

УДК 681.78:621.384:535.21:535-31

М.С. Івах¹, О.Т. Кожухар¹, І.В. Мельник²

¹Національний університет "Львівська політехніка"

²Луцький національний технічний університет

АПАРАТУРНІ ЗАСОБИ ЛІКУВАННЯ УЛЬТРАФІОЛЕТОМ У ГЕМАТОЛОГІЇ

На основі порівняльного аналізу сучасних апаратурних засобів лікування ультрафіолетом через кров – апаратів фотоферезу виявлено перспективи їх удосконалення та запропоновано для них оптико-електронну систему одержання неперервної інформації про якість сеансу фотоферезу.

Вступ

Вплив ультрафіолетового (УФ) випромінювання області "А" (315-400 нм) на клітини крові полягає не в миттєвій їх загибелі, а у втраті можливості до відтворення. Такі клітини до перших етапів ділення виконують свої функції [1]. Таке випромінювання використовують при лікуванні фотоферезом (Ф), що є ефективним у застосування в лікуванні псоріазу, Т-клітинної лімфоми шкіри, синдром Сезама, дерматитах тощо [2].

Фотоферез полягає в тому, що після прийому рет ос фотосенсибілізатора типу 8-метоксипсорален, який всмоктуються в шлунково-кишковому тракті, досягаючи через 1-4 год. максимальної концентрації в крові та інших тканинах, де проникає до структур ДНК лімфоцитів. Молекули фотосенсибілізаторів є інертними і лише після опромінення ультрафіолетом "А" на декілька мільйонних часток секунди стають активними. Цього часу достатньо, щоб пройшла фотохімічна реакція і молекула фотосенсибілізатора міцно зшила обидва ланцюги ДНК, утворюючи подвійні зв'язки з їх азотистими основами.

Клітини з ураженою ДНК втрачають здатність до реплікації і змінюють свої поверхневі рецептори, що надає їм антигенних властивостей. Тому при поверненні в організм проти них спрацьовує імунний захист від власних малігнізованих клітин. Це пояснюється тим, що, завдяки посиленій поліферації клону малігнізованих клітин, їх кількість приблизно в мільйон разів перевищує кількість нормальних. При поверненні в організм клітин з ураженою Ф ДНК, імунна система реагує на сильніший подразник, себто на малігнізовані лімфоцити. Відбувається аутовакцинація організму власними малігнізованими лімфоїдними клітинами. Встановлено, що нормальний імунний захист під дією Ф не змінюється.

Через 1-4 год. у пацієнта забирають кров з вени у спеціальні об'єми для забору крові – гемакони (найчастіше виробництва фірми RAVIMED) із консервантом й розділяють центрифугуванням. Після центрифугування відібрану біурідину (лейкомасу, плазму тощо) опромінюють у засобах або апаратах лікування ультрафіолетом (Ф) і повертають пацієнту.

Проте, існуючі технології та засоби Ф не дозволяють одержувати неперервну інформацію про зміни крові у продовж сеансу Ф, що утруднює прийняття правильного рішення щодо достатності та доцільності процедури. В даній роботі зроблено, напевно, вперше спробу створити на нових принципах пристрій неруйнівної та неперервної дії, як додаток до існуючої апаратури за зазначеними вище змінами в опромінювальних біурідинах (БР).

Сучасний стан методів та засобів опромінення в апаратурі фотоферезу

Опромінення крові або іншої БР в апаратурі Ф може здійснюватися внутрішньовенно та поза організмом.

Найчастіше використовують опромінення поза організмом за трьома схемами (рис. 1). Принцип дії першої схеми опромінення (а) полягає в тому, що певний об'єм БР безпосередньо опромінюють концентрованим випромінюванням, перемішуючи БР. Опромінення за другою схемою (б), в якій БР примусово (за допомогою помпи) пропускали через кювету і опромінюють за допомогою розрядного джерела випромінювання низького тиску. За такою схемою працюють апарати Ф типу "Ізольда". Але сучасні фотоопромінювальні гемотехнології проводять, переважно, за третьою схемою (в) – БР протікає через кювету самочинно (природним способом) і опромінюється опосередковано.

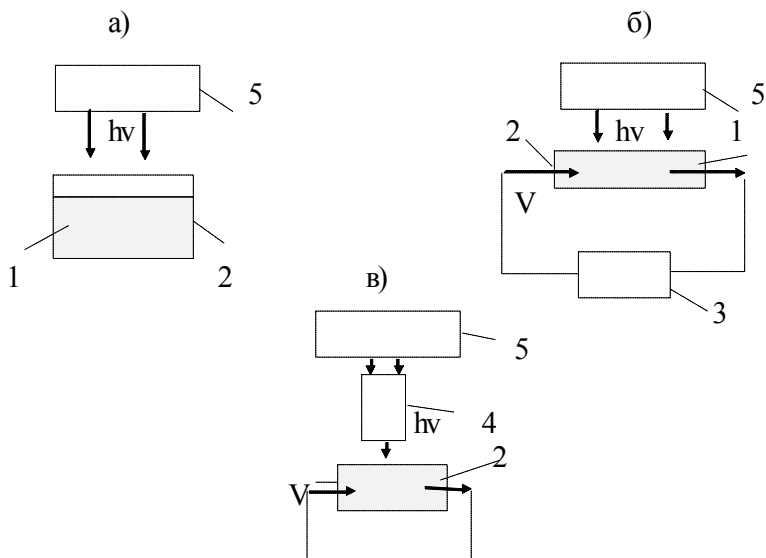


Рис. 1. Схеми опромінення БР: 1 – БР, 2 – кювета, 3 – помпа, 4 – світловод, 5 – джерело випромінювання

Проте, розглянуті схеми мають певні недоліки. Так, за першої схеми БР наливають у спеціальний об'єм із

нетоксичного матеріалу (гематологічну кювету) і опромінюють. Обов'язкове при цьому перемішування БР створює небажані турбулентні потоки, внаслідок чого опромінюється тільки приповерхневий шар БР (0,1...1 мм), який є занадто тонким. Разом із тим, відбувається негативний вплив інфрачервоної (теплової) складової, яку завжди містить джерело випромінювання, що призводить необоротних змін в структурі крові, і тому такі апарати проблематично використовувати в інших схожих гемотехнологіях. Друга схема краще поєднується з подібними гемотехнологіями, але залишається проблема щодо впливу на БР теплового випромінювання, і, разом з тим, з'являється нова проблема, викликана обов'язковим помпуванням БР, яке супроводжується появою небажаних турбулентних та кавігаційних процесів у кюветі. Разом з тим, наявність помпи призводить до небажаного контакту БР з матеріалами помпи, створюється додаткова небезпека, наприклад, з погляду, забруднення. Апарати цього типу – складні, коштовні та мають малий коефіцієнт корисної дії. Третя схема за умови використання світловода має значні втрати випромінювання (40-70%) та підвищену вартість. У медичній практиці відомо застосування комбінацій даних схем.

Переваги апаратів за третьою схемою у порівнянні з апаратами за іншими схемами полягають у тому, що у них практично виключені побічні фактори джерела випромінювання - теплове випромінювання та досить високі електричні потенціали. За цією схемою протікання БР відбувається самочинно без додаткових пристроїв та без небажаної турбулентності, тому такі апарати мають високу сумісність з іншими гемотехнологіями. Наявність у таких апаратах світловода дозволяє легко маніпулювати опромінюванням, і застосовувати їх у неінвазивних та інвазивних гематологічних технологіях.

Пристрій опромінення у типовому апараті Ф, в основу якого покладено комбіновану схему, представлено на рис. 2. Відібрана БР протікає з одного гемакона в інший через кювету, яка розміщена та підлягає опроміненню в апараті. Гемакони з кюветою з'єднані магістральними з'єднаннями, що забезпечують опромінення.

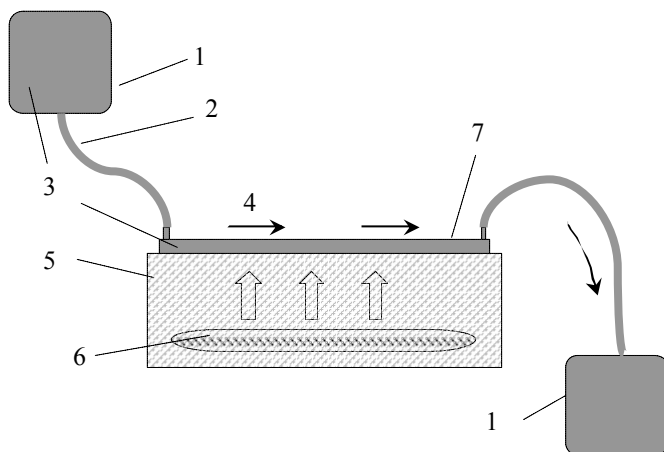


Рис. 2. Система опромінення:

- 1 – гемакон, 2 – магістраль, якою рухається БР(3),
- 4 – напрям руху БР, 5 – апарат опромінення,
- 6 – джерело випромінювання, 7 – кювета

Виявлено [3], що лікувальне УФ опромінення, в тому числі, з додаванням фотосенсибілізатора до БР, призводить до повторюваних змін оптичних характеристик БР у певних смугах спектру. Ця закономірність і визначені смуги можуть бути використаними для оцінки якості проведення Ф із можливістю вчасного втручання лікаря в перебіг сеансу опромінення, зокрема, для корегування його режиму.

Оскільки при лікуванні Ф відбуваються кількісні та якісні зміни імунотипу БР, захисних реакцій

організму, морфологічних та біохімічних показників БР, найбільш вірогідно, що саме ці зміни викликають зміни оптичних характеристик БР, які можуть спостерігатися в видимій області довжин хвиль, наприклад, за допомогою оптико-електронних методів.

В апаратурних засобах Ф відсутня можливість отримання неперервної інформації про якість опромінення для вчасного втручання лікаря в перебіг сеансу опромінення під час Ф, що не дає змоги лікарю інтерактивно оцінювати ефективність проведення процедури.

Відомі апаратурні засоби - "Ізольда", "Надія", "HEMO AIDE", UVAR XTS тощо традиційно ґрунтуються на ртутних джерелах випромінювання, переважно, низького тиску, у більшості, типів ЛУФТ-8, ДРБ-6, TL 8W/05 G5, TUV 8 та подібних. Останнім часом розробники пропонують допоміжні пристрої для отримання інформації, зокрема, про параметри технологічних режимів Ф в ході лікувального опромінення з метою їх корекції для підвищення якості лікувального сеансу.

Так, наприклад, в апаратах "Ізольда"(певного типу), "Надія" та "HEMO AIDE" [4,5,6] застосовують перистальтичну помпу з регульованим притиском роликів, що дозволяє контролювати швидкість протікання крові під час опромінення, разом із тим апарат "HEMO AIDE" додатково містить таймер для завдання часових інтервалів лікувального опромінення.

До системи апарату UVAR XTS [7] входять усі пристрої, необхідні для відповідних етапів підготовки та проведення Ф – центрифугування для розділення крові за фракціями, контролю забору компонентів крові впродовж центрифугування для виключення вмісту небажаних компонентів в потрібних зразках для вибраного режиму опромінення. Проте, жоден із перелічених апаратів не має

пристроїв, які б надавали лікарю неперервну інформацію про ефективність сеансу Ф за змінами оптичних характеристик БР. Такі пристрої необхідні для оцінювання достатності опромінення під час сеансу за аналізом визначених змін, які мають бути неруйнівними та надавати інформацію неперервно. Саме такі підходи здатні допомогти лікарю у прийнятті правильного рішення щодо корегування режиму, припинення, продовження або повторення сеансу опромінення.

Запропонований пристрій

Принцип дії вперше запропонованого пристрою ґрунтується на кількісному одночасному порівнянні до і після Ф (безпосередньо в ході сеансу) змін оптичних показників рухомої БР – спектральних, колірних, світлопропускальних та світловідбивальних.

Запропонований пристрій за своїм алгоритмом (рис. 3) дозволяє проводити заміри фотострумів на початку та в кінці сеансу опромінення, їх порівняння, на основі чого лікар може прийняти рішення щодо продовження чи завершення сеансу опромінення.

Пристрій (рис. 4) відповідає основним вимогам щодо застосування в апаратурних засобах Ф. До них, передусім, належать: відсутність електричного та механічного контакту з квіткою, відсутність впливу лікувального УФ опромінення на результати вимірювання, сумісність з електричними, механічними та усіма конструктивними елементами апаратів Ф. Складові оптико-електронної системи пристрою відповідають спектральним ділянкам в яких спостерігаються визначені зміни оптичних характеристик БР та не порушують основні функції апаратів Ф.

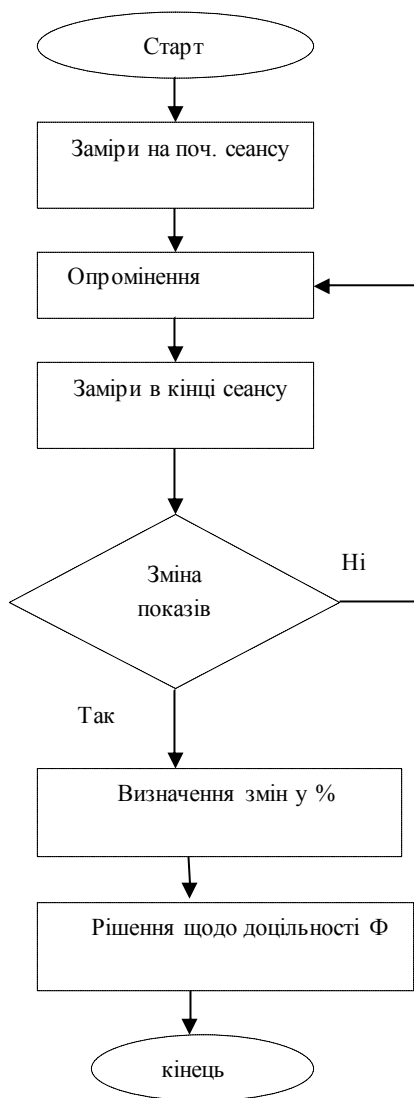


Рис. 3. Алгоритм роботи оптико-електронного пристрою

Рамкова будова оптико-електронної частини системи забезпечує оптимальне розташування випромінювальної частини (світлодіодної матриці заданого набору спектральних смуг у межах довжин хвиль 465...705 нм) відносно фотоприймача (ФП) та опромінюваної зони апарату Ф в площині поверхні передбаченої технологією посудини об'ємом 165x25x3 мм³ із рухомою БР. ФП забезпечував орієнтацію оптико-електронних елементів у корпусі рамки та обмеження кутів випромінювання до 30° і розмірів світлодіодів до 3 мм у кожному зі світлодіодних каналів забезпечує оптимальне скерування світлових потоків від кожного елемента матриці до ФП із чутливістю в області довжин хвиль 400-1100 нм та захист його від паразитних відбиттів та розсіювань світлових потоків і лікувального УФ опромінення.

Корпус рамки виконано з електро-, тепло- та світло ізоляційного механічно міцного та нетоксичного матеріалу і забезпечує просте надійне встановлення до апарату, причому незначним внесеним при встановленні затіненням лікувального УФ опромінення можна нехтувати. Рамка з'єднана кабелем із корпусом візуалізації, в якому встановлено комутатор світлодіодів, керований програмним генератором комутацій та високо стабілізований блок електроживлення з контролем напруги. Система забезпечує візуалізацію значень фотострумів і їх змін для кожного світлодіодного каналу до і після Ф.

Висновки та рекомендації

На основі проведеного літературно-патентного аналізу та порівняння існуючих апаратів для лікування ультрафіолетом та технології опромінення при проведенні Ф показано, що нинішня технологія Ф потребує суттєвих апаратурних змін, передусім опромінювальної частини,

зокрема веденням додаткової оптико-електронної системи для одержання лікарем неперервної інформації про якість сеансу Φ . Сформульовано вимоги щодо технічної реалізації пристрою на основі оптико-електронної системи для допомоги в оцінюванні якості при проведенні Φ .

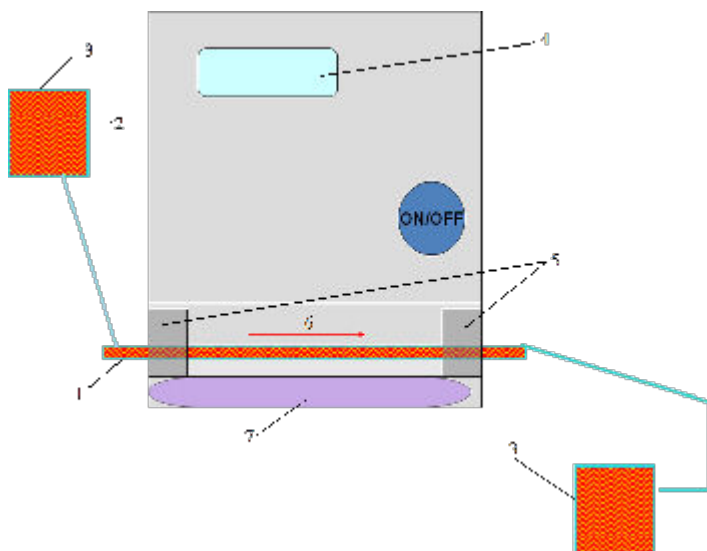


Рис. 4. Принцип реалізації оптико-електронного пристрою: 1 – кювета, 2 –БР, 3 – гемакон, 4 – дисплей, 5 – оптоелектронний блок системи, 6 – напрям руху БР, 7 – джерело опромінення

Запропоновано нові принципи реалізації такого пристрою, що ґрунтуються на порівнянні змін оптичних характеристик опромінюваної БР та зворотного зв'язку складових, що працює за певним алгоритмом.

Результати роботи мають бути у пригоді лікарю щодо прийняття рішення у продовж сеансу Φ та проведення його в інтерактивному форматі. Запропонований пристрій знаходиться на етапі клінічної апробації і при подальшому

впровадженні в існуючу апаратуру, що використовується на сьогоднішній час в клініках та з врахуванням сумісності з нею, дозволить значно вдосконалити технологію Ф.

Література:

1. Фотобиофизика. Версия 1.0 [Электронный ресурс] : электрон. учеб. пособие / И.Е. Суковатая, В.А. Кратасюк, В.В. Межевикин и др. – Электрон. дан. (9 Мб). – Красноярск : ИПК СФУ, 2008.
2. Зміни кислотно-основного стану (КОС) та світлопоглинання лейкомами під впливом опромінення при фотоферезі в хворих на Т-клітинні лімфоми шкіри (Т-КЛШ) / Курган Д.М., Скіра М.С., Кокоруз М.В., Качмарик Д.Л., та ін. // Матеріали XIII конгресу свігової федер. укр. лікар. товариств, 1-3 жовт. 2010 р. – Львів: КПП-Друкар, 2010. – С. 532-533.
3. Характеристики оптоелектронних елементів для контролю змін оптичних властивостей крові після фотоферезу / Готра З., Кожухар О., Скіра М., Косий Є. // Вісник Націонал. ун-ту “Львівська політехніка” “Радіоелектроніка та телекомунікації”. – 2010. – №680. – С. 235-242.
4. ООО «Медиум»: УФ облучатели крови [Электронный ресурс]. 2002-2006. – Режим доступа: www.medium-2002.spb.ru/ufo.htm.
5. Медпром: Аппарат ультрафиолетового облучения (УФО) крови "Надежда" [Электронный ресурс], 2001. – Режим доступа: www.medprom.ru/medprom/mpp_0000422.
6. Robert E. Clark (Lansing, MI, US), 2004, Hemo-aide, US Patent 20040186413, Sep. 23, 2004. – Mode of access: www.freepatentsonline.com/y2004/0186413.html.
7. Method and apparatus for collecting a blood component and performing a photopheresis treatment: Patent

7476209 US: Int. cl. A61M37/00 / Gara S., Star C., Briggs D., Hutchinson M., Watters T. – № 2006/0155236 A1; Filing Date 15.12.2005; Publication Date 13.07.2006, Application Number 11/304092.

8. Оптоелектронний пристрій контролю рухомої рідини: патент 54889 Україна: МПК G01N 21/85 / Готра З.Ю., Кожухар О.Т., Скіра М.С., Кузьо Ю.Я.; власник патенту Національний університет "Львівська політехніка". – № u201006741; заявл. 01.06.2010; опубл. 25.11.2010, Бюл. № 22.