

ФОТОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИИ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

© 2014 г. В. Ю. Плавский, канд. физ.-мат. наук; А. И. Третьякова;
Г. Р. Мостовникова, канд. хим. наук

Институт физики им. Б.И. Степанова Национальной академии наук Беларуси,
Минск, Беларусь

E-mail: v.plavskii@ifanbel.bas-net.by

Исследованы спектральные и энергетические характеристики источников излучения, применяемых для фототерапии неонатальной гипербилирубинемии (желтухи новорожденных детей). Дана оценка эффективности фототерапевтических систем на основе флуоресцентных, металлогалогенных и галогенных ламп в сопоставлении с их спектрально-энергетическими характеристиками. Показано, что с точки зрения как повышения эффективности фототерапии, так и снижения побочных неблагоприятных эффектов, а также повышения надежности в эксплуатации, наиболее перспективно использование в качестве источников излучения сверхъярких светодиодов синей и сине-зеленой областей спектра.

Ключевые слова: фототерапия гипербилирубинемии новорожденных, светодиоды, фотоизомеризация билирубина, люмирубин.

Коды OCIS: 170.1610, 170.3890, 230.3670, 260.5130.

Поступила в редакцию 09.12.2013.

Введение. Фотофизические процессы, определяющие терапевтическое действие света при синдроме гипербилирубинемии новорожденных

Как известно [1, 2], развитие синдрома гипербилирубинемии у новорожденных детей обусловлено избыточным накоплением в крови, а также в подкожном слое желчного пигмента (продукта обмена гемоглобина) *Z,Z*-билирубина IX α , придающего коже характерный золотисто-желтый цвет. По данным различных авторов синдром желтухи наблюдается примерно у 50–60% доношенных новорожденных и у 80% преждевременно родившихся младенцев и наиболее выражен к 3–4 дню их жизни [1, 2]. При этом гипербилирубинемия привлекает внимание специалистов не только в связи с ее высокой частотой среди новорожденных, но и потому, что высокий уровень билирубина может стать опасным для ребенка, вызвав поражение центральной нервной системы и другие не менее опасные осложнения и последствия [2, 3].

Считается [2, 4], что определяющую роль в снижении уровня билирубина в организме новорожденных играют процессы фотоизомер-

ризации пигмента – образование его конфигурационных и структурных изомеров. Указанные изомеры, и прежде всего люмирубин, будучи более гидрофильными соединениями, чем нативный *Z,Z*-билирубин IX α , быстрее выводятся из организма. Кроме реакций фотоизомеризации определенный вклад в снижение уровня билирубина вносят и процессы аутосенсibilизированного фотолиза билирубина, протекающие с участием синглетного кислорода $^1\Delta_g$. Однако, как показали недавние измерения [5], квантовый выход сенсibilизированного билирубином образования $^1\Delta_g$ не превышает $\varphi_{\Delta} = 0,01$, в то время как суммарный квантовый выход образования фотоизомеров билирубина $\varphi_{\Sigma} \approx 0,12$ [6].

Для эффективной фотоконверсии билирубина спектр воздействующего излучения должен соответствовать спектру поглощения пигмента (400–530 нм). Поэтому при фототерапии желтухи чаще всего используют специальные флуоресцентные синие, фиолетовые, зеленые или бирюзовые лампы, лампы дневного света, а также металлогалогенные газоразрядные лампы и галогенные лампы накаливания, необходимый спектральный диапазон из спектра

излучения которых выделяется с помощью специальных светофильтров [2]. Имеются также сообщения об эффективном использовании лазерных источников (например аргонового лазера) для фототерапии неонатальной желтухи [7, 8].

Такое разнообразие фототерапевтических систем для лечения гипербилирубинемии, отличающихся типом источников света, спектральным диапазоном излучения, шириной спектра, плотностью мощности светового потока, свидетельствует, с одной стороны, о неудовлетворенности специалистов результатами фототерапии, а с другой стороны – об отсутствии полной ясности в механизме фотофизических, фотохимических и физиологических процессов, определяющих эффективность метода.

Цель настоящей работы – исследование спектрально-энергетических характеристик источников излучения, применяемых для снижения уровня билирубина у новорожденных с синдромом гипербилирубинемии (желтухи); обоснование перспективности выбора сверхъярких светодиодов в качестве источников излучения для создания высокоэффективных фототерапевтических систем, оказывающих минимальные побочные эффекты на организм младенца.

Спектральные и энергетические характеристики ламповых источников излучения, применяемых в фототерапии гипербилирубинемии

Современные методы фототерапии неонатальной гипербилирубинемии предполагают воздействие на поверхность тела новорожденного (за исключением глаз и половых органов) светом синей или сине-зеленой области спектра, соответствующей полосе поглощения билирубина при плотности мощности $P = 1,0\text{--}2,0$ мВт/см² (спектральная плотность облученности 20–40 мкВт/см²/нм). Терапевтический эффект зависит от плотности мощности и дозы воздействующего излучения, а также его спектрального диапазона [1, 4]. Значительное влияние на эффективность лечения оказывает также процент площади поверхности тела ребенка, которая подвергается световому воздействию, степень недоношенности младенца, уровень билирубина и наличие сопутствующих заболеваний. Длительность фототерапии определяется медицинскими показаниями и поэтому сильно варьируется в зависимости от тяжести протекания заболевания

и эффективности снижения уровня билирубина. Как правило, она составляет от 12 до 24 ч в сутки [1, 2, 9, 10] при общей длительности светового воздействия до 72–96 [9] или даже 200 ч [10] и суммарной дозе до 200–900 Дж/см² [10].

Для эффективной фотоконверсии билирубина спектр испускания фототерапевтических аппаратов должен соответствовать спектру поглощения пигмента, связанного с основным транспортным белком крови – сывороточным альбумином человека (САЧ). Спектр поглощения билирубин-альбуминового комплекса (концентрация компонентов $C_b = C_a = 4$ мкМ), представлен на рис. 1, кривая 1. Как следует из рисунка, длинноволновый спектр поглощения билирубина, связанного с САЧ, расположен в области 360–530 нм с максимумом, соответствующим длине волны $\lambda_{\text{max}} = 460$ нм. Следовательно, можно было ожидать, что для проведения фототерапии наиболее подходящими являются источники, спектр испускания которых соответствует $\lambda_{\text{max}} = 460$ нм, поскольку в этом случае должна наблюдаться наиболее высокая скорость фотодеструкции билирубина. Однако эффективность фототерапии желтухи новорожденных детей определяется не столько фотоокислением билирубина, сколько процессами его структурной изомеризации – образованием люмирубина, квантовый выход образования которого ϕ_{lu} сильно зависит от длины волны λ

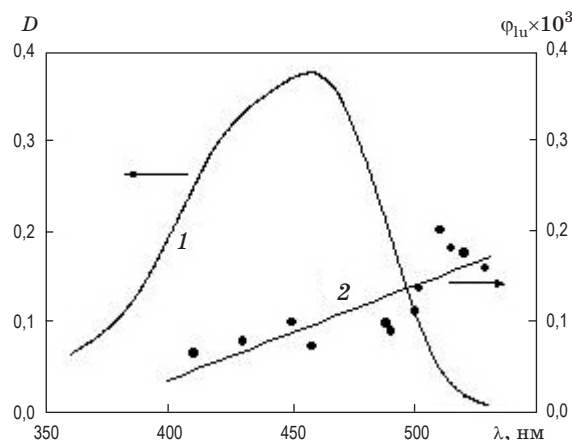


Рис. 1. Спектр поглощения билирубина в комплексе с альбумином (1) и зависимость квантового выхода образования люмирубина от длины волны воздействующего излучения (2), построенная по данным [11, 12]. По левой оси ординат отложена оптическая плотность раствора D ; по правой оси – квантовый выход образования люмирубина ϕ_{lu} .

воздействующего излучения при ее изменении в пределах длинноволновой полосы поглощения билирубина [11, 12]. Как следует из рис. 1 (кривая 2) при переходе от коротковолнового к длинноволновому склону полосы поглощения пигмента наблюдается 3–4-кратное увеличение ϕ_{lu} . Фотофизические механизмы, определяющие зависимость $\phi_{lu} = f(\lambda)$, обусловлены бихромовым характером поглощения и испускания света билирубином и его изомерами [11–14]. Учитывая повышение ϕ_{lu} с увеличением длины волны, а также наличие экранирующего действия на воздействующее излучение со стороны других пигментов кожи (гемоглобина, меланина), имеются основания полагать, что оптимальная длина волны для фототерапии желтухи не будет соответствовать максимуму спектра поглощения билирубина (см. ниже).

Тем не менее, согласно рекомендациям (1974 г.) Комитета по фототерапии новорожденных (*Committee on Phototherapy in the Newborn Infant – National Research Council*), координируемого Национальной академией наук США, для оптимального терапевтического действия спектр излучения должен соответствовать максимуму спектра поглощения билирубина ($\lambda_{max} = 460$ нм) и располагаться в области 425–475 нм. Спустя 30 лет (2004 г.) Американская академия педиатрии также рекомендует использовать указанный спектральный диапазон, допуская его расширение до 400–480 нм, а при проведении интенсивной терапии – до 430–490 нм [1]. Вместе с тем, имеются сведения, что выраженной терапевтической активностью обладает и свет в спектральном диапазоне 480–530 нм [2, 7, 8, 15, 16].

Спектральные и энергетические характеристики наиболее распространенных типов ламп, применяющихся для лечения неонатальных желтух, приведены на рис. 2. На этом же рисунке для сравнения приведен спектр поглощения билирубина в комплексе с САЧ, а также спектр пропускания полиметилметакрилата, из которого обычно изготавливаются инкубаторы для выхаживания новорожденных. Поскольку фототерапевтический модуль, как правило, устанавливается на верхнюю стенку инкубатора, то она выполняет функцию светофильтра, экранирующего ультрафиолетовую (УФ) составляющую излучения ламп.

Из всех типов перечисленных выше источников света для фототерапии гипербилирубинемии наибольшее распространение получили

излучатели на основе флуоресцентных ламп (рис. 2, кривые 3–6). Первые флуоресцентные лампы, использовавшиеся для указанных целей, излучали в фиолетовой ($\lambda_{max} = 419$ нм, полуширина основной полосы $\Delta\lambda = 33$ нм) и синей ($\lambda_{max} = 447$ нм, $\Delta\lambda = 51$ нм) областях спектра.

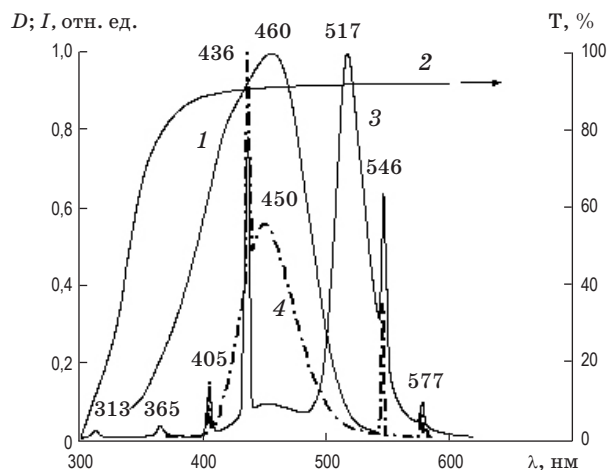


Рис. 2а. Спектр поглощения билирубина в комплексе с альбумином (1); спектр пропускания полиметилметакрилата толщиной 6 мм (2), а также спектры излучения флуоресцентных ламп BG160 green lamp, National, Япония (3) и Mediprema Cradle blue lamp, Mediprema Inc., Франция (4). По левой оси ординат отложена оптическая плотность раствора D и интенсивность излучения ламп в относительных единицах I , отн. ед. (за единицу принята интенсивность излучения в максимуме спектра); по правой оси – пропускание T (в процентах).

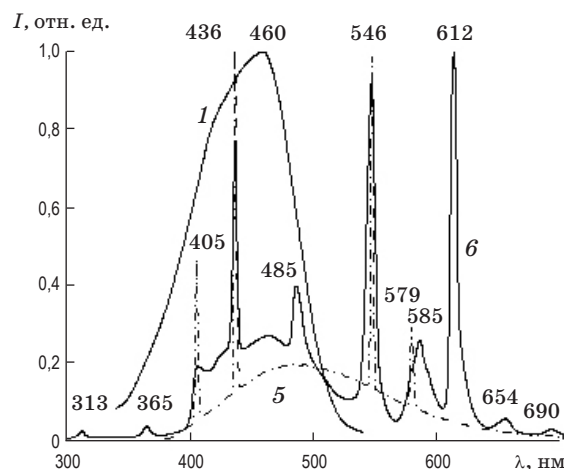


Рис. 2б. Спектр поглощения билирубина в комплексе с альбумином (1) и спектры излучения флуоресцентных ламп Vickers 80030, Air-Shields-Vickers Inc., США (5) и T-12 Vita-Lite, Duro-Test Corp., Канада (6).

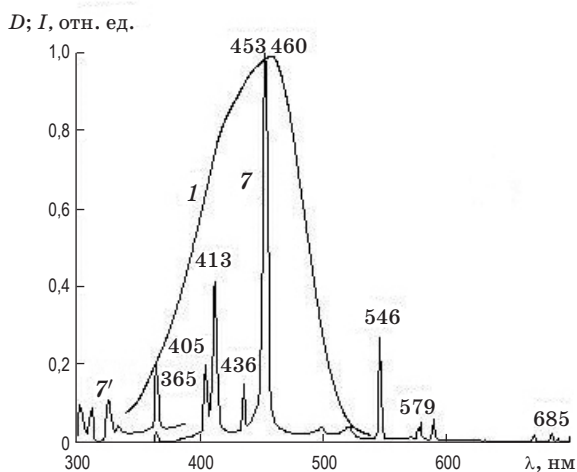


Рис. 2в. Спектр поглощения билирубина в комплексе с альбумином (1) и спектр излучения металлогалогенной газоразрядной лампы Heraeus Dräger PT800, W.C. Heraeus GmbH, Германия (7, 7'). Для кривой 7' чувствительность по шкале I увеличена в 6 раз по сравнению с кривой 7.

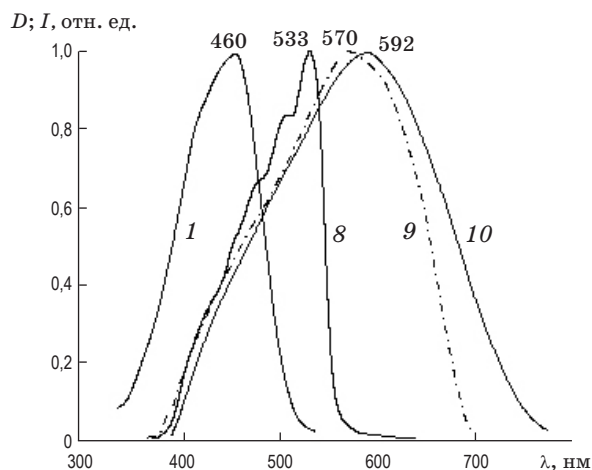


Рис. 2г. Спектр поглощения билирубина в комплексе с альбумином (1) и спектры излучения кварцевых галогенных ламп: Ohmeda BiliBlanket, Ohmeda Medical Inc., США (8); Ohmeda Spot, Ohmeda Medical Inc., США (9); Hill-Rom Micro-Lite, Hill-Rom Air-Shields Inc., США (10).

Существенным недостатком синих ламп является быстрая деградация флуорофора: через 200 ч эксплуатации мощность их излучения падает на 20%. Что касается “фиолетовых” ламп, то в настоящее время для лечения желтухи они практически не используются в силу низкой эффективности, обусловленной экрани-

рованием излучения гемоглобином крови, характеризующимся интенсивным поглощением в данной части спектра [2]. Считается также, что излучение в фиолетовой области является потенциально канцерогенным, поэтому при лечении неонатальных желтух следует отказаться от использования ламп данного типа.

На смену лампам фиолетового и синего диапазонов появились специально созданные для фототерапии гипербилирубинемии специальные синие флуоресцентные лампы (*special blue lamps*) с $\lambda_{\max} = 452$ нм, $\Delta\lambda = 55$ нм. Такие лампы в настоящее время являются наиболее распространенным типом источников излучения для лечения неонатальных желтух и рекомендованы Американской академией педиатрии для практического использования [1]. Интенсивность излучения специальной флуоресцентной лампы в 2–3 раза выше соответствующей интенсивности других типов флуоресцентных ламп.

В некоторых странах широко применяются более дешевые лампы дневного света, характеризующиеся широкополосным излучением в видимой области. Недостатком данного типа ламп является нестабильность мощности излучения: уже через 1 ч их работы мощность излучения снижается примерно на 25%, а через 2000 ч работы составляет не более 44% от исходного уровня.

Имеются сообщения [15, 16] об использовании для фототерапии синдрома гипербилирубинемии “зеленых” ($\lambda_{\max} = 517$ нм, $\Delta\lambda = 135$ нм) и “сине-зеленых” (“бирюзовых”, $\lambda_{\max} = 490$ нм, $\Delta\lambda = 65$ нм) флуоресцентных ламп, максимумы спектров испускания которых расположены на длинноволновом склоне полосы поглощения билирубина. Разработка ламп данного типа была связана со стремлением повысить эффективность фототерапии за счет более высокого квантового выхода образования люмирубина в указанном спектральном диапазоне. Однако, как следует из рис. 2а (кривая 3) более половины интенсивности испускания зеленых ламп приходится на диапазон длин волн более 530 нм, который является неэффективным для фотоконверсии билирубина вследствие отсутствия поглощения пигмента в указанной области.

Характерной особенностью всех типов флуоресцентных ламп, используемых в фототерапии, является присутствие в спектре их испускания наряду с флуоресцентной составляющей ртутных линий с $\lambda_{\max} = 313, 365, 405, 436,$

546, 577, 612 нм (рис. 2а, б). Наличие ультрафиолета в спектре испускания таких ламп со всей остротой ставит вопрос о возможных неблагоприятных побочных эффектах, поскольку длительное воздействия УФ излучения является потенциально канцерогенным вследствие вызываемых им генетических эффектов. Отметим, однако, что при проведении светового воздействия через стенку инкубатора УФ составляющая, соответствующая $\lambda = 313$ нм, сильно экранируется полиметилметакрилатом (рис. 2, кривая 2).

Что касается широкополосных источников излучения на основе металлогалогенных газоразрядных ламп и кварцевых галогенных ламп накаливания, то, как следует из рис. 2б, 2в, спектры их испускания лишь частично перекрываются со спектром поглощения билирубина. К тому же интенсивность света в центре пятна, формируемого таким источником, значительно превышает данный показатель по его периферии, а рекомендуемый срок эксплуатации галогенных ламп – не более 700 ч. В силу этих причин широкого распространения излучатели на основе галогенных и металлогалогенных ламп в фототерапии гипербилирубинемии не нашли.

Определенные надежды на использование галогенных источников были связаны с разработкой в США фототерапевтических аппаратов (“*Ohmeda Biliblanket Phototherapy System*”, 1990 г. и “*Wallaby Phototherapy System*”, 1989 г.) с волоконно-оптической системой доставки излучения к новорожденному и специальными светопроводящими одеялами, свет из которых направляется, главным образом, в сторону поверхности тела младенца. Как правило, такие системы создают достаточно высокую интенсивность излучения, однако из-за недостаточной засвечиваемой площади поверхности тела они уступают по эффективности традиционным методам фототерапии с использованием специальных синих флуоресцентных ламп. Указанный недостаток в некоторой мере устраняется за счет конструктивных решений, предусматривающих возможность воздействия светом на поверхность тела ребенка со стороны его спины. В этом случае ребенок располагается на светопроницаемой плотной пленке, непосредственно под которой фиксируется источник излучения.

Многообразие существующих фототерапевтических систем инициировало проведение об-

ширных исследований, направленных на определение наиболее эффективного источника для лечения гипербилирубинемии новорожденных. По мнению авторов настоящей статьи, полученные результаты иногда трудно сопоставимы, поскольку, как правило, такие исследования проводились с чисто прагматической целью: выяснить какие аппараты (из имеющихся в распоряжении исследователя) наиболее эффективны для снижения уровня билирубина у детей. В этой связи сильно отличающаяся интенсивность света и площадь светового пятна, обеспечиваемые источниками различных типов, могут быть одной из причин разноречивости публикуемых результатов и не дают ответа о наиболее оптимальном спектральном диапазоне для проведения светолечения. Однако большинство исследователей все же склоняются к выводу о более высокой терапевтической эффективности специальных синих флуоресцентных ламп [1, 4].

Резюмируя сказанное, следует заключить, что одна из причин низкой терапевтической эффективности ламповых источников света – низкая общая интенсивность излучения (при $P \ll 2,0$ мВт/см²) в спектральном диапазоне, соответствующем спектру поглощения билирубина. При этом более половины интенсивности флуоресценции зеленых ламп, а также металлогалогенных и галогенных ламп приходится на диапазон длин волн более 530 нм, который является неэффективным для фотоконверсии билирубина; а более половины интенсивности испускания фиолетовых, синих и специальных синих ламп приходится на диапазон 380–450 нм, в котором билирубин экранирован гемоглобином. Другим недостатком метода фототерапии, основанного на использовании ламповых источников света, является наличие побочных неблагоприятных эффектов. При этом вопрос о возможных осложнениях фототерапии дискутировался с самого начала ее применения. Исследования, выполненные в последующие годы, не выявили задержек роста или аномалий психического и физического развития у детей, получавших фототерапию. Вместе с тем, по мере накопления данных о результатах фототерапии гипербилирубинемии новорожденных появился ряд сообщений [3, 17–21], что длительное воздействие света способно оказывать нежелательное действие на организм младенца. Некоторые из побочных эффектов проявляются непосредственно в ходе или сразу после прекра-

щения фототерапии; другие – регистрируются при катамнестических исследованиях спустя несколько лет или десятков лет. Иногда побочные эффекты, возникающие в ходе проведения фототерапии, являются противопоказанием для ее дальнейшего проведения (сильная эритема, синдром «бронзового ребенка»). В некоторых случаях отмечаемые побочные явления, прежде всего связанные со снижением концентраций компонентов крови (рибофлавина, триптофана) или потерей жидкости, компенсируются их введением в организм и не требуют прекращения фототерапии [1, 2]. Вместе с тем в последние годы появились данные, свидетельствующие о наличии побочных эффектов, проявляемых в ходе катамнестических наблюдений приблизительно через 10 лет после проведения фототерапии по поводу неонатальной желтухи. Так, согласно [17, 18], дети, подвергавшиеся в неонатальный период интенсивной фототерапии с использованием флуоресцентных ламп, имеют более высокий риск развития злокачественной меланомы кожи, что связывают с присутствием УФ компонента в спектре излучения ламп.

Важно отметить, что ряд деструктивных процессов, протекающих в организме новорожденных под влиянием света (деградация гемоглобина, рибофлавина), невозможно исключить в полной мере при проведении фототерапии, поскольку спектры их поглощения сильно перекрываются со спектром поглощения билирубина. Важным шагом, направленным на снижение этих эффектов, может быть уменьшение продолжительности фототерапии за счет повышения ее эффективности.

Отдельного обсуждения требуют вопросы о возможной роли в проявлении побочных эффектов на организм новорожденного фотосенсибилизированных реакций с участием билирубина и продуктов его фотолиза. Согласно данным [6], среди указанных соединений наибольшим сенсibiliзирующим действием обладает люмирубин, который кроме полосы поглощения с максимумом в области 460 нм, характерной для *Z,Z*-билирубина IX α и его цис-, транс-фотоизомеров, обладает дополнительными полосами в УФ и видимой областях спектра с максимумами на 337 и 592 нм [6, 8]. В этой связи становится очевидным, что наличие в источнике излучения длин волн УФ и видимой областей спектра, не соответствующих полосам поглощения билирубина, способно оказывать побоч-

ное действие за счет эффектов фотосенсибилизации со стороны люмирубина. В частности, интенсивные ртутные линии с максимумами, соответствующими 365, 546, 577, 585, 612 нм в спектре флуоресцентных ламп, или линии с максимумами на 334, 365, 589 нм в спектре металлогалогенных газоразрядных ламп, а также широкая полоса испускания с максимумом на 592 нм в спектре галогенных ламп (рис. 2) могут инициировать фотодинамическое повреждение биологически важных соединений за счет фотохимических реакций с участием люмирубина. Вклад указанных реакций зависит от длины волны излучения, используемого для фотоконверсии билирубина: он минимален для излучения, соответствующего длинноволновому диапазону полосы поглощения билирубина, и максимален – при воздействии излучения коротковолнового диапазона (фиолетовая область спектра) [6, 8].

Следует отметить, что при плотности мощности синего света $P \approx 2,0$ мВт/см² эффективность фототерапии лимитируется скоростью экскреции люмирубина [4]. По этой причине дальнейшее увеличение плотности мощности светового потока синей области спектра не приводит к ускорению суточного снижения уровня билирубина в крови. Более того, чрезмерное повышение интенсивности света способно оказывать побочное действие за счет фотосенсибилизации со стороны люмирубина. Однако вопрос об оптимальной интенсивности света сине-зеленой области спектра остается открытым, поскольку такие рандомизированные контролируемые исследования в клинических условиях не выполнялись.

Несмотря на наличие ряда побочных эффектов при фототерапии гипербилирубинемии, нет оснований полагать, что светолечение способно приводить к увеличению детской смертности. По сути дела фототерапия в подавляющем числе случаев является альтернативой заменному переливанию крови взрослого донора младенцу.

Перспективы использования сверхъярких светодиодов в фототерапии гипербилирубинемии новорожденных детей

Не вызывает сомнения, что наиболее перспективными источниками в фототерапии гипербилирубинемии новорожденных являются сверхъяркие светоизлучающие диоды [1, 2, 22–37].

Их использование перспективно как с точки зрения повышения терапевтической эффективности метода, так и для снижения (устранения) побочных неблагоприятных эффектов, обусловленных присутствием в спектре излучения традиционных источников интенсивной УФ или инфракрасной составляющих, а также сенсibiliзирующим действием фотопродуктов билирубина.

Современные светодиоды на основе InGaN, перспективные для фототерапии гипербилирубинемии новорожденных, характеризуются отсутствием УФ компоненты и оптической мощностью в синей или сине-зеленой областях спектра до 5 Вт. Ресурс таких источников находится на уровне 20000–50000 ч (у флуоресцентных ламп он не превышает 1000–2000 ч). При этом спектр излучения светодиодов (в отличие от флуоресцентных ламп) остается неизменным на протяжении всего срока эксплуатации. Спектры излучения (рис. 3, кривые 1–4) четырех типов светодиодных источников на основе InGaN, соответствующих (в той или иной мере) полосе поглощения билирубина (кривая 5) и применяемых в новой фототерапевтической аппаратуре для лечения гипербилирубинемии новорожденных, представлены на рис. 3. Характерной особенностью спектров излучения таких светодиодов является наличие одной, достаточно узкой полосы с максимумом, расположенным на 450 (кривая 1),

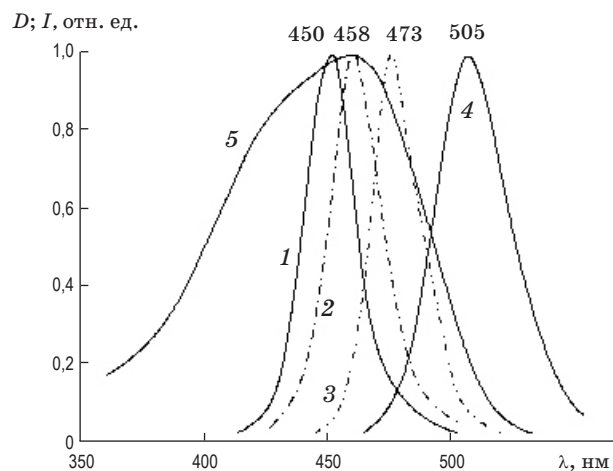


Рис. 3. Нормированные спектры излучения сверхъярких светодиодов (1–4), перспективных в применении при фототерапии гипербилирубинемии новорожденных, и спектр поглощения билирубина в комплексе с альбумином человека (5).

458 (кривая 2), 473 (кривая 3) или 505 нм (кривая 4). Полуширина спектра излучения составляет $\Delta\lambda = 23\text{--}27$ нм (кривые 1–3) или $\Delta\lambda = 35$ нм (кривая 4). Следует отметить, что аппаратура на основе сверхъярких светодиодов для фототерапии желтухи новорожденных рекомендована Федеральным управлением США по контролю над пищевыми продуктами и лекарственными препаратами (FDA).

В аппаратах на основе полупроводниковых излучателей для обеспечения необходимой интенсивности на поверхности тела ребенка обычно используют либо несколько сотен (иногда около тысячи) светодиодов, характеризующихся относительно невысокой мощностью излучения (около 1,0–1,5 мВт), либо несколько десятков сверхъярких светодиодных матриц (микрочипов). С помощью таких светодиодов, рассредоточенных правильными рядами на поверхности излучателя, формируется световое пятно необходимых размеров для воздействия на поверхность тела ребенка. По данному принципу создан фототерапевтический аппарат для лечения гипербилирубинемии новорожденных детей *Natus Neo Blue Light Phototherapy System* (*Natus Medical Inc.*, США). Он выполнен на базе 852 светодиодов с максимумом спектра излучения на 458 нм, которые обеспечивают в световом пятне 52×27 см плотность мощности до $2,0$ мВт/см². Более поздние разработки содержат меньшее количество светодиодных источников: 378 светодиодов – аппарат фототерапевтический “Светоняня” (ООО “Трима”, Саратов), обеспечивающий плотность мощности светового воздействия $P \approx 1,5$ мВт/см² в зоне 50×30 см; 60 светодиодов – аппарат ОФТН-420/470-02 (ОАО Концерн “Аксион”, Ижевск), спектральный диапазон $\lambda_{max} = 465 \pm \pm 15$ нм, $P \approx 1,5$ мВт/см².

В отличие от низкоинтенсивных светодиодных источников сверхъяркие светодиодные матрицы характеризуются достаточно высокой расходимостью светового потока – $2\omega \approx 100\text{--}140^\circ$. С использованием сверхъярких светодиодных матриц созданы фототерапевтические аппараты “Малыш” (Институт физики НАН Беларуси; 18 сверхъярких светодиодов, $\lambda_{max} = 473$ и 505 нм, $P = 5,0$ мВт/см²) и *Bilitron 3006* (*Fanem Inc.*, Бразилия; 5 сверхъярких светодиодных микрочипов, $\lambda_{max} = 456$ нм, $P \approx 1,5$ мВт/см²).

Как следует из приведенных выше результатов, у разработчиков фототерапевтических аппаратов нет единого мнения об оптимальном

типе светодиодного излучателя (спектральном диапазоне излучения) и требуемой интенсивности светового потока для лечения гипербилирубинемии новорожденных. По мнению авторов настоящей статьи имеется ряд причин тому, что оптимальный спектральный диапазон излучения для фототерапии неонатальной гипербилирубинемии соответствует не максимуму спектра поглощения билирубина (460 нм), а его длинноволновому диапазону. Во-первых, в условиях *in vivo* эффективность поглощения света молекулами билирубина на разных длинах волн определяется не только его собственным электронным спектром, но и экранирующим действием других молекулярных структур, имеющих поглощение в спектральном диапазоне, характерном для билирубина. Наиболее выраженное экранирующее действие на излучение, соответствующее спектру поглощения билирубина, оказывает гемоглобин (оксигемоглобин HbO_2 и дезоксигемоглобин Hb), общая концентрация которого (2,6–2,9 мМ) практически в 10 раз превышает концентрацию билирубина (0,2–0,3 мМ) у новорожденных с синдромом желтухи. Кроме того, в максимуме полос поглощения коэффициент молярной экстинкции HbO_2 ($\epsilon_{414} = 5,2 \times 10^5 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$) и Hb ($\epsilon_{432} = 5,52 \times 10^5 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$) на порядок превышает соответствующее значение у билирубина ($\epsilon_{460} = 4,7 \times 10^4 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$).

Нормированные спектры поглощения билирубина, связанного с альбумином, а также оксигемоглобина HbO_2 и дезоксигемоглобина Hb представлены на рис. 4. Как следует из рисунка, полоса *Core* указанных форм гемоглоби-

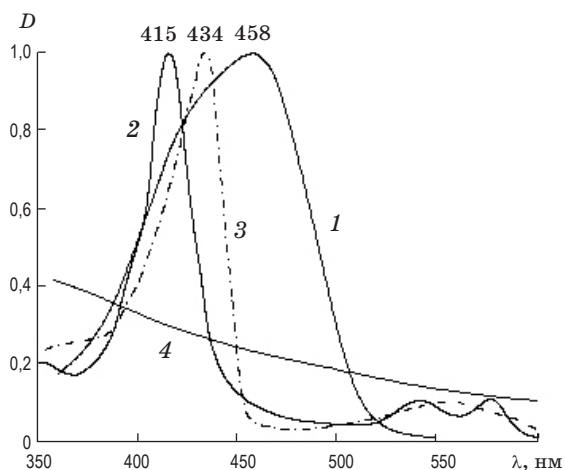


Рис. 4. Спектры поглощения билирубина, связанного с альбумином (1), оксигемоглобина (2), дезоксигемоглобина (3) и меланина (4).

на приходится на коротковолновый диапазон полосы поглощения билирубина (фиолетовая область спектра): максимум спектра поглощения HbO_2 расположен на 414, а Hb – на 432 нм. Учитывая близость молярных коэффициентов экстинкции оксигемоглобина и дезоксигемоглобина, а также тот факт, что концентрация HbO_2 примерно в 6 раз превышает таковую у Hb , следует ожидать, что наибольшее экранирующее действие на излучение, соответствующее полосе поглощения билирубина, оказывает оксигемоглобин. Данное заключение подтверждается спектрами электронного поглощения плазмы частично гемолизированной крови с повышенным содержанием билирубина до и после облучения специальной синей флуоресцентной лампой в условиях *in vitro* (рис. 5). В этих исследованиях использована плазма, полученная в ходе назначенного по медицинским показаниям заменного переливания крови ребенку с синдромом гипербилирубинемии. Из рисунка видно, что в спектре поглощения интактного образца плазмы (кривая 1) четко регистрируются два максимума: один из них ($\lambda_{\text{max}} = 418 \text{ nm}$) принадлежит главным образом HbO_2 , а другой ($\lambda_{\text{max}} = 467 \text{ nm}$) сформирован преимущественно билирубином. После облучения плазмы (доза 21,6 Дж/см²), вызвавшего обесцвечивание билирубина (кривая 2), в спектре ее поглощения регистрируется практически лишь одна полоса с максимумом, соответствующим 413 нм, принадлежащая оксигемоглобину. Следовательно, оксигемоглобин, концентрация которого ($C_{\text{HbO}_2} \approx 2,1\text{--}2,5 \text{ мМ}$)

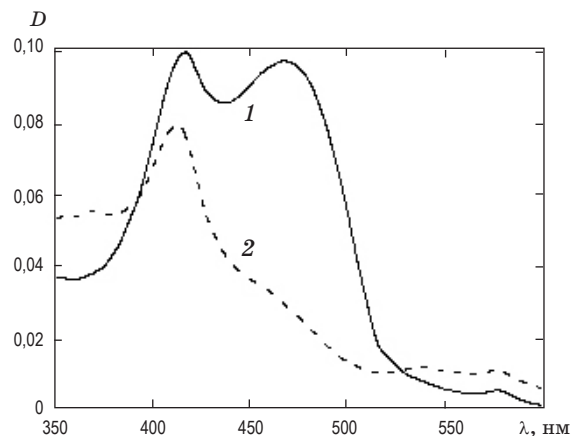


Рис. 5. Спектры поглощения плазмы частично гемолизированной крови с повышенным содержанием билирубина до (1) и после (2) облучения специальной синей флуоресцентной лампой.

в крови детей с синдромом гипербилирубинемии на порядок превышает концентрацию билирубина ($C_b = 0,2-0,3$ мМ), оказывает выраженное экранирующее действие для излучения фиолетовой части спектра, использующегося для фототерапии гипербилирубинемии. Как показывают оценки [2], минимальное экранирующее действие оксигемоглобина в отношении билирубина наблюдается в области $\lambda = 476$ нм.

Кроме гемоглобина определенным экранирующий эффект, более выраженный в коротковолновой части спектра, на излучение, используемое в фототерапевтических целях, оказывает и меланин, спектр поглощения которого представлен кривой 4 на рис. 4. Как видно из рисунка, спектр поглощения меланина характеризуется бесструктурной полосой, интенсивность которой монотонно падает с увеличением длины волны излучения.

Таким образом, максимальная эффективность лечения гипербилирубинемии новорожденных должна наблюдаться при воздействии света, спектральный диапазон которого приходится не на максимум спектра поглощения билирубина в условиях *in vitro*, а на его длинноволновый диапазон. Такому смещению способствует и рост квантового выхода образования люмирубина с увеличением длины волны воздействующего излучения (рис. 1, кривая 2). При этом длина волны, соответствующая максимуму терапевтического действия, будет определяться глубиной залегания кровеносных сосудов и подкожной жировой клетчатки, являющихся местом протекания фотохимических реакций в молекулах билирубина, а также степенью пигментированности кожи новорожденного.

Однако, как показывает анализ технических характеристик фототерапевтических систем на основе светодиодных источников, большинство из аппаратов выполнено на базе светодиодов, максимум излучения которых соответствует области максимального поглощения билирубина, связанного с альбумином (458 нм). Среди указанной аппаратуры – аппараты, производимые *Natus Medical Inc.*, США ($\lambda_{\max} = 458$ нм), *Lullaby LED*, *GE Healthcare*, США ($\lambda_{\max} = 458$ нм), *Bilitron 3006*, *Fanem Inc.*, Бразилия ($\lambda_{\max} = 456$ нм). Вместе с тем ряд новых разработок выполнен на базе светодиодных источников, максимум спектра испускания которых соответствует длинноволновому диапазону полосы поглощения билирубина: аппарат “Свето-

няня” (ООО “Трима”, Саратов; $\lambda_{\max} = 470$ нм), аппарат “Малыш” (Институт физики НАН Беларуси; $\lambda_{\max} = 470$ и 505 нм), *Photolux*, *Srichakra Scientifics*, Индия ($\lambda_{\max} = 464$ и 517 нм) и др. Следует, однако, отметить, что имеющиеся литературные данные [26–28] не позволяют провести сравнительный анализ терапевтической эффективности аппаратов различных типов: рандомизированные контролируемые исследования с использованием светодиодных источников различного спектрального диапазона практически не проводились, так как коммерчески доступные светодиодные системы только входят в арсенал средств современной неонатологии.

Не подлежит сомнению, что простая замена ламповых источников на светодиодные в фототерапевтических аппаратах не является гарантией более высокого лечебного эффекта. Как и для любого другого фототерапевтического аппарата эффективность снижения уровня билирубина в крови новорожденных с его использованием определяется спектральным диапазоном и плотностью мощности применяемого излучения, а также процентом площади поверхности тела ребенка, которая подвергается световому воздействию. Выполненные к настоящему времени исследования с использованием светодиодной аппаратуры различного типа свидетельствуют, что либо ее терапевтическая эффективность (оцениваемая по скорости снижения уровня общего билирубина в крови и/или продолжительности фототерапии, необходимой до безопасного снижения уровня билирубина) не уступает лучшим ламповым источникам [26, 29–33], либо значительно превосходит последние [22, 34–36]. По мнению авторов настоящей статьи проводимые сравнения не всегда корректны в силу больших различий в приведенных выше параметрах световых воздействий (интенсивность, площадь облучаемой поверхности тела и др.) светодиодных и ламповых источников. По всей видимости, при использовании некоторых коммерчески доступных светодиодных систем интенсивность излучения на поверхности тела ребенка далека от оптимальной. Так, согласно данным [37], при использовании светодиодного аппарата с $\lambda_{\max} = 460$ нм наблюдается линейная зависимость скорости снижения уровня билирубина в крови новорожденных от спектральной плотности мощности воздействующего излучения при ее изменении в диапазоне от 20

до 55 мкВт/см²/нм (что равносильно изменению плотности мощности в диапазоне от 1,0 до 2,75 мВт/см²) без каких-либо признаков насыщения. Все это свидетельствует о необходимости дальнейшей оптимизации как параметров светодиодных фототерапевтических систем, так и лечебных технологий с их использованием.

Заключение

Наиболее перспективным в настоящее время в разрабатываемой аппаратуре для фототерапии гипербилирубинемии новорожденных представляется использование светодиодных источников. Излучатели данного типа синезеленой области спектра соответствуют диапазону поглощения билирубина и значительно превосходят широко распространенные ламповые источники (ртутные, галогенные, металлогалогенные) по совокупности спектрально-энергетических и эксплуатационных характеристик. В отличие от ламповых источников аппаратура для фототерапии гипербилирубинемии новорожденных на основе светодиодов характеризуется отсутствием УФ и инфракрасной составляющих (оказывающих побочные эффекты

на новорожденного) и обеспечивает регулировку интенсивности воздействующего излучения в зависимости от тяжести состояния новорожденного. Светодиодные источники позволяют также создавать равномерное распределение интенсивности светового потока на поверхности тела ребенка; их ресурс превышает в десятки раз таковой для ламповых излучателей. Вышеприведенные конкурентные преимущества светодиодных фототерапевтических устройств в совокупности с малыми масса-габаритными показателями, повышенной устойчивостью к механическим повреждениям и отсутствием санитарно-экологических проблем при нарушении целостности и при утилизации позволяют заключить, что в ближайшие 3–5 лет терапевтическая аппаратура на основе светодиодных источников полностью вытеснит из клинической практики их ламповые аналоги.

Необходимы дальнейшие рандомизированные контролируемые исследования, направленные на определение оптимального спектрального диапазона и интенсивности воздействующего излучения, обеспечивающих эффективное снижение уровня билирубина в крови новорожденных без побочных неблагоприятных эффектов на организм младенца.

* * * * *

ЛИТЕРАТУРА

1. American academy of pediatrics. Subcommittee on hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation // *Pediatrics*. 2004. V. 114. № 1. P. 297–316.
2. *Plavskii V.Yu.* Biophysical and technical aspects of phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia // *Bilirubin: Chemistry, Regulation and Disorder* / Ed. by Novotny J.F., Sedlacek F. N.Y.: Nova Science Publishers, Inc., 2012. P. 1–65.
3. *Xiong T., Qu Y., Cambier S., Mu D.* The side effects of phototherapy for neonatal jaundice: what do we know? What should we do? // *Eur. J. Pediatr.* 2011. V. 170. № 10. P. 1247–1255.
4. *Maisels M.J., McDonagh A.F.* Phototherapy for neonatal jaundice // *N. Engl. J. Med.* 2008. V. 358. № 9. P. 920–928.
5. *Плавский В.Ю., Сташевский А.С., Третьякова А.И., Плавская Л.Г., Микулич А.В.* Эффективность генерации синглетного кислорода молекулами билирубина // Сб. мат. XXXVIII междунар. научно-практ. конф. «Применение лазеров в медицине и биологии», Ялта, 3 6 октября 2012 г. Харьков: ХНУ, 2012. С. 168–169.
6. *Plavskii V.Yu., Mostovnikov V.A., Tret'yakova A.I., Mostovnikova G.R.* Sensitizing effect of Z,Z-bilirubin IX and its photoproducts on enzymes in model solutions // *J. Appl. Spectrosc.* 2008. V. 75. № 3. P. 407–419.
7. *Mostovnikov V.A., Mostovnikova G.R., Plavski V.Y.* Spectral and photochemical parameters, which define laser phototherapy hyperbilirubinemia of newborn higher efficacy // *Proc. SPIE*. 1994. V. 2370. P. 558–561.
8. *Мостовникова Г.Р., Мостовников В.А., Плавский В.Ю., Третьякова А.И., Андреев С.П., Рябцев А.Б.* Фототерапевтический аппарат на основе аргонового лазера для лечения гипербилирубинемии у новорожденных детей // *Оптический журнал*. 2000. Т. 67. № 11. С. 60–63.
9. *Tan K.L.* The pattern of bilirubin response to phototherapy for neonatal hyperbilirubinaemia // *Pediatr Res.* 1982. V. 16. № 8. P. 670–674.

10. Use of phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia. Fetus and Newborn Committee, Canadian Paediatric Society // *Can. Med. Assoc. J.* 1986. V. 134. № 11. P. 1237–1245.
11. *McDonagh A.F., Agati G., Fusi F., Pratesi R.* Quantum yields for laser photocyclization of bilirubin in the presence of human serum albumin. Dependence of quantum yield on excitation wavelength // *Photochem. Photobiol.* 1989. V. 50. № 3. P. 305–319.
12. *Ennever J.F., Dresing T.J.* Quantum yields for the cyclization and configurational isomerization of 4*E*,15*Z*-bilirubin // *Photochem. Photobiol.* 1991. V. 53. № 1. P. 25–32.
13. *Плавский В.Ю., Мостовников В.А., Третьякова А.И., Мостовникова Г.Р.* Фотофизические процессы, определяющие селективность фотоизомеризации *Z,Z*-билирубина IX α в комплексах с альбуминами // *Оптический журнал.* 2007. Т. 74. № 7. С. 11–21.
14. *Plavskii V.Yu., Mostovnikov V.A., Mostovnikova G.R., Tretyakova A.I.* Spectral fluorescence and polarization characteristics of *Z,Z*-bilirubin IX α // *J. Appl. Spectrosc.* 2007. V. 74. № 1. P. 120–132.
15. *Tan K.L.* Efficacy of fluorescent daylight, blue and green lamps in the management of non-hemolytic hyperbilirubinemia // *J. Pediatr.* 1989. V. 114. № 1. P. 132–137.
16. *Ebbesen F., Madsen P., Støvring S., Hundborg H., Agati G.* Therapeutic effect of turquoise versus blue light with equal irradiance in preterm infants with jaundice // *Acta Paediatr.* 2007. V. 96. № 6. P. 837–841.
17. *Csoma Z., Hencz P., Orvos H., Kemeny L., Dobozy A., Dosa-Racz E., Erdei Z., Bartusek D., Olah J.* Neonatal blue-light phototherapy could increase the risk of dysplastic nevus development // *Pediatrics.* 2007. V. 119. № 6. P. 1269.
18. *Matichard E., Hénanff A.L., Sanders A., Leguyadec J., Crickx B., Descamps V.* Effect of neonatal phototherapy on melanocytic nevus count in children // *Arch. Dermatol.* 2006. V. 142. № 12. P. 1599–1604.
19. *Kurt A., Aygun A.D., Kurt A.N.C., Godekmerdan A., Akarsu S., Yilmaz E.* Use of phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia affects cytokine production and lymphocyte subsets // *Neonatology.* 2009. V. 95. № 3. P. 262–266.
20. *Grunhagen D.J., De Boer M.G., De Beaufort A.J., Walther F.J.* Transepidermal water loss during halogen spot-light phototherapy in preterm infants // *Pediatr. Res.* 2002. V. 51. № 3. P. 402–405.
21. *Aycicek A., Kocyigit A., Erel O., Senturk H.* Phototherapy causes DNA damage in peripheral mononuclear leukocytes in term infants // *J. Pediatr. (Rio J).* 2008. V. 84. № 2. P. 141–146.
22. *Мостовникова Г.Р., Вильчук К.У., Рябцев А.Б., Мостовников А.В., Гнедько Т.В., Леусенко И.А., Мостовников В.А., Плавский В.Ю.* Применение излучения сверхъярких светодиодов для повышения эффективности фототерапии гипербилирубинемии (желтухи) у новорожденных // *Сб. научн. Тр. VII междунар. конф. "Лазерная физика и оптические технологии"*, 17–19 июня 2008. Минск: Институт физики НАН Беларуси, 2008. Т. 2. С. 443–447.
23. *Bhutani V.K.* Committee on Fetus and Newborn; American Academy of Pediatrics. Phototherapy to prevent severe neonatal hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation // *Pediatrics.* 2011. V. 128. № 4 P. 1046–1052.
24. *Tanaka K., Hashimoto H., Tachibana T., Ishikawa H., Ohki T.* Apoptosis in the small intestine of neonatal rat using blue light-emitting diode devices and conventional halogen-quartz devices in phototherapy // *Pediatr. Surg. Int.* 2008 V. 24. № 7. P. 837–842.
25. *Bertini G., Perugi S., Elia S., Pratesi S., Dani C., Rubaltelli F.F.* Transepidermal water loss and cerebral hemodynamics in preterm infants: conventional versus LED phototherapy // *Eur. J. Pediatr.* 2008. V. 167. № 1. P. 37–42.
26. *Seidman D.S., Moise J., Ergaz Z., Laor A., Vreman H.J., Stevenson D.K., Gale R.* A prospective randomized controlled study of phototherapy using blue and blue-green light-emitting devices, and conventional halogen-quartz phototherapy // *J. Perinatol.* 2003. V. 23. № 2. P. 123–127.
27. *Tayman C., Tatli M.M., Aydemir S., Karadag A.* Overhead is superior to underneath light-emitting diode phototherapy in the treatment of neonatal jaundice: a comparative study // *J. Paediatr. Child Health.* 2010. V. 46. № 5. P. 234–237.
28. *Subramanian S., Sankar M.J., Deorari A.K., Velpandian T., Kannan P., Prakash G.V., Agarwal R., Paul V.K.* Evaluation of phototherapy devices used for neonatal hyperbilirubinemia // *Indian Pediatr.* 2011. V. 48. № 9. P. 689–696.
29. *Seidman D.S., Moise J., Ergaz Z., Laor A., Vreman H.J., Stevenson D.K., Gale R.* A new blue light-emitting phototherapy device: a prospective randomized controlled study // *J Pediatr.* 2000. V. 136. № 6. P. 771–774.

30. *Maisels M.J., Kring E.A., DeRidder J.* Randomized controlled trial of light-emitting diode phototherapy // *J. Perinatol.* 2007. V. 27. № 9. P. 565–567.
31. *Kumar P., Murki S., Malik G.K., Chawla D., Deorari A.K., Karthi N., Subramanian S., Sravanthi J., Gaddam P., Singh S.N.* Light-emitting diodes versus compact fluorescent tubes for phototherapy in neonatal jaundice: a multi center randomized controlled trial // *Indian Pediatr.* 2010. V. 47. № 2. P. 131–137.
32. *Kumar P., Chawla D., Deorari A.* Light-emitting diode phototherapy for unconjugated hyperbilirubinaemia in neonates // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011. № 12. 38 p.
33. *Tridente A., De Luca D.* Efficacy of light-emitting diode versus other light sources for treatment of neonatal hyperbilirubinemia: a systematic review and meta-analysis // *Acta Paediatr.* 2012. V. 101. № 5. P. 458–465.
34. *Martins B.M., de Carvalho M., Moreira M.E., Lopes J.M.* Efficacy of new microprocessed phototherapy system with five high intensity light emitting diodes (Super LED) // *J. Pediatr. (Rio J).* 2007. V. 83. № 3. P. 253–258.
35. *Karagol B.S., Erdeve O., Atasay B., Arsan S.* Efficacy of light emitting diode phototherapy in comparison to conventional phototherapy in neonatal jaundice // *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası.* 2007. V. 60. № 1. P. 31–34.
36. *Uras N., Karadag A., Tonbul A., Karabel M., Dogan G., Tatli M.M.* Comparison of light-emitting diode phototherapy and double standard conventional phototherapy for nonhemolytic neonatal hyperbilirubinemia // *Turk. J. Med. Sci.* 2009. V. 39. № 3. P. 337–341.
37. *Vandborg P.K., Hansen B.M., Greisen G., Ebbesen F.* Dose-response relationship of phototherapy for hyperbilirubinemia // *Pediatrics.* 2012. V. 130. № 2. P. 352–357.