

Меняев Юлиан Алексеевич

**РАЗРАБОТКА ФОТОУЛЬТРАЗВУКОВОЙ
БИОТЕХНИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ДЛЯ ОБРАБОТКИ
РАНЕВОЙ ИНФЕКЦИИ**

Специальность 05.11.17 –

Приборы, системы и изделия медицинского назначения

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата технических наук

Работа выполнена в Московском государственном техническом университете
им. Н.Э. Баумана

Научный руководитель:

д.т.н., профессор Рождествин В.Н.

Официальные оппоненты:

д.т.н., профессор Григорьянц А.Г.

к.т.н., с.н.с. Белов С.В.

Ведущая организация:

ВНИИИ медицинской техники

Защита диссертации состоится 16 июня 2004 г. в 14-30 на заседании
диссертационного совета Д 212.141.14 при МГТУ им. Н. Э. Баумана по адресу:
107005, г. Москва, 2-я Бауманская ул., д.5.

Ваш отзыв в одном экземпляре просим выслать по указанному адресу.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке МГТУ им. Н.Э. Баумана.

Автореферат разослан «__» _____ 2004 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 212.141.14
д.т.н., профессор



Спиридо _____

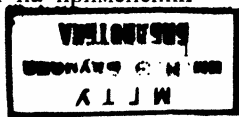
Актуальность проблемы

Проблема обработки инфицированных ран, и в первую очередь непосредственно самой раневой инфекции, находится в первых рядах заболеваний, которые наряду с онкологией и заболеваниями сердечно-сосудистой системы классифицируются Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) как первоочередные медицинские проблемы международной важности. В России, в настоящее время, эта проблема усугубляется еще и недостаточным санитарным надзором, а также общим снижением иммунитета вследствие как стрессового состояния общества, так и низкого уровня жизни в ряде регионов страны. В результате, в последнее десятилетие стал наблюдаться катастрофический рост гнойно-инфицированных заболеваний ран, обусловленный еще и тем, что активно начали развиваться антибиотико-резистентные штаммы и возбудители новых неизвестных этиологий. В связи с этим, как в России, так и за рубежом все большее внимание стало уделяться именно этой актуальной проблеме, включая поиск новых способов борьбы с раневой инфекцией.

В настоящее время существует множество различных методов обработки, но ни один из них не удовлетворяет в полной мере современным медицинским требованиям. В частности, традиционные способы, связанные с применением антибиотиков и антисептиков, а также иммунотерапии, несмотря на появление большого числа новых медикаментов, в целом малоэффективны и, кроме того, обладают побочными действиями. Поэтому сегодня одной из устойчивых тенденций является применение для обработки физических методов, включая их сочетания как между собой, так и с традиционными способами, что в итоге приводит к компенсации недостатков одних методов за счет достоинств других, с получением в целом дополнительных синергетических эффектов.

Один из таких методов, разработанный в МГТУ им. Н.Э. Баумана (Лощилов, Орлова) основан на применении низкочастотного ультразвука (НЧ УЗ) в сочетании с раствором антибиотика или антисептика, доставляемого в область раны. Под действием УЗ колебаний в растворе возникает целый ряд явлений, таких как кавитация, акустические потоки, звуковое давление и сопутствующие эффекты, которые инициируют сложный комплекс физико-химических и биологических процессов раневого заживления. Однако, согласно клиническим данным, этому методу все еще присущи некоторые ограничения, в частности, низкая эффективность при наличии антибиотико-резистентных бактерий, низкая селективность воздействия, относительно невысокая степень бактерицидного эффекта, возможная частичная травматизация биотканей и трудоемкость при обработке протяженных ран.

Другой перспективный и относительно новый метод, который ранее получил распространение в основном в онкологии, основан на применении



фотодинамического (ФД) эффекта (рис.1.Б). В соответствии с ним, в область раны вводится раствор фотосенсибилизатора (ФС), который селективно накапливается в быстро размножающихся бактериях, по аналогии с онкоклетками. Последующее световое облучение с длиной волны, совпадающей с максимумом полосы поглощения ФС, приводит к формированию синглетного кислорода, обладающего высоким бактерицидным действием. Однако этому методу, несмотря на потенциально высокую эффективность и селективность, также присущи некоторые ограничения. В частности, длительное время накопления ФС (вплоть до суток) в силу достаточно медленных естественных диффузионных процессов, а также существенное ослабление оптического излучения (ОИ) как в растворе, так и в ране вследствие поглощения и рассеяния на продуктах некротического слоя.

Сравнительный анализ особенностей этих двух методов показал, что их сочетание может существенно снизить присущие им недостатки и в целом значительно повысить качество обработки инфицированных ран и непосредственно самой раневой инфекции за счет достижения как аддитивных, так и синергетических эффектов. Таким образом, вопросы разработки фотоультразвуковой (ФУЗ) аппаратуры и метода ее применения в целях повышения эффективности обработки являются безусловно актуальными.

Цель и задачи

Целью диссертационной работы являлась разработка ФУЗ метода и соответствующей аппаратуры для обработки раневой инфекции.

Основные задачи диссертации включали:

1. Сравнительный анализ существующих методов обработки.
2. Разработка и анализ процессов ФУЗ метода обработки.
3. Разработка элементов теории ФУЗ биотехнической системы (БТС) и принципов взаимосвязи биомедицинских и технических параметров.
4. Разработка принципов и схем построения ФУЗ аппаратуры и анализ основных режимов обработки.
5. Разработка методики проектирования ФУЗ аппаратуры и расчета основных параметров.
6. Создание экспериментальных образцов ФУЗ аппаратуры.
7. Экспериментальная и клиническая апробация ФУЗ аппаратуры.

Методы исследований

Поставленные задачи решались на основе теории биотехнических систем, методов прикладной и вычислительной математики, теорий оптических и акустических систем, а также медико-биологических исследований с

последующей обработкой результатов методами математической статистики.

Научная новизна

1. Впервые предложен и разработан метод обработки раневой инфекции, основанный на сочетании способов ФД и УЗ воздействия с ФС и антибиотиком.

2. Установлена взаимосвязь между параметрами биообъекта (тип раневой поверхности, концентрация бактерий, размеры раны) и основными техническими параметрами ФУЗ аппаратуры (длина волны/частота и доза оптического и УЗ воздействий).

3. Разработаны принципы формирования ФУЗ аппаратуры с учетом типов ран и основных оптических (лазер, газоразрядная лампа, фотоматричная система) и УЗ источников.

4. Разработаны принципы расчета и оптимизации основных параметров фотоматричных систем с учетом пространственной конфигурации биообъекта.

5. Экспериментально установлена устойчивость обоснованных для ФУЗ обработки растворов ФС (фотосенс) и антибиотика (гентамицин) к оптическому и УЗ воздействиям.

6. Впервые, на экспериментальных моделях инфицированных ран показано, что применение ФУЗ аппаратуры приводит к сокращению сроков заживления в 3,4 раза по сравнению с контролем.

7. Впервые, в результате клинической апробации ФУЗ аппаратуры и метода обработки установлено снижение концентрации патогенов раневой инфекции до 10^8 раз.

Практическая значимость

Разработан алгоритм методики проектирования ФУЗ аппаратуры для обработки раневой инфекции. В соответствии с типами инфицированных ран создан ряд образцов ФУЗ аппаратуры. Разработана методика расчета фотоматричных терапевтических систем (ФМТС), учитывающая площадь и пространственную конфигурацию биообъекта (БО). Созданные образцы ФУЗ аппаратуры прошли успешную клиническую апробацию в 9-м хирургическом отделении ГКБ №7 г. Москвы. Результаты работы внедрены в научную работу ММА им. И.М. Сеченова, ИБХ РАН им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова, Онкоцентра МПС РФ, ЦНИЛ МГМСУ и в учебный процесс факультета «Биомедицинская техника» МГТУ им. Н.Э. Баумана. Практическая ценность подтверждена актами внедрения.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Предложенное сочетание ФД и УЗ методов позволяет создавать новые

класс аппаратуры для ФУЗ обработки раневой инфекции.

2. Разработанные элементы теории позволяют связать медико-биологические и технические параметры ФУЗ БТС в единый контур управления и оптимизировать основные характеристики воздействия.

3. Разработанная методика проектирования позволяет создавать с учетом специфики БО образцы ФУЗ аппаратуры.

4. Экспериментальные и клинические результаты применения ФУЗ аппаратуры показывают высокую эффективность, недостижимую для существующих методов.

Апробация работы

Представление результатов диссертации: городская научно-практическая конференция «Потенциал московских вузов и его использование в интересах города» (Москва, РФ, 1999); международная научно-техническая конференция «Конверсия, приборостроение и медицинская техника» (Владимир, РФ, 1999); 2-я международная научно-техническая конференция «Медико-технические технологии на страже здоровья» (Геленджик, Украина, 2000); 2-я международная научная конференция UNESCO «Молодые ученые – науке, технологиям и профессиональному образованию» (М., РФ, 2000); международные научные конференции BIOS-2000 и BIOS-2001 (Сан Хосе, США, 2000, 2001); 11-я и 13-я международные научно-технические конференции «Лазеры в науке, технике и медицине» (Сочи, РФ, 2000, 2002); 4-я международная научно-техническая конференция «Радиоэлектроника в медицинской диагностике» (М., РФ, 2001); 21-я международная научная конференция «Лазеры в хирургии и медицине» (Новый Орлеан, США, 2001); 2-й международный конгресс молодых ученых «Молодежь и наука – третье тысячелетие» (М., РФ, 2002); всероссийская научно-техническая конференция «Технологии живых систем» (М., РФ, 2002); всероссийская научно-практическая конференция «Низкоинтенсивная лазерная терапия» (М., РФ, 2002); 4-я, 5-я и 6-я международные научные конференции «Молодежь и наука» (М., РФ, 2001, 2002, 2003); объединенные научные семинары факультета «Биомедицинская техника» МГТУ им. Н.Э. Баумана (М., РФ, 2000, 2003); международная научная сессия МИФИ-2004 (М., РФ, 2004).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано более 20 научных статей и тезисов докладов конференций в отечественных и зарубежных изданиях.

Объем и структура

Диссертационная работа состоит из введения, четырех глав и приложения.

Основной текст изложен на 170 страницах. В приложении отражены сведения справочно-сопроводительного характера. Список литературы содержит 225 библиографических источников. Диссертация проиллюстрирована 69 рисунками и графиками, а также содержит 9 таблиц.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность работы, сформулированы цель и задачи, показана научная новизна и практическая значимость полученных результатов, сформулированы основные защищаемые положения, а также кратко по главам изложено содержание диссертации.

В первой главе проведен анализ существующих методов обработки с учетом типов и специфики инфицированных ран, а также основных патогенов раневой инфекции.

Показано, что при разработке нового метода обработки, обязательно должны учитываться следующие классификации ран: 1) способ нанесения ранения (операционные, случайные); 2) степень инфицированности (асептические, контаминированные, гнойные); 3) стадия раневого процесса (воспаление, рост, заживление); 4) локализация в организме (поверхностные, глубокие); 5) характер расположения (горизонтальные, наклонные); 6) площадь раневой поверхности (малые, обширные).

Анализ наиболее распространенных методов обработки осуществлялся по трем основным группам: традиционные, физические и комбинированные. К традиционным относятся методы, в основе которых лежит применение антибиотиков (Ан), антисептиков (Ас) и иммунотерапии (И). Было показано, что несмотря на широкое клиническое применение, их эффективность достаточно низкая вследствие следующих основных недостатков: антибиотикорезистентность, возможный химический ожог биотканей, низкая селективность воздействия и побочные эффекты. Дальнейший анализ позволил установить, что в последние десятилетия стали активно развиваться методы на основе воздействия физических факторов, в частности, некогерентного света (С), лазера (Л), ультразвука (УЗ), электромагнитного поля (ЭМП) и газового вещества. Было показано, что эти методы превосходят традиционные по эффективности, но их основным недостатком является неселективность воздействия, поскольку оно не целенаправлено на главную проблему обработки – раневую инфекцию.

Далее было установлено, что в последнее время устойчивой тенденцией является объединение физических и традиционных методов, когда достоинства одних компенсируют недостатки других, с получением в целом аддитивных и синергетических эффектов. В частности, на сегодняшний день выявлены следующие комбинации, разделенные условно по следующим категориям – 1-я группа: Ан+И, Ан(Ас)+С(+И), Ан(Ас)+Л(+И); 2-я группа: УЗ[НЧ]+Ан(Ас), УЗ[ВЧ]+Ан, УЗ[НЧ]+Ан(Ас)+УЗ[ВЧ]+Ан; 3-я группа: Л+Л, Л+Л+Л, Л+С, С+С;

4-я группа: Л+УЗ[НЧ], Л+УЗ[НЧ]+Ан(Ас), Л+УЗ[ВЧ], С+УЗ[ВЧ]; 5-я группа: ФД[ФС+Л(С)], СД[СС+УЗ] (СД, СС – сонодинамическая обработка на основе соносенситизатора); 6-я группа: ЭМП+Л, ЭМП+С, ЭМП+С+УЗ[ВЧ], ЭМП+Л+УЗ[НЧ]; 7-я группа: $O_2+C(Л)$, $O_3(O_2)+Л$, $O_3+УЗ[НЧ]$, $O_3+УЗ[НЧ]+Ан(Ас)$, $O_3+УЗ[НЧ]+Л+Л$.

Сравнительный анализ показал, что среди различных подходов, потенциально наилучшей эффективностью обладают методы на основе ФД эффекта. При этом, в случае дополнительного применения УЗ, их возможности могут существенно возрасти.

Во второй главе проведен теоретический анализ предложенного ФУЗ метода обработки раневой инфекции и рассмотрены его принципиальные отличительные особенности (рис.1).

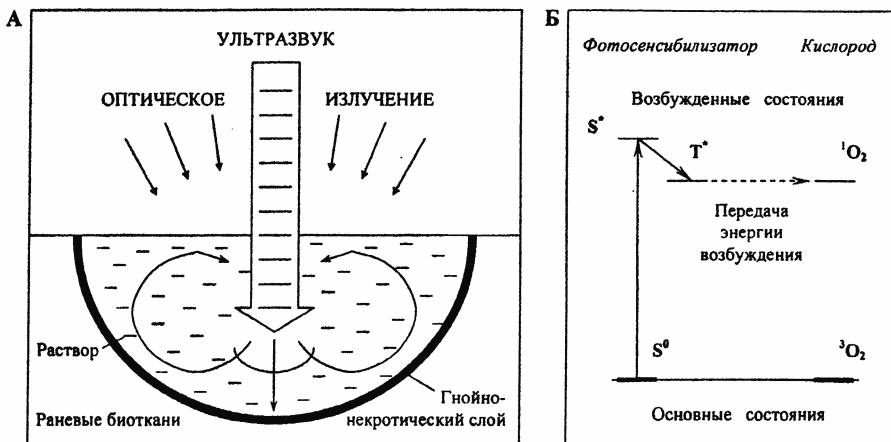
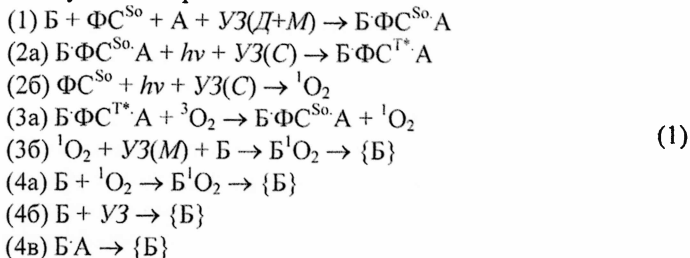


Рис.1. Принцип метода фотоультразвуковой обработки (А) на основе фотодинамического эффекта (Б)

Суть ФУЗ метода обработки заключается в следующем. Вначале в раневую область доставляется раствор с ФС и антибиотиком при одновременном введении в него УЗ колебаний. Благодаря этому происходит ускорение импрегнации молекул ФС и антибиотика в бактерии, а также очищение раневой поверхности от гнойно-некротических наслоений. На втором этапе производится облучение микроорганизмов с импрегнированным ФС и антибиотиком источником ОИ при одновременном воздействии УЗ. В результате действия УЗ колебаний обеспечивается эффективное перемешивание в ране раствора, что приводит к облучению всего его объема, а не только поверхностных слоев из-за ослабления интенсивности излучения. Световое воздействие приводит к формированию ФД эффекта с образованием синглетного кислорода, который селективно убивает бактерии. Кроме того, импрегнированный антибиотик также приводит к постепенной гибели

бактерий, в случае недостаточности ФД процесса. На третьем этапе производится аспирация отработанного раствора. При этом, источник ОИ может оставаться включенным в целях исключения вероятности сохранения необлученных бактерий на дне раны и достижения в итоге максимального бактерицидного эффекта.

Анализ ФУЗ воздействия на феноменологическом уровне показал, что основные процессы, происходящие при обработке раневой инфекции, могут быть представлены следующим образом:



где Б – бактериальная клетка, {Б} – гибель бактериальной клетки, S^0 – синглетное невозбужденное состояние ФС, T^* – триплетное возбужденное состояние ФС, ${}^3\text{O}_2$ и ${}^1\text{O}_2$ – невозбужденное и возбужденное состояния кислорода, Д – ускорение диффузии, М – массоперенос (перемешивание), С – сонодинамический эффект.

Более подробный анализ позволил установить, что достоинством ФУЗ обработки является достижение как аддитивных, так и особенно синергетических эффектов. К числу аддитивных можно отнести: 1) селективность воздействия, направленная на уничтожение патогенов; 2) отсутствие фоторезистентности, т.е. развития эффекта привыкания и как следствие невосприимчивости бактерий к ФС; 3) последующее антибиотическое поражение бактерий в случае отсутствия ФД эффекта; 4) очистка раневой поверхности от гнойно-некротических наслоений; 5) дополнительные бактерицидные эффекты вследствие кавитации и контакта волновода с бактериями; 6) стимуляция физиологических процессов заживления раневой области вследствие обоих воздействий. К числу синергетических можно отнести: 1) взаимное усиление общей степени бактерицидного эффекта за счет сочетания обоих методов; 2) существенное ускорение диффузных процессов импрегнации ФС и антибиотика внутрь бактерий за счет воздействия УЗ; 3) эффективное оптическое облучение всего объема раствора, за счет УЗ перемешивания; 4) повышение эффективности импрегнации ФС внутрь грамотрицательных бактерий за счет подбора соответствующего антибиотика; 5) потенциальное усиление бактерицидных свойств антибиотика за счет дополнительного оптического облучения; 6) усиление бактерицидных свойств ФС за счет частичного проявления СД эффекта вследствие воздействия УЗ; 7) сокращение общих сроков раневого заживления за счет объединения ФД и УЗ методов по сравнению с их

применением по отдельности. Также были выявлены некоторые потенциальные ограничения ФУЗ обработки, которые могут быть успешно преодолены: 1) возможное частичное повреждение раны в результате механического контакта УЗ волновода с биотканями, что можно избежать в случае аппаратурной реализации ФУЗ БТС с защитной сеткой; 2) возможное химическое взаимодействие ФС с антибиотиком, что также может быть исключено при их правильном исходном подборе.

Дальнейший детальный анализ происходящих при ФУЗ обработке процессов позволил установить следующее: 1) расчетное время накопления бактериями молекул ФС, обусловленное процессами естественной диффузии, составляет порядка 10 ч (клинические данные – 12-24 ч), а в результате применения УЗ происходит ускорение импрегнации вплоть до 5 мин; 2) для характерных минимальных ($10 \times 5 \times 3 \text{ см}^3$) и максимальных ($25 \times 8 \times 5 \text{ см}^3$) размеров ран за счет УЗ перемешивания раствора происходит увеличение эффективного объема облучения в 4,5-30 раз; 3) минимальная оптическая доза, необходимая для формирования ФД эффекта в условиях обработки раневой инфекции составляет порядка $0,3 \text{ Дж/см}^2$; 4) исходная концентрация ФС должна составлять около 10 мг/л (в ФД терапии для онкологии – 125-500 мг/л), и в процессе выздоровления раны постепенно снижаться до 2 мг/л.

Проведено обоснование принципиальной возможности создания БТС для ФУЗ обработки, целевой функцией которой является уничтожение патогенов раневой инфекции. В результате была разработана структурная схема БТС, отличительной особенностью которой является наличие 2-х синхронизированных между собой модулей УЗ и оптического воздействия, а также включение в систему обратной связи ряда специфических датчиков, позволяющих управлять процессом ФУЗ обработки и контролировать его эффективность. Показано, что основной контроль должен осуществляться по следующим параметрам: 1) интенсивность излучения в плоскости раны; 2) степень поглощения и отражения излучения; 3) температура раствора; 4) температура акустического узла; 5) состав и концентрация бактерий; 6) температура раневых биотканей; 7) количество и структура капилляров; 8) количество и состав иммунокомпетентных клеток; 9) площадь раны; 10) сроки заживления раны.

Проанализировано 6 основных режимов работы ФУЗ аппаратуры, отличающихся программами подачи раствора (ПР), воздействия УЗ и ОИ, и аспирации раствора (АР). Выбор конкретного режима определяется особенностями обрабатываемых ран, включая их локализацию, размеры и т.п. Показано, что при последовательном воздействии УЗ и ОИ возможно достижение только аддитивных эффектов, в то время как при одновременном – аддитивных и синергетических. Также показано, что минимальное время основного режима обработки раны с помощью ФУЗ аппаратуры составляет порядка 10 мин.

Рассмотрены принципы формирования ФУЗ аппаратуры и произведено

сравнение основных потенциальных схем реализации, исходя из типов и специфики инфицированных ран. Показано, что для обработки наиболее востребованного поверхностно-горизонтального типа ран, в максимальной степени удовлетворяют схемы ФУЗ аппаратуры с источниками ОИ на основе лазера, лампы со светофильтром и ФМТС.

Третья глава посвящена вопросам разработки принципов проектирования ФУЗ аппаратуры и методики расчета основных параметров.

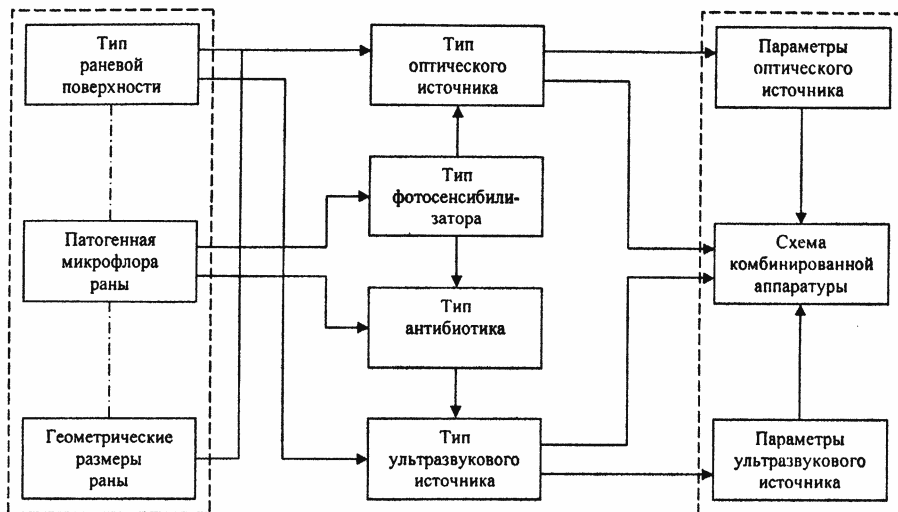


Рис.2. Взаимосвязь основных медико-биологических и технических параметров фотоультразвуковой аппаратуры

Установлена взаимосвязь исходных медико-биологических (тип поверхности инфицированной раны, состав и концентрация патогенной микрофлоры, геометрические размеры раневой области) с конечными техническими параметрами УЗ и оптического модулей ФУЗ БТС с учетом пространственного расположения излучающих элементов относительно БО (рис.2). Это позволило разработать общий алгоритм методики проектирования ФУЗ аппаратуры и провести обоснование выбора ее главных элементов с соответствующими характеристиками.

Разработаны критерии выбора и определения основных параметров ФУЗ аппаратуры, включая типы ФС, антибиотика, источников ОИ и УЗ. Показано, что среди применяемых сегодня ФС наилучшим, по главному критерию – обладание наивысшими бактерицидными свойствами, является фотосенс (максимум поглощения 670 ± 20 нм). Среди применяемых в настоящее время антибиотиков наилучшим, по основным критериям – усиление общего бактерицидного эффекта и повышение проникающей способности ФС внутрь

грамотрицательных бактерий, является гентамицин последнего поколения. Среди применяемых сегодня типов УЗ воздействия наилучшим, по основным критериям – ускорение импрегации высокомолекулярных соединений (к которым относятся фотосенс и гентамицин) внутрь бактерий и удаление гнойно-некротического слоя, является НЧ УЗ, источником которого может быть промышленный аппарат типа УРСК-7Н-22. Среди применяемых в настоящее время для ФД воздействия оптических источников (лазер, газоразрядная лампа со светофильтром и ФМТС) наилучшим, по главному критерию – создание необходимой интенсивности излучения с требуемым уровнем равномерности на всей площади инфицированной раны с учетом ее рельефа, является ФМТС.

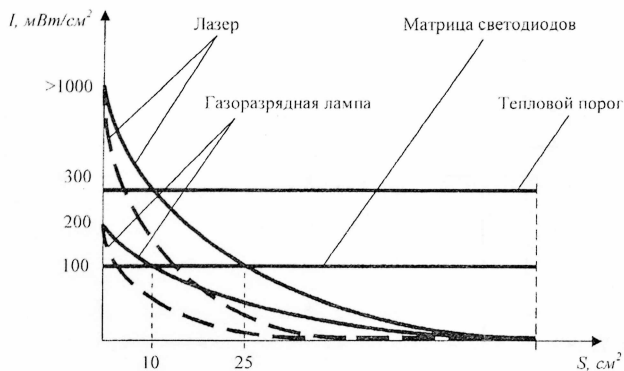


Рис.3. Зависимость интенсивности оптических источников от площади облучаемой раны с учетом пространственной конфигурации

В частности, сравнение оптических источников на основе сформулированного критерия показало (рис.3), что матрица светодиодов способна обеспечивать интенсивность порядка 100 мВт/см² практически на любой площади раны. При этом, она имеет преимущества по сравнению с лампой со светофильтром начиная уже с 10 см², а по сравнению с лазером с системой расфокусировки с 25 см². Также, ФМТС имеет значительные превосходства перед двумя другими источниками при облучении ран произвольной пространственной конфигурации (на рис.3 показано пунктиром). При этом, независимо от геометрических размеров и рельефа раневой области, ФМТС обеспечивает высокую степень равномерности облучения на всей ее поверхности.

Также было показано, что дополнительными преимуществами ФМТС являются энергетическая экономичность и малая стоимость, примерно в 10-20 раз меньше газоразрядной лампы и в 50-100 раз лазера. Кроме того, пространственные размеры ФМТС меньше двух других источников, а также они не требуют специальных защитных мер и дополнительной технической подготовки медперсонала, что в итоге создает наилучшие условия для их

Выбор конкретного типа светодиода по основному критерию соответствия длине волны и спектральной ширине полосы максимального поглощения ФС показал, что наилучшими свойствами для фотосенса обладает сверхъяркий светодиод L-1513SRC-F фирмы Kingbright. Его основные характеристики следующие: длина волны 660 нм, спектральная ширина ± 10 нм, сила света 4,5 кд (максимальная среди всех светодиодов с длиной волны 660 нм), двойной апертурный угол 20° (минимальный среди всех, создающий наибольшую плотность светового потока).

Поскольку ФМТС является достаточно новым типом оптического источника для медицинского применения, то это потребовало дополнительной разработки общей методики расчета подобных систем. В частности, она позволила связать размеры раны и требуемую интенсивность излучения в пределах ее площади с конечными параметрами ФМТС, например с необходимым количеством светодиодов $N_{св}$.

$$N_{св} \geq \frac{E_{общ} S_{общ}}{2\pi \int_0^{\alpha_{max}} J(\alpha) \sin \alpha d\alpha - P_n} \quad (2)$$

где $S_{общ}$ – общая площадь облучаемой поверхности, $E_{общ}$ – общая освещенность, создаваемая всеми светодиодами, $J(\alpha)$ – сила света в пределах угла α распространения излучения, P_n – общий учет потерь излучения.

Анализ вопросов метрологии показал, что благодаря наложению оптических пучков от отдельных светодиодов в площади раны и их статистической независимости, уникальным свойством ФМТС является возможность снижения пространственно-временной нестабильности излучения по сравнению с одним светодиодом в $\sqrt{N_{св}}$ раз.

$$\Delta I_{ФМТС}(x, y, z, t) = \frac{\Delta I_{св}(x, y, z, t)}{\sqrt{N_{св}}} k_{св} \bigg|_{\substack{L \rightarrow \min \\ R}} \rightarrow \min \quad (3)$$

где $\Delta I_{ФМТС}$, $\Delta I_{св}$ – неравномерности интенсивности ФМТС и одного светодиода, $k_{св}$ – коэффициент перекрытия излучения светодиодов, зависящий от L – расстояния между центрами источников и R – пространственной ширины излучения, соответствующей падению интенсивности в два раза.

Разработаны основные принципы формирования ФМТС, в соответствии с которыми показано, что структура системы может быть реализована с помощью комбинации интегральных схем или матриц отдельных светодиодов. Показано, что все возможные пространственные конфигурации поверхности ФМТС могут быть сведены к трем основным типам – плоскому, (полу)цилиндрическому, (полу)сферическому, а более сложные образованы на основе их комбинирования.

Разработана методика расчета и оптимизации основных параметров ФМТС по критерию создания требуемой интенсивности на заданной площади. В

качестве примера представлена созданная ФМТС полусферического типа (показана на рис.4), для численного расчета конкретных параметров которой была специально разработана компьютерная программа на языке программирования C++. Она обладает следующими расчетными значениями основных параметров: радиус полусферы 7,5 см, максимальная интенсивность 32 мВт/см², общее число светодиодов 204 шт., снижение нестабильности излучения в центре сферы до 14 раз.

В четвертой главе представлены результаты экспериментальной проверки основных теоретических положений диссертации и данные клинической апробации ФУЗ аппаратуры.

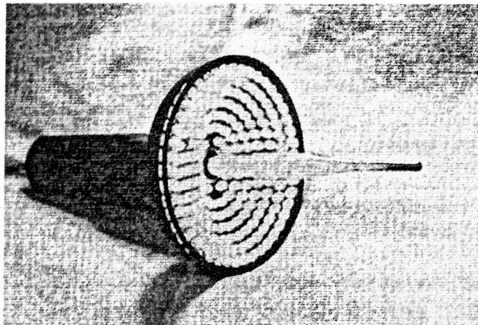


Рис.4. Образец фотоультразвукового модуля на основе полусферической фотоматричной системы и магнитострикционного преобразователя

В соответствии с разработанной методикой проектирования был создан ряд экспериментальных образцов ФУЗ аппаратуры, отличающихся в первую очередь типами источников ОИ, которые позволяют производить обработку инфицированных ран как с учетом размеров, так и специфики рельефа. В первом, в качестве оптического источника применяется лампа АТО-1-150 с интерференционным светофильтром (670 ± 20 нм) и световодной доставкой излучения. В трех остальных образцах используются ФМТС (660 ± 10 нм) с различными пространственными формами подложек: 1) на гибкой основе, которая позволяет создавать разнообразные формы поверхности, в т.ч. плоскую; 2) цилиндрическая, причем на базе как всего цилиндра, так и его части; 3) полусферическая (рис.4), при этом дополнительно к нему была создана система расфокусировки и навинчивающаяся защитная сетка для исключения травматизации биотканей раны. В качестве источника УЗ во всех образцах ФУЗ аппаратуры частично используется модуль на базе промышленно выпускаемого аппарата УРСК-7Н-22, который ранее был разработан в МГТУ для санации инфицированных ран.

Анализ экспериментальных данных пространственного распределения интенсивности оптических источников в целом подтвердил теоретические положения. В частности, результаты показали, что во-первых, ФМТС способны

создавать заданную интенсивность практически для любой площади раневой поверхности с учетом особенностей рельефа (например, в данном случае 1 мВт/см^2 на площади $16 \times 48 \text{ см}^2$), а во-вторых, для всех типов подложки способны обеспечивать высокую степень стабильности излучения на этой площади (в данном случае неравномерность не более 5%). Кроме того, произведена оптимизация параметров светодиода L-1513SRC-F для случая его функционирования в ФМТС. Установлено, что для обеспечения безопасности эксплуатации ФМТС, основные характеристики светодиода не должны превышать следующих величин: напряжение $U_{ce} \leq 1,8 \text{ В}$; сила тока $I_{ce} \leq 20 \text{ мА}$; температура $t_{ce} \leq 55^\circ \text{C}$.

Одним из принципиальных условий успешного применения ФУЗ аппаратуры для обработки раневой инфекции является отсутствие таких отрицательных эффектов, как химическое взаимодействие ФС и антибиотика, и их физическое разрушение под действием УЗ. Анализ воздействия применяемого в ФУЗ аппаратуре НЧ УЗ ($26,5 \text{ кГц}$, в течение 1-5 мин) и ОИ (1 мВт/см^2 , в течение 10-60 мин) на фотосенс ($5\text{--}250 \text{ мг/л}$) и гентамицин ($2\text{--}8 \text{ мг/л}$) проводился на основе изучения спектров поглощения с помощью вычислительного комплекса КСВУ-23М. Результаты показали, что применяемые НЧ УЗ и ОИ не приводят к изменению спектров, что свидетельствует об отсутствии разрушения фотосенса и гентамицина. Также, спектральные характеристики подтвердили, что эти препараты не вступают в химическое взаимодействие, что позволяет использовать их в процессе ФУЗ обработки совместно в общем растворе.

В соответствии с приказом Минздрава, изучение результативности нового метода вначале должно производиться на экспериментальной модели с помощью животных. Исследования эффективности ФУЗ метода и аппаратуры проводились на лабораторной базе ЦНИЛ МГМСУ на основе 7 групп сравнения, в каждой из которых было по 10 кроликов шиншилла: 1) К (контроль, без обработки); 2) А (антибиотик, раз в сутки); 3) С (облучение ФМТС, 25 мин, раз в сутки); 4) УЗ+А (НЧ УЗ и антибиотик, 5 мин, раз в сутки); 5) ФД (фотосенс (накопление 6 ч) и облучение ФМТС, 25 мин, раз в сутки); 6) ФД+УЗ (также как в 5-й группе, но дополнительно с НЧ УЗ, 5 мин, раз в сутки); 7) ФД+УЗ+А (также как в 6-й группе, но дополнительно с антибиотиком). В качестве критериев анализа обработки использовались данные динамики заживления, планиметрии, термометрии, бактериологии, гистологии, цитологии и капилляроскопии. Результаты по всем параметрам показали, что наилучшей эффективностью обладает метод ФУЗ обработки. В частности, относительно группы контроля удалось добиться рекордных показателей снижения сроков заживления инфицированных ран до 3,4 раз и уменьшения раневой площади на 3-е сутки до 2-х раз.

Исследования на животных также косвенно выявили стимуляцию иммунитета в результате ФУЗ воздействия, однако иммунологические показатели человека отличаются от показателей животных. Вследствие этого, потребовались дополнительные исследования воздействия применяемых в ФУЗ

аппаратуре источников ОИ и УЗ на параметры иммунной системы человека (иммуноглобулинов G класса (IgG), составляющих 85% от общего числа Ig), которые проводились на лабораторной базе ИБХ РАН им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова. Результаты подтвердили, что при ФУЗ обработке помимо прямого уничтожения патогенов раневой инфекции производится также стимуляция иммунитета вследствие воздействия ОИ и УЗ на биоткани раны. В частности, количество высокоавидных IgG, устранивающих патогены во весь период выздоровления раны, возросло с 12-25% до 80-100%. Кроме того, результаты также подтвердили оптимальность режимов воздействия применяемых в ФУЗ аппаратуре источников.

Ключевым и финальным этапом проверки основных положений диссертационной работы явилась клиническая апробация ФУЗ аппаратуры, проводившаяся на базе 9-го хирургического отделения ГКБ №7 г. Москвы при помощи 49 пациентов, которые подразделялись по следующим основным категориям: 1) типу инфицированных ран (постоперационные осложнения, абсцессы, перитониты, колото-резанные ранения); 2) возрасту (18-30, 31-50, старше 51); 3) полу. В соответствии с приказом Минздрава, проводился бактериологический контроль микрофлоры, извлекаемой из раны до и после процедуры обработки. Результаты показали, что, несмотря на многообразие индивидуальных особенностей пациентов, наилучшей эффективностью, при сравнении с другими применяемыми способами, обладает обработка с помощью ФУЗ метода и соответствующей аппаратуры. В частности, установлено рекордное снижение концентрации патогенов раневой инфекции до 10^8 раз (рис.5). При этом, наблюдалось длительное отсутствие роста патогенов после обработки, что свидетельствует о проявлении дополнительного бактериостатического эффекта.

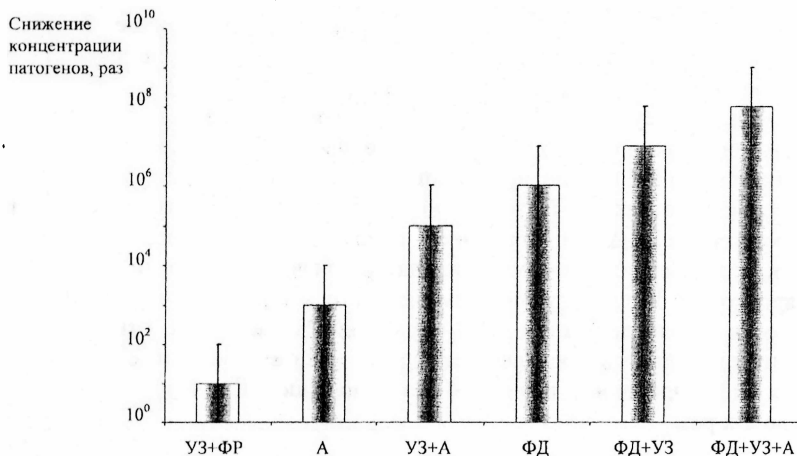


Рис. 5. Клиническая эффективность обработки раневой инфекции с помощью различных методов

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. Сравнительный анализ существующих методов обработки раневой инфекции показал, что с точки зрения степени бактерицидного эффекта, продолжительности процедуры обработки и сроков заживления ран наиболее перспективной является предложенная комбинация методов ФД и УЗ воздействия с ФС и антибиотиком.

2. Рассмотрены элементы теории и отличительные особенности метода ФУЗ обработки, позволившие связать медико-биологические и технические параметры ФУЗ БТС в единый контур управления и оптимизировать основные характеристики воздействия. Показано, что достоинством ФУЗ метода является достижение аддитивных и синергетических эффектов ФД и УЗ воздействий.

3. Произведен анализ основных схем построения ФУЗ аппаратуры, в том числе с локализованным и распределенным оптическим воздействием, позволивший обосновать выбор оптимальной схемы разработки. Проведен анализ основных временных режимов ФУЗ обработки, показавший, что для наиболее распространенного и востребованного поверхностного типа ран продолжительность обработки может быть минимизирована до 10 мин.

4. Разработана методика проектирования ФУЗ аппаратуры, позволившая обосновать выбор основных параметров, в частности, типы ФС, антибиотика и источников ОИ и УЗ. Сравнение оптических источников (лазер, лампа и матрица светодиодов) показало, что для обработки протяженных ран со сложным рельефом наиболее перспективными являются ФМТС, для которых была разработана методика расчета основных параметров.

5. Созданы экспериментальные образцы ФУЗ аппаратуры на базе сочетания НЧ УЗ модуля и ФМТС различной пространственной конфигурации (плоской (на гибкой подложке), (полу)цилиндрической и полусферической), а также газоразрядной лампы со светофильтром. Анализ пространственного распределения освещенности показал, что ФМТС обеспечивают минимальную неравномерность излучения на поверхности БО, не превышающую 5%.

6. Результаты спектральных исследований показали, что фотосенс и гентамицин не вступают в химическое взаимодействие, что позволяет применять их совместно в общем растворе. Кроме того, воздействие на препараты НЧ УЗ не приводит к физическому разрушению их структур, а также к потере в дальнейшем бактерицидных свойств.

7. Результаты обработки экспериментальных инфицированных ран у животных показали, ФУЗ метод обладает максимальной эффективностью. В частности, обнаружено уменьшение раневой площади к 3-м суткам до 2-х раз и сокращение сроков заживления до 3,4 раз, что недостижимо на сегодня ни для одного из существующих методов.

8. Клиническая апробация ФУЗ аппаратуры и метода ее применения при обработке инфицированных ран у 49 пациентов продемонстрировала высокую эффективность подавления раневой инфекции. В частности, обнаружено

снижение концентрации патогенов до 10^8 раз, при этом был достигнут длительный бактериостатический эффект.

ОСНОВНЫЕ ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Меняев Ю.А., Горчак Ю.Ю. Клиническое и экспериментальное применение фотоультразвуковой технологии для лечения инфицированных ран // Лазеры в науке, технике и медицине: Тезисы докладов 11-й межд. конф. – Сочи, 2000. – С. 166–167.

2. Жаров В.П., Меняев Ю.А., Калинин К.И., Рождествин В.Н. Лечение гнойных ран с помощью применения фотоультразвуковой аппаратуры // Радиоэлектроника в медицинской диагностике: Сборник докладов 4-й межд. конф. – М., 2001. – С. 95–97.

3. Жаров В.П., Змиевской Г.Н., Меняев Ю.А. Разработка алгоритма расчета пространственного распределения интенсивности излучения фотоматричных терапевтических аппаратов // Медицинская техника. – 2002. – № 4. – С. 5–10.

4. Меняев Ю.А., Щепилов Д.В. Исследование спектральных характеристик растворов для лечения хирургических гнойных инфекций // Молодежь и наука: Сборник трудов 5-й межд. конф. – М., 2002. – Т. 14. – С. 19–20.

5. Жаров В.П., Меняев Ю.А., Змиевской Г.Н., Рождествин В.Н. Основные вопросы проектирования матричных фототерапевтических аппаратов // Лазерная медицина. – 2002. – Т. 6(4). – С. 36–41.

6. Меняев Ю.А. Применение фотоматричных терапевтических систем в сочетании с низкочастотным ультразвуком при лечении гнойных ран // Молодежь и наука – третье тысячелетие: Сборник тезисов 2-го межд. конгресса. – М., 2002. – Ч. 1. – С. 9–10.

7. Жаров В.П., Меняев Ю.А., Гевондян В.С., Гевондян Н.М. Изучение влияния низкоинтенсивного излучения и ультразвука на иммунологические показатели // Лазеры в науке, технике и медицине: Тезисы докладов 13-й межд. конф. – Сочи, 2002. – С. 181.

8. Жаров В.П., Меняев Ю.А., Змиевской Г.Н., Рождествин В.Н. Биотехническая система на основе различных физических факторов при обработке гнойных ран // Лазеры в науке, технике и медицине: Тезисы докладов 13-й межд. конф. – Сочи, 2002. – С. 185–186.

9. Меняев Ю.А. Основные этапы разработки фотоматричных систем на основе сверхъярких светодиодов // Сборник трудов межд. научной сессии МИФИ. – М., 2004. – Т. 5. – С. 43–44.

10. Zharov V.P., Bagdasarov V.V., Menyayev Y.A. Combination of photodynamic and ultrasonic technologies for treatment of infected wound // Lasers in Surgery and Medicine: Abstracts of 21-st conference. – New Orleans, 2001. – P. 65.