ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений и условных обозначений 4

Глава 1. История развития фотодинамической терапии. 5

Глава 2. Механизмы действия фотодинамической терапии 8

Глава 3. Источники света для фотодинамической терапии 20

Глава 4. Фотосенсибилизаторы 28

Глава 5. Фотодинамическая терапия в дерматологии 41

Глава 6. Фотодинамическая терапия в косметологии 64

Глава 7. Фотодинамическая терапия в дерматоонкологии. 85

Глава 8. Осложнения фотодинамической терапии 103

Глава 9. Анализ тенденций и перспектив фотодинамической терапии 115

Глава 3. Источники света для фотодинамической терапии

При проведении ФДТ используются различные источники света (**табл. 3.1**). Важно помнить, что для получения лечебного эффекта спектральная мощность используемого светового источника должна соответствовать максимальному уровню поглощения ФС.

Табл. 3.1. Виды источников света для фотодинамической терапии

Вид излучения	Характеристики
Лазеры	Импульсные на красителях, лазеры титанилфосфат калия, инфракрасные
Широкополосные постоянно-волновые источники света	Красный, зеленый, синий. Солнечный свет
Некогерентные полихроматические источники	Газоразрядные лампы, светоизлучающие диоды
Когерентные монохроматические источники	IPL

ЛАЗЕРЫ

Наиболее распространенными источниками света для проведения ФДТ являются лазеры. Лазерную технику начали широко использовать в биофизических экспериментах непосредственно с момента создания опытных образцов лазеров. Для ФДТ важны следующие характеристики лазерного излучения: монохроматичность, возможность работать на разных длинах волн (за счет перестройки или смены типа лазера), направленность, малая рассеиваемость, обеспечивающая возможность фокусировки, например для введения в тонкий световод при эндоскопической ФДТ и внутритканевого подведения света. Когерентность для ФДТ принципиальной роли не играет.

Важнейшим инструментом лазерной медицины является световод. В практической медицине востребован волоконный инструмент на базе

световодов сечением 200–800 мкм. Медицинские волоконные световоды детально описаны в монографии В.В. Тучина. Направленность и фокусируемость лазерного излучения обеспечивают возможность его введения в моноволоконные кварцевые световоды со светонесущим диаметром от 5 мкм и выше. Угол выходного излучения с плоского торца световода составляет 10–15° с неравномерным по пятну и углу гауссовым распределением. Для гомогенного распределения световой энергии в пятне используют микролинзы.

Для наружного облучения применяют световоды с микролинзой на конце, обеспечивающей гомогенное распределение света в пятне. Для внутриполостного облучения и внутритканевого подведения света используют световоды с диффузорами (рассеивателями): сферическими или цилиндрическими, длиной от 5 до 60 мм. Для некоторых вариантов внутриполостного облучения используют устройства с отражателями света под углом 45–60° (side fiber).

Световод можно вводить через биопсийный канал эндоскопа, что позволяет подвести излучение к опухолям внутренних паренхиматозных органов или непосредственно через полую иглу в опухоль при внутритканевом подведении света. В настоящее время узлы ввода излучения (разъемы) в световоде у большинства медицинских лазерных устройств унифицированы. Это преимущественно разъемы международного стандарта типа SMA-905.

Лазер на красителях

Лазер на растворах красителей обладает уникальной возможностью широкодиапазонной перестройки длины волны суперлюминесценции, что принципиально важно для повышения эффективности ФДТ. Для оптической накачки лазера на растворах красителей используют как лампы, так и лазеры.

Для ФДТ в онкологии используют красный диапазон 600–700 нм, при этом источники накачки для растворов красителей должны излучать и в сине-зеленом диапазоне. Лазерная накачка обеспечивает возможность создания надежных и негромоздких лазеров на растворах красителей с разнообразными оптическими параметрами. Известны конструкции с твердотельными вращаемыми матрицами из полиметилакрилата с внедренными молекулами красителя. К сожалению, они не нашли широкого применения для ФДТ из-за сравнительно малого уровня средней мощности. Вместе с тем были разработаны лазеры на растворах красителей с вращаемыми жидкостными герметичными кюветами и успешно использовались в аппаратах для ФДТ типа «Яхрома-2».

Лазер на парах золота

Лазер на парах золота генерирует импульсное излучение с временными параметрами, аналогичными лазерам на парах меди, но с длиной волны 628 нм и выходной мощностью до 5 Вт. Предназначен для работы с ФС на основе гематопорфирина и 5-ALA.

Твердотельные лазеры

Для ФДТ используют трехзвенную структуру: излучение импульсного YAG-неодимового лазера (Λ = 1064 нм) удваивают по частоте (Z = 532 нм), а затем с помощью лазера на красителе преобразуют в перестраиваемый красный диапазон с возможностью точной настройки на требуемую длину волны. Подобное устройство является универсальным.

Разработаны двухзвенные устройства на основе импульсного YAG-неодимового лазера с длиной волны 1340 нм и удвоением по частоте до X = 670 нм, предназначенные для работы с ФС II поколения — сульфированным фталоцианином алюминия — фотосенсом. Режим работы аппарата импульсный, с частотой повторения импульсов длительностью 70 нс от 5 до 20 кГц. Выходная мощность 1,5–2 Вт. Недостатком аппарата является также малый ресурс ламп накачки твердотельного лазера.

Полупроводниковые лазеры с накачкой электронным пучком (квантоскопы)

Эти устройства представляют собой конструкции типа кинескопа, в которых сканирующий электронный луч точечно возбуждает экран, выполненный из полупроводника с шириной запрещенной зоны, задающей длину волны генерации.

При возбуждении каждая точка экрана служит элементарным лазером, который перемещается по экрану в режиме растровой развертки. Поэтому суммарное излучение сканируемого набора лазерных зон обладает большой яркостью, но не поддается фокусировке, свойственной лазерам. Его недостатки: необходимость высокого напряжения, невысокая надежность, большой вес, малый срок службы. В настоящее время разработан усовершенствованный комплекс для диагностики и лечения злокачественных новообразований на квантоскопах.

Диодные (полупроводниковые) лазеры

Диодные лазеры являются бесспорным лидером современной лазерной техники. Они обладают высочайшим уровнем надежности и долговечности. Достигнуты очень высокие уровни средней мощности (до сотен киловатт),

правда, в гибридных схемах в сочетании с волоконными лазерами. Мировым лидером в этой области является фирма IPG. Спектральный диапазон полупроводниковых лазеров на настоящий момент — от синего до инфракрасного (400–1270 нм). Следует отметить, что медицинские применения полупроводниковых лазеров занимают четвертое место после применения в сфере телекоммуникаций, оптической памяти, накачки твердотельных лазеров.

В спектральном диапазоне источников света для ФДТ 600–760 нм средняя мощность составляет 1,5–3 Вт, ширина линии генерации 5–10 нм, режим работы преимущественно непрерывный. Разработаны полупроводниковые лазеры с хорошим совпадением линий генерации практически для большинства созданных ФС. Необходимо отметить, что объем активной среды полупроводниковых лазеров чрезвычайно мал — порядка 10^4–10^5 $см^3$, поэтому получение высоких уровней мощности у полупроводниковых лазеров возможно только за счет суммирования излучений нескольких лазерных диодов. Вместе с тем найдены способы, обеспечивающие введение суммарного излучения в световоды сечением до 100 мкм.

Аппараты на основе полупроводниковых лазеров компактны, просты в применении, надежны и долговечны, не требуют специального технического обслуживания. Они пригодны для всех вариантов подведения света для ФДТ (поверхностного, внутриполостного, внутритканевого и через эндоскоп) с использованием световодов со светонесущим сечением 200–600 мкм. Их применение делает методы ФДТ доступными не только для крупных специализированных центров, но и для рядовых лечебных учреждений.

В нашей стране и за рубежом разработано большое число аппаратов для ФДТ на основе полупроводниковых лазеров. Следует отметить, что и в отечественных, и в зарубежных аппаратах используются практически идентичная комплектующая база и близкие системотехнические решения.

Разработаны также двухканальные двухволновые аппараты, в которых могут быть заложены любые пары длин волн. В частности, для обеспечения сочетания ФДТ и лазерной гипертермии, проявляющих синергичность, созданы двухволновые варианты аппаратов.

НЕЛАЗЕРНЫЕ ИСТОЧНИКИ СВЕТА

В настоящее время для ФДТ все шире привлекаются некогерентные источники различных типов. Новый виток их использования для ФДТ связан с естественным техническим прогрессом, и в первую очередь с достижениями в области создания мощных полупроводниковых светодиодов. Аппаратура на базе некогерентных источников, как правило, проще по устройству и дешевле лазерной.

Галогеновые лампы

Это лампы накаливания с дополнительным введением в вакуумную колбу галогенов, позволяющих увеличить температуру нити накала до 3000°С и, соответственно, светоотдачу и яркость. Для ламп этого типа характерно широкополосное излучение в диапазоне от ультрафиолетового до инфракрасного. Для ФДТ излучение фильтруют под спектральный диапазон, соответствующий используемому фотосенсибилизатору. Для применяемых в медицинской практике фильтров спектральная ширина излучения составляет 40–100 нм, при этом суммарная мощность источника уменьшается в 20–50 раз. Для ФДТ принципиально блокирование инфракрасного излучения, приводящего к нежелательной дополнительной гипертермической реакции.

Разработан аппарат, снабженный многожильным выходным световодом сечением 10 мм. При этом интегральная плотность мощности в диапазоне 400–1300 нм на выходе составляет 250 мВт/см^2, при фильтрации в диапазоне 760±20 нм — 35 мВт/см^2 и при фильтрации в диапазоне 660±20 нм — 18 мВт/см^2.

Газоразрядные лампы

Электрическую дугу зажигают в межэлектродном (обычно малом) пространстве, наполненном ксеноном при высоком давлении. Подобные лампы являются источниками широкополосного излучения в диапазоне, близком по спектру к излучению абсолютно черного тела с яркостной температурой 10^4–10^5 К при высокой светоотдаче. Эти лампы также используют для ФДТ с топическим ФС. Они портативны и просты в использовании.

Высокоинтенсивные ртутные лампы среднего давления

Они обладают высокой светоотдачей до 40 лм/Вт и достаточно высокой яркостью. Спектр излучения, характерный для атомов ртути, линейчатый. В последнее время их начали применять для ФДТ в дерматологии.

Металлогалоидные лампы

Они обладают исключительно широкими возможностями варьирования спектра излучения — от линейчатого до сплошного — при высоких значениях коэффициента полезного действия и высокой светоотдаче до 40 лм/Вт. В этих лампах смесь паров ртути и соли выбранного металла галоидоводородной кислоты возбуждается дуговым электрическим разрядом. Для ФДТ поток излучения со сплошным спектром фильтруют в диапазон 590–720 нм, при этом возможно получение плотности мощности

до 50 мВт/см^2. Эти лампы при прямом излучении дают световое пятно больших размеров и позволяют покрыть большую площадь (до 15 см в диаметре), что делает их пригодными для лечения крупных поверхностных очагов рака кожи, актинического кератоза (АК) и др. С их помощью можно лечить и небольшие очаги, используя светонепроницаемые маски для защиты окружающих тканей. Однако аппараты с использованием подобных ламп имеют довольно большие размеры, энергопотребление и вызывают значительный дискомфорт у пациентов при облучении больших очагов.

Флюоресцентные лампы

Флюоресцентные лампы работают в диапазоне 300–700 нм, при этом длина волны задается используемым типом люминофора, а характерная ширина полосы излучения может варьировать в диапазоне от 30 до 300 нм. Например, фирма Philips выпускает параметрический ряд ламп для медицины. До последнего времени эти лампы имели ограниченное применение для ФДТ в основном в силу небольшой светоотдачи, малой плотности мощности (0,1–0,5 мВт/см^2), невозможности управления пространственной структурой излучения. Вместе с тем они являются наиболее простыми и эффективными источниками света с длиной волны 400–420 нм, совпадающей с полосой Соре, используемой для возбуждения ФС на основе тетрапиролов. Глубина проникновения света этого диапазона составляет 0,3–0,4 мм. Поэтому в онкологии их применение ограничивается поверхностными формами рака (*in situ)* и АК.

Флюоресцентные лампы весьма перспективны для лечения дерматологических заболеваний и использования в косметологии.

Несмотря на то что и лазеры, и лампы довольно широко используются в клинической практике, в литературе очень мало публикаций об изучении сравнительной эффективности применения лазеров и нелазерных источников света для ФДТ. Это связано с определенным различием задач, решаемых с использованием этих источников, а иногда и с отсутствием единых методологических подходов.

Светодиоды

Светодиоды используются со спектром видимого света — от ультрафиолетового до ближнего инфракрасного. Ширина полосы излучения составляет 5–10 нм. Они обеспечивают плотность мощности 75 мВт/см^2 при площади облучения 25×20 см и до 150 мВт/см^2 при площади 4×4 см. Светодиоды надежны, долговечны (до 10 тыс. часов). Последние достижения в создании аппаратуры на базе сверхъярких светодиодов позволяют достаточно эффек-

тивно вводить излучение как в жесткие, так и в гибкие моноволоконные световоды. Плотность мощности достигает 200–300 мВт/см^2 (**табл. 3.2**).

Светодиодные устройства привлекательны как источники света для топической ФДТ благодаря их портативности и низкой стоимости. Они могут работать от электрических батареек. Появление светодиодных устройств дало дополнительный толчок развитию ФДТ, делая лечение более удобным и применимым в различных лечебных учреждениях.

В последнее время стали чаще использоваться источники белого света, например солнечные лучи.

Табл. 3.2. Основные характеристики источников света для фотодинамической терапии

Типы источников света	Диапазон длин волн, нм	Ширина полосы излучения, нм	Выходная мощность, Вт	Способ и устройство для подведения света
Лазеры на растворах красителей с ламповой накачкой и накачкой лазерами (твердотельными, аргоновыми, на парах меди)	500–700	1–10	5	Кварцевое волокно
Лазеры на парах золота	628	5	5	Кварцевое волокно
Твердотельные лазеры с удвоением частоты	535; 670	1–5	2–5	Кварцевое волокно
Полупроводниковые лазеры	400–1300	5–20	1–3	Кварцевое волокно
Лампы на галоидных соединениях металлов	250–1000	100–130	0,1–5	Механический манипулятор
Газоразрядные лампы высокого давления (ксеноновая лампа, вольфрамовая и др.)	300–1500	30–130	0,1–5	Прямое излучение, оптико-волоконный жгут
Люминесцентные лампы	255–1200	30; 200–400	0,05	Манипулятор прямым излучением
Устройства на светодиодах (LED)	260–1300	15–20; 200–300	0,1–1	Прямое излучение

Примечание. LED — светоизлучающий диод.

В современной дерматологии и косметологии используется несколько источников света, основная характеристика которых — совпадение с пиком поглощения ФС. Источниками могут быть лазеры, IPL, некогерентные полихроматические источники (газоразрядные лампы, светоизлучающие диоды) и естественный солнечный свет.

ВЫВОДЫ

Список применяемых источников света достаточно разнообразен, в него входят широкополосные постоянно-волновые электромагнитные поля, неполяризованное полихроматическое излучение, лазеры и когерентные монохроматические источники. При проведении ФДТ важно помнить, что для получения лечебного эффекта спектральная мощность используемого светового источника должна соответствовать максимальному уровню поглощения ФС.

При выборе источника облучения важно учитывать флюенс (Дж/см^2) и мощность (мВт/см^2), которые являются основными параметрами воздействия. Эффективная фотосенсибилизирующая доза для источника света с длиной волны 405 нм составляет 10 Дж/см^2, и для источника света 635 нм — в 10 раз выше, или 100 Дж/см^2. Поскольку для ФДТ необходим кислород, важно использовать соответствующую скорость флюенса (то есть интенсивность излучения), потому что высокая интенсивность излучения может потреблять молекулы кислорода слишком быстро, что приводит к снижению эффективности. По этой причине типичное лечение ФДТ с синим светом занимает около 15 мин, с красным светом — не менее 30 мин. Красные источники света способствуют формированию более длительной эритемы. Эффективность, как правило, не зависит от источника света, однако необходимо соблюдать правило, чтобы длина волны совпадала с пиком поглощения ФС.

ЛИТЕРАТУРА

