

Министерство образования Республики Беларусь
Учреждение образования
«Белорусский государственный университет
информатики и радиоэлектроники»

Какшинский
Илья Александрович

«Аппарат для фотодинамической терапии и метод лечения рака кожи»

АВТОРЕФЕРАТ

на соискание степени магистра технических наук

по специальности 1-38 80 03 «Приборы, системы и изделия медицинского назначения»

Научный руководитель
Дик С.К.
первый проректор,
кандидат физико-
математических наук,
доцент

Минск, 2017

Работа выполнена на кафедре медицинской электроники учреждения образования «Белорусский государственный университет информатики и радиоэлектроники»

Научный руководитель: **Дик Сергей Константинович,**
первый проректор, кандидат физико-математических наук, доцент

Рецензент: **Казека Александр Анатольевич**
начальник отдела студенческих наук и магистратуры, кандидат технических наук, доцент

Защита диссертации состоится «17» января 2017 г. года в 9⁰⁰ часов на заседании Государственной комиссии по защите магистерских диссертаций в учреждении образования «Белорусский государственный университет информатики и радиоэлектроники» по адресу: 220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 6, 1 уч. корп., ауд. 135.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Белорусский государственный университет информатики и радиоэлектроники».

ВВЕДЕНИЕ

Традиционные методы лечения онкологических больных, несмотря на достижения в хирургии, использование техники для лучевой терапии, а также наличие средств и способов химиотерапии, не могут полностью удовлетворить требования клинической практики. Каждому методу свойственны свои достоинства, недостатки и ограничения, что заставляет специалистов искать новые пути в диагностике и лечении онкологических больных. Одним из таких методов, показавшим свою перспективность, является фотодинамическая терапия (ФДТ).

Основными преимуществами ФДТ перед общепринятыми методами лечения злокачественных опухолей являются: избирательность воздействия на опухолевые клетки (таргетная терапия), отсутствие риска хирургического вмешательства и тяжелых системных осложнений, возможность многократного повторения процедуры, сочетание в одной процедуре флуоресцентной диагностики и лечебного воздействия, низкая стоимость лечения, возможность амбулаторного лечения и т.д.

ФДТ – это миниинвазивный органосохраняющий метод лечения. В то же время метод ФДТ имеет свои пределы. Это, прежде всего, ограниченная глубина повреждения опухолевой ткани (до 1 см) и ограничения, накладываемые расположением опухоли. Сегодня фотодинамическая терапия может осуществляться для радикального лечения в качестве альтернативы только некоторых предраковых состояний и злокачественных опухолей на начальных стадиях, в частности, при раке кожи, эзофагите Баррета, дисплазиях шейки матки и ряда других локализаций. Намечаются и другие тенденции использования метода ФДТ: в предоперационном периоде для уменьшения объема операций; после некоторых нерадикальных операций для улучшения результатов лечения, а также в комбинации с лучевой и химиотерапией.

Особых успехов ФДТ достигла в лечении базальноклеточного рака

кожи.

В Республике Беларусь разработан и серийно выпускается аппарат для фотодинамической терапии УПЛ-ФДТ и фотосенсибилизатор «Фотолон», что создаёт перспективы широкого его применения для лечения рака ряда локализаций, в том числе рака кожи.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Рак кожи является одним из наиболее распространённых злокачественных новообразований. Заболеваемость раком кожи вышла на третье место в мире, уступая лишь раку легкого и раку желудка и увеличивается примерно на 5% в год.

Для проведения ФДТ необходимо использование лазерного аппарата с параметрами, позволяющими рассчитать дозу лазерного излучения в зависимости от размеров опухоли, фотосенсибилизатор с пиком поглощения, соответствующим длине волны лазерного излучения.

В Республике Беларусь также отмечается рост заболеваемости раком кожи.

Локализация опухоли на лице, волосистой части головы при использовании хирургического лечения, лучевой терапии в большинстве случаев даёт косметические дефекты. Кроме того, у ряда пациентов с тяжёлыми сопутствующими заболеваниями хирургическое лечение связано с большим риском.

В подобных ситуациях фотодинамическая терапия является альтернативным методом лечения рака кожи, особенно в критических зонах (лицо, волосистая часть головы), так как происходит избирательное разрушение клеток опухоли с максимальным сохранением окружающих здоровых тканей, что позволяет избежать хирургического вмешательства.

В выпускаемом в настоящее время аппарате УПЛ-ФДТ отсутствует программа, позволяющая установить дозу лазерного излучения в

зависимости от мощности лазерного излучения, плотности мощности, размеров опухоли. Разработка такой программы позволит повысить эффективность ФДТ в клинической практике.

Цель и задачи исследования

Целью диссертации является разработка параметров лазерного излучения в зависимости от размеров опухоли, оптимизация программного обеспечения аппарата УПЛ-ФДТ для фотодинамической терапии рака кожи и оценка эффективности фотодинамической терапии в эксперименте и клинике.

Для выполнения поставленной цели в работе были сформулированы **следующие задачи:**

- разработать оптимальные параметры плотности мощности и дозы лазерного излучения в зависимости от размеров опухоли;
- обеспечить контроль мощности лазерного излучения с учётом её потерь на выходе из лазерного модуля и выходе из волоконно-оптического кабеля аппарата для фотодинамической терапии;
- провести эксперимент по определению эффективности фотохимической реакции в зависимости от установленной мощности и дозы лазерного излучения;
- оценить эффективность применения метода фотодинамической терапии для лечения рака кожи в клинике.

Объектом исследования является аппарат для фотодинамической терапии, его программное обеспечение, эффективность фотодинамической терапии при лечении рака кожи I стадии.

Предметом работы является исследование параметров лазерного излучения аппарата для фотодинамической терапии, их оптимизация по результатам экспериментального исследования и применение в клинике.

Область исследования. Содержание диссертации соответствует образовательному стандарту высшего образования второй ступени (магистратуры) специальности 1-38 80 03 «Приборы, системы и изделия

медицинского назначения».

Методологическая основа исследования. В работе были использованы следующие методы исследования:

- измерение параметров мощности лазерного излучения на выходе из лазерного модуля аппарата и из волоконно-оптического кабеля с применением сертифицированной измерительной аппаратуры;
- расчёт доз лазерного излучения в зависимости от мощности и размеров опухоли;
- оптимизация программного обеспечения аппарата;
- экспериментальный метод исследования;
- проведено изучение клинической эффективности фотодинамической терапии по материалам Минского городского клинического онкологического диспансера.

Информационная база исследования сформирована на основе изучения аппаратов для ФДТ производства Республики Беларусь и Российской Федерации, их технических характеристик; фотосенсибилизаторов, применяемых для ФДТ и публикаций по использованию ФДТ для лечения рака кожи.

Научная новизна диссертационной работы заключается в разработке оптимальных параметров плотности мощности и дозы лазерного излучения в зависимости от размеров опухоли и внесение их в программное обеспечение аппарата для фотодинамической терапии.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Результаты лечения пациентов с раком кожи методом ФДТ зависят от качества используемой аппаратуры, фотосенсибилизатора и технологии выполнения процедуры.

2. Доза лазерного излучения при проведении фотодинамической терапии должна рассчитываться в зависимости от размеров опухоли. Эти данные должны использоваться в программном обеспечении аппарата для фотодинамической терапии.

3. Перед проведением ФДТ необходимо провести измерение мощности лазерного излучения на торце волоконно-оптического кабеля и соответствие её с данными на дисплее аппарата.

4. Для контроля эффективности фотохимической реакции при проведении фотодинамической терапии следует использовать метод флуоресцентной диагностики.

Личный вклад соискателя

Автор принимал участие в обосновании темы исследования, самостоятельно изучил публикации по использованию ФДТ для лечения рака кожи, технические характеристики аппаратов для ФДТ, устройство, работу и программное обеспечение аппарата для фотодинамической терапии УПЛ-ФДТ.

Самостоятельно проводил калибровку мощности лазерного излучения аппарата УПЛ-ФДТ, участвовал в проведении технических (РУП «БелГИМ») и санитарно-гигиенических (ГУ «Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья») испытаний.

Под руководством профессора И.Г. Ляндреса проводил расчёты доз лазерного излучения, разработал методику экспериментального исследования, которое провёл самостоятельно.

При консультативной помощи врачей Минского городского клинического онкологического диспансера изучил результаты применения ФДТ для лечения рака кожи.

Апробация и внедрение результатов исследования

Результаты исследования доложены:

- на XXVI Международной научно-технической конференции «Лазеры в науке, технике, медицине» п. Небуг, Краснодарский край, 2015г;
- на научно-практической конференции с международным участием «Применение лазеров в медицине. Фотодинамическая терапия» Москва, 2016г;

– на X Международной научно-технической конференции «Медэлектроника-2016. Средства медицинской электроники и новые медицинские технологии» Минск, 2016г.

Результаты диссертационного исследования будут использованы при разработке программного обеспечения нового варианта исполнения аппарата для фотодинамической терапии УПЛ-ФДТ, а также в учебном процессе при проведении курса повышения квалификации «Лазеры в хирургии и фотодинамической терапии» в БелМАПО (куратор проф. И.Г. Ляндрес).

Публикации

Основные положения диссертации и её результаты диссертации изложены в пяти опубликованных работах общим объемом 17,0 п.л. (авторский объем 1,0 п.л.), в том числе три – в журналах, входящих в перечень ведущих периодических изданий ВАК, авторским объемом 6 п.л.

Структура и объем работы. Структура диссертационной работы обусловлена целью, задачами и логикой исследования. Работа состоит из введения, пяти глав и заключения, библиографического списка и приложения. Общий объем диссертации –68 страниц. Работа содержит 7 таблиц, 18 рисунков. Библиографический список включает 51 наименование.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В первой главе рассматриваются полупроводниковые лазеры и их применение в медицине, типы полупроводниковых лазеров, принцип действия, режимы работы и преимущества. Приводится обзор аппаратов для фотодинамической терапии производства Республики Беларусь и Российской Федерации.

Во второй главе приводятся разрешённые к применению в медицинской практике соединения, являющиеся эффективными фотосенсибилизаторами, их физико-химические, фармакологические характеристики. Описаны показания к применению и преимущества фотосенсибилизаторов. Показано, что лекарственное средство «Фотолон»

(Республика Беларусь) в наибольшей степени отвечает требованиям «идеального фотосенсибилизатора».

В третьей главе излагаются этапы развития метода ФДТ, даётся спектральная характеристика лекарственного средства «Фотолон», приводится механизм действия фотодинамической терапии, как фотохимической реакции.

Детально описана технология ФДТ рака кожи с использованием аппарата УПЛ-ФДТ и лекарственного средства «Фотолон», показания и противопоказания к лечению.

Обоснована необходимость флуоресцентной диагностики в начале и в конце процедуры ФДТ.

Приведены расчёты доз лазерного излучения в зависимости от размеров опухоли.

Дана характеристика интегрального измерителя мощности (ИИМ-1П), а также установки для флуоресцентной диагностики ЛЭСА-01-БИОСПЕК и их применение для измерения оптической мощности лазерного излучения и проведения флуоресцентной диагностики.

В четвёртой главе представлены результаты экспериментального исследования на биотканях по моделированию эффективности фотодинамической терапии в зависимости от мощности лазерного излучения и дозы. В качестве модели использовалась биоткань. Описана технология эксперимента. В качестве аналога использована методика, изложенная в исследовании Н.А. Поповой «Местное применение фотолон при фотодинамической терапии базально-клеточного рака кожи» также в инструкции по применению мази «Фотолон». Результаты исследования представлены в таблице 1.1.

Таблица 1.1 – Устанавливаемые параметры мощности и дозы лазерного излучения при экспериментальном исследовании

Установленная мощность, Вт	Диаметр светового пятна, см ²	Время экспозиции	Доза облучения, Дж/см ²	Глубина некроза, мм
0,4	1	16 мин 40 сек	400	10
0,3	1	16 мин 40 сек	300	3-4
0,4	1	8 мин 20 сек	200	4-5
0,4	1	4 мин 10 сек	100	3-4

Наиболее эффективными являлись дозы лазерного излучения 400 Дж/см² и 200 Дж/см² (см. таблицу 1.1).

В пятой главе описана технология лечения рака кожи с использованием аппарата УПЛ-ФДТ и фотосенсибилизатора «Фотолон» в Минском городском клиническом онкологическом диспансере. Приведены клинические наблюдения и результаты лечения (положительные результаты у 95% больных в сроки наблюдения 1 год).

Дозы лазерного излучения при проведении ФДТ в клинике согласуются с результатами, полученными при экспериментальном исследовании.

В приложении приведены слайды презентации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ современных тенденции развития новейших методов диагностики и лечения в онкологии показывает, что в подавляющем большинстве случаев на первое место выходят методы, минимизирующие инвазивность, фармакохимизм и физиологически нежелательные воздействия на организм пациента.

Метод ФДТ выгодно отличается от традиционных методов лечения злокачественных опухолей (хирургической операции, лучевой и химиотерапии) высокой избирательностью воздействия, отсутствием риска хирургического вмешательства, тяжелых местных и системных осложнений лечения, возможностью многократного повторения, при необходимости,

лечебной процедуры и сочетанием в одной процедуре флуоресцентной диагностики и терапевтического воздействия. Для ликвидации опухоли у большинства больных достаточно одной процедуры фотодинамической терапии, которую зачастую можно осуществлять в амбулаторных условиях.

Аппарат УПЛ-ФДТ и лекарственное средство «Фотолон» обеспечивают лечение рака кожи на современном уровне, соответствующем международным стандартам.

Собственные экспериментальные исследования, клинические наблюдения и данные литературы позволяют обосновать эффективные параметры мощности, плотности мощности и дозы лазерного излучения, которые используются в клинической практике. При модернизации аппарата следует разработать программу, обеспечивающую зависимость дозы лазерного излучения от мощности, плотности мощности и размеров опухоли.

Результаты диссертационного исследования позволяют сделать следующие выводы.

1. Аппарат для фотодинамической терапии должен иметь программу, обеспечивающую оптимальные параметры лазерного излучения в зависимости от размеров опухоли.

2. Контроль мощности лазерного излучения должен проводиться с помощью фотодиода, встроенного в лазерный модуль аппарата для фотодинамической терапии, на выходе излучения и измерителем оптической мощности на выходе из волоконно-оптического кабеля.

3. Собственное экспериментальное исследование показало, что наиболее эффективными являются показатели мощности 0,4 Вт и доза 400 Дж/см² и 200 Дж/см², обеспечивающие результативность фотодинамической терапии.

4. Использование аппарата для фотодинамической терапии УПЛ-ФДТ и фотосенсибилизатора «Фотолон» в клинике при соблюдении технологии лечения позволяют получить положительные результаты у 95% пациентов в сроки наблюдения 1 год.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

[1]. А.П. Шкадаревич, А.В. Вильковский, Е.Л. Попков, А.Н. Бортник, И.Г. Ляндрес, Какшинский И.А. «Аппарат для фотодинамической терапии: конструктивное решение и медицинское применение» XXVI Международная научно-техническая конференция «Лазеры в науке, технике, медицине». Сборник научных трудов, Т.26,п. Небуг, Краснодарский край,2015. с.135-138 (включен в список научно-технических изданий ВАК Российской Федерации).

[2]. Ляндрес И.Г., Шкадаревич А.П., Дик С.К., Хохленков Л.Н., Вильковский А.В., Какшинский И.А. «Фотодинамическая терапия: механизмы действия, фотосенсибилизаторы, аппаратура и технологии // Медэлектроника-2016. «Средства медицинской электроники и новые медицинские технологии. Сборник научно-технической конференции. (Минск, Республика Беларусь, 8-9 декабря 2016 г). с.81-86.

[3]. Какшинский И.А., Ляндрес И.Г., Шкадаревич А.П., Хохленков Л.Н., Дик С.К. «Аппарат для фотодинамической терапии и его применение для лечения рака кожи» // Доклады БГУИР, Минск. 2016.

[4]. Ляндрес И.Г. Какшинский И.А., Лазерная медицинская аппаратура и технологии в инновационных разработках научно-производственного унитарного предприятия «НТЦ «ЛЭМТ» БелОМО». // Электроника инфо, №6, июнь 2016, с.23 (включен в список научно-технических изданий ВАК Республики Беларусь).

[5]. Ляндрес И.Г., Шкадаревич А.П., Вильковский А.В., Хохленков Л.Н., Ярошевич В.А., Попков Е.Л., Какшинский И.А.«Офтальмологическая система для фотодинамической терапии» // «Применение лазеров в медицине. Фотодинамическая терапия» Материалы научно-практической конференции с международным участием, 20 октября 2016г., Москва // Лазерная медицина. Т.20-вып.3, 2016, с.93 (включен в список научно-технических изданий ВАК Российской Федерации).