



003465260

На правах рукописи

Лапченко Александр Александрович

**Антимикробная фотодинамическая терапия в комплексном
лечении гнойного воспаления околоносовых пазух.**

14.00.04. – болезни уха, горла и носа

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Москва - 2009

26 MAR 2009

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Российский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Научный руководитель:

Член-корреспондент РАМН, заслуженный деятель наук РФ, доктор медицинских наук, профессор **В.Т.Пальчун**.

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор **А.Н. Петровская**

Доктор медицинских наук **Е.А. Кирасирова**

Ведущая организация:

Российский Университет Дружбы Народов г. Москва.

Защита диссертации состоится « _____ » _____ 2009 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.072.11 при Российском государственном медицинском университете по адресу 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО РГМУ Росздрава (117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1.)

Автореферат разослан « _____ » _____ 2009г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Г.Д. Лазинвили

Общая характеристика работы.

Актуальность темы: Проблема диагностики и лечения острых и обострений хронических параназальных синуситов в настоящее время приобретает большее медицинское и социальное значение.

Прежде всего, это связано с тем, что острое и обострение хронического воспаления околоносовых пазух имеет высокий удельный вес в общей структуре заболеваний ЛОР-органов и больные с данной патологией создают основной фронт работы для оториноларингологов амбулаторий и стационаров. По мнению многих исследователей, в мире наблюдается устойчивая тенденция к существенному росту заболеваемости, переходу процессов в хронические с учащением рецидивов заболевания после проведенного консервативного и хирургического лечения. Это происходит несмотря на значительные успехи в изучении этиологии, патогенеза заболевания, а также на фоне внедрения в практику принципиально новых методов лечения, профилактики и самых сильных антибактериальных и противовоспалительных медикаментов. (Исаев В.М., Наседкин А.Н., Решетников А.В и др., 2004, Лихачева Е.В., Зенгер В.Г., Алксесев Ю.В., 2006).

Результаты научных исследований показывают, что под влиянием аллергических, инфекционных, аутоиммунных процессов происходит нарушение систем защиты слизистой оболочки верхних дыхательных путей с последующим развитием процессов острого и хронического воспаления. В развитии гнойного процесса в верхнечелюстных пазухах важное значение имеет не только наличие возбудителя и его чувствительность к антимикробным препаратам, но и такие патогенетические факторы, как нарушение дренажной функции естественного соустья пазухи, снижение общей и местной иммунореактивности организма (О.В.Бухарин, 1999).

Учащение случаев возникновения гнойных воспалений околоносовых пазух можно связать с увеличением несобоснованного применения мощных антибактериальных средств последнего поколения, что приводит к

значительному угнетению клеточных и гуморальных факторов резистентности организма. (Мамыкина В.М., 1990, Щербанюк А.И., Касаткина И.В., Макаровская Л.Н. 1992, Покровский В.И., 1996, Страчунский Л.С., Белоусова Е.Б., Козлова С.Н. 2002., Под редакцией Покровского В.И.1993, Станева-Стойчева Л., Стойчев Ц. 1990, Avanko K., Olkkola K.G., Hiller A., Saarnivara L., 1992, Izzettin F.V., Lyka B., Vras F., et al. Gen. Pharmacol. 1994).

Для развития орбитальных и внутричерепных осложнений воспалительных заболеваний околоносовых пазух имеются анатомические предпосылки. Несмотря на многообразие методов лечения острых и обострения хронических синуситов, частота гнойно-септических осложнений этих заболеваний продолжает неуклонно увеличиваться. В настоящее время она колеблется от 6,6 до 12,4 % среди всей воспалительной патологии околоносовых пазух. У 24,4% больных осложнения возникают в результате острых воспалительных процессов в околоносовых пазухах, а у 75,6% - в результате хронического процесса, при этом у 24% больных из числа последних – после проводившегося ранее консервативного и хирургического лечения. (Пальчун В.Т. 2002).

Среди современных медицинских технологий, используемых в лечении ряда онкологических и неопухолевых заболеваний особое место принадлежит фотодинамической терапии, признанной наиболее щадящим, а также, хорошо переносимым больными методом, позволяющим повторять лечение многократно. (Миронов А.Ф. 1999., Толстых П.И., Дербенева В.А., Гусейнов А.И. и др. 2004).

В связи со снижением эффективности антибактериальной терапии, образованием устойчивых к большинству известных антибиотиков штаммов микроорганизмов, роста числа послеоперационных инфекционных осложнений, малой эффективностью большинства общепринятых методов терапии, длительностью сроков лечения поиск новых способов лечения

гнойно-воспалительных процессов на всех этапах медицинской науки является актуальным.

В настоящее время самыми перспективными среди них являются физические методы, в частности антимикробная фотодинамическая терапия. Метод обладает выраженной бактерицидной активностью, противовоспалительным действием, вызывает положительный иммунный ответ, предупреждает дистрофические и склеротические процессы. (Соколов В.В., 1999, Карандашов В.И., 2001, Странадко Е.Ф., 2006).

Кроме того, применение физических методов в лечении синуситов и их гнойно-септических осложнений способствует снижению медикаментозной нагрузки на организм, что в свою очередь предотвращает его аллергизацию, развитие токсических, иммуносупрессивных и других побочных эффектов. Эти методы позволяют с успехом купировать гнойное воспаление у больных сахарным диабетом и полиаллергией.

Все вышесказанное и послужило основанием для проведения данного научного исследования.

Цель исследования - повышение эффективности антимикробного лечения острого и обострения хронического воспаления околоносовых пазух и их гнойно-септических осложнений с использованием метода фотодинамической терапии.

Задачи исследования.

1. С помощью микробиологического исследования определить состав и приоритетность патогенной микрофлоры в полости околоносовых пазух при остром и обострении их хронического воспаления и при развитии гнойно-септических осложнений этих заболеваний.
2. Изучить возможность получения бактерицидного эффекта фотодинамической терапии на патогенные штаммы микроорганизмов, выделенных из инфицированных околоносовых пазух и послеоперационных ран при использовании различных концентраций катионного

фотосенсибилизатора (метиленового синего) и когерентного и некогерентного света в биологическом эксперименте *in vitro*.

3. Разработать методы антимикробной фотодинамической терапии острого и обострения хронического гнойного гайморита и фронтита.

4. Разработать методы антимикробной фотодинамической терапии гнойно-септических осложнений острого и хронического воспаления околоносовых пазух.

5. Сравнить эффективность фотодинамической терапии и традиционных методов лечения острого и обострения хронического воспаления околоносовых пазух и их гнойно-септических осложнений.

Научная новизна.

Впервые разработаны и предложены методы применения и определены тип, концентрация и экспозиция фотосенсибилизатора для эффективной антимикробной фотодинамической терапии острого и обострения хронического воспаления околоносовых пазух и их гнойных осложнений.

Впервые установлен наиболее эффективный источник светового излучения для возбуждения фотохимической реакции с данным фотосенсибилизатором.

Разработаны новые более эффективные альтернативные методы антибактериальной терапии острого и обострения хронического воспаления околоносовых пазух и их гнойно-септических осложнений, что особенно важно при полиаллергии к антибиотикам и тяжелым, и среднетяжелым формам сахарного диабета.

Практическая значимость работы.

1. Разработаны принципиально новые высокоэффективные малоинвазивные методы фотодинамической терапии воспалительных заболеваний околоносовых пазух и их гнойно-септических осложнений.

2. Определена оптимальная концентрация фотосенсибилизатора для проведения фотодинамической терапии.
3. Определена эффективность источников света, используемых при проведении антимикробной фотодинамической терапии.
4. Выработаны показания и противопоказания для проведения антимикробной фотодинамической терапии острого и обострения хронического воспаления околоносовых пазух и их гнойно-септических осложнений.
5. Получен выраженный клинический эффект от проведения фотодинамической терапии, и уменьшение сроков временной нетрудоспособности при лечении данных заболеваний.

Внедрение результатов исследования в практику.

Метод антимикробной фотодинамической терапии острого и обострения хронического воспаления околоносовых пазух и их гнойно-септических осложнений внедрен в лечебную практику ургентных оториноларингологических отделений и консультативно-диагностического оториноларингологического центра ГКБ им.Н.И.Пирогова - клинической базы кафедры ЛОР-болезней лечебного факультета РГМУ, с курсом ФУВ. Результаты исследования включены в учебную программу кафедры оториноларингологии лечебного факультета РГМУ по обучению студентов, врачей – интернов, ординаторов, курсантов факультета усовершенствования врачей. Изданы методические рекомендации и медицинская технология по теме диссертации.

Апробация диссертации.

Основные положения и выводы диссертации доложены на V Всероссийской конференции оториноларингологов 15 -16 ноября 2007 года в г. Москве. На VII Всероссийской конференции оториноларингологов 11-12 ноября 2008 года в г. Москве. На международной конференции молодых ученых 26-28 мая 2008 года в г. Санкт-Петербурге.

На совместной научно-практической конференции кафедры ЛОР-болезней лечебного факультета РГМУ, с курсом ФУВ, научно-исследовательской лаборатории «Патологии ЛОР-органов», ЛОР-отделений и консультативно – диагностического центра оториноларингологии 1 ГКБ им.Н.И.Пирогова.

Положения, выносимые на защиту.

1. Предложенный нами способ применения антимикробной фотодинамической терапии острого и обострения хронического воспаления околоносовых пазух и их гнойно-септических осложнений с использованием катионного фотосенсибилизатора является самостоятельным эффективным методом лечения.
2. При острой и обострении хронической гнойной очаговой инфекции в околоносовых пазухах, в области лица и орбиты применение фотодинамической терапии по предложенному нами методу, наряду с высокой эффективностью не имеет противопоказаний, не вызывает осложнений и в течение короткого времени подавляет развитие инфекции в очаге поражения.
3. Применение в клинике и амбулатории метода фотодинамической терапии значительно сокращает сроки реабилитации больных с острым и обострением хронического воспаления околоносовых пазух и их гнойно-септическими осложнениями.

Объем и структура диссертации.

Диссертация изложена на 129 листе машинописного текста и состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, который включает в себя 150 источников, из них 90 отечественных и 60 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 20 таблицами, 3 диаграммами и 21 рисунками.

Публикация работы.

По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, из них в центральной печати - 3 - работы, получен Патент РФ на изобретение № 2317121 «Способ фотодинамической терапии гайморозтмоидита» от 13.07.2006.

Содержание работы.

Материалы и методы исследования: Настоящая работа выполнена за период с 2004 по 2008 год на кафедре оториноларингологии лечебного факультета ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию». Для решения поставленных задач нами было проведено обследование и лечение 150 пациентов с острыми и обострениями хронических воспалительных заболеваний околоносовых пазух и их гнойно-септических осложнений.

Исследуемая группа больных с гнойным воспалением околоносовых пазух состояла из 141 пациента (95 мужчин и 46 женщин) в возрасте от 15 до 65 лет. Давность заболевания составляла от 1 суток до 10 лет

Распределение больных основной группы с острым и обострением хронического гнойного синусита по полу и возрасту. (n=141)

Нозологическая форма	Пол		Возраст				
	М	Ж	15-25	26-35	36-45	46-55	56-65
Острый гнойный синусит	56 39,8%	29 20,6%	17 12%	21 14,9%	32 22,7%	10 7%	5 3,5%
Обострение хронического гнойного синусита	39 27,6%	17 12%	9 6,4%	15 10,6%	21 14,9%	8 5,7%	3 2,1%

В основной группе с острым гнойным синуситом 85 больных, из них с острым гнойным гайморозтмоидитом 32 (37,6%) пациента, с острым одонтогенным гайморозтмоидитом 9 (10,6%) больных, с острым гнойным фронтитом 12 (14,1%) больных, с острым гнойным гемисинуситом 21 (24,8%), пансинуситом 11 (12,9%) пациентов.

Основная группа с обострением хронического гнойного синусита составила 56 пациентов, из них с гнойным гайморозтмоидитом 19 (33,9%) пациентов, с одонтогенным гайморозтмоидитом 6 (10,7%) больных, с гнойным фронтитом 11 (19,6%) больных, с гнойным гемисинуситом 14 (25,1%), пансинуситом 6 (10,7%) пациентов.

В исследуемую группу с гнойно-септическими осложнениями острого и хронического воспаления околоносовых пазух вошло 9 пациентов, из них 6 мужчин и 3 женщины в возрасте от 15 до 65 лет. Давность осложнения составила от 3 дней до 10 суток.

Распределение больных основной группы с гнойно-септическими осложнениями по полу и возрасту.

(n=9)

Нозологическая форма	Пол		Возраст		
	М	Ж	15-35	36-50	51-65
Флегмона орбиты	4 (44,4%)	2 (22,2%)	1 (11,1%)	3 (33,3%)	2 (22,2%)
Флегмона области лица	2 (22,2%)	1 (11,1%)	2 (22,2%)	-	1 (11,1%)

С флегмоной орбиты 6 (66,6%) больных, с флегмоной в области лица (абсцесс век и области щеки) 3 (33,3%) больных.

Среди больных с флегмоной орбиты у 4 (44,4%) человек возникновение данного осложнения связано с обострением хронического рецидивирующего фронтита, в 2-х (22,2%) случаях осложнение возникало в результате обострения хронического одонтогенного гайморита. У троих (33,3%) больных на фоне обострения хронического гнойного гемисинусита,

развивалась флегмона орбиты в сочетании с абсцессами верхнего и нижнего век, щечной и височной областей. Происходил «отсев» абсцедирования через разрушенную процессом нижнюю стенку лобной пазухи или венозно-лимфатическую сеть лица, что проявлялось в появлении новых гнойников.

У больных с флегмоной орбиты из клинических симптомов выявлялись хемоз, экзофтальм, ограничение подвижности глазного яблока, нарушения зрения, вплоть до полной его потери за счет инфильтрации и гнойного пропитывания клетчаточных пространств глазницы.

В контрольную группу вошли 55 больных (по историям болезни) с острым и обострением хронического воспаления ОНП и их гнойно-септических осложнений получавших традиционное лечение. В контрольной группе с острым гнойным синуситом 30 больных, с обострением хронического гнойного синусита составила 20 пациентов, и 5 пациентов с гнойно-септическими осложнениями.

Антимикробная фотодинамическая терапия заключается в избирательной окислительной деструкции патогенных микроорганизмов при комбинированном воздействии красителя – фотосенсибилизатора и оптического излучения соответствующего спектрального состава. Объектами антимикробной фотодинамической терапии являются бактерии (использующие как аэробный, так и анаэробный тип метаболизма), а так же дрожжевые и филаментозные грибы. При этом селективность данной методики обусловлена облучением инфицированных участков и значительно большей чувствительностью (в 20 – 200 раз в зависимости от видовой принадлежности патогенов) к фотодинамическим воздействиям микроорганизмов по сравнению с животными клетками.

Особую актуальность в настоящее время приобретает так же использование катионных фотосенсибилизаторов, обладающих выраженной антибактериальной активностью в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов, а так же фунгицидным действием.

Всем больным в соответствии с целями и задачами исследования проводилось микробиологическое изучение патологического содержимого околоносовых пазух и гнойных ран.

Исследования проводили на базе лабораторий кафедры фундаментальной и клинической микробиологии РГМУ.

При исследовании качественно-количественного состава микробного фона ЛОР-отделения был выделен широкий спектр микроорганизмов, включающих стафилококковую флору, штаммы неферментирующих бактерий, дрожжевых и филаментозных грибов в общем количестве $7,4 \times 10^6$ КОЕ.

Результаты исследования и их обсуждение: По результатам исследования основными микроорганизмами, составляющими микробный фон ЛОР-стационара, явились различные виды стафилококков, преимущественно представленных *S.aureus*, а также представители неферментирующих грамотрицательных микроорганизмов, основную массу которых составляли представители семейства *Pseudomonadaceae*, включая синегнойную палочку, а также бактерии рода *Acinetobacter*.

Значительную долю полученных микроорганизмов составляли дрожжевые грибы, представленные преимущественно родом *Candida*, а также филаментозные грибы различных родов.

Подавляющее большинство выделенных госпитальных бактерий обладали поливалентной резистентностью к антибактериальным препаратам. Наиболее значимыми микроорганизмами, вызывающими острые гнойные синуситы явились представители факультативно-анаэробной кокковой флоры преимущественно представленной *S.pneumonia*.

Среди возбудителей обострения хронического гнойного синусита основную массу составляли *S.aureus*, *Streptococcus spp.*, различные представители семейства *Enterobacteriaceae* (*Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *E.coli*), а также ассоциации указанных микроорганизмов, с грибами *Candida spp.*, *Aspergillus spp.*, *Mucor spp.*

Основными возбудителями, выделенными у больных с флегмоной орбиты и абсцессами в области лица, были облигатно-анаэробные микроорганизмы, представленные бактериями рода *Bacteroides* и *Fusobacterium*.

При исследовании чувствительности к антибиотикам у выделенных штаммов микроорганизмов было установлено, что, в основном, они обладают поливалентной резистентностью к основным группам, применяющихся при данной патологии антибактериальных препаратов.

При моделировании фотодинамической реакции нами использовался патологический материал уже засеянный на чашки с кровяным сердечно-мозговым агаром. На чашки наносился фотосенсибилизатор (метиленовый синий) с экспозицией 10 минут, затем аппаратом лазерной терапии «Мустанг» с длиной волны 0,67 мкм проводилось световое воздействие на расстоянии 3 см от чашки в течение 10 минут, мощность лазерного излучения на выходе из манипулятора – 24 мВт диаметр светового пятна составлял 3 см, плотность мощности - 0,002 Вт на см², а плотность энергии 3-4 Дж на см².

При этом было произведено изучение влияния фотодинамического воздействия на клинический материал (гнойное отделяемое рац и содержимое пазух) полученный от больных, которым проводилась терапия острого и обострения хронического гнойного синусита и его гнойных осложнений.

Сразу после получения патологический материал засевался на кровяной сердечно-мозговой агар.

Часть чашек с посевами микрофлоры подвергалась воздействию лазерного излучения с концентрацией фотосенсибилизатора 5 и 20 мкг/мл.

Помимо этого исследовалось бактерицидное действие самого фотосенсибилизатора в концентрации 5 и 20 мкг/мл (без светового воздействия).

На части чашек исследовалось непосредственное воздействие на засеянную микрофлору лазерного излучения в отсутствие фотосенсибилизатора.

С целью контроля часть чашек после посева гнойного субстрата сразу устанавливалась в термостат без воздействия какого-либо вида излучения и добавления фотосенсибилизатора.

Для изучения характера фотодинамического воздействия на госпитальные штаммы микроорганизмов, а также с целью контроля эффективности лечения больных с гнойной патологией ЛОР-органов производилось качественно-количественное микробиологическое исследование в динамике.

Существенно изменялся качественно-количественный состав микроорганизмов подвергавшихся воздействию лазерного излучения с использованием «метилевого синего» в концентрации 20 мкг/мл. Качественный их состав был представлен преимущественно неферментирующими грамотрицательными микроорганизмами рода *Acinetobacter*, а также филаментозными грибами, при этом общее количество КОЕ снижалось до $5,7 \times 10^2$.

Меньший антибактериальный эффект оказывало использование лазерного излучения с разведением метилевого синего в концентрации – 5 мкг/мл, где качественный спектр микроорганизмов включал в себя помимо штаммов неферментирующих бактерий и филаментозных грибов представителей семейства *Pseudomonadaceae*, включая *P.aeruginosa*, (их количество уменьшалось до $4,3 \times 10^4$).

При изучении антибактериальной активности лазерного излучения без использования фотосенсибилизатора – значимого эффекта ни в качественном спектре, ни в количественном составе микроорганизмов выявлено не было.

Практически аналогичная картина наблюдалась при изучении воздействия разных концентраций (5 и 20 мкг/мл) фотосенсибилизатора без использования лазерного излучения. При этом общее количество КОЕ составило $1,8 \times 10^5$, а качественный состав микроорганизмов не претерпевал

существенных изменений, за исключением стафилококковой флоры, которая в этом случае была представлена только видом *S.aureus*.

При моделировании фотодинамической реакции со светодиодным источником света, так же, как и при исследовании фотодинамической реакции с лазерным излучением, использовался патологический материал уже засеянный на чашки с кровавым сердечно-мозговым агаром. На чашки наносился фотосенсибилизатор - метиленовый синий (в концентрациях – 5 и 20 мкг/мл) с экспозицией 10 минут, затем фототерапевтическим светодиодным аппаратом «АФС» с длиной волны 675 нм при мощности излучения на выходе из световода – 25 мВт проводилось световое воздействие на расстоянии 3 см от чашки в течении 10 минут. Диаметр световода – 800 микрон, Плотность мощности светодиодного излучения составлял 0,002 Вт/см². Плотность энергии составила 3-4 Дж/см².

Меньший, чем при использовании лазера антибактериальный эффект оказывало светодиодное излучение с использованием «метиленового синего» в концентрации 20 мкг/мл, где качественный спектр микроорганизмов включал в себя помимо неферментирующих бактерий и филаментозных грибов представителей семейства *Pseudomonadaceae*, включая *P.aeruginosa*, (их количество уменьшалось до $3,3 \times 10^5$).

Еще меньшей антибактериальной эффективностью характеризовалось воздействие с использованием в качестве фотосенсибилизатора раствора метиленового синего в концентрации – 5 мкг/мл и светодиодного излучения. Качественный состав госпитальной микрофлоры после воздействия данного вида излучения помимо неферментирующих микроорганизмов и филаментозных грибов включал в себя уже представителей семейства *Enterobacteriaceae* (*Proteus mirabilis*, *Escherichia coli* (*lac -*)), при этом общее количество КОЕ уменьшалось только до $7,7 \times 10^5$.

При изучении антибактериальной активности светодиодного излучения без использования фотосенсибилизатора - значимого эффекта ни в

качественном спектре, ни в количественном составе микроорганизмов выявлено не было.

При изучении воздействия разных концентраций (5 и 20 мкг/мл) фотосенсибилизатора без использования светодиодного излучения наблюдалась аналогичная картина. При этом общее количество КОЕ составило $1,3 \times 10^5$, а качественный состав микроорганизмов не претерпевал существенных изменений, за исключением стафилококковой флоры, которая в этом случае была представлена только видом *S. aureus*.

Таким образом, на основании полученных нами данных об эффективности фотодинамического воздействия на внутрибольничные штаммы микроорганизмов и штаммы микроорганизмов, полученных от больных с острым и хроническим воспалением околоносовых пазух и их гнойно-септических осложнений было установлено, что максимальной антибактериальной активностью обладает лазерное излучение с применением в качестве фотосенсибилизатора «метиленового синего» в концентрации 20 микрограмм в мл.

В связи с этим нами был разработан принципиально новый способ лечения острого и обострения хронического гнойного гайморита и его гнойно-септических осложнений (Патент РФ на изобретение № 2317121 «Способ фотодинамической терапии гайморозтмоидита» от 13.07.2006).

В качестве фотосенсибилизатора используется антисептическое средство – «метиленовый синий» в форме водного раствора в концентрации 20 мкг/мл. Для активации ФС используется полупроводниковый лазер с длиной волны 660-670 нм и оснащенный разъемом для подключения оптоволоконного световода. Световод устанавливается на таком расстоянии от облучаемой поверхности верхнечелюстной, лобной пазухи или гнойной раны, прокрашенной ФС, чтобы световое пятно охватывало всю ее поверхность. Фотодинамическая терапия применена нами у 92 больных: 56 пациентов с острым и 36 пациентов с обострением хронического гнойного гайморозтмоидита.

Методика лечения острого и обострения хронического гнойного гайморита с помощью метода фотодинамической терапии заключается в следующем. После предварительной адrenaлизации носовых ходов и проведения местной аппликационной анестезии (S. Lidocaini 10 %) производится пункция верхнечелюстной пазухи иглой Куликовского (или троакаром диаметром 4 мм), с последующим промыванием пазухи физиологическим раствором. После промывания вводится раствор фотосенсибилизатора (метиленовый синий в концентрации – 20 мкг/мл).

Экспозиция ФС составляет 10 минут (согласно данным о времени прокрашивания патологического субстрата). Затем в просвет иглы или троакара вводится световод терапевтического лазера «Мустанг» с длиной волны 0,67 мкм, время светового воздействия 30 минут (согласно расчетам дозы облучения). Сеанс ФДТ проводился один раз в сутки, ежедневно. Критерием количества процедур являлось купирование клинических проявлений заболевания и данных микробиологического исследования.

Фотодинамическая терапия применена нами у 49 больных: с острым фронтитом пролечено 30 больных, с обострением хронического фронтита - 19 больных.

Методика лечения острого и обострения хронического гнойного фронтита с помощью фотодинамической терапии заключается в следующем: После высокой адrenaлизации носолобного соустья проводилась местная инфильтрационная анестезия мягких тканей передней стенки лобной пазухи 2% раствором лидокаина или 0,5% раствором новокаина. В типичном месте производилась трепанопункция лобной пазухи. В трепанационное отверстие устанавливалась металлическая канюля. Лобная пазуха промывалась физиологическим раствором, после чего вводился раствор фотосенсибилизатора (метиленовый синий) в концентрации 20 мкг/мл, с экспозицией 10 минут. Через просвет канюли в пазуху вводится световод терапевтического лазера «Мустанг» с длиной волны 0,67 мкм. Время светового воздействия 30 минут. Сеанс АФДТ проводился один раз в сутки.

Количество сеансов АФДТ зависело от разрешения клинических проявлений заболевания - от 5 до 10 сеансов.

Гнойно-септические осложнения воспалительных заболеваний околоносовых пазух очень часто угрожают жизни больных и требуют экстренных тяжелых хирургических вмешательств, больших количеств дорогостоящих антибиотиков и антисептиков, перевязочного материала. Кроме того, нахождение таких больных на госпитальной койке занимает зачастую 21 и более дней.

Разработанные нами методы антимикробной фотодинамической терапии применены у 9 больных с флегмоной орбиты, и флегмоной орбиты в сочетании с абсцессом верхнего и нижнего века, щечной и височной области.

Методика послеоперационного лечения больных с гнойно-септическими осложнениями воспаления околоносовых пазух с помощью метода фотодинамической терапии заключается в следующем. После экстренного хирургического вмешательства, а именно радикальной операции на верхнечелюстной пазухе со вскрытием клеток решетчатого лабиринта или радикальной операции на лобной пазухе с наложением носолобного соустья по Преображенскому производилось вскрытие флегмоны орбиты, абсцессов верхнего и нижнего века, щечной области. В полость абсцесса вводились турунды или салфетки, пропитанные раствором фотосенсибилизатора (метиленового синего в концентрации 20 мкг/мл) с экспозицией 10 минут. После удаления салфеток гнойная рана облучалась лучом терапевтического лазера «Мустанг» (с длиной волны 0,67 мкм) в течение 10 минут. Сеанс ФДТ проводился один раз в сутки. После сеанса рана вновь тампонировалась салфетками, пропитанными раствором фотосенсибилизатора. Сеансы ФДТ проводились до полного очищения ран от гнойного отделяемого и некротического детрита и появления здоровых грануляций. Затем на раны накладывались вторично-отсроченные швы.

Для оценки эффективности антибактериальной фотодинамической терапии у пациентов с гнойной патологией околоносовых пазух и их осложнений, производилось микробиологическое исследование - до начала лечения больных, в процессе лечения и по окончании сеансов фотодинамической терапии.

При проведении качественно-количественного бактериологического исследования материала, было установлено, что после первого сеанса фотодинамической терапии происходит прогрессивное снижение количества этиологически значимых патогенов. У большинства больных с острыми гнойными синуситами заметное уменьшение количества микроорганизмов, наблюдалось после 1-2 сеансов фотодинамической терапии. У пациентов с флегмоной орбиты и абсцессами верхнего и нижнего века, щечной и височной области – после 5 сеансов.

По результатам микробиологического исследования патологического материала, выделенного от больного с обострением хронического гнойного гайморита, была получена полирезистентная к антибактериальным препаратам культура *S.aureus* в количестве $6,4 \times 10^6$. После проведения трех сеансов фотодинамической терапии отмечено уменьшение количества этиологического агента до $3,2 \times 10^3$ КОЕ. После пятого сеанса фотодинамического воздействия роста микроорганизмов не отмечалось.

При бактериологическом исследовании патологического материала от больного с острым гнойным фронтитом была выделена микстфлора, представленная преимущественно ассоциацией облигатно-анаэробного микроорганизма *Fusobacterium necrophorum* в количестве $4,8 \times 10^6$ с факультативно-анаэробным микроорганизмом *Klebsiella oxytoca* в количестве $8,3 \times 10^4$ и грибами рода *Candida* в количестве $5,2 \times 10^4$. После пятого сеанса количество микроорганизмов *F.necrophorum* уменьшилось до $6,2 \times 10^2$, грибов рода *Candida* до $3,8 \times 10^2$, роста *K. oxytoca* отмечено не было.

Во всех описанных нами случаях параллельно с выраженным уменьшением количества микроорганизмов происходило улучшение клинической картины заболевания.

В группе больных, пролеченных традиционным методом (контрольная группа) средние сроки реабилитации больных при остром процессе составляли 7 суток, а при обострении хронического процесса около 12 суток.

В основной группе больных, которым применялась фотодинамическая терапия, сроки лечения были в два раза меньше, а именно при остром процессе 3 суток, а при обострении хронического процесса 6-7 суток.

В контрольной группе больных с острым и обострением хронического гнойного фронтита, пролеченных традиционным методом, средние сроки реабилитации при остром процессе составляли в среднем 6 суток, а при обострении хронического процесса в среднем 9 суток.

В основной группе больных, которым применялась фотодинамическая терапия, сроки лечения были в два раза меньше, а именно при остром процессе 3 суток, а при обострении хронического процесса 5 - 6 суток.

Средние сроки реабилитации при традиционном методе лечения флегмоны орбиты составляли в среднем 15 суток, а в сочетании с абсцессами нижнего и верхнего век, щечной и височной области до 21 суток.

В группе больных, которым применялась фотодинамическая терапия, сроки лечения были в два раза меньше, а именно при флегмоне орбиты в среднем - 7 суток, а в сочетании с абсцессами век, височной и щечной области в среднем - 10 суток.

Длительность лечения острого и обострения хронического гнойного гайморозмондита методом ФДТ, в сравнении с традиционным методом.

Метод лечения	Средние сроки, сутки	
	Острый	Обострение хронического
Традиционный метод	7±0,1	12±0,1
Фотодинамическая терапия	3±0,1	6±0,1

Длительность лечения острого и обострения хронического гнойного фронтита методом ФДТ по сравнению с традиционным методом.

Метод лечения	Средние сроки, сутки	
	Острый	Обострение хронического
Традиционный метод	6±0,1	9±0,1
Фотодинамическая терапия	3±0,1	6±0,1

Длительность послеоперационного лечения флегмоны орбиты, и флегмоны орбиты в сочетании с абсцессом век, щечной и височной области.

Метод лечения	Средние сроки, сутки	
	Флегмона орбиты	Флегмона орбиты в сочетании с абсцессом век, щечной и височной области
Традиционный метод	11±0,1	19±0,1
Фотодинамическая терапия	7±0,1	9±0,1

Наиболее эффективным видом воздействия, согласно полученным нами данным, является использование лазерного излучения с применением в качестве фотосенсибилизатора метиленового синего в концентрации – 20 мкг/л.

Данный вид воздействия обладает широким спектром антибактериальной активности, включая представителей грампозитивной и грамотрицательной флоры, а также определенной фунгицидной активностью. При этом максимальный антибактериальный эффект достигается при действии на грамположительную кокковую флору, а также в отношении представителей семейства *Enterobacteriaceae* и выраженное фунгицидное действие в отношении дрожжевых грибов рода *Candida*. Менее выраженный антибактериальный эффект достигается при воздействии на популяции неферментирующих бактерий и особенно в отношении представителей рода *Acinetobacter*. Минимальный фунгицидный эффект отмечается в отношении филаментозных грибов.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о высокой эффективности фотодинамической терапии при лечении больных с гнойно-воспалительными заболеваниями околоносовых пазух и их осложнений, особенно при заболеваниях вызванных полирезистентными к антибактериальным препаратам микроорганизмами. Применение методов антимикробной фотодинамической терапии значительно сокращает сроки реабилитации больных.

Выводы:

1. С помощью микробиологического исследования у 150 больных мы установили, что при остром воспалении в околоносовых пазухах главенствует грампозитивная бактериальная флора, а при обострении хронического воспаления и гнойно-септических осложнениях в области лица и орбиты преобладает грамотрицательная бактериальная флора, а также анаэробная и грибковая флора.

2. Экспериментальное микробиологическое исследование показало, что при использовании в антимикробной фотодинамической терапии катионного фотосенсибилизатора (метиленового синего, в концентрации – 20 мкг/мл) происходит инактивация как грампозитивной, так и грамотрицательной бактериальной флоры, а также анаэробов и грибов, что выражается в снижении микробной обсемененности в 100 и более раз после первого сеанса.
3. Применение в клинике антимикробной фотодинамической терапии острого и обострения хронического воспаления околоносовых пазух и их гнойно-септических осложнений ускоряет в 3 раза очищение гнойных ран от микробной флоры и некротического детрита, что значительно сокращает сроки реабилитации больных.
4. При тяжелом течении очаговой инфекции в околоносовых пазухах, а также в области орбиты, лица и головы, и недостаточной эффективности антибиотиков использование методов фотодинамической терапии приводит к значительно более быстрому купированию гнойного процесса.
5. На основании полученных нами данных об эффективности фотодинамического воздействия на внутрибольничные штаммы микроорганизмов и штаммы микроорганизмов, полученных от больных с острым и обостренным хроническим воспалением околоносовых пазух и их гнойно-септических осложнений было установлено, что максимальной антибактериальной активностью обладает лазерное излучение с применением в качестве фотосенсибилизатора «метиленового синего» в концентрации 20 микрограмм в мл.

Практические рекомендации.

Результаты экспериментальных и клинических исследований позволяют рекомендовать для внедрения в амбулаторную и стационарную оториноларингологическую практику метод антимикробной

фотодинамической терапии острого и обострения хронического воспаления околоносовых пазух и их гнойно-септических осложнений.

Схема комплексного лечения гнойного воспаления околоносовых пазух и их осложнений должна быть основана на результатах оценки в процессе обследования и лечения состава и количества патогенной микрофлоры и ее антибиотикорезистентности.

В антимикробной фотодинамической терапии вышеуказанных заболеваний рекомендуется использовать в качестве катионного фотосенсибилизатора «метиленовый синий», в концентрации – 20 мкг/мл, в результате чего происходит инактивация грампозитивной и грамотрицательной бактериальной флоры, а также анаэробов и грибов, что выражается в снижении микробной обсемененности в 100 и более раз после первого сеанса.

На основании полученных нами данных об эффективности фотодинамического воздействия на внутрибольничные штаммы микроорганизмов и штаммы микроорганизмов, полученных от больных с острым и обострением хронического воспаления околоносовых пазух и их гнойно-септических осложнений было установлено, что для развития фотохимической реакции в гнойном субстрате оптимально использовать излучение полупроводникового лазера с длиной волны 0,67 мкм.

Проведение повторных курсов лечения не вызывает развития резистентности к лечению и не сказывается отрицательно на здоровье пациентов, осложнений от проводимого лечения не выявлено.

Количество сеансов АФДТ определяется в зависимости от выраженности воспалительного процесса и количества гнойного отделяемого в полости пазухи или гаймита до полного очищения, под контролем микробиологического исследования.

Противопоказаний к проведению антимикробной фотодинамической терапии не определяется, кроме индивидуальной непереносимости пациентом химической формулы фотосенсибилизатора.

Проведение антимикробной фотодинамической терапии особенно показано у больных, гнойные процессы у которых отягощены сахарным диабетом, полиаллергический к различным антимикробным препаратам.

Список работ опубликованных по теме диссертации.

1. Пальчун В.Т., Лапченко А.С., Кучеров А.Г., Лапченко А.А. Катрионные фталоцианины в фотодинамической терапии параназальный синуситов. Вестник оториноларингологии». Приложение №5, Материалы IV Всероссийской конференции оториноларингологов, Москва., 2005. С 324-325.
2. Лапченко А.С., Гуров А.В, Мальченко О.В, Кучеров А.Г, Лапченко А.А. Фотодинамическая терапия гнойных средних отитов. «Современные достижения лазерной медицины и их применение в практическом здравоохранении». Материалы научно-практической конференции с международным участием посвященной 20-летию ГНЦ Лазерной медицины МЗ РФ 5-6 октября 2006 года. Москва. С 149.
3. Лапченко А.С., Гуров А.В, Мальченко О.В. Кучеров А.Г, Лапченко А.А. Оценка антибактериальной эффективности фотодинамической терапии при гнойно-воспалительных заболеваниях ЛОР-органов. Современные достижения лазерной медицины и их применение в практическом здравоохранении». Материалы научно-практической конференции с международным участием посвященной 20-летию ГНЦ Лазерной медицины МЗ РФ 5-6 октября 2006 года. Москва. С 149.
4. Лапченко А.С., Гуров А.В, Мальченко О. В. Кучеров А.Г, Лапченко А.А. Лечение гнойно-септических осложнений воспалительных заболеваний. ЛОР-органов методом фотодинамической терапии. Современные достижения лазерной медицины и их применение в практическом здравоохранении». Материалы научно-практической

конференции с международным участием посвященной 20-летию ГНЦ Лазерной медицины МЗ РФ 5-6 октября 2006 года. Москва. С 150.

5. Лапченко А.С., Гуров А.В, Мальченко О. В. Кучеров А.Г, Лапченко А.А. Фотодинамическая терапия в лечении острых параназальных синуситов. «Современные достижения лазерной медицины и их применение в практическом здравоохранении». Материалы научно-практической конференции с международным участием посвященной 20-летию ГНЦ Лазерной медицины МЗ РФ 5-6 октября 2006 года. Москва. С 151.

6. Лапченко А.С., Лапченко А.А. Некоторые аспекты антимикробной фотодинамической терапии. Пятая научно-практическая конференция «Фармакологические и физические методы лечения в оториноларингологии» 24-25 мая 2007 года. Москва. С 40-41.

7. Лапченко А.С., Лапченко А.А., Гуров А.В. Антимикробная фотодинамическая терапия острых параназальных синуситов. «Лазерные технологии в оториноларингологии». Материалы научно-практической конференции оториноларингологов центрального федерального округа российской федерации. Тула., 2007. С -181.

8. Лапченко А.С. Мальченко О.В. Кучеров А.Г. Лапченко А.А. Тур Д.Р. Использование полимерного протеза нового типа для протезирования носолобного соустья. Вестник оториноларингологии». Приложение №5, Материалы 7 Всероссийской конференции оториноларингологов. Москва., 2008. С 180-181.

9. Лапченко А.А. Применение методов фотодинамической терапии в комплексном лечении гнойного воспаления околоносовых пазух. Вестник оториноларингологии». Приложение №5, Материалы 7 Всероссийской конференции оториноларингологов. Москва., 2008. С 177-180.

Подписано в печать: 11.03.2009

Заказ № 1689 Тираж - 100 экз.

Печать трафаретная.

Типография «11-й ФОРМАТ»

ИНН 7726330900

115230, Москва, Варшавское ш., 36

(499) 788-78-56

www.autoreferat.ru