aureus using a light-activated antimicrobial agent / P.S. Zolfaghari, S. Packer, M. Singer [et al.] // BMC Microbiology. — 2009.

M.V. KRASNOSELSKY, L.I. SIMONOVA-PUSHKAR, S.-A.T. GONI

Institute of Medical Radiology. SP Grigorieva AMS of Ukraine, Kharkov National Medical University, Kharkiv

PHOTODYNAMIC THERAPY IN SURGICAL TREATMET OF RADIATIVE INJURIES OF COVERING TISSUE

The purpose of this in vitro study was to evaluate the antimicrobial effect of photodynamic therapy. Photodynamic therapy was established and remains a successful modality for malignancies but photodynamic inactivation has been transformed recently to an antimicrobial discovery and development platform. The concept of photodynamic inactivation is quite straightforward and requires microbial exposure to visible light energy, typically wavelengths in the visible region, that causes the excitation of photosensitizer molecules which results in the production of singlet oxygen and other reactive oxygen species that react with intracellular components, and consequently produce cell inactivation.

Key words: local radiation ulcer, antibacterial photodynamic therapy

Стаття надійшла до редакції: 21.05.2014