

**ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ: МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ,
ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРЫ, АППАРАТУРА И ТЕХНОЛОГИИ**
*И.Г. Ляндерс¹, А.П. Шкадаревич¹, С.К. Дик², Л.Н. Хохленков¹, А.В. Вильковский²,
И.А. Какишинский¹*

¹Унитарное предприятие «НТЦ «ЛЭМТ» БелОМО», Макаенка, 23, г. Минск, 220114, Беларусь.

²Белорусский государственный университет информатики и радиоэлектроники, П. Бровка, 6, г. Минск, 220013, Беларусь.

Введение

В основе фотодинамической терапии (ФДТ) лежит свойство клеток биотканей, микрофлоры и ряда других структур аккумулировать определённые вещества – фотосенсибилизаторы (ФС), в результате чего они становятся чувствительными к свету соответствующей длины волны.

Для реализации лечебного эффекта метода необходима соответствующая аппаратура и наличие лекарственного средства – фотосенсибилизатора, спектр поглощения которого соответствует длине волны светового потока.

Механизмы действия ФДТ.

Существует два основных механизма ФДТ [1].

Молекулы ФС, поглотив кванты света, переходят в возбуждённое состояние и запускают фотохимическую реакцию двух типов.

Первый тип – молекулы ФС непосредственно взаимодействуют с молекулами кислорода, что индуцирует их переход в синглетное, и более долгоживущее, триплетное состояние. При этом синглетный кислород разрывает атомарные связи, происходят разрыв цепочки молекул, повреждения клеточных мембран.

Второй тип – взаимодействие молекул ФС с молекулами O_2 , которые переходят в синглетное состояние с последующим окислением и гибелью клеток (микрофлоры).

Механизм разрушения клеток опухоли связан также с разрушением эндотермия сосудов, питающих опухоль, активацией тромбоцитов, тромбозом сосудов опухоли.

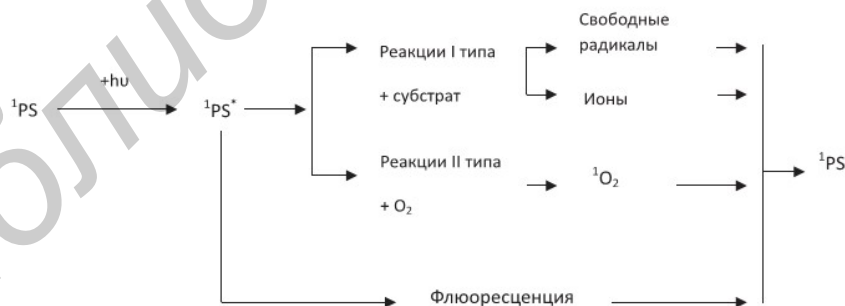


Рисунок 1 – Механизмы действия метода фотодинамической терапии

Эффект ФДТ при лечении сосудистых патологий глазного дна достигается внутрисосудистым тромбозом сосудов сетчатки с последующей их облитерацией.

Антибактериальная фотодинамическая терапия (АФДТ) основана на бактерицидном действии на микрофлору и применяется с медикаментозным лечением [6, 10, 11]. При этом фотосенсибилизатор одновременно может быть антисептическим препаратом (хлорофиллипт, метиленовый синий).

Этот же механизм присутствует при использовании АФДТ в лечении ран, а также в стоматологии.

Фотосенсибилизаторы.

Для ФДТ в качестве фотосенсибилизатора, могут быть использованы разрешенные в Республике Беларусь «Фотолон» [1] в виде лиофильно высушенного порошка для инъекций в дозировках по 100, 60 и 25 мг в пересчёт на активное вещество хлорин еб; мазь «Фотолон» для наружного применения (действующее вещество – миофизированный порошок тринатриевой соли хлорина еб).

Свойствами фотосенсибилизатора обладают хлорофиллит и метиленовый синий. Хлорофиллит содержит смесь хлорофилов А и В, находящихся в листьях эвкалипта, выпускается в виде 1% спиртового раствора, и в форме 2% масляного раствора в ампулах. Применяется местно и внутрь,

Метиленовый синий выпускается в виде порошка, 1% водного раствора, 1% спиртового раствора в ампулах.

Эффективность фотосенсибилизаторов зависит, в том числе, и от квантового выхода при проведении ФДТ. Наибольший квантовый выход – у фотолона, ниже – у хлорофиллита и метиленового синего. Поэтому для ФДТ злокачественных новообразований необходимо использовать «Фотолон».

Кроме того, «Фотолон», благодаря свойствам флюоресценции, позволяет проводить диагностику и контроль эффективности ФДТ.

Хлорофиллит и метиленовый синий могут быть использованы при проведении АФДТ. При этом АФДТ сочетается с антисептическим действием данных лекарственных средств.

Аппаратура.

Для проведения ФДТ и АФДТ следует использовать аппарат УПЛ-ФДТ, имеющий регистрационное удостоверение Министерства здравоохранения Республики Беларусь и международный сертификат GMP (Республика Корея).

Аппарат УПЛ-ФДТ, разработанный на «Унитарном предприятии «НТЦ «ЛЭМТ» БелОМО», излучает на длине волны 665 ± 5 нм, которая совпадает с пиком поглощения указанных выше фотосенсибилизаторов [2, 3, 8, 9].



Рисунок 2 – Аппарат УПЛ-ФДТ

Источником лазерного излучения является полупроводниковый лазер мощностью 2 Вт, потребляемая мощность – не более 100 Вт, нестабильность мощности лазерного излучения не более $\pm 20\%$. Излучение доставляется к патологическому очагу с помощью световолоконного кабеля с торцевой линзой 10 мм диаметром, обеспечивающей равномерное распределение плотности мощности на облучаемой поверхности. При облучении полости или каналов используются световолоконные кабели с диффузорами, создающими равномерное распределение световой энергии по всему периметру диффузора. Длина диффузоров: 10 мм, 20 мм, 30 мм, 40 мм.

Пилотным лучом служит лазерное излучение, формирующееся за счёт люминесценции при включении лазерного модуля с его помощью определяется диаметр светового пятна перед включением рабочей мощности для проведения ФДТ. Кроме того, с помощью пилотного луча выявляются истинные размеры опухоли за счёт эффекта флуоресценции.

С целью обеспечения безопасного проведения ФДТ при лечении злокачественных новообразований внутренних органов разработано программное обеспечение, позволяющее минимизировать отклонения от номинальной мощности лазерного излучения в диапазоне – 300-600 мВт.

В аппарате УПЛ-ФДТ, помимо установленной мощности рабочего излучения, осуществляется контроль мощности на выходе из аппарата посредством измерителя мощности.

Наличие USB-разъёма позволяет задавать параметры работы с помощью компьютера, производить калибровку, а также фиксировать данные, полученные при лечении пациента.

Для антибактериальной ФДТ в стоматологии и лечения инфицированных ран мощность аппарата УПЛ-ФДТ является избыточной. Для таких патологий может быть применён аппарат «СНАГ-СЭНС-К», разработанный ПК «Люзар».

«Снаг-Сэнс-К» - компактный терапевтический аппарат на основе полупроводникового лазера с длиной волны $\lambda=670$ нм для проведения фоторегуляторной лазерной терапии и фотодинамической терапии.



Рисунок 3 – аппарат «СНАГ-СЭНС-К»

Аппарат «Снаг-Сэнс-К» характеризуется повышенной интенсивностью лазерного излучения в «красной» области спектра – 300 мВт с максимально глубоким проникновением излучения в ткань.

Встроенная магнитная насадка, повышенная мощность аппарата и наличие коллимированного лазерного луча обеспечивают большую проникающую способность лазерного излучения и позволяют использовать его в стоматологии как для чрезкожного облучения, так и для лечения заболеваний слизистой полости рта различного генеза и антибактериальной фотодинамической терапии.

Диссертационное исследование И.С. Кармальковой, посвященное АФДТ эрозивно-язвенных поражений слизистой полости рта с использованием аппарата «Снаг-Сэнс-К» и фотосенсибилизаторов – метиленовый синий, мазь «Фотолон» - показало эффективность бактерицидного и биостимулирующего действия АФДТ.

Технологии.

Технологии ФДТ основаны на принципе малоинвазивного воздействия и имеют характер таргетной терапии, избирательно направленной на клетки патологического очага и микрофлору, не разрушая при этом здоровые ткани [5, 6, 7].

Важно учитывать два обстоятельства: лазерное излучение в красном диапазоне проникает в ткани не более чем на 10 мм; при мощности лазерного излучения до 800 мВт и выше начинает формироваться зона коагуляционного некроза, экранирующая лазерное излучение.

Мазь «Фотолон» менее эффективна для лечения злокачественных опухолей, так как дает ослабление мощности лазерного излучения, рассеивание, преломление и обратное отражение внутри мазевой среды и на границе сред.

Технологии проведения ФДТ при злокачественных новообразованиях можно условно разделить на две группы: системное (внутривенное) введение фотосенсибилизатора; местное применение [7].

При внутривенном введении фотосенсибилизатора «Фотолон» рассчитывается его доза (1,0-1,5 мг/кг веса), он растворяется в 200,0 мл 0,9% физиологического раствора натрия хлорида, раствор вводится медленно капельно в течение 30 минут. Через 2,5 часа после окончания введения проводится процедура ФДТ. Мощность излучения 0,3-0,5 Вт, доза 250-300 Дж/см³ [1, 4, 5].

Перед и в процессе процедуры для уменьшения болевого синдрома вводятся анальгетирующие препараты, при выраженном болевом синдроме лазерное воздействие прекращается и возобновляется после уменьшения боли до получения необходимой дозы.

При местном применении фотосенсибилизатора (инфицированные раны, заболевания слизистой полости рта и др.), после экспозиции (10-20 мин) проводится освещение лазерным светом патологических очагов с мощностью 0,3 Вт, плотностью мощности до 300 мВт/см² и дозой 250-300 Дж/см. Появление жжения в зоне воздействия свидетельствует об эффективной фотохимической реакции, инициированной процедурой ФДТ.

Технология ФДТ для лечения ряда сосудистых патологий сетчатки реализуется с помощью офтальмологической системы для ФДТ.

Аппарат УПЛ-ФДТ используется в составе офтальмологической системы (рис. 4), разработанной Унитарным предприятием «НТЦ «ЛЭМТ» БелОМО». В связи с тем, что в офтальмологии используются более низкие мощности и дозы лазерного излучения, в аппарате УПЛ-ФДТ с помощью оптической развязки максимальная мощность лазерного излучения снижена в 4 раза.



Рисунок 4 – Офтальмологическая система для ФДТ сосудистых патологий сетчатки

Зависимость плотности мощности лазерного измерения от диаметра светового пятна на сетчатке глаза рассчитывается по таблице 1.

Таблица 1

Диаметр пятна лазерного излучения, мм	Диаметр пятна на шкале приставки, мм	Площадь пятна мм ²	Мощность (P), мВт	Время экспозиции, сек	Энергия облучения, Дж
1,8	1,0	2,5	60	83±1	5
2,5	1,25	5	120		10
3,0	1,5	7,1	170		14
3,5	1,75	9,6	230		19
4,0	2,0	12,6	300		25
4,5	2,25	15,9	380		32
5,0	2,5	19,6	470		39
5,5	2,75	23,8	570		47
6,0	3,0	28,3	680		56

Расчёт мощности (P), производится по формуле:

$$P = 6 \cdot S_{\text{мм}^2} \cdot K$$

Постоянные величины для расчёта:

- D=50 Дж/см² – доза облучения;
- K=4 – коэффициент ослабления излучения.

На основе этих параметров разработана программа управления аппаратом с помощью ноутбука, в которой пользователь выбирает только диаметр светового пятна, что исключает возможную ошибку при ручной установке параметров на аппарате.

Заключение.

Метод фотодинамической терапии является одним из перспективных направлений в лечении ряда онкологических заболеваний.

Он успешно используется также в офтальмологии, дерматологии, гинекологии, гнойной хирургии и других областях клинической медицины.

В Республике Беларусь имеются все условия для широкого внедрения в клиническую практику методов ФДТ и АФДТ.

Литература

1. Трухачева Т.В., Шляхтин С.В., Исаков Г.А., Истомин Ю.П. // Фотолон – новое средство для фотодинамической терапии. // РУП «Белмедпрепараты». Минск, 2009, 62 с.
2. Ляндрес И.Г., Шкадаревич А.П., Хохленков Л.Н. и др. // Отечественные полупроводниковые лазеры – основа для разработки эффективных медицинских технологий // Фундаментальная наука и современная медицина. Материалы международной научно-практической конференции. Минск. – 2012, – С. 187-190.
3. Шкадаревич А.П., Ляндрес И.Г., Курганович А.М. и др. // Полупроводниковые лазеры – перспективное направление в разработках высокоинтенсивных лазеров и лазерных медицинских технологий // ASR Medica, №7, 2012. - С. 114-117.
4. Капинус В.Н., Каплан М.А., Спиченкова И.С. и др. Фотодинамическая терапия с фотосенсибилизатором «Фотолон» плоскоклеточного рака кожи" // Лазерная медицина. – 2012. – Т.16, вып 2, с. 31-34
5. Странадко Е.Ф. Основные этапы развития фотодинамической терапии в России. // Лазерная медицина – Т.16, вып. 2. С. 4-9
6. Странадко Е.Ф., Кулешов И.Ю., Караханов Г.И. // Фотодинамическое воздействие на патогенные микроорганизмы (Современное состояние проблемы антибактериальной фотодинамической терапии). // Лазерная медицина.-2010.-Т.14, вып.2, с. 52-56
7. Странадко Е.Ф., Рябов М.В. Двадцатилетний опыт фотодинамической терапии рака кожи. // Лазерная медицина. -2012. – Т.16, вып.2, с.19-25
8. Ляндрес И.Г., Шкадаревич А.П., Караник В.С. и др.//Фотодинамическая терапия рака кожи: история метода, технология лечения с использованием аппарата УПЛ-ФДТ и фотолона, результаты // Сборник научных трудов, том 26, XXVI Междунар. научно-тех. конф. «ЛАЗЕРЫ В НАУКЕ, ТЕХНИКЕ И МЕДИЦИНЕ», Москва, 2015, С. 126-130.
9. Шкадаревич А.П., Вильковский А.В., Попков Е.Л., Бортник А.Н., Ляндрес И.Г., Какшинский И.А. // Аппарат для фотодинамической терапии: конструктивное решение и медицинское применение // Сборник научных трудов, том 26, XXVI Междунар. научно-тех. конф. «ЛАЗЕРЫ В НАУКЕ, ТЕХНИКЕ И МЕДИЦИНЕ», Москва, 2015, С. 130-135.
10. Raab, O. Uber die Wirkung fluoreszierender Stoffe auf Infusoria / O. Raab // Zei-tung Biol. – 1900. – №39. – P. 524–526.
11. Н. von Tappeiner, H. Uber Wirkung der photodynamischen (fluorieszierenden) Stoffe auf Protozoan und Enzyme / H. von Tappeiner, A. Jodlbauer // Dtsch. Arch. Klin. Med. – 1904. – Vol. 80. – P. 427 – 487.

СКРИНИНГ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ СПОРТСМЕНОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АВТОМАТИЗИРОВАННЫХ СИСТЕМ РЕГИСТРАЦИИ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МИОКАРДА

*Н.Н. Мороз-Водолажская, А.Л. Захаревич, Д.С. Пфейфер,
А.С. Кузикевич, А.Д. Авраменко*

*Республиканский научно-практический центр спорта,
Воронянского 50/1, 220037, Минск, Республика Беларусь*

Приведены результаты скрининга кардиоваскулярной патологии у спортсменов на основании данных автоматизированной регистрации и анализа электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 стандартных отведениях. Автоматический анализ 5-минутной регистрации ЭКГ позволяет выявить, что наиболее частые ЭКГ-синдромы спортсменов связаны с повышенной активностью блуждающего нерва (ваготонией) и не проявляются клинически.

АКТУАЛЬНОСТЬ. Регулярная физическая активность является доказанным фактором увеличения качества и продолжительности жизни [1, 2]. Отсутствие физической