

# СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ИСТОЧНИКОВ ИЗЛУЧЕНИЯ С РАЗЛИЧНЫМИ ДЛИНАМИ ВОЛН В ЛЕЧЕНИИ СИНУСИТОВ

Г.П. Попова<sup>1,2</sup>, Я.А. Накатис<sup>1,3</sup>, М.А. Рымша<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>АО «Адмиралтейские верфи», Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup>ФБУЗ «Клиническая больница № 122 имени Л.Г. Соколова» ФМБА, Санкт-Петербург, Россия

## Резюме

Воспалительные заболевания пазух носа – одна из самых распространенных нозологий с хорошо изученным патогенезом в практике оториноларинголога. Для ее лечения разработаны подробные рекомендации, следование которым, однако, не всегда позволяет полностью предотвратить переход заболевания в хроническую форму или возникновение рецидивов. Антимикробная фотодинамическая терапия (ФДТ) – перспективный метод лечения синуситов, уже доказавший свою эффективность, но еще не получивший широкого распространения в клинической практике. В работе описан опыт применения нового источника облучения на основе лазерных диодов, предназначенного для проведения ФДТ хронических синуситов с препаратами хлорина  $e_6$ . Для ранее прооперированных пациентов разработана и апробирована насадка для проникновения в пазуху через соустье. I-ой группе пациентов ФДТ проводили по общепринятой схеме с использованием лазера с длиной волны 662 нм, для облучения II-ой группы применяли источник облучения с длиной волны 405 нм. При ежедневном промывании носовой пазухи сроки купирования воспаления (оценивали по отсутствию патологического отделяемого при промывании) для пациентов I-ой группы составили в среднем 3,8 сут, а у пациентов II-ой группы – в среднем 5,4 сут. Проведен сравнительный анализ результатов лечения, которые оценивали клинически и рентгенологически на момент выписки и через 1 мес.

**Ключевые слова:** хронический синусит, антимикробная фотодинамическая терапия, диодный лазер.

**Для цитирования:** Попова Г.П., Накатис Я.А., Рымша М.А. Сравнение эффективности фотодинамической терапии при использовании источников излучения с различными длинами волн в лечении синуситов // *Biomedical Photonics*. – 2019. – Т. 8, № 2. – С. 14–18. doi: 10.24931/2413-9432-2019-8-2-14-18

**Контакты:** Попова Г.П., e-mail: gala\_tt@mail.ru

## COMPARISON OF PHOTODYNAMIC THERAPY EFFICIENCY USING RADIATION SOURCES WITH DIFFERENT WAVELENGTHS IN THE TREATMENT OF SINUSITIS

Popova G.P.<sup>1,2</sup>, Nakatis Ya.A.<sup>1,3</sup>, Rymsha M.A.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup>JSC “Admiralty Shipyards”, Saint-Petersburg, Russia

<sup>3</sup>Clinical Hospital No. 122 named after L. G. Sokolov FMBA, Saint-Petersburg, Russia

## Abstract

Inflammatory diseases of the sinuses – one of the most common nosologies in the practice of otorhinolaryngologist; its pathogenesis is well studied, and treatment recommendations are detailed. Following them, however, cannot completely prevent chronic disease or recurrence. Antimicrobial photodynamic therapy is a promising method of treating sinusitis, which has proved its effectiveness, but has not yet been widely used. This work describes our experience in photodynamic therapy with chlorin  $e_6$  of chronic sinusitis using a new laser diode-based irradiation source. For patients who had previous sinus surgery an adapter for penetration into the sinus through anastomosis was developed and tested. First group of the patients underwent photodynamic therapy (PDT) according to the conventional scheme, using a laser with a wavelength of 662 nm; while the second one underwent PDT using a 405 nm laser. With daily washing of the nasal sinus, the period of inflammation relief (evaluated by the absence of pathological discharge during washing) amounted to 3.8 full days on average in the first group of patients, compared to 5.4 days on average for the second group. We carried out the comparative analysis of the treatment results based on clinical assessment and radiological evaluation (CT) at the time of discharge from the hospital and 1 month later.

**Keywords:** chronic sinusitis, antibacterial photodynamic therapy, diode laser.

**For citations:** Popova G.P., Nakatis Ya.A., Rymsha M.A. Comparison of photodynamic therapy efficiency using radiation sources with different wavelengths in the treatment of sinusitis, *Biomedical Photonics*, 2019, vol. 8, no. 2, pp. 14–18. (in Russian) doi: 10.24931/2413-9432-2019-8-2-14-18

**Contacts:** Popova G.P., e-mail: gala\_tt@mail.ru

## Введение

Антимикробная фотодинамическая терапия (АФДТ) – успешно используемый метод лечения воспалительных заболеваний, основанный на инактивации патогенной флоры, вызванной взаимодействием лекарственного вещества – фотосенсибилизатора (ФС) – и света с определенными характеристиками. Разработка новых видов фотосенсибилизаторов и источников облучения способствует широкому распространению АФДТ в различных отраслях медицины. Так в оториноларингологии антимикробную фотодинамическую терапию применяют для лечения острого и хронического синусита, хронического тонзиллита, хронического отита, гнойных заболеваний гортани [1, 2].

В настоящее время доказано, что и бактерии, и грибы – основные возбудители, вызывающие воспаление слизистых оболочек околоносовых пазух – образуют так называемые биопленки [3, 4]. Их возникновение – своеобразный защитный механизм, предохраняющий бактерии от воздействия иммунной системы организма и антибиотиков. Было показано, что бактерии, входящие в состав биопленок, более вирулентны, чем свободные формы [5]. В последние несколько десятилетий появилось много сообщений об эффективности эрадикации различных микроорганизмов с помощью АФДТ, в том числе имеются данные об эффективном лечении грамотрицательных и грамположительных антибиотик-резистентных биопленок [6].

Хронический синусит – полиэтиологичное заболевание, возникающее при сочетании нескольких причин, включая врожденные особенности иммунной системы, нарушение нормальной анатомии полости носа и наличие факторов окружающей среды в виде воспалительных и раздражающих агентов. Стандартные алгоритмы лечения не всегда оказываются в полной мере эффективными, и у ряда пациентов, перенесших хирургическое вмешательство, необходимое для восстановления аэрации и дренажа пазухи, частота обострения заболевания не становится реже [7]. В соответствии с национальными и международными рекомендациями, обострения необходимо купировать с помощью назначения системной антибиотикотерапии, что, при регулярном повторении, не может не увеличивать вероятность возникновения антибиотикорезистентности [8]. На наш взгляд, ФДТ может здесь играть превентивную роль и выступать как способ лечения, позволяющий добиться хорошего эффекта в случае уже имеющейся антибиотикорезистентности, а также обладающий потенциалом предотвратить и ограничить рост антибиотикорезистентности у конкретного человека и в популяции в целом.

Фотодинамическая терапия воспалительных хронических синуситов проводится преимущественно

внутрипазушно: доступ в пазуху ранее не оперированным пациентам осуществляется посредством эндоназального вскрытия верхнечелюстной пазухи, доступ ранее оперированным пациентам осуществляется через расширенное соустье верхнечелюстной пазухи.

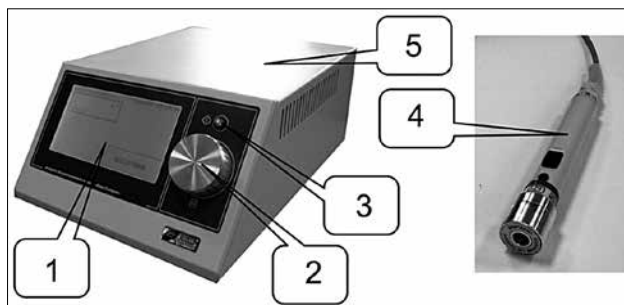
Традиционно при проведении ФДТ с хлорином  $e_6$  в качестве источника облучения используется лазер с длиной волны 662 нм [9, 10]. При этом все чаще появляются данные об использовании других лазерных или светодиодных источников, однако клинический опыт применения подобных методик пока невелик [11]. У ФС хлоринового ряда имеется пик поглощения в зоне около 405 нм, и при проведении пилотного исследования светодиодного облучения с данной длиной волны получен положительный результат [12], в связи с чем было решено продолжить более углубленное изучение эффективности его использования.

## Материалы и методы

В ЛОР-отделении клинической больницы № 122 им. Л.Г. Соколова ФМБА России с 2015 по 2017 гг. было пролечено 22 пациента (13 мужчин и 9 женщин) по поводу хронического гнойного синусита в стадии обострения.

Критерием отбора для включения больных в исследование для проведения ФДТ было наличие у них хронического верхнечелюстного синусита в стадии обострения, подтвержденного предыдущими эпизодами, результатами компьютерной томографии околоносовых пазух (наличие патологического содержимого верхнечелюстных пазух) и эндоскопически (наличие отека, гиперемии слизистой оболочки полости носа, гнойного отделяемого в носовых ходах). Всем пациентам ранее было проведено хирургическое лечение хронического синусита, после которого естественное соустье верхнечелюстной пазухи в среднем носовом ходе или искусственное соустье в нижнем носовом ходе остались расширенными. В исследование не включали пациентов с соматическими хроническими заболеваниями в стадии обострения или декомпенсации. Также к критериям невключения относился прием антибиотиков в момент исследования по поводу данного эпизода обострения синусита или по любому другому поводу и распространенный полипозный процесс, который заполнял бы верхнечелюстную пазуху.

В качестве фотосенсибилизатора для ФДТ использовался препарат фотодитазин (ООО «БЕТА-ГРАНД», Россия, регистрационное удостоверение №ЛС 001246 от 18.05.2012) в виде концентрата для приготовления раствора для инфузий 5 мг/мл. В каждую носовую пазуху в среднем вводили 7–9 мл раствора ФС,



**Рис. 1.** Комплекс на основе диодных лазеров и светодиодных излучателей «ШАТЛ-Комби ИК+»:

1. графический дисплей с пультом управления
2. ручка регулировки
3. кнопка старт/стоп
4. излучатель
5. блок управления

**Fig. 1.** Complex based on diode lasers and LED emitters "SHUTLE-COMBI IR+":

1. graphic display with control panel
2. adjustment knob
3. start / stop button
4. emitter
5. control unit



**Рис. 2.** Насадка для верхнечелюстной пазухи  
**Fig. 2.** Nozzle for maxillary sinus

при этом концентрация раствора для внутрипазушного введения соответствовала средней концентрации для внутривенного введения, обозначенной в инструкции для применения препарата. Пациентам проводили промывание пазухи под местной аппликационной анестезией с помощью канюли, затем ее продували воздухом для полного освобождения от жидкости, а после вводили подготовленный раствор фотосенсибилизатора. Для предотвращения вытекания раствора средний носовой ход или общий носовой ход тампонируют ватным тампоном, смоченным раствором фотодитазина, у пациентов, перенесших инфундибулотомию и максиллотомию соответственно. Местную анестезию осуществляли не в связи с самим промыванием, а для обеспечения комфортного тампонирувания.

Компанией ООО «АЛКОМ-МЕДИКА» (Россия) был разработан и изготовлен блок малой мощно-

сти со сменными излучателями – комплекс серии «ШАТЛ-Комби ИК+» на основе диодных лазеров и светодиодных излучателей (рис. 1). Комплекс обеспечивает одновременную работу с разными типами низкоэнергетических источников. В данном исследовании нами были использованы лазерные излучатели с рабочими длинами волн равными 662 нм и 405 нм. К ним подсоединяли специальную изогнутую насадку для проникновения в искусственное соустье верхнечелюстной пазухи (рис. 2).

Пациенты были разделены на две группы. Облучение носовых пазух у I-ой группы пациентов (9 человек) проводили лазером с длиной волны 662 нм и мощностью на выходе 50 мВт в течение 20 мин. 13 пациентам, составившим II-ую группу, облучение проводили при длине волны 405 нм и выходной мощности лазера 100 мВт в течение 20 мин.

В качестве критериев оценки эффективности ФДТ были выбраны длительность купирования обострения воспалительного процесса на основании наличия и количества гнойного отделяемого из пазух, длительность пребывания больного в стационаре и результаты рентгенологического исследования, выполненного по окончании лечения и повторенного через 1 мес после выписки.

## Результаты и обсуждение

У всех пациентов в ходе исследования не было отмечено проявлений фототоксичности и аллергических реакций. Конструкция излучателя была удобна в работе. Использование жесткой насадки позволяет использовать данную методику для ранее оперированных пациентов, имеющих широкое соустье верхнечелюстной пазухи. С помощью оптоволоконного световода выполнять данную процедуру было бы проблематично, так как угол изгиба у насадки для промывания пазухи достаточно велик и приводил к порче световода. Результаты купирования воспаления представлены в таблице.

Длительность пребывания больного в стационаре соответствует суточной длительности промываний верхнечелюстной пазухи.

Рентгенологически (по данным спиральной компьютерной томографии околоносовых пазух) по окончании лечения и через 1 мес наблюдалась положительная динамика у пациентов обеих групп.

Таким образом, результаты ФДТ с использованием лазерного излучателя с длиной волны 662 нм сопоставимы с литературными данными и подтверждают эффективность этого метода при лечении синуситов [10]. Использование излучателя с длиной волны 405 нм при проведении ФДТ показало хорошие клинические результаты: удалось добиться купирования воспаления, однако в более длительные сроки, нежели при использовании 662 нм. Нельзя не отметить, что

**Таблица**

Сроки купирования воспалительного процесса (появление чистых промывных вод) после сеанса фотодинамической терапии

**Table**

Terms of the inflammatory process relief (the appearance of clean washing water) after a session of photodynamic therapy

Количество суток до появления чистых промывных вод Days before the appearance of clean washing water	Число пациентов с полностью купированным воспалительным процессом The number of patients with fully arrested inflammatory process			
	I группа (n=9) Group I (n=9)		II группа (n=13) Group II (n=13)	
	Абс Abs	%	Абс Abs	%
3	4	44,5		
4	4	44,5	2	15,5
5			5	38,4
6	1	11	5	38,4
7			1	7,7

работа с данным видом облучателя со стороны пациентов отличалась высоким комплаенсом, так как большинству населения знакома лампа с синим светом и ее бактерицидная активность, что делает объяснение механизма действия проще. У всех пациентов на первые же сутки изменялся характер выделений, хотя они и не проходили полностью, что на наш взгляд является предпосылкой для изучения эффективности облучения источником с длиной волны 405 нм на бактериальных культурах. Также было бы интересно изучить эффективность воздействия света с данной длиной волны на биопленки. Глубина проникновения света с длиной волны 405 нм в ткани невелика, и именно при поверхностном расположении патологического очага использование фиолетового света оправдано. С учетом того, что фотосенсибилизаторы на основе хлорина  $e_6$  имеют в этой полосе спектра

интенсивный пик поглощения, это позволяет значительно сократить требования к мощности излучателя, что делает данный вид излучения перспективным для применения в антимикробной фотодинамической терапии синуситов.

**Заключение**

Описанный опыт клинического применения показывает, что лазерное излучение 405 нм эффективно в составе фотодинамической терапии хронических синуситов и, наряду с лазерным излучением 662 нм, может являться альтернативой стандартной схеме лечения синуситов в стадии обострения. Для получения достоверных статистических данных требуется набрать большее число пациентов, особенно для исследования эффективности лазерного источника 405 нм.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Лапченко А.С. Фотодинамическая терапия. Области применения и перспективы развития в оториноларингологии // Вестник оториноларингологии. – 2015. – Т. 80, № 6. – С. 4–9.
2. Мустафаев Д.М., Наседкин А.Н. Наш опыт фотодинамической терапии рака гортани. Материалы научно-практической конференции «Лазерные технологии в медицине: настоящее и будущее», 4–5 декабря 2014 г. // Лазерная медицина. – 2014. – Т. 1, № 4. – С. 42.
3. Tamashiro E., Antunes M.B., Palmer J.N., et al. Implications of bacterial biofilms in chronic rhinosinusitis // *Braz J Infect Dis.* – 2009. – Vol. 13, No. 3. – P. 232–5.
4. Healy D.Y., Leid J.G., Sanderson A.R., Hunsaker D.H. Biofilms with fungi in chronic rhinosinusitis // *Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2008. – Vol. 138, No. 5. – P. 641–7.
5. Foreman A., Psaltis A.J., Tan L.W., Wormald P.J. Characterization of bacterial and fungal biofilms in chronic rhinosinusitis // *Am J Rhinol Allergy.* – 2009. – Vol. 23, No. 6. – P. 556–61.
6. Khan S., Khan S.N., Meena R., et al. Photoinactivation of multidrug resistant bacteria by monomeric methylene blue conjugated gold

**REFERENCES**

1. Lapchenko A.S. Photodynamic therapy. Applications and development prospects in otorhinolaryngology, *Vestnik otorinolaringologii*, 2015, vol. 80, no. 6, pp. 4–9. (in Russian)
2. Mustafaev D.M., Nasedkin A.N. Our experience in photodynamic therapy of laryngeal cancer. Materials of the scientific-practical conference “Laser technologies in medicine: the present and the future”, December 4–5, 2014, *Lazernaya meditsina*, 2014, vol. 1, no. 4, pp. 42. (in Russian)
3. Tamashiro E., Antunes M.B., Palmer J.N., Cohen N.A., Anselmo-Lima W.T. Implications of bacterial biofilms in chronic rhinosinusitis, *Braz J Infect Dis*, 2009, vol. 13, no. 3, pp. 232–5.
4. Healy D.Y., Leid J.G., Sanderson A.R., Hunsaker D.H. Biofilms with fungi in chronic rhinosinusitis, *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2008, vol. 138, no. 5, pp. 641–7.
5. Foreman A., Psaltis A.J., Tan L.W., Wormald P.J. Characterization of bacterial and fungal biofilms in chronic rhinosinusitis, *Am J Rhinol Allergy*, 2009, vol. 23, no. 6, pp. 556–61.
6. Khan S., Khan S.N., Meena R., Dar A.M., Pal R., Khan A.U. Photoinactivation of multidrug resistant bacteria by monomeric

- nanoparticles // *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. – 2017. – Vol. 174. – P. 150.
7. Mace J.C., Michael Y.L., Carlson N.E. Correlation between endoscopy score and quality of life changes after sinus surgery // *Arch otolaryngol head and neck surg.* – 2010. – Vol. 136, No. 4. – P. 340–346.
  8. Costelloe C., Metcalfe C., Lovering A., et al. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis // *BMJ*. – 2010. – Vol. 340. – c2096. doi:10.1136/bmj.c2096
  9. Лощенов В.Б., Линьков К.Г., Савельева Т.А. и др. Аппаратурное и инструментальное обеспечение флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии // *Фотодинамическая терапия и фотодиагностика*. – 2013. – Т. 2, № 3. – С. 17–25.
  10. Исаев В.М., Наседкина Н., Зенгер В.Г. и др. Фотодинамическая терапия в лечении хронического гнойного гайморита // *Лазерная медицина*. – 2007. – Т. 11, вып. 2. – С. 34–39.
  11. Сапунов Д.А., Меллер А.Е., Шахова М.А. и др. Фотодинамическая терапия воспалительных заболеваний ЛОР-органов // *Biomedical photonics. Специальный выпуск 2017. Материалы VI Всероссийской конференции «Фотодинамическая терапия и фотодиагностика»*. – С. 30–31.
  12. Попова Г.П., Накатис Я.А., Рымша М.А. Клиническая эффективность фотодинамической терапии хронических верхнечелюстных синуситов при использовании светодиодного источника облучения // *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae* (Журнал оториноларингологии и респираторной патологии). – 2018. – Vol. 24, No. 4. – С. 21–23.
7. Mace J.C., Michael Y.L., Carlson N.E. Correlation between endoscopy score and quality of life changes after sinus surgery, *Arch otolaryngol head and neck surg*, 2010, vol. 136, no. 4, pp. 340–346.
  8. Costelloe C., Metcalfe C., Lovering A., Mant D., Hay A.D. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis, *BMJ*, 2010, vol. 340, c2096. doi:10.1136/bmj.c2096
  9. Loschenov V.B., Lin'kov K.G., Savel'eva T.A., Loschenov M.V., Model' S.S, Borodkin A.V. Hardware and instrumental support of fluorescent diagnostics and photodynamic therapy, *Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika*. 2013, vol. 2, no. 3, pp. 17–25. (in Russian)
  10. Isaev V.M., Nasedkin A.N., Zenger V.G., Ashurov Z.M., Reshetnikov A.V., Mustafaev D.M., Isaev E.V. Photodynamic therapy in the treatment of chronic purulent sinusitis, *Lazernaya meditsina*, 2007, vol. 11, no. 2, pp. 34–39. (in Russian)
  11. Sapunov D.A., Meller A.E., Shahova M.A., Kirillin M.YU., Popenko D.I., Shahov A.V. Photodynamic therapy of inflammatory diseases of ENT-organs, *Biomedical Photonics. Spetsial'nyy vypusk 2017. Materialy VI Vserossiyskoy konferentsii «Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika»*, pp. 30–31. (in Russian)
  12. Popova G.P., Nakatis YA.A., Rymsha M.A. Clinical efficacy of photodynamic therapy of chronic maxillary sinusitis using an LED radiation source, *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae (Zhurnal otorinolaringologii i respiratornoy patologii)*, 2018, vol. 24, no. 4, pp. 21–23. (in Russian)