

25. Fellay J., Thompson A., Ge D. et al. ITPA gene variants protect against anaemia in patients treated for chronic hepatitis C // *Nature*. – 2010; 464 (7287): 405–8.

26. Naggie S., Rallon N., Benito J. et al. Variants in the ITPA gene protect against ribavirin-induced hemolytic anemia in HIV/HCV-coinfected patients with all HCV genotypes // *J. Infect. Dis.* – 2012; 205: 376–83.

27. Nishimura T., Osaki R., Shioya M. et al. Polymorphism of the inosine triphosphate pyrophosphatase gene predicts ribavirin-induced anemia in chronic hepatitis C patients // *Mol. Med. Report.* – 2012; 5: 517–20.

28. Thompson A., Fellay J., Patel K. et al. Variants in the ITPA gene protect against ribavirin-induced hemolytic anemia and decrease the need for ribavirin dose reduction // *Gastroenterology*. – 2010; 139 (4): 1181–9.

29. Rau M., Stickel F., Russmann S. et al. Impact of genetic SLC28 transporter and ITPA variants on ribavirin serum level, hemoglobin drop and therapeutic response in patients with HCV infection // *J. Hepatol.* – 2013; 58 (4): 669–75.

30. Aghemo A., Degasperis E., Colombo M. Directly acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis C: unresolved topics from registration trials // *Dig. Liver Dis.* – 2013; 45 (1): 1–7.

31. Ochi H., Maekawa T., Abe H. et al. ITPA polymorphism affects ribavirin-induced anemia and outcomes of therapy – a genome-wide study of Japanese HCV virus patients // *Gastroenterology*. – 2010; 139 (4): 1190–7.

32. Suzuki F., Suzuki Y., Akuta N. et al. Influence of ITPA polymorphisms on decreases of hemoglobin during treatment with pegylated interferon, ribavirin, and telaprevir // *Hepatology*. – 2011; 53 (2): 415–21.

33. Sulikowski M., Shiffman M., Afdhal N. et al. Hepatitis C virus treatment-related anemia is associated with higher sustained virologic response rate // *Gastroenterology*. – 2010; 139 (5): 1602–11.

34. McHutchison J. The role of genetic markers in hepatitis C virus therapy: a major step for individualized care // *Liver Int.* – 2011; 31 (Suppl. 1): 29–35.

35. McHutchison J., Lawitz E., Shiffman M. et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection // *N. Engl. J. Med.* – 2009; 36: 580–9.

36. Reddy K., Shiffman M., Morgan T. et al. Impact of ribavirin dose reductions in hepatitis C virus genotype 1 patients completing peginterferon alfa-2a/ribavirin treatment // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2007; 5 (1): 124–9.

37. Shiffman M., Ghany M., Morgan T. et al. Impact of reducing peginterferon alfa-2a and ribavirin dose during retreatment in patients with chronic hepatitis C // *Gastroenterology*. – 2007; 132: 103–12.

38. Reddy K., Nelson D., Zeuzem S. Ribavirin: current role in the optimal clinical management of chronic hepatitis C // *J. Hepatol.* – 2009; 50 (2): 402–11.

39. Hezode C., Forestier N., Dusheiko G. et al. Telaprevir and peg-interferon with or without ribavirin for chronic HCV infection // *N. Engl. J. Med.* – 2009; 360: 1827–38.

40. Kwo P., Lawitz E., McCone J. et al. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomized, multicenter phase 2 trial // *Lancet*. – 2010; 376: 705–16.

PATHOGENESIS, PREVENTION, AND MANAGEMENT OF PATIENTS WITH ANEMIA OCCURRING DURING ANTIVIRAL THERAPY WITH BOCEPREVIR FOR CHRONIC HEPATITIS C

E. Burnevich¹⁻³, Candidate of Medical Sciences; **N. Tikhonova**⁴

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

²Department of Health-Promotion Technologies, Research Center, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

³City Clinical Hospital Twenty Four, Moscow Healthcare Department

⁴M.V. Lomonosov Moscow State University

Current triple antiviral therapy for chronic hepatitis C, by using the first wave, first-generation hepatitis C virus protease inhibitor boceprevir, results in the higher incidence of anemia, including severe one, than dual therapy with pegylated interferon and ribavirin; moreover, the hemoglobin reduction is more marked and occurs earlier. The paper deals with the present views of the pathogenesis of anemia; its risk factors; today's optimal approaches to its prediction, prevention, and management of patients with chronic hepatitis C who receive triple antiviral therapy using boceprevir.

Key words: chronic hepatitis C, antiviral therapy, first wave, first-generation protease inhibitor, boceprevir, anemia, erythropoietin, ribavirin dose reduction.

СТИМУЛЯЦИЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ КРОВИ ПРИ НИЗКОИНТЕНСИВНОЙ ЛАЗЕРНОЙ ТЕРАПИИ

ЧАСТЬ 1: ИСТОРИЯ ВОПРОСА И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Д. Рогаткин¹, доктор технических наук,

А. Дунаев², кандидат технических наук

¹МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

²Государственный университет –

Учебно-научно-производственный комплекс, Орел

E-mail: rogatkin@monikiweb.ru

Проверка гипотезы дотепловой стимуляции микроциркуляции крови в зоне облучения при низкоинтенсивной лазерной терапии (наружное облучение кожи, слизистых оболочек полости рта, внутривенное лазерное облучение крови) показала, что явные изменения параметров микрогемодинамики повышением температуры облучаемой поверхности на $\geq 0,8^\circ\text{C}$ наблюдались не более чем в 20% случаев, а в остальных случаях видимая реакция системы микроциркуляции на облучение отсутствовала.

Ключевые слова: диагностика, кровь, лазер, микроциркуляция, стимуляция, терапия.

Судя по многочисленным профильным медицинским публикациям [1–5], стимуляция микроциркуляции крови (МЦК) – давно доказанный и понятный для врачей эффект низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ) во время процедур низкоинтенсивной лазерной терапии (НИЛТ). Ключевое слово «низкоинтенсивная» в этих терминах четкого количественного (в цифрах) определения не имеет, однако подразумевается, что НИЛТ проводится при дозировках, исключающих нагрев тканей за счет поглощения излучения более чем на $0,1^\circ\text{C}$ (так называемая холодная терапия [5]), а эффект стимуляции МЦК реализуется за счет каких-либо фотофизических, фотохимических или нервнорефлекторных механизмов, никак не связанных с нагревом. При этом сам эффект стимуляции МЦК можно рассматривать в 2 временных аспектах: как эффект, реализуемый и регистрируемый непосредственно в процессе каждой (или почти каждой) процедуры НИЛТ, а также сразу после ее окончания или как эффект всего курса терапии, регистрируемый только по завершении лечения пациента. В последнем случае при положительных результатах терапии говорить, что стимуляция МЦК была вызвана НИЛТ, можно лишь с большой натяжкой. Если при заболевании микроциркуляция была нарушена (исходно наблюдались ее расстройства), при излечении пациента она должна нормализоваться по определению, совсем не обязательно как результат действия НИЛИ. В этом случае, по мнению авторов, уж точно нельзя говорить о стимуляции МЦК как о механизме лечебного действия НИЛИ (скорее, это следствие, результат реализации какого-то механизма). А вот улучшение микрогемодинамики непосредственно после окончания каждой проце-

дуры НИЛТ, будучи объективно и инструментально зарегистрировано (желательно *in vivo*), однозначно говорило бы о механизме лечебного действия НИЛИ через стимуляцию микроциркуляции, так как весь процесс излечения пациента проходил бы в этом случае на фоне постоянной вынужденной стимуляции МЦК, вызываемой НИЛИ. Более того, такой воспроизводимый и регистрируемый приборами феномен позволил бы объективизировать и оптимизировать (в режиме on-line) параметры облучения во время каждого сеанса, а также добиваться нужного каждому пациенту индивидуального уровня стимуляции МЦК по объективным показаниям приборов. А это, в свою очередь, позволило бы вывести всю лазерную терапию на новый, небывалый уровень медико-физического научного обоснования. Поэтому идея адаптивного управления дозой НИЛИ во время сеанса НИЛТ по показателям МЦК (иногда ее называют также биологической обратной связью), высказанная около 30 лет назад М.Т. Александровым [6, 7], долго привлекала многих исследователей в области лазерной медицины и лазерной медицинской техники (включая и группу М.Т. Александрова в МОНИКИ), однако сегодня можно констатировать, что ни в России, ни за рубежом эта идея так и не была реализована. Почему — ответ на этот вопрос и призвана дать настоящая статья.

БАЗОВЫЕ ГИПОТЕЗЫ И ПРЕДПОСЫЛКИ

Вспомним основные предпосылки возникновения гипотезы стимуляции МЦК при НИЛТ и проанализируем ряд ранее полученных данных. Исторически большим достижением физиотерапевтов НИЛТ воспринимается как естественное и современное развитие методов гелиотерапии и светолечения [8]. Хотя на заре развития физиотерапии о микроциркуляции как таковой еще не говорили (этот термин появился позже, в середине 1950-х), тем не менее улучшение кровообращения часто в руководствах по физиотерапии рассматривалось как лечебное действие многих физических факторов, в том числе и процедуры светолечения [9]. Никаких приборов для регистрации *in vivo* микрогемодинамики в то время не существовало, поэтому о процессах усиления циркуляции крови, например, в коже судили по образованию видимых областей гиперемии и тепловой эритемы. Уже тогда существовало понимание того, что действие гиперемии многофакторное — рассасывающее, болеутоляющее и т.п. Одними из значимых физиологических действий света В. Фельдман [9] называл увеличение содержания гемоглобина и лимфоцитов, улучшение свертывающей способности крови, изменение газообмена в тканях и крови. Но особенно важно подчеркнуть, что большинство из указанных физиологических последствий связывалось с тепловым действием света.

С появлением лазеров в медицине об эффекте стимуляции МЦК при облучении живых тканей светом вновь широко заговорили с середины 1980-х годов, особенно в нашей стране [10–14]. Было опубликовано много работ по изучению широкого спектра неспецифического действия НИЛИ, обсуждались такие его лечебные свойства, как анальгезирующий эффект, иммуномодулирующее действие, ускорение рубцевания ран, улучшение трофики и метаболизма тканей и т.п. [3, 15, 16], что логично было бы связать с изменениями в МЦК (как и при гиперемии по Фельдману). Появились сообщения об изменениях в МЦК под действием НИЛИ до уровня, превышающего начальный на 40–50% [2, 3, 16–18]. Параллельно шло обсужде-

ние возможного фотобиологического механизма такого действия НИЛИ до порога теплового нагрева. Понятно, что нагрев тканей, специальные лекарственные препараты (никотиновая кислота, нитроглицерин), механическое воздействие могут вызывать локальные изменения микрогемодинамики, что очевидно и физически обосновано. Но при НИЛТ, согласно данным многих клиницистов, происходила стимуляция МЦК без этих воздействий — просто за счет облучения тканей НИЛИ. В связи с этим обсуждалось несколько возможных механизмов: от простейших — фотохимических, до самых экзотических — биоплазмы [19, 20] или нервно-рефлекторных откликов с выдвиганием гипотезы, согласно которой в клетках млекопитающих имеется особая, пока никем не открытая фоточувствительная система, подобная фитохромной системе растений, выполняющая некие функции световой физиологической регуляции животных и человека [16, 21, 22].

Если отвлечься от экзотики, то в работах [15, 18] описываются 2 вполне научных основных эффекта, которые лежат в основе стимуляции МЦК: собственно усиление гемомикроциркуляции (скорости тока крови и объема кровенаполнения сосудов) и активизация новообразования капилляров. Последний эффект характерен лишь для завершающих этапов курса терапии, но активация кровотока в тканях во время процедуры, по данным этих же авторов, часто обусловлена расширением артериолярных сосудов и включением в работу дополнительных капилляров из числа резервных. Как основное звено, опосредующее действие НИЛИ на микрососуды, авторы описывают сократительный аппарат гладких миоцитов, подвижность эндотелиоцитов и активность поверхностно-рецепторного аппарата лейкоцитов. Указано, что после прекращения воздействия НИЛИ эффект активации МЦК может сохраняться еще в течение 20–30 мин, а интервалы плотности энергии («доз») для наиболее эффективной стимуляции лежат в диапазоне 1–10 Дж/см² — для длины волны излучения $\lambda=632$ нм и 1–30 Дж/см² — для $\lambda=890$ нм. Не указано, правда, для какого эффекта эти параметры получены — непосредственной реакции на облучение или неангиогенеза. Не раскрыты также молекулярные механизмы таких трансформаций, но в целом картина выглядит убедительно.

Наиболее же полная и детализированная молекулярная гипотеза, на наш взгляд, сформулирована на кафедре биофизики РГМУ [23–26]. Ее ведущие положения сводятся к следующему: основными хромофорами для НИЛИ в тканях человека являются эндогенные порфирины, которые способны сильно поглощать свет практически во всей видимой области спектра. Содержание порфиринов в организме увеличивается при многих заболеваниях и патологических состояниях. Мишенями для действия НИЛИ являются лейкоциты, содержащие порфирины. Порфирины, поглощая энергию света, индуцируют свободнорадикальные реакции, приводящие к инициации перекисного окисления липидов (ПОЛ) в мембранах лейкоцитов. Накопление в мембранах продуктов ПОЛ, в частности, гидроперекисей, способствует увеличению ионной проницаемости, в том числе для ионов Ca²⁺. Увеличение содержания Ca²⁺ в цитозоле лейкоцитов запускает Ca²⁺-зависимые процессы, приводящие к праймингу (стимуляции) клеток, что выражается в повышенной продукции различных биологически активных соединений, в частности окиси азота (NO). Оксид азота является предшественником так называемого Endothelium Derived Relaxing Factor — фактора, расслабляющего эндотелий сосудов, который и приво-

дит к вазодилатации последних и улучшению (стимуляции) микроциркуляции в целом, причем локально и сразу во время облучения. В этом случае эффект должен быть регистрируем объективно, инструментально и *in vivo*.

К сожалению, на заре НИЛТ эффективных приборов для регистрации *in vivo* параметров МЦК практически не существовало. Для изучения микрогемодинамики в основном использовали комплекс инвазивных биомикроскопических (морфологических, морфометрических и т.п.) методик [13, 16, 27–29], скажем, методик подсчета количества сосудов разной иерархии (например, с помощью модифицированной сетки Автандилова [цит. 16]) и определения их диаметра при сравнении облученного и не облученного участков ткани. Очевидно, что такими методами количественно зафиксировать изменение МЦК в процессе одного сеанса облучения чрезвычайно сложно. Позже появились методы визуальной микрокапилляроскопии, но и они имели очень ограниченное применение, так как позволяли видеть ток крови в капиллярах только в отдельных особых зонах, например, в области ногтевого валика, не имели четких количественных диагностических критериев и т.д. Поэтому актуальной казалась разработка новых эффективных методов *in vivo* регистрации реакции системы МЦК на процедуру НИЛТ, обеспечивающих индикацию числовых диагностических показателей микрогемодинамики в реальном времени и в любой области поверхности тела. Эти методы, реализованные инструментально, могли бы сразу стать элементом системы адаптивного управления дозой НИЛИ во время сеанса НИЛТ.

ОПТИКО-ФИЗИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ *IN VIVO* ИССЛЕДОВАНИЙ РЕАКЦИИ МЦК НА НИЛИ

Как уже упоминалось, одной из первых попыток контролировать *in vivo* изменения каких-либо оптических параметров облучаемых тканей при НИЛТ было использование в нашей стране М.Т. Александровым методов биофотометрии [6]. Совместно с одним из авторов данной статьи и с А.Р. Евстигнеевым (один из основоположников биофотометрии [30]) он в 90-х годах прошлого века работал над проблемами оптимизации параметров НИЛИ при НИЛТ по изменению оптических свойств облучаемых тканей, регистрируемых методами биофотометрии [31]. Было понятно, что измеряемые биофотометром коэффициенты отражения сильно зависят от степени кровенаполнения клеточной биоткани, поэтому суть разрабатываемой концепции [6, 27, 31] сводилась к дозовому лазерному воздействию и одномоментной оценке его эффективности по изменению оптических параметров облучаемых тканей. В случае неудовлетворительного эффекта предлагалась коррекция дозы в реальном времени до достижения максимального эффекта. Сам же эффект, если он существует, должен подчиняться физиологическому закону зависимости ответной реакции системы от силы действующего стимула, базирующемся на фундаментальных исследованиях Н.Е. Введенским явления парабиоза [32]. После достижения максимума реакции дальнейшее увеличение стимула (в данном случае дозы НИЛИ) должно приводить к снижению уровня реакции, т.е. должна существовать фаза оптимума реакции, которую по предположению М.Т. Александрова можно было бы индивидуально достигать при каждом сеансе НИЛТ для любого пациента на принципах обратной связи и биофотометрии [27]. Но указанные работы не увенчались успехом — в основном из-за отсутствия логического объяснения получаемым результатам в целом. Ино-

гда во время процедур НИЛТ регистрировалось изменение коэффициентов отражения, иногда нет, даже несмотря на то, что доза варьировала в очень широких пределах. В некоторых случаях коэффициент отражения менялся разнонаправлено несколько раз за время облучения. Одним словом, никакой закономерности в регистрируемых данных и корреляции их с дозой облучения не было обнаружено, и объяснить такое поведение сигналов в то время мы не смогли. Как результат, было сформулировано мнение, что данный метод контроля, основанный на учете лишь одного физического фактора (коэффициента отражения), является слишком косвенным и слабочувствительным к реальным небольшим изменениям кровотока, что на коэффициент отражения влияет очень много факторов, он не стабилен во времени даже в отсутствие облучения, поэтому метод биофотометрии ушел в историю, так и не получив широкого применения в медицине. Используется он сегодня, по сути, лишь в приборах АЛТ «МИЛТА» в качестве «украшения» [33].

Ни к чему не привела и попытка использовать реовазографию для контроля микрогемодинамики при процедурах НИЛТ [34]. Хотя на основании работы М.Т. Александрова [27] может сложиться и другое мнение. На самом деле сложности с калировкой сигнала по уровню кровенаполнения кожи для реовазографов того времени, зависимость сигнала от степени гидратации и температуры поверхности ткани, ограниченные временные возможности записи реовазограмм на перьевом самописце (дефицит бумаги для самописцев в то время) и другие ограничения делали метод неточным и трудновоспроизводимым, и от него также решено было отказаться. К слову, при попытке сравнительного анализа результатов биофотометрии и реовазографии при НИЛТ статистически значимой корреляции между данными этих методов также не установлено.

Следующим методом контроля, опробованным в МОНИКИ в 1990-е, стала фотоплетизмография (ФПГ) [35], сочетающая в определенной степени принципы биофотометрии и реовазографии: оптическими средствами регистрируются в коже (на отражение или на просвет) пульсовые колебания крови в мелких сосудах. Можно осуществлять мониторинг динамических процессов в системе МЦК, точно понимая, что регистрируются параметры именно кровотока, а не какие-либо другие косвенные характеристики: на фотоплетизмограммах четко прослеживаются пульсовые волны, которые легко сопоставить с данными электрокардиографии. Данный метод технически оказался настолько прост, что со временем в виде пульсоксиметрии стал стандартным и повсеместно используется в мировой медицине [36]. Датчики пульсоксиметров сегодня встроены во все модели прикроватных мониторов, а некоторые энтузиасты продолжают применять ФПГ для поиска изменений МЦК при НИЛТ, вычисляя даже некие интегральные диагностические показатели, характеризующие адаптационные резервы организма [37, 38]. Например, по данным анализа фотоплетизмограмм [38] описана смена явлений активации и торможения в ответ на НИЛИ, выявляющая соответствующие типы изменений периферической гемодинамики.

Кроме того, по данным этого же источника установлено, что при передозировке лазерного излучения возникает стойкое расстройство МЦК в зоне облучения, сохраняющееся нередко в течение 1 мес после прекращения лазерного воздействия (!?). Сам же эффект возбуждения/торможения МЦК при НИЛТ показан в этой статье на примере записанных фотоплетизмограмм в небольшом интервале

(10–12 ударов пульса) с изменением амплитуды сигнала на несколько процентов.

В то же время в МОНИКИ и с помощью ФПГ убедительных данных по стимуляции МЦК в процессе облучения тканей НИЛИ не получено. Данные часто «плавали» (как и при биофотометрии, а также реовазографии). Амплитуда разброса сигнала варьировала за время записи от 10 до 30–40% и более (что уж тут единицы процентов в [38]!). Даже использование разных сложных эмпирических коэффициентов и дополнительные опорные измерения [39] не помогали; воспроизводимость результатов отсутствовала. Отсутствовал (и по сей день отсутствует) в ФПГ и пульсоксиметрии количественный показатель измерений в виде конкретного уровня кровенаполнения органа (кожи). Все данные в ФПГ получаются в виде картинки амплитуды пульсовых волн, картинка качественная, но не в количестве объема крови. Поэтому возникло предположение, что все наблюдаемые в ФПГ вариации показателей и невозможность получить корреляцию динамики МЦК с дозой НИЛИ связаны с некачественной аппаратурой, отсутствием вычисляемых количественных характеристик кровотока и нелинейным характером зависимости динамики параметров МЦК от дозы НИЛИ. Представлялось, что при строгом количественном пересчете наблюдаемого сигнала в объем и (или) скорость кровотока получится более понятная картина, согласующаяся с гипотезой о стимуляции МЦК при НИЛТ, т.е. было предположено, что для регистрации искомого явления требуются технологии и приборы другого уровня с конкретными регистрируемыми количественными показателями, отражающими кровоток. На поиск и создание таких приборов и был нацелен определенный этап работы группы в МОНИКИ.

Опуская подробности (они частично представлены в работе [40]), можно сказать, что сегодня такие приборы существуют. Это прежде всего приборы лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) [41] и оптической тканевой оксиметрии (ОТО) [36]. Они позволяют *in vivo* в реальном времени проводить регистрацию таких числовых показателей микрогемодинамики, как индекс МЦК (перфузия тканей кровью) – I_m , объемное кровенаполнение ткани в области обследования – V_b и тканевую сатурацию оксигемоглобина смешанной крови в микроциркуляторном русле – StO_2 . Приборы эти настолько чувствительны, что легко позволяют регистрировать (причем воспроизводимо и достоверно) реакцию системы МЦК на глубокий вдох-выдох, подъем и опускание конечностей и т.д., не говоря уже про нагрев ткани или действие сосудорасширяющих препаратов [42]. Появились и неплохие аппараты для цифровой инфракрасной (ИК) термографии и температурного биоимиджинга, которые регистрируют температуру с поверхности тела по большой площади с точностью до $\pm 0,05^\circ\text{C}$ [43]. Все это открыло перспективу для более целенаправленной, комплексной и более объективной проверки гипотезы «холодной» стимуляции МЦК при НИЛТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ПОСЛЕДНИХ КОМПЛЕКСНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В МОНИКИ

Используя сразу 3 диагностические технологии (ЛДФ, ОТО и ИК-термометрию), мы в последние 5–6 лет еще раз попытались «поймать» обсуждаемый эффект. Не вдаваясь в подробности каждого исследования [43–46], в целом их можно охарактеризовать следующим образом. Для измерения параметров микроциркуляции использовались технологии

ЛДФ и ОТО, предварительно объединенные нами в одном диагностическом комплексе «ЛАКК-М» [47]. Такой подход позволил зарегистрировать все 3 указанные в предыдущем разделе показателя микрогемодинамики и транспорта кислорода в системе микроциркуляции за 1 диагностическую процедуру с 1 анатомо-топографической области пациента при помощи единого оптического датчика – оптоволоконна. Для измерения температуры поверхности (Т) и получения тепловых изображений области воздействия НИЛИ использовали медицинский ИК-термограф (ИРЭ РАН) «ИРТИС-2000 МЕ» [43]. Одновременная регистрация 3 параметров микрогемодинамики разными методами должна была, по нашим представлениям, более объективно зафиксировать эффект и исключить ситуацию нечувствительности или плохой работы какого-либо из методов или диагностических каналов прибора. Дополнительно ИК-термометрия должна была установить четкую зависимость между динамикой МЦК и температурой поверхности биоткани в зоне облучения для подтверждения или опровержения эффекта дотепловой фотостимуляции.

С целью наиболее широкого и всестороннего охвата проблемы рассматривались 2 разные ключевые лазерные процедуры: наружное облучение кожи и слизистых оболочек полости рта и внутривенное лазерное облучение крови (ВЛОК). Во всех экспериментах запись всех параметров микроциркуляции и температуры поверхности осуществляли непрерывно в течение 1–2 мин до начала облучения (фоновая запись), затем одновременно с лазерным облучением и в течение нескольких минут после его окончания. Оптоволоконный датчик комплекса «ЛАКК-М» до начала исследования фиксировали на исследуемом участке тела и не перемещали до его окончания, чтобы уменьшить интерактивную погрешность измерений и погрешностей, связанных с неоднородностью структуры биоткани [48]. Температура и параметры МЦК при наружном облучении регистрировали непосредственно в зоне воздействия НИЛИ или рядом с ней (рис. 1). Используемые режимы облучения: непрерывный и импульсный;

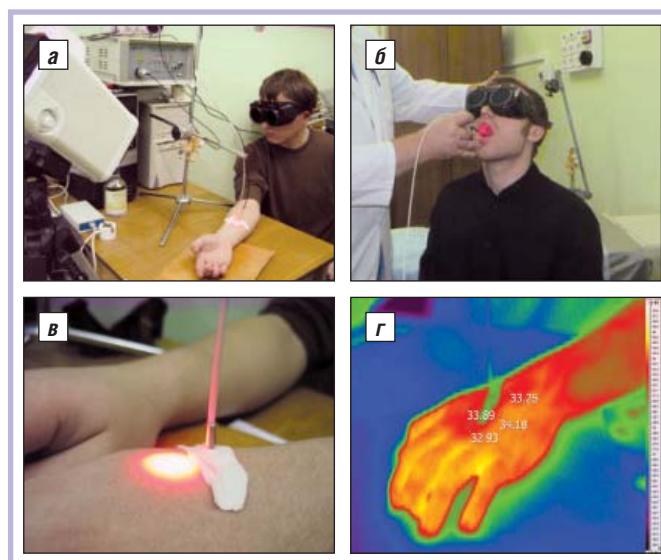


Рис. 1. Проведение процедур наружного и внутривенного облучения: а – накожное облучение; б – облучение полости рта; в – фиксация датчика комплекса «ЛАКК-М» при накожном облучении; г – термограмма поверхности

длина волн – красный ($\lambda=632$ нм) и ИК-диапазоны ($\lambda=890$ нм) спектра. Плотность мощности для наружных процедур варьировала в пределах 5–50 мВт/см², время облучения – до 15 мин. Часть экспериментов выполнялась при 3 разных диаметрах пятна облучения (0,3; 1,5 и 3 см), чтобы получить зависимость «плотность мощности – эффект». В этом случае в некоторых экспериментах плотность мощности НИЛИ составляла ≥ 100 мВт/см².

Выходная мощность НИЛИ с иглы при ВЛОК – 2 мВт. Иглу со световодом вводили пациенту в локтевую вену (рис. 2), а параметры микроциркуляции измеряли на дистальной фаланге III пальца этой же руки как области, наиболее богатой сетью капилляров и артериовенозных шунтов, которая наиболее быстро и сильно должна реагировать на любые внешние воздействия [42]. Длительность облучения при ВЛОК – до 20 мин.

В качестве контрольных экспериментов измеряли параметры МЦК при обычном контактном тепловом нагреве кожи (без НИЛИ), а также при эксперименте «плацебо» (10 добровольцев), когда все параметры МЦК измеряли без какого-либо воздействия в состоянии покоя в течение 15–20 мин. Контактная тепловая проба (нагрев) осуществлялась с помощью выносного нагревателя от аппарата «ЛАКК-01» с возможностью стабилизации и контроля температуры нагревателя во время процедуры. Температуру нагревателя поддерживали в эксперименте на уровне 41,5–42,0°С; время нагрева 3,5 мин.

В качестве испытуемых выступали пациенты разных клиник МОНИКИ (отделение радиологии, профпатологии, хирургии и др.) с различными заболеваниями и травмами, приводящими к локальным расстройствам системы МЦК, а также условно здоровые испытуемые (без расстройств микроциркуляции), в том числе и авторы данной статьи. Перед началом экспериментов всем испытуемым проводили тест с окклюзией для определения типа микроциркуляции [36, 49]; из исследования исключали лиц с гиперемическим типом МЦК, так как при этом типе микрогемодинамики не остается резерва для ее стимуляции [44]. Безусловно, в общем случае под стимуляцией МЦК может пониматься как усиление тока крови и увеличение ее объема в мелких сосудах (артериолах, венах, капиллярах) в области облучения (за счет вазодилатации и изменения режима работы прекапиллярных сфинктеров, особенно если изначально наблюдался выраженный спазм сосудов), так и уменьшение ее объема, если например, наблюдался венозный застой. Используемые методы позволяли регистрировать оба процесса – записывать непрерывную динамику показателей и оценивать отклонения от начальных значений. Но основным ожидаемым эффектом,

было конечно, увеличение тока крови и включение в работу резервных капилляров, как описывается в большинстве медицинских первоисточников [15]. Именно поэтому испытуемых с гиперемическим типом МЦК исключали заранее, так как их присутствие могло замаскировать искомый эффект в целом в группе испытуемых.

В одной из серий экспериментов с НИЛИ, проведенных совместно с УНПК – Госуниверситетом (Орел) [45], дополнительно стандартными программными средствами прибора «ЛАКК» методом вейвлет-анализа оценивали ритмы флюктуации перфузии тканей кровью I_m до начала и после окончания сеанса облучения НИЛИ. В общем случае изменение (увеличение амплитуды в частности) нейрогенных или миогенных ритмов перфузии I_m могут также рассматриваться как проявления стимуляции МЦК при процедурах НИЛТ до порога теплового нагрева. С этой целью при обработке ЛДФ-граммы, выполненной непрерывно до, во время НИЛИ и после воздействия, выделяли эти 3 фрагмента, и вейвлет-анализ выполняли отдельно для записи до и после облучения. Для сравнения схожим образом были обработаны и все записи результатов экспериментов «плацебо». В этом случае каждую запись также делили на 3 равных по времени фрагмента и сравнивали показатели 1-го и 3-го фрагментов ЛДФ-граммы.

В общей сложности описываемые эксперименты охватывают около 300 проведенных случаев измерений параметров МЦК и температуры поверхности при воздействии НИЛИ, а также и без воздействия лазером (эксперименты «плацебо» и с контактным нагревом). Эти результаты позволяют нам обоснованно сформулировать уточненное видение обсуждаемой проблемы.

(Продолжение в следующем номере)

Литература

1. Коровкина А.Н. Исследования микроциркуляции при начальных формах воспалительных заболеваний пародонта и воздействии на них низкоинтенсивного лазерного излучения инфракрасного диапазона // Лазерная медицина. – 2014; 18 (Вып. 1): 12–6.
2. Кречина Е.К., Маслова В.В., Шидова А.В. и др. Сравнительная оценка воздействия на микроциркуляцию низкоинтенсивного импульсного и непрерывного лазерного излучения красного и инфракрасного диапазонов спектра в комплексной терапии хронического пародонтита // Лазерная медицина. – 2009; 13 (Вып. 1): 22–6.
3. Мусихин Л.В., Бугровская О.И., Ширяев В.С. и др. Общеклинические и анестезиологические аспекты применения низкоинтенсивного лазерного излучения (обзор литературы) // Лазерная медицина. – 2013; 17 (Вып. 1): 51–5.
4. Хосровян А.М., Мусихин Л.В., Ширяев В.С. и др. Внутривенное лазерное облучение крови у пациентов в послеоперационном периоде – динамика показателей микроциркуляции // Лазерная медицина. – 2011; 15 (Вып. 1): 4–12.
5. Chung H., Dai T., Sharma S. et al. The nuts and bolts of low-level laser (light) therapy // Ann. Biomed. Engineering. – 2012; 40 (2): 516–33.
6. Александров М.Т. Основы лазерной клинической биофотометрии / Сочи: Интермед, 1991; 85 с.
7. Александров М.Т., Андреев Е.М., Резников Л.Л. Исследование возможностей оптимизации режимов лазерной терапии. Мат. междунар. конф. «Новое в лазерной медицине и хирургии» / М.: ГНЦ ЛМ, 1991; 227–8.
8. Москвин С.В. Лазерная терапия, как современный этап развития гелиотерапии (исторический аспект) // Лазерная медицина. – 1997; 1 (Вып. 1): 44–9.
9. Фельдман Л.В. Руководство по общей физиотерапии / Ташкент: Изд-во Уз СССР, 1938; 559 с.
10. Авен А.А., Гамалея Н.Ф., Стадник В.Я. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на кровь // Врачебное дело. – 1988; 9: 67–70.

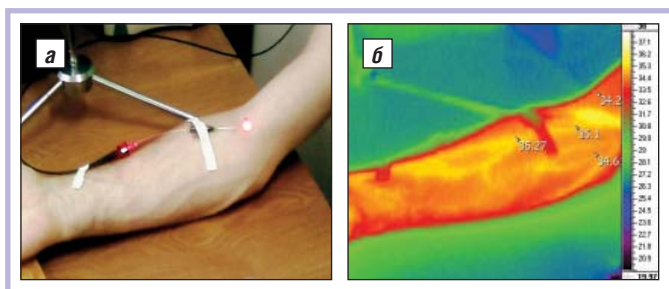


Рис. 2. Проведение процедур ВЛОК: а – фиксация иглы при ВЛОК; б – термограмма поверхности при ВЛОК

11. Алейников В.С., Максимович И.В., Масычев В.И. Лазерная стимуляция коллатерального кровообращения // *Электр. промышленность*. – 1988; 4: 72–6.
12. Жуков Б.Н., Шевченко А.И., Кислицев А.В. Метод лазерной диагностики состояния поверхностного кровообращения. Сборник «Лазеры в эксперименте и клинике». Под ред. д.м.н. Б.Н. Жукова / Куйбышев: КМИ им. Д.И. Ульянова, 1990; с. 16–21.
13. Козлов В.И., Литвин Ф.В., Синяков В.С. Воздействие гелий-неонового лазера на микроциркуляцию в сосудах мягкой оболочки головного мозга у крысы // *Бюлл. эксперим. биологии и медицины*. – 1988; 106 (9): 309–11.
14. Шевченко А.И. Процессы микроциркуляции и депонирование лекарственного вещества под действием лазерного излучения. Сборник «Лазеры в эксперименте и клинике». Под ред. д.м.н. Б.Н. Жукова / Куйбышев: КМИ им. Д.И. Ульянова, 1990; с. 21–7.
15. Козлов В.И., Буйлин В.А., Самойлов Н.Г., Макаров И.И. Основы лазерной физио- и рефлексотерапии. Под ред. О.К. Скобелкина / Самара–Киев: Здоровье, 1993; 216 с.
16. Плетнев С.Д. Лазеры в клинической медицине. Рук-во для врачей / М.: Медицина, 1996; 432 с.
17. Королевич А.Н., Астафьева Л.Г., Дубина Н.С. и др. Доплеровская спектроскопия крови *in vivo* при воздействии низкоинтенсивного лазерного излучения // *Оптика и спектроскопия*. – 2004; 96 (3): 508–14.
18. Терман О.А., Козлов В.И. Патфизиологическое обоснование применения различных доз и режимов НИЛИ для фотостимуляции микроциркуляции // *Лазерная медицина*. – 1998; 2 (Вып. 2–3): 43–6.
19. Инюшин В.М. Лазерный свет и живой организм / Алма-Ата: КазГУ, 1970; 85 с.
20. Инюшин В.М., Чекуров П.Р. Биостимуляция лучом лазера и биоплазма / Алма-Ата: КазГУ, 1975; 120 с.
21. Гамалея Н.Ф. Механизмы биологического действия излучения лазеров. Лазеры в клинической медицине / М.: Медицина, 1981; 35–85.
22. Гамалея Н.Ф., Шишко Е.Д., Яниш Г.Б. Новые данные о фоточувствительности клеток млекопитающих и лазерной биостимуляции // *Докл. АН СССР*. – 1983; 273: 227–31.
23. Владимиров Ю.А., Клебанов Г.И., Борисенко Г.Г. и др. Молекулярно-клеточные механизмы действия низкоинтенсивного лазерного излучения // *Биофизика*. – 2004; 49 (2): 339–50.
24. Клебанов Г.И. Молекулярно-клеточные механизмы лазеротерапии // *Лазер-Информ*. – 2000, 7 (190): 7–10.
25. Клебанов Г.И., Страшкевич И.В., Чичук Т.В. и др. Влияние эндогенных фотосенсибилизаторов на лазер-индуцированный прайминг лейкоцитов крови // *Биологические мембраны*. – 1998; 15 (3): 273–85.
26. Клебанов Г.И., Теселкин Ю.О., Бабенкова И.В. и др. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на функциональный потенциал лейкоцитов // *Бюлл. эксперим. биологии и медицины*. – 1997; 123 (4): 395–8.
27. Александров М.Т. Лазерная клиническая биофотометрия (теория, эксперимент, практика) / М.: Техносфера, 2008; 584 с.
28. Козлов В.И., Мельман Е.П., Нейко Е.М. и др. Гистофизиология капилляров при лазерном воздействии / СПб: Наука, 1994; 232 с.
29. Козлов В.И., Терман О.А., Лихачева Л.М. Влияние НИЛИ на микроциркуляторное русло // *Морфология*. – 1992; 102 (2): 78–88.
30. Евстигнеев А.Р. Медицинские аспекты применения лазерной терапии с элементами биофотометрии // *Сов. медицина*. – 1988; 2: 84–5.
31. Александров М.Т., Барыбин В.Ф., Рогаткин Д.А. и др. Методы клинической биофотометрии. В кн.: Применение низкоинтенсивных лазеров в клинической практике. Под ред. О.К. Скобелкина / М.: Полиграф-информ, 1997; 265–74.
32. Козлов В.И., Буйлин В.А., Евстигнеев А.Р. Дозирование лазерного излучения. В кн.: Применение низкоинтенсивных лазеров в клинической практике. Под ред. О.К. Скобелкина / М.: Полиграф-информ, 1997; с. 18.
33. Буйлин В.А., Полонский А.К. Магнито-инфракрасно-лазерная терапия аппаратом «МИЛТА-Ф-8-01» / М.: ЗАО «НПО Космического приборостроения», 2003; 85 с.
34. Счастный С.А., Волков В.В., Щукин С.И. и др. Применение излучения оптических квантовых генераторов и электромагнитной стимуляции для ускорения репаративной регенерации ран у детей. В сб.: Актуальные проблемы лазерной медицины / М.: МОНИКИ, 1990; с. 92–5.
35. Мошквич В.С. Фотоплетизмография / М.: Медицина, 1970; 178 с.
36. Рогаткин Д.А. Физические основы оптической оксиметрии. Лекция // *Медицинская физика*. – 2012; 2: 97–114.
37. Малиновский Е.Л., Картелишев А.В., Евстигнеев А.Р. Обоснование применения лазерного излучения в терапевтической клинике. Гл. 7.1. В кн.: Клиническая лазерология. Практик. руководство для врачей. Под ред. А.Р. Евстигнеева и Л.П. Пешева / Саранск–Калуга: Изд-во «РАО-Пресс», 2008; с. 221–46.
38. Малиновский Е.Л., Картелишев А.В., Церковная Ю.Е. Анализ типов реагирования больных на НИЛТ по результатам визуального вегетативного теста // *Лазерная медицина*. – 2007; 11 (Вып. 3): 17–21.
39. Александров М.Т., Осипов В.К., Герасимов И.М. и др. Способ определения состояния биологической ткани и фотоплетизмограф. Патент РФ №2032376 с приоритетом от 28.06.1991. Опубл. 10.04.1995.
40. Рогаткин Д.А. Лаборатория медико-физических исследований и лазерные технологии в ГУ МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского. В сб.: Как это было..., ч. 2 / М.: ЛАС, 2010; 248–55.
41. Мальстрем С.А. Измерение перфузии микрососудов методом лазерной доплеровской флоуметрии. Некоторые применения в клинической практике // *Вестник АМН СССР*. – 1988; 2: 70–6.
42. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: колебания, информация, нелинейность. Рук-во для врачей / М.: ЛИБРОКОМ, 2013; 496 с.
43. Рогаткин Д.А., Макаров Д.С., Быченков О.А. и др. Тепловизионный контроль процессов нагрева и микроциркуляции крови при проведении низкоинтенсивных лазерных терапевтических процедур // *Оптический журнал*. – 2011; 78 (10): 38–45.
44. Рогаткин Д.А., Дунаев А.В. Стимуляция микроциркуляции крови при НИЛТ: иллюзии и данные инструментального контроля. Мат. научно-практической конф. «Инновационные технологии в лазерной медицине», Москва, 8–9 июня, 2011 // *Лазерная медицина*. – 2011; 15 (Вып. 2): 112–3.
45. Rogatkin D., Dunaev A. Stimulation of Blood Microcirculation at Low Level Laser Therapy: Monitoring Tools and Preliminary Data // *J. Med. Research and Development*. – 2014; 3 (1): 100–6.
46. Rogatkin D., Dunaev A. Is there a stimulation of blood microcirculation at Low Level Laser therapy? // *Proc. SPIE*. – 2014; 9129: 912922.
47. Rogatkin D., Lapaeva L., Petritskaya E. et al. Multifunctional laser noninvasive spectroscopic system for medical diagnostics and metrological provisions for that // *Proc. SPIE*. – 2009; 7368: 73681Y.
48. Рогаткин Д.А., Лапаева Л.Г., Быченков О.А. и др. Основные источники погрешностей в неинвазивной медицинской спектрофотометрии. Ч. 2. Медико-биологические факторы погрешностей // *Измерительная техника*. – 2013; 4: 66–71.
49. Rogatkin D., Shumskiy V., Tereshenko S. et al. Laser-based non-invasive spectrophotometry – an overview of possible medical application // *Photonics & Laser in Medicine*. – 2013; 2 (3): 225–40.

STIMULATION OF BLOOD MICROCIRCULATION DURING LOW-INTENSITY LASER THERAPY. PART 1: HISTORICAL BACKGROUND AND STUDY METHODS

D. Rogatkin¹, PhD; **A. Dunaev²**, Candidate of Medical Sciences
¹M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow
²State University – Research, Training, and Production Complex, Orel

Testing a hypothesis for the prethermal stimulation of blood microcirculation in the area of irradiation during low-intensity laser therapy (external skin and oral mucosal irradiation and intrave-nous laser blood irradiation procedures) showed that obvious microhemodynamic changes (a $\geq 0.8^{\circ}\text{C}$ increase in the temperature of the irradiated surface) were observed in no more than 20% of cases; a visible reaction was absent in the other cases.

Key words: diagnosis, blood, laser, microcirculation, stimulation, therapy.