

ПЕРСПЕКТИВА КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА.

Кармалькова И.С., Гиндюк Е.В.

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Актуальность: В общей структуре стоматологической патологии болезни слизистой оболочки рта составляют 3-5%, около 50% из них - это эрозивно-язвенные поражения (4).

Согласно результатам анкетирования, проведенного в различных странах, 5-66 % респондентов указывали на возникновение у них на протяжении жизни язвенных поражений во рту, 15,7-37,2%, отметили их проявление в течение последних двух лет (4).

В Республике Беларусь заболеваемость слизистой оболочки рта среди стоматологических заболеваний составляет примерно 0,5%, у пациентов с соматической патологией около 2,2% (9).

Научный интерес к этой проблеме объясняется широким спектром причинных факторов и клинических проявлений, сложным механизмом патогенеза и неоднозначным подходом к выбору тактики лечения (12). Трудоемкость лечения пациентов с эрозивно-язвенными поражениями слизистой оболочки рта обусловлена выраженным болевым синдромом, затруднением при общении и приеме пищи, частыми рецидивами и значительным снижением качества жизни пациентов, склонностью очагов поражения к малигнизации (у 1,1-6 % пациентов) (12).

Одним из важных факторов, затрудняющих лечение пациентов с эрозивно-язвенными поражениями слизистой рта, является развитие у них резистентности к проводимому лечению, в том числе к антибактериальным медикаментозным препаратам.

Цель: целью исследования является обоснование возможности применения антимикробной фотодинамической терапии при эрозивно-язвенных поражениях слизистой оболочки рта.

Материалы и методы: Авторами проанализировано 203 отечественных и зарубежных литературных источника по теме исследования и изучены данные журналов регистрации результатов исследований микробиологической лаборатории ГУ «Минский городской центр гигиены и эпидемиологии» за 2009-2011 гг.

Результаты исследования: В 2009 г. в лаборатории ГУ «Минский городской центр гигиены и эпидемиологии» микробиологическое исследование проведено у 90961 человека. С эрозивно-язвенной патологией слизистой оболочки рта были направлены 145 человек, что составило 1,6%. У 49 человек (34%) высеян *Streptococcusviridians*, у 21 (15%) - *Candidaalbicans*, у 16 (12%) - *Staphylococcusepidermidis*, у 7 (5%) - *Streptococcusbeta-haem.*, у 5 (3,4%) - *Staphylococcusaureus*, у 5 (3,4%) - *Escherichiacoli*, у 4 (3%) -

Staphylococcus saprophyticus, у 4 (3%) - Enterobacter cloacae, у 2 (1,4%) - Acinetobacter baumannii, у 2 (1,4%) - Klebsiella pneumoniae, у 2 (1,4%) - Pseudomonas aeruginosa, у 1 (0,7%) - Citrobacter freundii.

В 2010 г. микробиологическое исследование проведено у 93 031 человека, 105 человек направлены с эрозивно-язвенными поражениями слизистой оболочки рта, что составило 1,1%. Из них у 25 человек (24%) высеян Streptococcus viridians, у 17 (16%) - Candida albicans, у 5 (3,5%) - Streptococcus beta-haem., у 5 (3,5%) - Escherichia coli, у 4 (4%) - Klebsiella pneumoniae, у 3 (3%) - Staphylococcus epidermidis, у 2 (2%) - Staphylococcus aureus, у 2 (2%) - Enterobacter cloacae, у 2 (2%) - Acinetobacter baumannii, у 2 (2%) - Pseudomonas aeruginosa, у 1 (1%) - Citrobacter freundii, у 1 (1%) - Staphylococcus saprophyticus, у 1 (1%) - Proteus mirabilis.

В 2011 г. микробиологическое исследование проведено у 97529 человек, из которых 93 человека были направлены с эрозивно-язвенными поражениями слизистой оболочки рта, что составило 0,5%. У 28 человек (30%) высеян Streptococcus viridians, у 12 (13%) - Candida albicans, у 6 (6,5%) - Staphylococcus aureus, у 4 (4%) - Escherichia coli, у 3 (3%) - Enterobacter cloacae, у 2 (2%) - Staphylococcus epidermidis, у 2 (2%) - Streptococcus beta-haem., у 2 (2%) - Acinetobacter baumannii, у 2 (2%) - Klebsiella pneumoniae, у 2 (2%) - Citrobacter freundii, у 1 (1%) - Pseudomonas aeruginosa, у 1 (1%) - Staphylococcus saprophyticus, у 1 (1%) - Enterococcus faecalis.

Ретроспективный анализ данных микробиологических исследований показал, что при эрозивно-язвенных поражениях слизистой оболочки рта наиболее часто встречаются Streptococcus viridians (в 34%, 25% и 36% образцов), Candida albicans (в 15%, 16% и 13% образцов) и микст-инфекция (в 6%, 26%, 18,3% образцов) в 2009, 2010, 2011 гг. соответственно. Нормальная микрофлора зарегистрирована в 14%, 25%, 26,7% исследований (Таблица 1).

Таблица

Наиболее часто встречающиеся микроорганизмы полости рта у пациентов с эрозивно-язвенными поражениями.

Год	Streptococcus viridians %	Candida albicans %	Микст-инфекция %	Нормальная микрофлора %
2009	34	15	6	14
2010	24	16	26	25
2011	30	13	18,3	26,7

Авторами проанализированы данные журналов регистрации результатов исследований микробиологической лаборатории ГУ «Минский городской центр гигиены и эпидемиологии» с определением чувствительности высеянных микроорганизмов к антимикробным препаратам. Согласно результатам

исследования установлена наибольшая чувствительность *Streptococcusviridians* к антибиотику широкого спектра действия ванкомицину (89%). *Streptococcusviridians* оказался наименее чувствителен к ампициллину (22%), причем в 56% случаев определена резистентность к препарату. Чувствительность к доксициклину составила 67%, к гентамицину- 42%, к азитромицину - 43%. Резистентность *Str. Viridians* к доксициклину, к гентамицину, к азитромицину незначительная (11%). Чувствительность *Candidaalbicans* к противогрибковому препарату амфотерицин В составила 80%, резистентность к этому препарату зарегистрирована в 20% случаев. Чувствительность к другим антибиотикам - около 20%, что подтверждает необходимость направления на проведение специальных исследований при обнаружении грибов. Чувствительность ассоциаций микроорганизмов к антибактериальным препаратам увеличивается в ряду азитромицин (16%), ампициллин (16%), клиндамицин (32%), ванкомицин (40%), доксициклин (40%), нитрофураны (52%); резистентность к ампициллину – 56%, к азитромицину - 16%, к доксициклину - 12%, к нитрофуранам - 12%, к клиндамицину - 8%.

Установленные уровни чувствительности и резистентности патогенных микроорганизмов, высеянных у пациентов с эрозивно-язвенными поражениями слизистой рта, к различным противомикробным препаратам, диктуют необходимость разработки и внедрения альтернативных высокоэффективных методов воздействия на патогенную микрофлору, дающих возможность устранить или нивелировать недостатки традиционных.

Одним из перспективных методов воздействия на патогенную микрофлору полости рта является фотодинамическая терапия.

Фотодинамическая терапия (ФДТ) представляет собой сравнительно новый метод лечения, основанный на применении лекарственных препаратов - фотосенсибилизаторов (веществ, чувствительных к свету) и низкоинтенсивного лазерного излучения (3, 5, 9, 11, 13, 14).

Основой ФДТ является химическая реакция, развивающаяся в биологических тканях после введения экзогенного фотосенсибилизатора (ФС) и воздействия низкоинтенсивного лазерного излучения с длиной волны, соответствующей пику поглощения данного фотосенсибилизатора. При облучении сенсibilизированной ткани молекула фотосенсибилизатора, поглотив квант излучения, переходит в возбужденное состояние и затем вступает в фотохимические реакции (2, 5, 9, 10, 11, 13, 14).

Фотодинамическая терапия - трехкомпонентный метод лечения. Два компонента - фотосенсибилизатор и свет являются экзогенными внешними факторами. Третьим обязательным компонентом фотодинамической реакции является эндогенный фактор – кислород, присутствующий во всех живых тканях (2, 9, 13, 14).

В процессе ФДТ можно условно выделить 4 этапа. На первом этапе производится введение фотосенсибилизатора. На втором этапе происходит накопление ФС в патологическом очаге. На третьем этапе происходит

облучение пораженного участка лазерным излучением с длиной волны, соответствующей максимуму поглощения ФС (9).

Основанием для применения ФДТ при локальных инфекциях может служить то, что многие биологические объекты (воспаленные ткани, микробные клетки, вирусы) способны накапливать фотосенсибилизаторы, обладающие повышенной чувствительностью к возбуждающему действию света соответствующей длины волны. Нормальные ткани практически не накапливают фотосенсибилизатор, поэтому при облучении светом воздействию подвергается инфицированная ткань и патологические микроорганизмы, а здоровые ткани и нормальная микрофлора не повреждаются (3,9,10,11).

Противопоказания к использованию ФДТ в стоматологии основаны на общих ограничениях к применению низкоинтенсивного лазерного облучения (8).

Применение фотодинамической терапии при эрозивно-язвенных поражениях слизистой оболочки рта имеет неоспоримые преимущества перед традиционными методами антибактериальной терапии: метод в равной степени губителен для бактерий, простейших, грибов, вирусов и, даже, для антибиотикорезистентных штаммов; сила противомикробного действия ФДТ не убывает с течением времени; у патогенных микроорганизмов не развивается устойчивость к ФДТ, даже при длительном применении, поскольку повреждающее действие обусловлено свободными радикалами и синглетным кислородом; применяемые при процедуре фотосенсибилизаторы не раздражают раневую поверхность, не токсичны и не обладают мутагенными свойствами; отсутствует системное действие на нормальную микрофлору организма, так как препараты применяются локально; фотодинамическая терапия эффективна при острой и хронической инфекции и даже при некоторых видах бактерионосительства (3,4,6,8,10,11, 15).

Как отмечает ряд авторов, грамположительные бактерии более чувствительны к большинству фотосенсибилизаторов, абсорбирующих видимый свет. Грамотрицательные бактерии оказались менее чувствительны к воздействию большинства фотосенсибилизаторов, так как молекулы фотосенсибилизатора при попытке связаться с мембранами бактериальных клеток инактивируются. На современном этапе развития фотодинамической терапии ведется поиск эффективных методов преодоления резистентности грамотрицательных бактерий к проводимому фотодинамическому воздействию (12).

Согласно данным проведенного нами анализа, у пациентов с эрозивно-язвенными поражениями слизистой оболочки рта преобладают грамположительные бактерии (84%, 67,6% и 78% в 2009 г., 2010 г. и 2011 г. соответственно), что позволяет предполагать достаточно высокую эффективность при применении метода.

Фотодинамическая терапия, проводимая в области длительно не заживающих ран, ведет к уменьшению отека, улучшению кровотока в микрососудах, снижению сосудистого сопротивления, образованию

капиллярной сети в зоне поврежденных микрососудов и в бессосудистых участках тканей, последовательному сокращению продолжительности всех фаз заживления раны (1, 4, 11, 13, 16). Известен клинический эффект ФДТ, проявляющийся в улучшении показателей гуморального и клеточного иммунитета, неспецифической резистентности организма, ее иммуномодулирующее воздействие (2). Имеются данные об эффективности применения фотодинамической терапии для снижения риска малигнизации при лечении предраковых заболеваний (16).

Несмотря на преимущества использования ФДТ (снижение риска развития осложнений у пациентов с соматической патологией, отсутствие системного воздействия на организм, сокращение времени лечения пациентов, безболезненность манипуляций, альтернативу традиционным антимикробным препаратам, высокую избирательность воздействия, возможность одновременного лечения и диагностики, комбинированное воздействие на очаг поражения, возможность применения в сочетании с традиционными методами лечения (1, 2, 4, 8, 11, 12, 13, 14) и убедительные данные об эффективности применения фотодинамической терапии в медицинской практике и, в частности, в стоматологии (6, 7, 10), этот метод пока еще не получил широкое распространение для лечения эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки рта. На современном этапе применение фотодинамической терапии в стоматологии для лечения пациентов с эрозивно-язвенными поражениями слизистой оболочки ротовой полости является перспективным направлением для исследования.

Выводы:

1. При эрозивно-язвенных поражениях слизистой оболочки рта наиболее часто встречается *Streptococcusviridians* (в 34%, 24% и 30% образцов), *Candidaalbicans* (в 15%, 16% и 13% образцов), микст-инфекция (в 6%, 26% и 18,3% образцов) в 2009, 2010, 2011 гг. соответственно.

2. Патогенные микроорганизмы, высеянные у пациентов с эрозивно-язвенными поражениями слизистой оболочки рта, имеют недостаточный уровень чувствительности и достаточно высокий уровень резистентности к различным противомикробным препаратам.

3. Фотодинамическая терапия является одним из перспективных методов воздействия на патогенную микрофлору полости рта при эрозивно-язвенных поражениях.

Литература

1. Аветисов С.Э. и др. Фотодинамическая терапия: перспективы применения в офтальмологии// Вестник офтальмологии.-2005.- №5.- С. 3-6.
2. Васильев Н.Е., Сыроева Г.М., Диниленко Е.Д. Иммунологические аспекты фотодинамической терапии// Медицинская иммунология.-2003.-Т.5, №5-6.- С 507-51

3. Верле Д.[и др.]. Фотодинамическая терапия рака: второе и третье поколение фотосенсибилизаторов// Известия Академии наук.Серия химическая.- 1998.-№5.-С.836-845.
4. Гейниц А.В., Баум Р.Ф., Зарецкий А.М. Фотодинамическая терапия в лечебной практике// Лечащий врач.-2005.-№2.-С.74-75
5. Дедова Л.Н., Федорова И.Н. Систематизация эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки рта// Стоматолог.-2011.-№3.- С. 44-47
6. Кувшинов А.В. Применение фотодинамической терапии в комплексном лечении заболеваний пародонта (экспериментально-клиническое исследование): автореферат дис. ... канд.мед.наук: 14.01.14 // БГМУ.-Минск, 2009.-20 с.
7. Курочкина А.Ю. Дифференцированный подход к выбору способа антибактериальной фототерапии болезней пародонта (экспериментально-клиническое исследование): автореферат дис. ... канд.мед.наук: 14.01.14 / Белорусская медицинская академия постдипломного образования.- Минск, 2011.- 21 с.
8. Карандашов В.И., Петухов Е.Б., Николаева Е.В. Фотодинамическая терапия синим светом // Медицинская помощь.- 2007.- №1.- С.15-18.
9. Казеко Л.А., Александрова Л.Л., Рутковская А.С., Смирнова А.М., Юровский Н.Н., Гедевич З.Э., Коваленко Е.В. Заболеваемость слизистой оболочки ротовой полости у взрослого населения Республики Беларусь// Медицинские новости. - 2011. - №10. - С.73-76
10. Орехова Л.Ю., Лукавенко А.А., Пушкарев О.А. Фотодинамическая терапия в клинике терапевтической стоматологии// Клиническая стоматология. - 2009. - №1. - С.26-30
11. Салмин Р.М., Стецько А.А., Жук И.Г., Брагов М.Ю. основные направления фотодинамической терапии в медицине// Новости хирургии. - 2008. - №3. - С.155-162
12. Странадко Е.Ф., Коробоев У.М., Толстых М.П. Фотодинамическая терапия при гнойных заболеваниях мягких тканей //Хирургия. - 2000. - №9. - С.67-70.
13. Улащик В.С. Фотодинамическая терапия и ее применение в клинической медицине// Здоровоохранение. - 2006. - №6. - С.24-28.
14. Федорова И.Н. Лечение больных с эрозивно-язвенными повреждениями слизистой оболочки ротовой полости препаратами полиненасыщенных жирных кислот (экспериментально-клиническое исследование) : автореферат дис. ... канд.мед.наук: 14.01.21 // БГМУ.-Минск, 2007.-22 с
15. Фотодинамическая терапия/ А.Ф. Цыб, М. А.Каплан, Ю. С. Романко, В.В. Попучиев.- М.: 000 "Медицинское информационное агенство", 2009.-192 с.
16. Фотодинамическая терапия/ Под ред. М.П.Голдмана; ред. сер. Дж.С. Доувер при участии М. Алама; пер. с англ. под общ. ред. В.А. Виссарионова.- Москва: "Рид Эльсивер", 2011.- 120 с.