

Л.Ю. Орехова,
д.м.н., профессор

А.А. Лукавенко,
аспирант

О.А. Пушкарев,
врач-стоматолог

Кафедра терапевтической стоматологии
СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова

Фотодинамическая терапия в клинике терапевтической стоматологии

Одним из новых и перспективных направлений в терапевтической стоматологии является фотодинамическая терапия (ФДТ) — метод, основанный на использовании различных фотобиологических эффектов, вызываемых посредством сочетанного применения света, кислорода и фотосенсибилизатора (Владимиров В.И. и соавт., 1989). Введение экзогенных веществ, чувствительных к световому излучению, с последующей их активацией запускает сложные биохимические процессы. Мишенью для воздействия могут служить различные соединения: липиды, нуклеиновые кислоты, ферменты. В результате фотохимических реакций происходит окисление и деструкция мембранных структур, ядерного аппарата и как следствие гибель клеток. Локализация повреждений зависит от места преимущественного накопления препарата и чувствительности эндогенных молекул к различным фотосенсибилизаторам, что в свою очередь определяется его химической структурой.

Все реакции фотосенсибилизаторов можно разделить на два типа. В первом варианте происходит прямое действие сенсибилизаторов на молекулу-мишень (в процессе реакции сам фотосенсиби-

лизатор химически меняется). Результатом таких процессов часто может быть радикальная полимеризация: полимеризоваться может как сам фотосенсибилизатор (образование промазинового полимера при фотолизе хлорпромазина), так и биомолекулы (образование полимеров из сывороточных белков). Под действием фотосенсибилизаторов могут полимеризоваться мембранные белки, образовываться сополимеры разных биомолекул, например ДНК и белка.

В реакциях второго типа молекула фотосенсибилизатора под действием света видимой части спектра способна переходить в возбужденное (триплетное) состояние, оставаясь химически неизменным, а при возврате в основное — передавать полученную энергию другим соединениям. В роли акцептора энергии выступает кислород, который всегда присутствует в биологических тканях и который в процессе фотодинамической реакции переходит в так называемую синглетную форму — чрезвычайно активное соединение, обладающее выраженным повреждающим действием на клетку. Взаимодействуя с белками и другими макромолекулами, синглетный кислород запускает каскад свободнорадикальных реакций,

в результате которых повреждаются биологические структуры, развиваются некротические и апоптотические изменения (С.А.Наумович, А.В. Кувшинов, 2005). К фотосенсибилизаторам, инициирующим преимущественно процессы второго типа, относятся порфирины, метиленовый синий, флюоресцин, толуидиновый синий (толоний хлорид является основным тиазиновым красителем, применяемым в гистологической технике для окраски нервной ткани, выявления клеточных ядер и базофильных структур, а также метахроматических субстанций). Большинство же фотосенсибилизаторов способны индуцировать процессы как первого, так и второго типа, хотя обычно преобладает какой-то один тип.

В стоматологии метод ФДТ впервые был применен Burns T., Wilson M., Pearson G.J. в 1993 г. в отношении эффективности метода на примере деструкции кариесогенной микрофлоры *in vitro*, в частности *Streptococcus mutans*, *S. sobrinus*, *Lactobacillus casei* и *Actinomyces viscosus*. В работе были оценены бактерицидные эффекты собственно фотосенсибилизатора, лазерного излучения и их сочетанного воздействия. По результатам исследования максимальной

антибактериальной эффективностью обладало сочетание сенсibilизатора и лазерного излучения.

В терапевтической стоматологии одной из точек приложения фотодинамической терапии является медикаментозная обработка корневого канала. Poh Y.J., Ng Y.L., Spratt D., Gulabivala K., Bhatti M. (2000) была показана эффективность методики в отношении *Fusobacterium nucleatum* при обработке корневого канала.

Многочисленные научные исследования применения ФДТ в стоматологии показали возможность эффективного и безопасного ее применения. В настоящее время производители стоматологического оборудования наладили выпуск систем ФДТ для использования в клинике терапевтической стоматологии. Так, компанией «Denfotex» (Великобритания) был разработан аппарат «Lazurit», представляющий собой диодный лазер с длиной волны 633 ± 2 нм и регулируемой мощностью воздействия до 100 мВт. В отличие от аналогов можно отметить малые габариты и вес прибора (рис. 1).

«Lazurit» предназначен для работы с красителем — толуидиновым синим. Фотосенсibilизатор (раствор толуидинового синего «Lazurit-L») предлагается в форме геля и для удобства клинического применения разработаны комплекты для фотодинамической терапии корневых каналов (Kit-E) и обработки кариозных полостей (Kit-C). В набор входит 5 шприцев, содержащих по 0,8 мл фотосенсibilизатора, а также специально разработанные сменные одноразовые стекловолоконные насадки (рис. 2, 3).

В частности, насадки из набора Kit-E представляют собой световод, соответствующий 40-му размеру по ISO, лазерное излучение в этом случае будет распределяться по всей поверхности рабочей части насадки, что позволяет добиться максимального эффекта ФДТ для работы в корневом канале.

Световод из комплекта Kit-C отличается шаровидным утолщением на кончике, который и является рабочей частью этого инструмента. Таким образом, достигается равномерное действие лазера по окружности, на расстоянии 3 мм от кончика, необходимое для полноценной работы в кариозных полостях (рис. 4–6).



Рис. 1. Apparat «Lazurit»



Рис. 2. Набор Kit-E



Рис. 3. Набор Kit-C

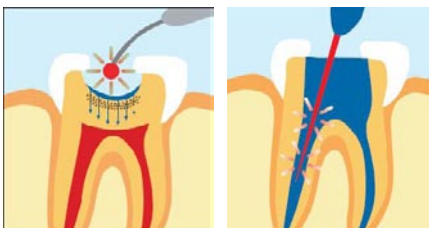


Рис. 4. Шаровидный световод из комплекта Kit-C

Рис. 5. Световод из комплекта Kit-E

Прибор «Lazurit» оснащен сенсорным дисплеем большого размера, что не только облегчает процесс настройки параметров фотодинамической терапии, но и предполагает антисептическую обработку самого аппарата после процедуры (рис. 7, 8).

Таким образом, результаты современных научных разработок в области фотодинамической терапии могут найти



Рис. 6. Вид световода (Kit-C) в момент воздействия лазерного излучения



Рис. 7. Дисплей «Lazurit» с сенсорным управлением

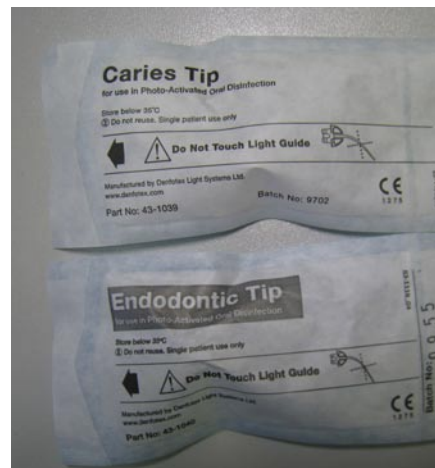


Рис. 8. Одноразовые комплекты насадок, сменные наконечники с разработанными режимами стерилизации позволяющие системе соответствовать существующим санитарно-эпидемиологическим нормам

применение в практической деятельности стоматолога-терапевта при лечении неосложненных и осложненных форм кариеса.

Однако в последнее время ФДТ находит применение и в лечении воспалительных заболеваний пародонта, основной причиной развития которых являются микроорганизмы. В ротовой полости насчитывается около 400 штаммов различных микроорганизмов. Колонизация микроорганизмами повер-

хности твердых тканей зубов, десневой борозды при определенных условиях может приводить к формированию зубных бляшек и биопленок.

Микробные биопленки представляют собой сообщества, образованные родственными и неродственными бактериями, ограниченными от внешней среды дополнительными оболочками, внутри которых клетки имеют специализацию и контактируют между собой.

Внутри биопленки располагаются микроколонии различных видов бактерий, причем для некоторых из них характерно формирование внутренней среды. Между представителями различных видов имеется примитивная система связей, различные бактерии могут контактировать между собой в процессе своей жизнедеятельности посредством внеклеточного матрикса. Благодаря общей поверхностной оболочке биопленка может фиксироваться на различных поверхностях.

В состав биопленки входят, как правило, различные штаммы бактерий. Инициировать процесс воспаления в тканях пародонта могут условно-патогенные микроорганизмы — грамположительная аэробная и факультативно анаэробная микрофлора (стрептококки, энтерококки, нейссерии). В процессе их жизнедеятельности происходит изменение окислительно-восстановительного потенциала зубной бляшки, что создает условия для развития строгих анаэробов (грамтрицательной микрофлоры): вейлонелл, актиномицетов, лептотрихий и фузобактерий. Повреждение тканей пародонта и дальнейшее развитие воспалительного процесса происходит под действием токсинов и ферментов, выделяемых микроорганизмами.

Степень патогенности в отношении тканей пародонта различна для микрофлоры зубных бляшек и биопленок. Данные о влиянии определенных микроорганизмов на развитие воспаления представлены в таблице.

Socransky S.S. в своих исследованиях идентифицировал различные микробные сообщества в зависимости от глубины поражения тканей пародонта и близости расположения биопленки по отношению к поверхности корня. Для простоты понимания были выделены несколько возможных вариантов локализации бляшки: околозубное расположение (зеленая/желтая группа бактерий), межпространственное расположение (оранжевая группа бактерий), инвазия эпителия микроорганизмами (красная группа). От этих взаимодействий зависит действие, оказываемое микробами на ткани пародонта и исход самого заболевания.

Первая (красная) группа ответственна за глубину поражения и симптом кровоточивости во время исследования. Бактерии второй группы предшествуют появлению микробов «красного комплекса».

Возможно взаимодействие между бактериями как внутри группы, так и между самими комплексами, которое проявляется в обмене генетической информацией, в формировании единой защитной оболочки, наличии специальных каналов для тока жидкости обеспечивает устойчивость микроорганизмов внутри биопленки к действию антибиотиков, антисептиков, а также к различным реакциям макроорганизма.

Поэтому в ряде случаев наблюдается низкая эффективность местной консервативной терапии воспалительного процесса в тканях пародонта. Это в свою

очередь предопределяет поиск новых методов воздействия на микроорганизмы ротовой полости, и одним из них является фотодинамическая терапия.

ФДТ может быть применена в первую очередь против патогенных и условно-патогенных бактерий, являющихся основной причиной воспалительно-деструктивных процессов в тканях пародонта. В литературе приводятся данные (Moritz A. и соавт., 2005) об эффективности фотодинамической терапии в отношении следующих грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов: *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus sobrinus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus fermentum*, *Actinomyces viscosus*, *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella enteridis*, *Candida albicans*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Prevotella intermedia*. В качестве фотосенсибилизаторов используется толуидиновый синий, производные порфирина и гематопорфирина, производные фталоцианина (M. Grinholc, B. Szramka, K. Olender, A. Graczyk, 2007).

При лечении заболеваний пародонта особенно важно, что **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, что обеспечивает выраженный клинический эффект у пациентов с пародонтизом различной степени тяжести. Так как фотодинамическая терапия не обладает явной избирательностью действия по отношению к тому или иному виду микроорганизмов и в подавляющем большинстве (72,3%) случаев погибает вся имеющаяся микрофлора (Наумович С.А., Кувшинов А.В., 2005), в настоящее время ведутся разработки по усилению специфичности воздействия фотосенсибилизатора на определенные штаммы микроорганизмов путем соединения препарата со специфическими антителами. В работе M. Bhatti, A. MacRobert, B. Henderson, P. Shepherd, J. Cridland,

МИКРОБНЫЕ АССОЦИАЦИИ В ПОДДЕСНЕВОЙ БЛЯШКЕ (по HAFFAJEE И SOCRANSKY, 1994; DARVEAU и соавт., 1997)

Группа	Микробные ассоциации
1 (красная)	<i>Bacteroides forsythus</i> , <i>Porphyromonas gingivalis</i> , <i>Treponema denticola</i>
2 (оранжевая)	<i>Fusobacterium nucleatum/periodonticum subspecies</i> , <i>Prevotella intermedia</i> , <i>Prevotella nigrescens</i> , <i>Peptostreptococcus micros</i> Виды микроорганизмов, ассоциированные с этой группой, включают <i>Eubacterium nodatum</i> , <i>Campylobacter rectus</i> , <i>Campylobacter showae</i> , <i>Streptococcus constellatus</i> , <i>Campylobacter gracilis</i>
3 (желтая)	<i>Streptococcus sanguis</i> , <i>S. oralis</i> , <i>S. mitis</i> , <i>S. gordonii</i> , <i>S. intermedius</i>
4 (зеленая)	<i>Capnocytophaga species</i> , <i>Campylobacter concisus</i> , <i>Eikenella corrodens</i> , <i>Actinobacillus actinomycetemcomitans serotype a</i>
5 (розовая)	<i>Veillonella parvula</i> , <i>Actinomyces odontolyticus</i> , <i>A. actinomycetemcomitans serotype b</i> , <i>Selenomonas noxia</i> , <i>Actinomyces naeslundii genespecies 2 (A. viscosus)</i>

М. Wilson (2000 г.) показано действие ассоциированных с толуидиновым синим антител против *P.gingivalis* под воздействием лазерного излучения.

Таким образом, эффективность фотодинамической терапии в отношении микрофлоры ротовой полости зависит от типа и концентрации красителя (фотосенсибилизатора), его специфичности, параметров используемого лазерного излучения, местными условиями локализации и формами организации микроорганизмов.

На кафедре терапевтической стоматологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова была проведена работа по оценке эффективности фотодинамической терапии воспалительных заболеваний пародонта с помощью системы «Lazurit» («Denfotex»). Процедура была проведена 14 пациентам с диагнозом «хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести». Из них у 8 человек наблюдалась стадия ремиссии, у 6 — стадия обострения.

Всем пациентам в нашей работе проводилось комплексное клиничко-лабораторное обследование, устанавливался диагноз, после чего решался вопрос о необходимости проведения процедуры фотодинамической терапии.

Приводим схему методики фотодинамической терапии заболеваний пародонта с использованием системы «Lazurit»:

- Область воздействия изолируется стандартными валиками от слюны и высушивается (рис. 9).
- Из одноразового шприца из набора Lazurit Kit-E в пародонтальный карман медленно вводится раствор фотосенсибилизатора (рис. 10).
- По истечении 30—60 с в пародонтальный карман помещается кончик насадки световода (Kit-E) и включается режим лазерного излучения, мощностью 100 мВт. Активация продолжается в течение 150 с (рис. 11).
- Необходимо постепенное перемещение наконечника с целью полной обработки всего пространства пародонтального кармана (рис. 12).
- По окончании процедуры требуется выполнить промывание пародонтальных карманов стерильной водой (рис. 13).

Микробиологическое обследование пациентов проводилось до и сразу после проведения фотодинамической терапии.

Материал из пародонтального кармана забирался чистым бумажным штифтом, после чего по стандартной методике изготавливался нативный мазок и определялся качественный и количественный состав микрофлоры обследуемой области.

Необходимо отметить, что у всех пациентов не отмечалось побочных явлений, неблагоприятных ощущений как во время процедуры, так и после ФДТ. Клинически наиболее заметные изме-

нения наблюдались при терапии обострившегося процесса, что заключалось в снижении кровоточивости из пародонтального кармана и гиперемии десны во время процедуры. Уже через сутки после проведения фотодинамической терапии признаков острого воспаления не наблюдалось.

При обследовании содержимого пародонтальных карманов у всех пациентов отмечалось снижение общего микробного числа на один порядок (количество КОЕ становилось в 10 раз меньше).

Таким образом, важнейшим результатом применения фотодинамической терапии при лечении воспалительного процесса в тканях пародонта следует отметить высокое бактерицидное действие на микрофлору пародонтальных карманов системы «Lazurit». Кроме того, положительными сторонами фотодинамической терапии является хорошая переносимость процедуры и отсутствие отдаленных осложнений, в том числе формирование устойчивой микрофлоры.

Резюмируя указанные аспекты использования фотодинамической терапии в клинике терапевтической стоматологии, можно выделить следующие показания к его применению:

1. Обработка кариозных полостей при лечении среднего, глубокого кариеса.
2. Обработка корневых каналов при лечении осложненного кариеса (пульпита, периодонтита).
3. Острые воспалительные процессы в тканях пародонта.
4. Хронические воспалительные процессы в тканях пародонта (гингивит, пародонтит), особенно в стадии обострения.
5. Пародонтоз в сочетании с воспалительным процессом.
6. Профилактические мероприятия при выявлении условно-патогенной и патогенной микрофлоры в полости рта.

Противопоказания к использованию ФДТ основаны на общих ограничениях к применению низкоинтенсивного лазерного облучения:

1. Доброкачественные и злокачественные новообразования.
2. Тяжелые нарушения сердечного ритма.
3. Атеросклероз коронарных артерий с выраженной коронарной недостаточностью тяжелой степени, атеросклероз мозговых артерий с нарушением мозгового кровообращения.



4. Нестабильная стенокардия.
5. Подострый и реабилитационный периоды острого инфаркта миокарда, аневризма аорты.
6. Системные заболевания крови, гемофилия, тяжелая анемия.
7. Тиреотоксикоз.
8. Острые инфекционные заболевания, активный туберкулез.
9. Геморрагический васкулит.

Следует также обращать внимание на вопросы защиты медицинского персонала и пациента при воздействии лазерного облучения. Обязательным условием является использование защитных очков, способных ограничивать излуче-

ние рабочей длины волны (635 нм), которые также входят в комплект системы «Lazurit». Особое внимание следует обратить на невозможность использования защитных очков, предназначенных для другой длины волны.

В настоящее время перспективы фотодинамической терапии велики благодаря практически высокому бактерицидному эффекту методики, свободному от проблемы формирования резистентности, характерной для традиционных антисептических средств, что в совокупности с минимальным действием на здоровые ткани позволяет использовать процедуру во многих областях терапев-

тической стоматологии. Преимущество использования ФДТ в стоматологии заключается в локальном нанесении сенсибилизатора с последующей активацией, что позволяет избежать недостатков, связанных с его системным введением в кровотоки (излишняя чувствительность к свету у больных в первые несколько дней после терапии). Разработка современных систем, разрешенных к клиническому применению, на примере комплекса «Lazurit» будет способствовать широкому применению разработок фотодинамической терапии в практическом здравоохранении.

Л И Т Е Р А Т У Р А :

1. Михайлова И.А., Папаян Г.В., Золотова Н.Б. Основные принципы применения лазерных систем в медицине: Пособие для врачей. — СПб., 2007. — 44 с.
2. Актуальные проблемы лазерной медицины. — СПб.: СПбГМУ, 2006.
3. Наумович С.А., Кувшинов А.В., Дмитроченко А.П. и др. Применение лазерных технологий в стоматологии // Современная стоматология: международный научно-практический и информационно-аналитический журнал. — 2006. — N 1. — С. 4—13.
4. Низкоинтенсивная лазерная терапия: Сб. трудов // Под ред. С.В. Москвина, В.А. Буйлина, — М.: ТОО Фирма «Техника», 2000.
5. Burns T., Wilson M., Pearson G.J. Sensitisation of cariogenic bacteria to killing by light from a helium-neon laser // J. Med. Microbiol. — 1993; 38: 401—405.
6. Burns T., Wilson M., Pearson G.J. Killing of cariogenic bacteria by light from a gallium aluminium arsenide diode laser // J Dent. 1994; 22: 273—278.
7. Burns T., Wilson M., Pearson G.J. Effect of dentine and collagen on the lethal photosensitisation of Streptococcus mutans // Caries Res. 1995; 29: 192—197.
8. Wilson M., Burns T., Pratten J., Pearson G.J. Bacteria in supragingival plaque samples can be killed by low-power laser light in the presence of a photosensitiser // Journal of Applied Bacteriology 1995; 78: 569—574.
9. Williams J.A., Pearson G.J., Colles M.J., Wilson M. The effect of variable energy input from a novel light source on the photo-activated bactericidal of toluidine blue O on Streptococcus mutans // Caries Res 2003; 37: 190—193.
10. Lee M.T., Bird P.S., Walsh L.J. Photo Activated Disinfection of the root canal: a new role for lasers in endodontics // Australian Endodontic Journal 2004; 30: 93—98.
11. Williams J.A., Pearson G.J., Colles M.J., Wilson M. The photo-activated antibacterial action of toluidine blue O in a collagen matrix and in carious dentine // Caries Res 2004; 38: 530—536.
12. Bonsor S.J., Nichol R., Reid T.M.S., Pearson G.J. Microbiological evaluation of Photo-Activated Disinfection in endodontics (An in vivo study) // British Dental Journal 2006; 200: 337—341
13. Bonsor S.J., Pearson G.J. Current clinical applications of Photo-Activated Disinfection in restorative dentistry. // Dental Update 2006; 33(3): 143—153.
14. Lambrechts P. et. al. Photo Activated Disinfection; // Paintball endodontics. Roots, 2007; 2:28—43.