

Наумович С.А., Плавский В.Ю., Петров П.Т., Кувишинов А.В.

Новое в лечении заболеваний периодонта: фотодинамическая терапия

Белорусский государственный медицинский университет, Институт физики им. Б.И. Степанова НАН РБ, Научно-фармацевтический центр РУП «Белмедпрепараты»

Безуспешность применения традиционных средств и методов, а также высокая социальная значимость проблемы лечения заболеваний периодонта определяют необходимость поиска новых путей в ее решении. Согласно современным представлениям, периодонтологическое лечение базируется на комплексе следующих основных мероприятий: 1) микробная деконтаминация, которая включает мотивацию пациента, коррекцию личной гигиены, удаление зубных отложений (профессиональная гигиена, кюретаж), применение антисептических и антибактериальных средств; 2) мероприятия, направленные на купирование воспаления, улучшение трофики и оксигенации тканей: применение противовоспалительных и гипосенсибилизирующих лекарственных средств, препаратов, улучшающих микроциркуляцию и реологические свойства крови, биостимуляторов, физиотерапии и др.; 3) пластическое восстановление разрушенных структурных элементов периодонта; 4) ортопедическое лечение.

Первое и основополагающее звено лечения заболеваний периодонта — антимикробная терапия. Если не уничтожена патогенная микрофлора зубодесневой борозды, теряют смысл все последующие вмешательства, а неполная ее элиминация зачастую перечеркивает достигнутые результаты и ведет к рецидиву заболевания. Существует большой арсенал средств, предназначенных для механической и фармакологической деконтаминации тканей периодонта, однако, несмотря на практически полное удаление зубных отложений, обработку тканей мощными антисептиками и антибиотиками с последующим использованием элементов комплексного лечения, добиться стойкой ремиссии, а тем более полного выздоровления удается далеко не всегда. Обуславливают неудачи при проведении традиционного лечения следующие факторы:

1. Устойчивость микроорганизмов к действию антибиотиков вследствие частого и нерационального использования антибактериальных препаратов при лечении различных заболеваний, а также высокий приспособительный потенциал периодонтопатогенных штаммов. Кроме того, доказано, что применение некоторых антибиотиков (например, метициллина) способствует развитию перекрестной устойчивости к антисептикам и триклозану [7].

2. Недостаточная концентрация антибактериальных препаратов в десневой жидкости и микробной бляшке, которая зачастую оказывается ниже минимальной ингибирующей концентрации (МИС) микроорганизма-мишени. Ситуация осложняется тем, что матрица микробной бляшки формирует экологическое убежище, ко-

торое эффективно защищает бактериальные клетки от действия антибиотиков. Так, для достижения эффективности антибиотика в бляшке, сравнимой с таковой в условиях питательной среды, может потребоваться увеличение концентрации препарата в 1500 раз [9].

3. Некоторые микроорганизмы локализуются в мягких тканях, что исключает их элиминацию путем механического воздействия или антисептической обработки. В последующем именно они служат причиной быстрой реколонизации поверхности зуба.

4. Рост числа пациентов с иммунодефицитными состояниями. В условиях недостаточности защитных сил организма даже самая современная противомикробная терапия не даст желаемого эффекта.

Выходом из сложившейся ситуации могут стать принципиально новые пути воздействия на хронический воспалительный процесс в периодонте, и одним из таких является фотодинамическая терапия (ФДТ) — вмешательство, основанное на использовании деструктивного эффекта энергии фотохимических реакций. Антибактериальный компонент фотодинамической терапии не имеет ничего общего с механизмом действия антибиотиков или антисептиков, а используемое во время процедуры лазерное излучение совершенно не преследует физиотерапевтических целей. До недавнего времени основной областью применения ФДТ была онкологическая практика, и лишь недавно была доказана возможность использования ФДТ для лечения воспалительных заболеваний.

Природа и механизм ФДТ

Для запуска фотодинамической реакции необходимы два основных компонента: вещество-фотосенсибилизатор и свет. Фотосенсибилизатором является химическое соединение, молекула которого под действием света видимой части спектра способна переходить в возбужденное (триплетное) состояние, а при возврате в основное передавать полученную энергию другим соединениям. В роли акцептора энергии выступает кислород, который всегда присутствует в биологических тканях. Под действием фотосенсибилизатора кислород переходит в так называемую синглетную форму — чрезвычайно активное соединение, повреждающее клетку. Взаимодействуя с белками и другими макромолекулами, синглетный кислород запускает каскад свободнорадикальных реакций, в результате которых повреждаются биологические структуры, развиваются некротические и апоптотические изменения. Фотосенсибилизатор способен избирательно накапливаться в энергодефицитных клетках (опухолевых, микробных, поврежденных), что обуславливает возможность использования фотодинамической реакции для их уничтожения.

Известно более 400 веществ, обладающих фотосенсибилизирующим действием. Среди них хлорофилл, эритрозин, флюоресцин, рибофлавин и другие. При производстве медицинских препаратов наиболее распространены производные гематопорфирина, хлорина, фталоцианина, 5-аминолевуленовой кислоты. Один из весьма перспективных и клинически востребованных фотосенсибилизаторов

торов — соединение класса тетрапиррольных макроциклов хлоринового ряда, химическое производное хлорофилла а — хлорин еб. Россия долгое время оставалась единственной страной СНГ, освоившей выпуск препаратов на основе этого соединения («Радахлорин» и «Фотодитазин» — российские хлоринсодержащие фотосенсибилизаторы). Несколько лет назад в Республике Беларусь на РУП «Белмедпрепараты» был разработан и внедрен в производство «свой» фотосенсибилизатор на основе хлорина еб — препарат «Фотолон». Налажен его выпуск в двух формах: порошок для приготовления инъекционного раствора и мазевая форма для местного применения. Мазь используется в клинических исследованиях на кафедре ортопедической стоматологии БГМУ.

Попадая в организм и связываясь с клеткой-мишенью, сам по себе фотосенсибилизатор никакого действия не оказывает. Для запуска фотохимической реакции необходим свет. Фотосенсибилизаторы способны поглощать излучение всей видимой области спектра, но интенсивность реакции многократно усиливается при облучении светом с длиной волны, попадающей в строго определенный, очень узкий диапазон. Этот диапазон является специфичным для каждого вещества и носит название пик (или максимум) поглощения. Так, для препаратов группы хлорина он составляет 654—670 нм, изменяясь при образовании комплекса с различными биологическими макромолекулами (белками, липидами, липопротеидами и т.д.). Используемый на кафедре препарат характеризуется максимумом в спектре поглощения при длине волны 662 нм. Поскольку клиническое применение фотодинамического эффекта требует достаточно высокой плотности мощности излучения, а также возможности строгого дозирования и точной локализации световой энергии, в качестве излучателя целесообразно выбрать лазер. Кроме того, большое значение имеет способность лазерного излучения проникать в глубь ткани. На кафедре ортопедической стоматологии БГМУ используется терапевтический лазерный аппарат «Родник-1», разработанный сотрудниками Института физики НАН Беларуси.

Исторические аспекты

Энергия фотохимических реакций с глубокой древности использовалась людьми в терапевтических целях. Древние египтяне с помощью светочувствительных веществ, содержащихся в растениях, лечили заболевания кожи. Так, в 4 тысячелетии до н. э. для лечения витилиго (депигментация кожи) врачи применяли порошок, приготовленный из листьев зверобоя и петрушки, который наносился на пораженные участки кожи и длительно активировался солнечным светом. Процедура приводила к появлению пигментации по типу загара. В XIII веке в арабских странах для лечения этой же патологии использовалась тинктура из меда и порошка семян растения эйэтриллал (Aatrillal), которое в изобилии произрастало в долине реки Нил. Позже эйэтриллал был идентифицирован как растение *Ammi majus* (амми большая, или китайский тмин), а лечебный эффект объяснялся наличием фурукумаринов (псораленов), обладающих выраженным фотосенсибилизирующим действием. Фотодинамическая реакция, которая развивалась в лейкодерме при его применении, приводила к везикуляции, сопровождающейся реэпителизацией и ре-

пигментацией. В XX веке из амми был получен препарат аммифурин, который применяют при витилиго, псориазе, красном плоском лишае, нейродермите [6].

В 1887 г. сотрудниками фармакологического института Мюнхенского университета было описано уникальное явление: микроорганизмы (парамеции), помещенные в раствор акридинового оранжевого, свободно перемещаются в темноте, но гибнут на солнечном свете [10]. После ряда исследований, проведенных под руководством директора института профессора Н.Тарреинер, было сделано предположение о том, что флюоресцирующие субстраты наподобие акридинового красителя трансформируют энергию света в активную химическую энергию, которая и вызывает гибель микроорганизмов.

Базируясь на новых знаниях по фотодинамике, в 1903 г. Н. Тарреинер и А. Jesionek провели первый сеанс ФДТ больному раком кожи, используя в качестве фотосенсибилизатора краситель эозин. В 1905 г. они описали первые результаты лечения 6 больных базально-клеточным раком кожи лица местным применением 1% раствора эозина и длительным облучением солнечным светом или искусственным излучением дуговой лампы [8]. Им удалось добиться полной резорбции очагов у 4 больных с длительностью безрецидивного периода в течение 1 года.

Следующим важным этапом в развитии фотодинамической терапии стало открытие нового фотосенсибилизатора — гематопорфирина, фотохимическая активность которого существенно превосходила все предшествующие аналоги. Через некоторое время было синтезировано его производное ПГП (в англоязычной литературе НРД — Hematoporphyrine Derivate), которое по эффективности оказалась в 2 раза выше исходного соединения.

Второе рождение метод пережил в связи с началом медицинского применения лазеров (первая половина 60-х годов XX века). Обладающий монохроматичностью лазерный свет позволял использовать оптимальную для данного фотосенсибилизатора длину волны, что многократно увеличивало интенсивность фотохимической реакции. Кроме того, появилась возможность индукции световых потоков высокой мощности, транспортировки излучения по волоконно-оптическим системам к различным органам и тканям организма, а также прицельного воздействия на содержащие фотосенсибилизатор пораженные клетки. С тех пор началось интенсивное внедрение метода фотодинамической терапии в различные сферы клинической практики.

Фотодинамическое воздействие начало применяться при терапии онкопатологии. Сегодня метод с успехом используется для лечения доброкачественных и злокачественных новообразований любой локализации, но наиболее распространен при терапии заболеваний кожи, дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, мочевого пузыря. ФДТ позволяет удалять опухоли, расположенные в труднодоступных для хирургического вмешательства областях (поджелудочная железа, большой дуоденальный сосочек, общий желчный проток, внутрипеченочные протоки). ФДТ предпочтительна в тех случаях, когда операция приводит к грубым косметическим и функциональным дефектам — на губе, в полости рта, на веке, на

ушных раковинах [4].

Конец XX — начало XXI века ознаменовались существенным расширением показаний к применению ФДТ. Экспериментально обоснованы возможности использования энергии фотохимических реакций для воздействия на патогенную микрофлору инфекционного очага. Первые положительные результаты были получены при лечении гнойных ран, трофических язв [3, 5] и синуситов [1]. Доказана возможность применения ФДТ для лечения язвенной болезни желудка, в этиопатогенезе которой, согласно современным представлениям, основная роль принадлежит микроорганизму *Helicobacter pylori* [2]. Сейчас фотодинамическая терапия с успехом применяется для лечения инфекционно-воспалительных процессов в оториноларингологии, гнойной хирургии, гинекологии, урологии, фтизиопульмонологии и других областях. Данных по применению ФДТ в стоматологии крайне мало. Учитывая, что в возникновении и развитии периодонтита инфекционный компонент имеет определяющее значение, актуальность изучения аспектов фотодинамической терапии в этом приложении, на наш взгляд, не вызывает сомнений.

Преимущества антибактериальной ФДТ

Эффективность ФДТ не зависит от спектра чувствительности микроорганизмов к антибиотикам. Более того, метод в равной степени губителен для бактерий, простейших, грибов и вирусов.

Поскольку повреждающее действие фотохимического процесса обусловлено свободнорадикальными реакциями, развитие микробной устойчивости к ФДТ практически исключено. Кроме того, фотосенсибилизаторы, в отличие от антибиотиков, не обладают токсическим и мутагенным действием, которое зачастую способствует селекции резистентных штаммов.

Бактерицидное действие носит локальный характер и лимитируется зоной лазерного облучения сенсibilизированных тканей. При этом удается избежать характерного для антибиотиков и антисептиков поражения нормальной микрофлоры в зонах, не подлежащих лечению.

ФДТ одинаково эффективна при острой и хронической инфекции, а также при некоторых видах бациллоносительства.

Заключение

Принципиально новый механизм воздействия ФДТ на клетки микроорганизмов обуславливает широкие перспективы применения метода в лечении инфекционно-воспалительных заболеваний. Ведущая роль микробного фактора в этиологии заболеваний периодонта и недостаточная эффективность традиционных методов лечения позволяют говорить о важности изучения возможности использовать фотодинамическую терапию в стоматологии.

Литература

1. *Заблодский А.Н., Плавский В.Ю., Мостовников В.А. и др. // М-лы межд.*

конф. «Лазеры в биомедицине». — Мн., 2003. — С. 297—305.

2. Емельяненко Л.А., Блоцкий А.А. // Новости отоларингологии и логопатологии. — 2001. — С. 54—56.

3. Странадко Е.Ф. // Лазерная медицина. — 2002. — Т.6, вып. 1. — С. 4—8.

4. Странадко Е.Ф. // М-лы 2-го Всерос. симпозиума «Фотодинамическая терапия злокачественных новообразований». — М., 1997. — С. 20—23.

5. Странадко Е.Ф., Коробоев У.М., Толстых М.П. // Хирургия. — 2000. — №9. — С. 67—70.

6. Коробоев У.М. Фотодинамическая терапия гнойных ран и трофических язв: Дис.... д-ра мед. наук. — М., 2001. — 178 с.

7. Cookson B.D., Farrelly H.P., Stapleton R.P.G., Garvey M.R. // Lancet. — 1991. — V. 337. — P.1584—1549.

8. Jesionek A., Tappeiner H. // Dtsch. Arch. Klin. Med. — 1905. — V. 82. — P.223—226.

9. Nickel J.S., Ruseska I., Wright J.B., Costerton J.W. // Agents Chemother. — 1985. — V.27. — P.619—624.

10. Raab O. // Z. Biol. — 1900. — V. 39. — P. 524—546.

Современная стоматология. – 2007. – №2. – С. 27-29.

Внимание! Статья адресована врачам-специалистам. Перепечатка данной статьи или её фрагментов в Интернете без гиперссылки на первоисточник рассматривается как нарушение авторских прав.