

**Проект методики применения  
лечебно-диагностического стоматологического лазерного комплекса для  
диагностики заболеваний полости рта с помощью системы регистрации  
оптического излучения и системы визуализации фотохимической реакции.**

**Санкт-Петербург**

**2015**

## 1. Аннотация

Настоящий проект методики предусматривает применение лечебно-диагностического стоматологического лазерного комплекса (далее – Комплекс), производства ЗАО «Полупроводниковые приборы» Россия, Санкт-Петербург, при диагностике заболеваний полости рта при антибактериальной фотодинамической терапии, а также с помощью визуализации распределения оптической плотности дентина в спектральном диапазоне длин волн 780 нм. В состав Комплекса входят система регистрации оптического излучения, система визуализации фотохимической реакции и специальное программное обеспечение, устанавливаемое на персональный компьютер.

Система визуализации фотохимической реакции, принцип действия которой основан на регистрации флуоресценции фотосенсибилизатора, накопившегося в тканях с патогенной микрофлорой, позволяет наблюдать на мониторе компьютера как сам факт накопления препарата, так и пространственное распределение фотосенсибилизатора и его выгорание (фотобличинг) в процессе проведения сеанса антибактериальной фотодинамической терапии. По интенсивности флуоресценции можно определить наличие остаточной патогенной микрофлоры.

Работа системы регистрации оптического излучения основана на фиброоптической трансиллюминации – контрасте оптической плотности здоровой ткани зуба и ткани с кариозными повреждениями при сквозном освещении. Система регистрации осуществляет подсветку зуба излучением с длиной волны 780 нм, которое соответствует наибольшему контрасту оптической плотности, и регистрирует изображения зуба в этом свете. При этом темные области изображения соответствуют большей оптической плотности и могут быть диагностированы как кариозные повреждения.

Проект методики предназначен для применения в амбулаторных и стационарных условиях врачами стоматологами, прошедшими специализацию по лазерной медицине.

## 2. Введение

Прогресс в современном мире в значительной мере связан с использованием наукоемких технологий, к которым, несомненно, принадлежат и лазерные технологии. Они занимают заметное место в современной медицине. Применение лазерных технологий в различных областях медицины, обладающих подчас несомненными преимуществами перед существующими методами, способствует совершенствованию старых и появлению новых, нетрадиционных методов благодаря использованию уникальных свойств лазерного излучения.

В начале последнего десятилетия XX века быстрый прогресс в увеличении надежности и уровня выходной мощности полупроводниковых лазеров обладающих более высокой по сравнению с лазерами на кристаллах и газах эффективностью, позволил создавать на их основе установки для хирургии и фотодинамической терапии. При этом существенно улучшились эксплуатационные характеристики лазерной медицинской аппаратуры: уменьшились габариты, вес и энергопотребление, возросли надежность и ресурс работы, упростилось управление, они практически не требуют технического обслуживания.

## 3. Общие сведения о фотодинамической терапии.

### 3.1. История создания

Фотодинамическая терапия (ФДТ) — часть фотохимиотерапии, при которой, помимо света и препарата, необходим кислород.

Механизмы цитотоксичного действия ФДТ были детально показаны в работах Т.J.Dougherty и соавторов и представить их можно следующим образом.

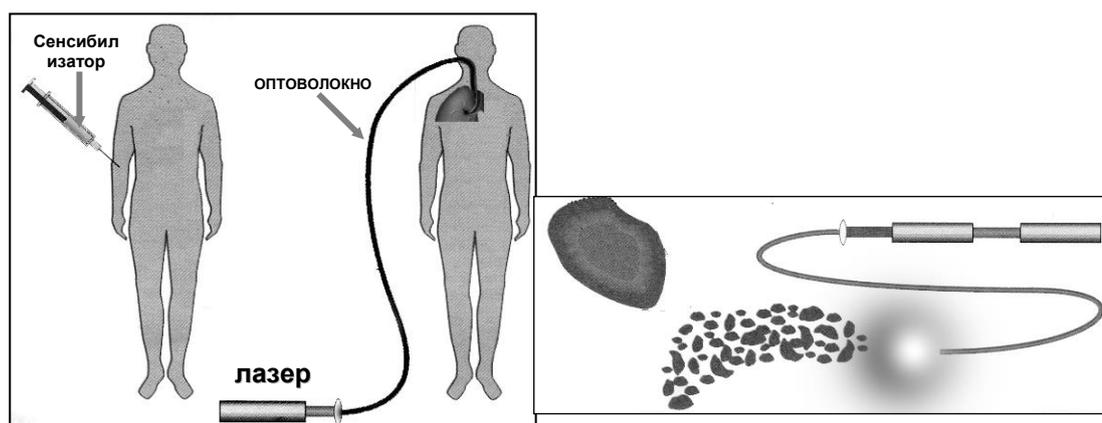


Схема выполнения фотодинамической терапии.

Введенные в организм молекулы фотосенсибилизатора избирательно фиксируются на мембранах клеток и митохондриях. Причем, максимальная концентрация препарата в тканях достигается через 24-72 часа. При облучении фотосенсибилизированной ткани лазерным излучением происходит переход нетоксичного триплетного кислорода ( $^3\text{O}_2$ ) в синглетный

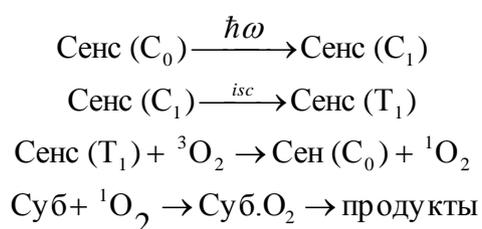
(<sup>1</sup>O<sub>2</sub>) кислород, обладающий выраженным цитотоксичным действием, что приводит к разрушению клеточных мембран. При этом цитотоксический эффект зависит от концентрации фотосенсибилизатора, глубины проникновения света в ткани.

Хотя концентрация фотосенсибилизатора в нормальных тканях низкая, в течение нескольких недель может наблюдаться их повышенная чувствительность к солнечному свету.

До конца девятнадцатого века фототерапия все еще находилась на стадии становления. Первые научные исследования в области медицинского применения света были сделаны в Копенгагене датским физиком Н.-Р. Финсеном.

Самым важным его открытием стала возможность применения солнечного света или света, получаемого от угольной дуги для лечения туберкулезной волчанки (туберкулезного поражения кожи). Это открытие получило широкое признание. В Копенгагене был основан названный в честь Финсена Институт Медицинского Света, а в 1903 году автору изобретения была вручена Нобелевская премия за его работы по фототерапии. С тех пор он заслуженно считается основателем этой дисциплины.

В 30-х годах прошлого века Н. Kautsky и de Vriijn Н. провели очень простые и элегантные эксперименты, показав, что оксидант, участвующий в реакции фотооксигенации, может быть газообразным. По мнению Н. Kautsky возбужденный фотосенсибилизатор переводит молекулу кислорода в активное состояние. Запись этого объяснения в современной нотации будет выглядеть так:



где, C<sub>0</sub> — основное синглетное состояние сенсibilизатора; C<sub>1</sub> — первое возбужденное синглетное состояние; T<sub>1</sub> — первое возбужденное триплетное состояние; isc (intersystem crossing) — внутрисистемный перенос; <sup>3</sup>O<sub>2</sub> — двухатомный триплетный кислород в основном состоянии; <sup>1</sup>O<sub>2</sub> — первое синглетное возбужденное состояние двухатомного кислорода.

Много позже гипотеза Н. Kautsky, по какой-то причине не принимавшаяся на протяжении 30 лет, была подтверждена и названа механизмом фотооксигенации - тип II (10). Механизм фотооксигенации - тип I реализуется с участием промежуточных радикалов и двухатомного кислорода в основном состоянии и, собственно, представляет собой фотоиндуцированное самоокисление.

Ряд биомолекул, входящих в состав мембран (ненасыщенные жирные кислоты, холестерин, боковые цепи α-аминокислот, таких как, триптофан, метионин и гистидин), быстро

реагируют с синглетным кислородом, а потому мембраны считаются наиболее вероятными первичными мишенями, поражение которых ведёт к повреждению и гибели клеток.

Синтез и испытания первого фотосенсибилизатора – производного гематопорфирина (HrD) осуществлен в 1950 г. С этого и началась новейшая история фотодинамической терапии.

### **3.2. Классы фотосенсибилизаторов.**

Коммерческий препарат первого поколения Фотофрин представляет собой смесь, содержащую менее 20% неактивных мономеров, и более 80% активных димеров и олигомеров. Время от времени на рынке появлялись другие коммерческие «очищенные» формы HrD, они включали: Фотокарцинорин (Китай), Фотосан (Германия), Фотогем (Россия) и Гематодрекс (Болгария). Преимуществами фотофрина являются: простота изготовления из широко доступных веществ; бесспорная эффективность в качестве фотосенсибилизатора при ФДТ. Безусловно, HrD важен и исторически, поскольку этот препарат был первым, получившим официальное одобрение (FDA) для применения в ФДТ.

Однако этим преимуществам может быть противопоставлен целый ряд недостатков:

- 1) HrD представляет собой очень сложную смесь, состав которой трудно воспроизвести, а при исследованиях дозовых зависимостей эффекта почти невозможно сопоставить результаты с молекулярной структурой вещества;
- 2) фотодинамическая активность HrD весьма умеренна;
- 3) препарат недостаточно селективен, а фотосенсибилизация нормальной кожи продолжается в течение нескольких недель;
- 4) HrD хуже, чем в других областях спектра, поглощает в красном диапазоне (примерно при 630 нм).

Вместе с тем, известно, что именно в этой части спектра излучение глубже проникает в ткани. Относительно невысокую генерацию синглетного кислорода при облучении лазером с длиной волны излучения 630 нм приходится компенсировать высокими дозами препарата и мощностью источника света. Несмотря на неоспоримые успехи использования Фотофрина для ФДТ, в начале 80-х годов уже было понятно, что этот препарат не станет массовым средством.

Все это послужило основанием для активного поиска новых, относящихся ко второму поколению, фотосенсибилизаторов, для которых свойственна активная фармакодинамика, большая избирательность накопления в ткани и лучшие спектральные характеристики с максимумом поглощения в диапазоне волн более 650 нм. Со временем пришло понимание того, какие свойства важны идеальному фотосенсибилизатору. Таких свойств названо 5.

Во-первых, сенсибилизатор не должен проявлять никакой или иметь крайне низкую темновую фототоксичность.

Во-вторых, требуется, чтобы фармакокинетика препарата обеспечивала селективность накопления в тканях и быстрое выведение препарата после сеанса терапии для уменьшения общей фототоксичности. Поскольку порфириновый скелет гидрофобен, требовалось добавить гидрофильные заместители. Не все исследователи придерживались этого подхода, а потому было предложено несколько гидрофобных фотосенсибилизаторов (например, фталоцианин цинка II). Для этих веществ требовались системы доставки, такие как липидные эмульсии, липосомы или липопротеины.

В-третьих, сенсибилизатор должен иметь неизменный состав и, желательно, состоять из одного вещества.

В-четвертых, желательно, чтобы сенсибилизатор имел высокий квантовый выход в триплетном состоянии с энергией триплета  $>94$  кДж/моль (энергия возбуждения, необходимая для образования синглетного кислорода) и обеспечивал достаточный перенос энергии для образования синглетного кислорода.

Наконец, препарат должен иметь выраженное поглощение в красной части видимого спектра, поскольку именно такой свет лучше всего проникает в ткани. Этот класс фотосенсибилизаторов вскоре появился и включает порфирины, хлорины, бензопорфирины, фталоцианины и нафталоцианины.

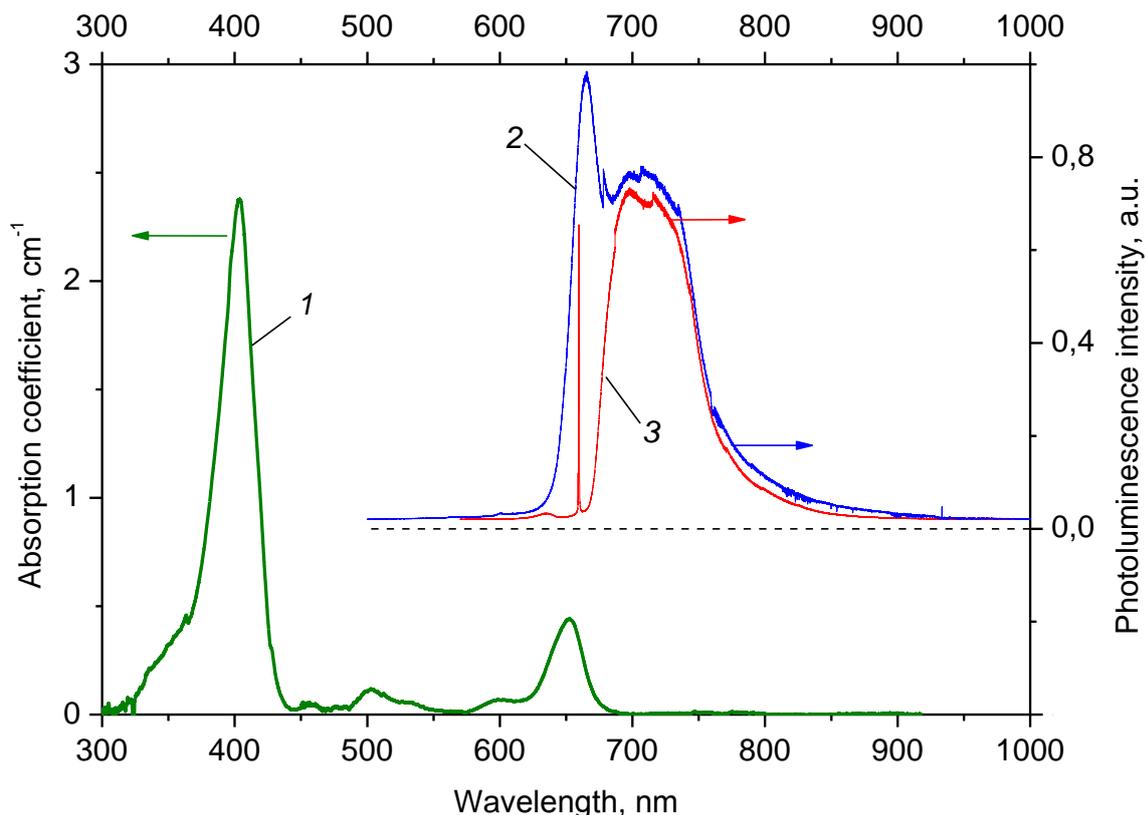
Ниже приводятся краткие характеристики основных фотосенсибилизаторов. Наиболее изучен из этой группы хлорин.

### 3.3. Хлорины

В отличие от порфиринов хлорины сильно абсорбируют в красной области спектра. Им было посвящено множество исследований по ФДТ. Хлориновые фотосенсибилизаторы получают двумя путями: модификацией хлорофилла и химическим синтезом.

В ходе поиска и совершенствования, используемых для ФДТ фотосенсибилизаторов, в России был получен препарат из группы хлоринов, названный Фотодитазин. Фотодитазин обладает сильной полосой поглощения в сине-зеленой области спектра (405 нм) и проявляет в 50 раз большую световую токсичность, чем синтетический металлокомплекс из класса фталоцианинов «Фотосенс» (674 нм).

Коэффициент поглощения фотодитазина на длине волны 405 нм, по крайней мере, в пять раз превышает таковой на длине волны 653 нм. Это может приводить к более эффективному возбуждению фотосенсибилизатора коротковолновым излучением, однако в онкологии излучение в области 400 нм практически не используется в силу малой глубины проникновения.



Спектры оптического поглощения (кривая 1) и флуоресценции (2, 3) раствора фотодитазина с концентрацией 0,71 мл/л при комнатной температуре. Длины волн возбуждения флуоресценции – 406,0 нм (2) и 659,6 нм (3)

### 3.4. Бактериохлорины

У бактериохлоринов наблюдается дальнейший сдвиг пика поглощения в красную область. Эти вещества естественного (из бактериохлорофилла) и синтетического происхождения (например, *m*-ТНРВС). *m*-ТНРВС готовится к коммерческому применению.

### 3.5. Фталоцианины

Эти вещества (и родственные им нафталоцианины) активно поглощают в красном спектре. Однако, они чрезвычайно гидрофобны. Комплекс фталоцианина с цинком оказался биологически активным, но для доставки требуется приготовление липосомного препарата. Фталоцианины можно сделать гидрофильными путем сульфатирования. Описан первый опыт применения сульфатированного фталоцианина алюминия («Photosens»).

Одной из наиболее интересных разработок было создание препарата, превращающегося в эндогенный протопорфирин, являющегося фотосенсибилизатором. Идея заключалась в использовании  $\delta$ -аминоливулиновой кислоты (предшественника активного препарата, применяемого перорально, инъекционно или местно в виде лосьона). Поскольку это вещество

находится в цепи биосинтеза гема после точек обратных связей, то при введении этого препарата можно заставить нормальный аппарат биосинтеза гема продуцировать порфирин (преимущественно протопорфирин [15]) Эта очень элегантная идея привлекает всё большее внимание.

### **3.6. Мишени для фотосенсибилизаторов.**

Наиболее значительная роль в транспорте фотосенсибилизатора к клеткам или молекулам – мишеням приписывается антителам, липосомам и лектинам. Липопротеиды плазмы крови, особенно их низкомолекулярная фракция, способны доставлять любые фотосенсибилизаторы к клеткам-мишеням, прикрепляясь к их специфическим рецепторам. Наибольшим числом рецепторов к липопротеидам обладают активно пролиферирующие клетки, включая опухолевые и эндотелий сосудов.

Другим способом доставки фотосенсибилизатора к клеткам являются моноклональные антитела. Фотоиммунология даже использует специальный термин – антител-опосредованный фотолизис. Конъюгаты моноклональное антитело - фотосенсибилизатор в больших концентрациях прикрепляются к цитоплазматической мембране клетки. При генерации синглетного кислорода происходит повреждение мембраны с последующей гибелью клетки-мишени. Такая целенаправленная доставка фотосенсибилизатора к клетке-мишени позволяет снизить дозу лекарственного препарата.

### **3.7. Внутриклеточные мишени фотосенсибилизаторов.**

С помощью электронной и флуоресцентной микроскопии удалось показать, что фотосенсибилизатор наиболее активно накапливается на цитоплазматической мембране, в органелах клетки, в частности митохондриях, приводя к немедленной инактивации митохондриальных ферментов (цитохром - С оксидазы, сукцинатдегидрогеназы, кальциевой помпы).

Хлорин, бензопорфирин, фталоцианин приводят к повреждению лизосом, результатом чего становится утечка гидролитических энзимов. Наблюдается также повреждение ДНК ядра клетки.

### **3.8. Источники света для ФДТ.**

Наряду с поиском новых и эффективных фотосенсибилизаторов, разрабатывались и многочисленные источники света, как лазерные, так и нелазерные. К нелазерным источникам относятся ксеноновые и ртутные лампы, а в последнее время и матрица, состоящая из светодиодов. Выбор источника зависит от спектральных характеристик используемого

фотосенсибилизатора, а также локализации и размеров новообразования. Для возбуждения производных гематопорфиринов и других фотосенсибилизаторов при проведении фотодинамической терапии используются различные лазерные системы: лазер на красителях с накачкой аргоновым лазером, лазер на парах золота, лазер на красителях с накачкой лазером на парах меди, лазер на красителях с накачкой эксимерным лазером, твердотельные лазеры с удвоенной частотой излучения. Но, в последние годы наибольшей и заслуженной популярностью пользуются диодные лазеры.

### **3.9. ФДТ в стоматологии**

Несмотря на то, что изначально метод ФДТ разрабатывался, главным образом, для лечения злокачественных новообразований с наружной локализацией, последнее время он находит применение и в других областях медицины, например в стоматологии, в медицинской косметологии в качестве антивозрастной терапии и т. п. Так, в стоматологии под фотодинамической терапией подразумевается антибактериальная фотодинамическая терапия (АФТ), так как она позволяет бороться с патогенной бактериальной флорой в полости рта. В последнее время появились публикации об успешном применении АФТ для лечения воспалительных заболеваний пародонта [30] и фотоактивируемой дезинфекции в эндодонтии и пародонтологии [31]. При этом в литературе не встречается данных об использовании основного преимущества фотодинамики – флуоресцентной диагностики для контроля в процессе АФТ, поскольку имеющиеся на настоящий момент системы визуализации для ФДТ [32 – 34] не могут применяться в стоматологии в силу своих больших габаритов.

Одним из важных параметров ФДТ в онкологии является глубина проникновения возбуждающего оптического излучения в биологические ткани. Для указанных целей традиционно используется линия поглощения фотодитазина на длине волны 653 нм, поскольку излучение с такой длиной волны имеет довольно существенную глубину проникновения. В стоматологических применениях АФТ проводится на поверхности тканей, что снимает требования к большой глубине проникновения и открывает возможности для использования лазерных излучателей с длиной волны в области 400 нм для эффективного возбуждения фотосенсибилизатора. Такое излучение не только повышает эффективность возбуждения, но и серьезно упрощает спектральную селекцию флуоресценции и рассеянного возбуждающего излучения. Кроме того, спектр флуоресценции при возбуждении коротковолновым излучением имеет дополнительную полосу излучения в области 630 нм – 680 нм по сравнению со спектром, который возбуждается длинноволновым излучением, а это увеличивает интегральную интенсивность флуоресценции.

#### **4. Материально-техническое обеспечение**

- 1) Лечебно-диагностический стоматологический лазерный комплекс;
- 2) Гель косметический «Фотодитазин» (санитарно-эпидемиологическое заключение № 77.99.15.915.Д.008349.12.05).

##### **4.1. Назначение Комплекса**

Комплекс лазерный предназначен для лечения и диагностики заболеваний полости рта различных локализаций методами хирургии и фотодинамической терапии с использованием фотосенсибилизаторов на основе хлоринов E<sub>6</sub>.

Комплекс лазерный предназначен для использования в медицинских стоматологических учреждениях.

Комплекс лазерный соответствует требованиям:

В зависимости от возможных последствий отказа в процессе эксплуатации изделие относится к классу В по ГОСТ Р 50444-92.

Устойчивость к механическим воздействиям в соответствии с группой 2 по ГОСТ Р 50444-92.

Климатическое исполнение УХЛ 4.2 по ГОСТ 15150, для работы при температурах от плюс 10° до плюс 30° С.

Электробезопасность класс 1, тип ВФ по ГОСТ Р 50267.0-92.

Степень опасности лазерного излучения класс 4 по ГОСТ Р 50723-94.

Режим применения лазерных комплексов многократное циклическое использование.

В зависимости от потенциального риска применения комплекс лазерный относится к классу 2б.

Условия эксплуатации по УХЛ 4.2 ГОСТ Р 50444 :

- Температура окружающего воздуха от 10°С до 30°С.
- Относительная влажность воздуха до 80% при температуре 25°С.
- Атмосферное давление от 650 до 800 мм. рт. ст.

##### **4.2. Технические характеристики Комплекса**

- Выходная оптическая мощность модуля лазерного хирургического от 0,1 до 8 Вт ±20 %.
- Длина волны излучения модуля лазерного хирургического 980 нм ±10 нм.
- Диапазон поддержания температуры внешнего торца волокна модуля лазерного хирургического от 600 до 1000 °С ± 20 °С.

- Диапазон регулирования длительности импульсов лазерного излучения модуля лазерного хирургического по уровню 0,5 от максимума от 0,01 до 10 с  $\pm 10\%$ .
- Диапазон регулирования времени облучения модуля лазерного хирургического от 1 до 9999 с, с допускаемыми отклонениями от установленного значения: в диапазоне от 1 до 60 с –  $\pm 0,5$  с, в остальном диапазоне –  $\pm 10\%$
- Выходная оптическая мощность модуля лазерного фотодинамического от 0,1 до 30 мВт  $\pm 20\%$ .
- Длина волны излучения модуля лазерного фотодинамического 410 нм  $\pm 10$  нм.
- Диапазон регулирования длительности импульсов лазерного излучения модуля лазерного фотодинамического по уровню 0,5 от максимума от 0,01 до 10 с  $\pm 10\%$ .
- Диапазон регулирования времени облучения модуля лазерного фотодинамического от 1 до 9999 с, с допускаемыми отклонениями от установленного значения: в диапазоне от 1 до 60 с –  $\pm 0,5$  с, в остальном диапазоне –  $\pm 10\%$
- Диапазон длин волн, регистрируемых системой визуализации фотохимической реакции от 550 $\pm$ 50 нм до 900 $\pm$ 100 нм.
- Диапазон длин волн, регистрируемых системой регистрации оптического излучения от 550 $\pm$ 50 нм до 900 $\pm$ 100 нм.
- Электропитание комплекса лазерного осуществляется от сети переменного тока 220 В, 50 Гц.
- Максимальная потребляемая мощность в рабочем режиме комплекса лазерного не более 500 Вт.
- Комплекс лазерный обеспечивает время непрерывной работы в течение не менее 6 часов.

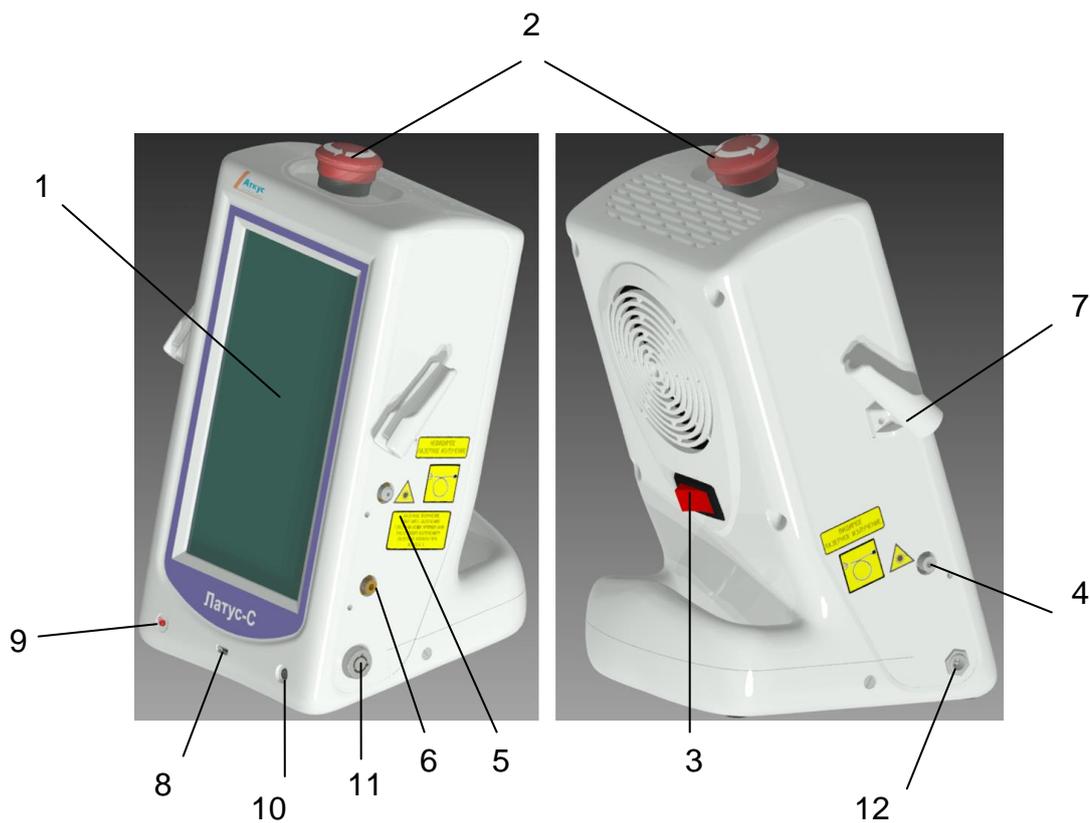
### **4.3. Состав Комплекса**

Комплекс лазерный включает в свой состав:

- Источник лазерного излучения с двумя излучательными каналами, включающий модуль лазерный хирургический и модуль лазерный фотодинамический в одном малогабаритном корпусе;
- систему визуализации фотохимической реакции, осуществляющую визуализацию распределения интенсивности флуоресценции облучаемой ткани,
- систему регистрации оптического излучения, осуществляющей визуализацию распределения оптической плотности ткани на длине волны 780 нм;
- персональный компьютер (ноутбук) с установленным программным обеспечением.

Система регистрации оптического излучения и система визуализации фотохимической реакции представляют собой интраоральные цифровые камеры, снабженные лазерными излучателями малой мощности.

Общий вид источника лазерного излучения показан на рисунке.



Общий вид источника лазерного излучения комплекса:

1 – сенсорный экран, 2 – кнопка аварийного отключения, 3 – кнопка включения питания, 4 – оптический выход фотодинамического канала, 5 – оптический выход хирургического канала, 6 – оптический вход для контроля температуры, 7 – держатель волоконного инструмента, 8 – разъем USB, 9 – индикатор работы, 10 – разъем педали, 11 – замок блокировки, 12 – разъем питания.

Источник лазерного излучения комплекса представляет собой специализированный двухканальный источник лазерного излучения с микроконтроллерным управлением и обратной связью.

Лазер состоит из:

- блока питания, формирующего требуемые напряжения,
- источника тока, питающего высокоэффективные лазерные модули,
- системы термостабилизации внутренних узлов прибора,
- пирометрического датчика температуры;
- микроконтроллерного управляющего узла.

Управляющий микроконтроллер формирует требуемую величину оптического излучения или температуры на выходе волоконного инструмента путем регулировки тока, протекающего через лазерный модуль. Система термостабилизации представляет собой следящую систему на

основе ПИД-регулятора, поддерживающую фиксированную температуру излучателей лазерных модулей. Обратная связь обеспечивается встроенными в модули термодатчиками.

Управление лазером осуществляется при помощи сенсорного экрана, расположенного на передней панели, или с помощью ПО комплекса.

#### **4.4. Устройство и работа Комплекса**

Комплекс представляет собой сложную техническую систему, состоящую из источника лазерного излучения с двумя излучательными каналами, системы регистрации оптического излучения, системы визуализации фотохимической реакции и персонального компьютера (ноутбука).

Система визуализации фотохимической реакции представляет собой интраоральную цифровую камеру, снабженную лазерным излучателем малой мощности с длиной волны 405 нм, используемую для диагностики методом ФДТ. Встроенный излучатель осуществляет возбуждение флуоресценции фотодитазина, а цифровая камера детектирует пространственное распределение интенсивности флуоресценции. Флуоресцентные изображения передаются в реальном времени в персональный компьютер по интерфейсу USB и визуализируются на экране программным обеспечением.

Система регистрации оптического излучения представляет собой интраоральную цифровую камеру, снабженную лазерным излучателем малой мощности с длиной волны 780 нм, используемую для определения областей дентина с повышенной величиной оптической плотности в указанном спектрально диапазоне. Встроенный излучатель осуществляет освещение объекта, а цифровая камера фиксирует изображение в рассеянном свете. Изображения, содержащие пространственное распределение оптической плотности передаются в реальном времени в персональный компьютер по интерфейсу USB и визуализируются на экране программным обеспечением.

Источник лазерного излучения комплекса основаны на полупроводниковых наногетероструктурах с квантовыми ямами, в которых лазерное излучение возникает за счет излучательных переходов носителей заряда между уровнями размерного квантования.

Источник лазерного излучения включает модуль лазерный хирургический и модуль лазерный фотодинамический в одном малогабаритном корпусе с общими органами управления.

Модуль лазерный хирургический используется для селективной лазерной гипертермии и хирургических вмешательств и имеет длину волны излучения в диапазоне  $980 \text{ нм} \pm 10 \text{ нм}$  и выходную мощность до 8 Вт в непрерывном режиме. Модуль имеет в своем составе систему обратной связи для поддержания постоянной температуры рабочего торца оптического волокна при работе в контактном режиме.

Модуль лазерный фотодинамический используется для проведения сеансов ФДТ и имеет длину волны излучения  $410 \text{ нм} \pm 10 \text{ нм}$  и выходную мощность до 30 мВт в непрерывном режиме. Длина волны излучения согласована со спектром оптического поглощения фотодитазина. Источник лазерного излучения может использоваться как в качестве автономного прибора, так и в составе комплекса с возможностью подключения к персональному компьютеру и управления источником с помощью программного обеспечения.

## **5. Проект методики применения Комплекса для диагностики остаточной патогенной микрофлоры при АФТ**

### **5.1. Общие сведения о заболевании. Описание метода воздействия**

Пародонтология является разделом стоматологии и занимается лечением и профилактикой заболеваний тканей, окружающих зуб - пародонта. К таким заболеваниям относятся пародонтит, гингивит и воспалительные заболевания слизистой оболочки полости рта. В отличие от большинства других заболеваний, которые характеризуются ранними признаками, заболевания десен, прогрессируют бессимптомно, часто без болевых ощущений и других клинических проявлений заболевания. Более чем половина населения старше 18 лет имеет заболевания десен, по меньшей мере, на ранней стадии развития болезни. У людей старше 35 лет ситуация еще хуже, поскольку три из четырех человек этого возраста поражены заболеваниями пародонта в различной степени.

Пародонтит представляет собой инфекционное заболевание воспалительного характера, которое приводит к разрушению десны, окружающей зубы, и кости, поддерживающей зубы. Главной причиной заболевания десен является бактериальный налет, который представляет собой липкую, бесцветную пленку, постоянно образующуюся на зубах. Если налет не удалять, он отвердевает и образует грубый пористый нарост, который называется зубным камнем. При прогрессировании заболевания токсины могут привести к разрушению поддерживающих зубы тканей. Между зубом и десной образуется пространство - зубодесневой карман, который заполняется налетом. Поддерживающая зубы кость подвергается постоянному разрушению. Если не проводить никакого лечения, пораженные зубы могут приобрести подвижность и, в конечном итоге, выпасть.

Бактерии, которые вызывают хроническое воспаление десен, попадают в общий кровоток при любой кровоточивости десен. Современные исследования показывают, что большинство бактерий, живущих в зубном налете, оказывают общее отрицательное влияние на организм и могут приводить к образованию микротромбов, которые, попадая в общий кровоток, могут

привести к развитию инфаркта миокарда и других сердечно-сосудистых заболеваний. Доказана связь заболеваний десен и осложнений при беременности. Заболеваний пародонта множество, при этом может поражаться как часть тканей пародонта, так и весь пародонт в целом. Различным бывает и характер заболевания, например дистрофический, воспалительный или опухолевый. Следует отметить, что 90-95% заболеваний пародонта относится к воспалительным процессам.

Несмотря на определенные успехи в решении проблемы лечения заболеваний пародонта, поиск новых методов в лечении остается актуальным в связи с широким их распространением (Боровский Е.В., 2001; Грудянов А.И., 2002; Иванов В.С., 20).

В последнее время в медицине используется фотодинамическая терапия (ФДТ). Фотодинамическая терапия - это часть фототерапии, при которой для достижения лечебного эффекта требуется свет определенной длины, необходимый лекарственный препарат (фотосенсибилизатор) и кислород (Странадко Е.Ф., Гарбузов М.И., 1999). Препараты, используемые в ФДТ - фотосенсибилизаторы, активизируются излучением низкоинтенсивного лазера, длина волны которого соответствует пику поглощения фотосенсибилизатора. Сущность ФДТ состоит в избирательном фотоповреждении патологических клеток, что обеспечивается разностью концентрации фотосенсибилизатора в патологической и здоровой ткани, а также локальности подведения света. Доказана высокая антимикробная эффективность фотодинамической терапии, повышение неспецифической резистентности организма (Васильев Н.Е., Огиренко А.Л., 2002). Известен клинический эффект ФДТ в лечении вазотрофических нарушений, в ускорении сроков регенерации тканей, иммуно-моделирующее воздействие и др. (Емельяненко М.М., Болотский А.А., 1998; Корабаев У.М., 2001).

Применение флуоресцентной диагностики в процессе антибактериальной фотодинамической терапии позволяет получить объективные данные о наличии остаточной патогенной микрофлоры.

### **5.2. Показания к использованию методики:**

- пародонтиты различной степени тяжести;
- гингивиты и воспалительные заболевания слизистой оболочки полости рта;
- непереносимость лекарственных препаратов;
- отказ больных от традиционных методов лечения.

### **5.3. Противопоказания к использованию методики:**

- Лихорадочные состояния;

- Обострение воспалительных процессов;
- Истощение организма;
- Инфекционные заболевания в острой стадии;
- Злокачественные новообразования или подозрение на их развитие;
- Системные заболевания крови;
- Идиосинкразия к фотосенсибилизаторам;
- Беременность;
- Детский возраст.

#### **5.4. Описание методики:**

Фотодинамическая терапия заболеваний пародонта проводится после снятия зубных отложений при катаральном гингивите и кюретажа зубодесневых карманов при пародонтите. На край десны в области половины одной из челюстей наносят из шприца тонким слоем 1% гель «фотодитазин» из расчета 0,1 мл на 1 см<sup>2</sup> поверхности слизистой оболочки десны на 8-10 мин, предварительно изолировав край десны ватными валиками. Затем его смывают и проводят воздействие лазерным излучением, длиной волны 410 нм в непрерывном режиме с помощью специальной дугообразной насадки, соединенной с кварцевым световодом полупроводникового лазерного прибора. Время воздействия 8-10 мин. В следующее посещение (через 1-2 дня) эта процедура повторялась в такой же последовательности на другом участке. Курс лечения составляет 4 процедуры.

Степень накопления 1% геля «фотодитазин» и его выведения из тканей контролировали с помощью системы визуализации фотохимической реакции в реальном времени. Информативным диагностическим параметром при этом является нормированная флюоресценция тканей - FN.

Система визуализации облучает область десны с нанесенным гелем «фотодитазин» диагностическим излучением с длиной волны 405 нм и детектирует флуоресцентное изображение, отображая его на экране компьютера.

По данным флуоресцентной диагностики было установлено, что величина нормированной флюоресценции (FN) после аппликации препарата достигала максимума к 10 минуте при катаральном гингивите, после чего ее значения стабилизировались. При пародонтите легкой и средней степени тяжести максимум ее уровня отмечали на 8 минуте после нанесения 1% геля фотодитазина на слизистую оболочку десны. Максимальная флюоресценция 1% геля фотодитазина в тканях десны при воспалении пародонта наступает через 8-10 минут после его

аппликации, что свидетельствовало о максимальном насыщении тканей десны препаратом.

Полученные данные послужили обоснованием времени аппликации фотодитазина при ФДТ, оно составляло 8-10 минут. Поэтому через 8-10 минут препарат смывали со слизистой оболочки края десны, после чего проводили лазерное облучение.

### **5.5. Возможные осложнения при использовании методики.**

В целях профилактики возможных нарушений больными светового режима, особенно в яркие, солнечные дни с возникновением ожогов кожи и световыми дерматитами, возникающими при использовании 1% геля фотодитазина, необходим подробный инструктаж пациентов перед сеансами ФДТ о необходимости строгого соблюдения светового режима в течение 1-2 дней, с обязательной фиксацией этого в амбулаторной карте больного. Применение светозащитных мазей (Луч, Щит, Антилюкс), содержащих атиоксидантные, антигистаминные препараты, а также пероральный и парентеральный прием иммуномодуляторов позволяет уменьшить выраженность и продолжительность кожных фототоксических реакций. Для предупреждения и смягчения повышенной кожной чувствительности пациентам назначают бета-каротин, комплексы витаминов А, С, Е.

### **5.6. Эффективность использования методики**

Применение ФДТ в комплексном лечении тканей десны, за счет усиления регуляторных влияний на микрососуды, ведет к нормализации кровотока в микроциркуляторном русле. Полученные результаты подтверждают данные о позитивном влиянии ФДТ в коррекции микроциркуляторных нарушений.

Применение ФДТ обусловило нормализующее действие на кислородный метаболизм в тканях пародонта за счет усиления процессов доставки и утилизации кислорода в тканях десны, по данным полярографических исследований. Использование ФДТ в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта, наряду с уменьшением воспалительных проявлений в тканях пародонта, оказывает выраженный положительный эффект на микроциркуляцию и кислородный обмен в тканях десны. При применении ФДТ в системе тканевой микроциркуляции имеет место усиление регуляторных влияний на микрососуды, что обеспечивает активную модуляцию тканевого кровотока.

Применение флуоресцентной диагностики в процессе АФТ позволило определить оптимальное время аппликации фотодитазина, а также исключить излишнее световое воздействие терапевтическим излучением.

## **6. Проект методики применения Комплекса для диагностики кариозных полостей с помощью системы регистрации оптического излучения.**

### **6.1. Общие сведения о заболевании. Описание метода воздействия**

Визуальная внешняя диагностика кариеса не всегда позволяет правильно оценить реальный объем разрушения. Объективная диагностика является ключевым фактором для правильного планирования терапевтического лечения. Основным методом объективной диагностики кариозных поражений зубов является рентгенографическое исследование. С другой стороны, развивающийся в последнее время метод фиброоптической трансиллюминации позволяет проводить диагностику кариозного поражения аппроксимальной и окклюзионной поверхностей зубов даже на ранних стадиях заболеваний, и имеет эффективность, сравнимую с пленочными и цифровыми рентгенограммами. Метод фиброоптической трансиллюминации заключается в детектировании изображения зуба в спектральном диапазоне, соответствующем максимальному контрасту оптической плотности здоровой и пораженной ткани. Исследования, проведенные на 51 зубе с кариозными полостями II класса, позволили сравнить эффективность диагностики с использованием методов фиброоптической трансиллюминации, рентгенографических методов, а также с данными клинического визуального осмотра [35]. Параметры кариозных поражений, полученные с помощью трансиллюминационных изображений, сопоставимы с данными клинического осмотра и данными рентгенографии с корреляцией Пирсона от 0,43 до 0,72. Таким образом, диагностика кариозных поражений аппроксимальной и окклюзионной поверхностей зубов методами фиброоптической трансиллюминации имеет большую точность.

### **6.2. Показания к использованию методики:**

Диагностика без использования рентгеновского излучения

- аппроксимального кариеса
- окклюзионного кариеса
- вторичного кариеса
- трещин эмали

### **6.3. Противопоказания к использованию методики:**

- Лихорадочные состояния;
- Обострение воспалительных процессов;
- Истощение организма;

- Инфекционные заболевания в острой стадии;
- Злокачественные новообразования или подозрение на их развитие;
- Системные заболевания крови;
- Идиосинкразия к фотосенсибилизаторам.

Ограничения:

- субгингивальный кариес;
- наличие больших реставрационных конструкций (коронки).

#### **6.4. Описание методики:**

Для трансиллюминационной диагностики применяется система регистрации оптического излучения комплекса. Лазерное излучение от встроенного излучателя системы направляется в субгингивальную область зуба, при этом цифровая камера системы оказывается над зубом и регистрирует интенсивность прошедшего сквозь зуб рассеянного лазерного излучения, формируя трансиллюминационное изображение. Изображение передается в компьютер и визуализируется на экране. Темные области на трансиллюминационном изображении зуба соответствуют повышенной оптической плотности зуба (низкому оптическому пропусканию) и диагностируются как кариозные поражения.

#### **6.5. Возможные осложнения при использовании методики.**

Возможные осложнения при использовании фиброоптической трансиллюминации не выявлены.

#### **6.6. Эффективность использования методики.**

Сравнение эффективности диагностики с использованием методов фиброоптической трансиллюминации, рентгенографических методов, а также с данными клинического визуального осмотра показали высокую эффективность диагностики по трансиллюминационным изображениям. Диагностика кариозных поражений аппроксимальной и окклюзионной поверхностей зубов методами фиброоптической трансиллюминации имеет большую точность.

## 7. Литература

1. Барер Г.М. Рациональная фармакотерапия в стоматологии. М.: Литерра, 2006. с. 568.
2. Барер Г.М., Лемецкая Т.И. Болезни пародонта: клиника, диагностика и лечение: Учеб. пособие. М.:ВУНЦМ,1996: с.86.
3. Барер Г.М., Суворова Т.Н. Обоснование применения фитоконцентратов в реабилитации больных с воспалительными заболеваниями пародонта.//Топ-медицина, 1997.- №2.- с. 29-30.
4. Безрукова И.В., Грудянов А.И., Ерохин А.И. Клинико-лабораторная оценка эффективности лечения пациентов с быстро прогрессирующим пародонтитом // Пародонтология. 2003.1. с.3-7.
5. Боровский Е.В., Леонтьев В.К. Биология полости рта. // Москва. -Медицинское информационное агенство. 2003. - с.509-610.
6. Вавилова Т.П., Барер Г.М., Кутяев С.А. Алгоритм прогнозирования развития воспалительно-деструктивных заболеваний пародонта // Cathedra. 2006. - №3. - том 5. - с.37-40.
7. Гейниц А.В., Толстых П.И., Дербенев В.А. и др. Фотодинамическая терапия гнойных и длительно не заживающих ран. // Пособие для врачей. Москва. - 2004. - с.8-10.
8. Гречишников В.И., Вереютина О.А. Микробиологическая оценка содержимого пародонтальных карманов в динамике лечения пародонта // Сб. научных трудов «Новое в теории и практике стоматологии». -Ставрополь. 2002. - с. 151-154.
9. Грудянов А.И. Заболевания пародонта. М: МИА 2009; с. 332.
10. Грудянов А.И. Профилактика воспалительных заболеваний пародонта // Москва. Медицинское информационное агенство. - 2007. - 80с.
11. Грудянов А.С., Григорьян А.С., Фролова О.А. Болезни пародонта: патогенез, диагностика, лечение // Руководство для врачей. Москва. -2004. - 320с.
12. Грудянов А.С., Григорьян А.С., Фролова О.А. Диагностика в пародонтологии // Москва. МИА. - 2004. - 190с.
13. Грудянов А.И., Дмитриева Л.А., Максимовский Ю.М. Пародонтология. Современное состояние. Вопросы и направления научных разработок. Съезд стоматологической ассоциации России, 4-й: Материалы. Спец. Выпуск. Стоматология 1998; с. 47-48.
14. Даурова Ф.Ю. Использование средств детоксикации и иммунокоррекции в комплексном лечении пародонтита // Автореф. дисс. канд.мед.наук. Москва. - 1999. - с. 19.
15. Дмитриева Л.А. Современные аспекты клинической пародонтологии. М., 2001.- 128с.

16. Ефремова Н.В. Клинико-функциональное обоснование лечения заболеваний пародонта методом фотодинамической терапии // Автореферат дис. . к.м.н. Москва. - 2005. - с. 19-22.
17. Жаров В.П., Левиев Д.О., Царев В.Н. Исследование влияния фотодинамического эффекта на микроорганизмы // Фотодинамическая терапия / Материалы III Всероссийского симпозиума. Москва. - 1999. -с. 159-167.
18. Зырянова Н.В., Григорьян А.С., Грудянов А.И., Фролова О.А., Шильникова И.И., Кобозев М.И. Видовой состав анаэробной микрофлоры пародонтального кармана в зависимости от стадии пародонтита. Стоматология 2009, 4, с. 43-47.
19. Иванюшков Т.П., Ганговская Л.В., Ковальчук Л.В. и др. Комплексное изучение механизмов развития хронического воспаления при пародонтите. Стоматология 2000;79:4:с. 13-16.
20. Коробаев У.М. Фотодинамическая терапия гнойных ран и трофических язв: дис. . д-ра мед.наук. Москва, 2001. - с. 178.
21. Красновский А.А. Фотодинамическое действие и синглетный кислород / Биофизика. 2004. - Т. 9, №. 2. - с. 305 - 321.
22. Лемецкая Т.И. Клинико-экспериментальное обоснование классификаций болезней пародонта и патогенетические принципы лечебно-профилактической помощи больным с патологией пародонта. Автореф. дис. . д.м.н., М., 1998, с.62.
23. Орехова Л.Ю. Заболевания пародонта. М., 2004; с. 98; 170-209; 221254; 432.70. Орехова Л.Ю. Иммунологические механизмы в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта // Автореф. дисс— докт.мед.наук. Санкт-Петербург. - 1999. - с.34.
24. Пародонтит. Под редакцией Дмитриевой Л.А. // Москва. 2007. - 504с.
25. Петрова М.Д., Лопухова Ж.К., Банченко Г.В., Петросян Э.А. Клинико-морфологическая оценка эффективности гипохлорида натрия в комплексном лечении терапии пародонтита. Стоматология,1998:6: с.23-26.
26. Пономарев Г.В., Тавровский Л.Д., Зарецкий А.М., Ашмаров В.В., Баум Р.Ф. Фотосенсибилизатор и способ его получения. Патент № RU 2276976 С2. Патентообладатель ОАО «Группа компаний «ГРАНД» от 10.08.2004.
27. Рабинович И.М., Банченко Г.В., Рабинович О.Ф., Иванова Е.В., Сабанцева Е.Г., Ефимович О.И. Роль микрофлоры в патологии слизистой оболочки полости рта. // Стоматология.— 2002.— №5. -С.48-50.
28. Рабинович И.М., Дмитриева Н.А., Ефимович О.И. Коррекция микробиологических изменений у больных с дисбактериозами полости рта. Съезд стоматологической ассоциации России, 6-й: Труды. М 2000; с. 281-283.
29. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. -МедиаСфера, 2003 С. 109-111.

30. Бобров А.П., Бадмаева А.Н., Кузнецов А.В. Применение фотодитазина при лечении воспалительных заболеваний пародонта, вызванных зубными протезами // Российский биотерапевтический журнал. 2008. Т. 7. № 4. С. 44–46.
31. Янушевич О.О., Айвазова Р.А., Соколова Е.Ю. Фотоактивируемая дезинфекция как альтернатива традиционным методам антисептического воздействия в эндодонтии, пародонтологии и гастроэнтерологии // Эндодонтия Today. 2014. Вып. 3. С. 3–8.
32. Lee S., Isabelle M.E., Gabally-Kinney K.L., et al. Dual-channel imaging system for singlet oxygen and photosensitizer for PDT // Biomedical Optics Express. 2011. Vol. 2. No. 5. Pp. 1233–1242.
33. Lisheng Lin, Huiyun Lin, Shusen Xie, et al. Imaging singlet oxygen luminescence in blood vessels. // SPIE Newsroom. DOI: 10.1117/2.1201406.005511. 2014. URL: <http://spie.org/x108772.xml>
34. Аникеева М.С., Софронов А.Н., Дремов С.С., Тер-Мартirosян А.Л. Цифровая система визуализации флюоресценции для фотодинамической терапии // Научно-технические ведомости СПбГПУ. Информатика. Телекоммуникации. Управление. 2012. № 6 (162). С. 159–164.
35. Bin-Shuwaish M., Yaman P., Dennison J., Neiva G. The correlation of DIFOTI to clinical and radiographic images in Class II carious lesions. J Am Dent Assoc. 2008 Oct;139(10):1374-81.