

УДК 610.8.198.01.1

Л.А. Беляева,¹ С.С. Харнас,² Г.Л. Киселев,² А.А. Катышев

Методы доставки излучения при фотодинамической терапии и контроля ее эффективности в гинекологии

¹Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова;²Московский государственный институт радиотехники, электроники и автоматики

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, линкалинд, флуоресцентная диагностика, интралипад

Методы фотодинамической терапии (ФДТ) все шире используются в гинекологии. Эти методы имеют преимущество перед другими методами лечения, заключающемся в том, что обладают способностью к селективной деструкции патологических тканей.

Основными проблемами при использовании методов ФДТ являются: определение концентрации фотосенсибилизатора в ткани, доставка светового излучения в ткань и обеспечение необходимой плотности излучения, контроль степени окиснения крови, определение световой дозы при терапии и контроль за процессом ФДТ. Проблема доставки излучения и обеспечение равномерного облучения полости матки в гинекологии решается при использовании специальных оптических аппликаторов сложной формы.

Методы фотодинамической диагностики (ФДД) используются для решения этих задач: лазерно-флуоресцентная спектроскопия – для определения концентрации фотосенсибилизатора и контроля процесса ФДТ, а абсорбционная спектроскопия – для анализа степени окиснения крови и ее изменения в процессе ФДТ [2, 3].

Материалы и методы исследования

Существует несколько конструкций световых аппликаторов, доставляющих свет в полость матки. В одном из них используются три цилиндрических диффузора, расположенных веером [6], в другом – специальный силиконовый баллон, заполняемый частицами с высокими рассеивающими свойствами [4].

В этой работе рассматривается метод создания равномерного освещения с помощью наполнения внутреннего органа рассеивающей свет жидкостью, в которую погружено волокно, подающее свет. Жидкость может непосредственно контактировать со стенками органа, или жидкость может быть помещена в эластичную тонкую прозрачную оболочку, которая под действием давления жидкости принимает форму внутренней поверхности органа. В качестве рассеивающей свет жидкости мы предлагаем использовать интралипад [5]. Он представляет собой водную эмульсию липидных капель.

На практике применяют 10%- и 20%-интралипад. Оптические свойства 10%-интралипада определяются коэффициентом поглощения, ко-

торый в видимом диапазоне спектра не превышает 0,02 1/см, коэффициентом рассеяния, находящимся в пределах 400...800 1/см, и фактором анизотропии рассеяния, составляющим 0,6...0,8. Таким образом, затухание света обусловлено прежде всего рассеянием, а диаграмма рассеяния вытупата вперед в направлении распространения света [1]. При таком анизотропном рассеянии важно подобрать концентрацию интралипада для обеспечения равномерного освещения.

Подбор концентрации интралипада осуществляется с помощью медицинской системы для фотодинамической терапии LD680-2000 производства БиоСпек (Москва), содержащую двойной лазер (680 нм, 1,4 Вт на выходе из волокна), исследовательский эластичный баллон (объемом 0,01 л), имитирующий по форме матку, и цифровую телевизионную аппаратуру для ввода изображения в компьютер для последующей обработки изображения. Цифровые изображения баллона, заполненные разбавленным раствором интралипада с различными его концентрациями, подвешенные волоконным источником лазерного света, размещенного внутри баллона, запоминались и обрабатывались в цифровом формате специальной программой компьютера. По полученным изображениям оценивалась неравномерность свечения наружной поверхности баллона. Для исключения влияния на результаты исследований геометрии съемки проводилась калибровка яркости изображений путем деления изображений на изображения баллона с звездом равномерным свечением.

Для оценки эффективности доставки излучения для ФДТ и ФДД проводилось компьютерное моделирование распространения лазерного излучения и излучения флуоресценции в баллоне. Математическая модель, использованная для моделирования распространения света, изложена в работе Г.Л. Киселева и В.Б. Ложенкова [1].

Результаты и обсуждение

При малой концентрации интралипада яркость свечения баллона неравномерна – излучение преимущественно распространяется вперед от торцевого вывода излучения из волокна. По мере увеличения концентрации интралипада в растворе, неравномерность свечения баллона уменьшается, а затем становится в пределах по-

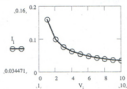


Рис. 1. Зависимость интенсивности света ($\text{Вт}/\text{см}^2$) в от объема баллона (мл).

грешностей эксперимента неизменной. Средняя плотность мощности I ($\text{Вт}/\text{см}^2$) по поверхности баллона зависит от его объема V (см^3) и подводимой мощности P (Вт): $I = 0,16 P \cdot V^{-2/3}$. На рис. 1 приведена зависимость средней интенсивности света на поверхности баллона при подводимой мощности 1 Вт от его объема.

Оптимальная концентрация интралипида ($K, \%$) зависит от объема баллона (V): $K = 0,65 \cdot V^{1/3}$, где объем измеряется в мл. На рис. 2 приведена зависимость оптимальной концентрации интралипида от объема используемой жидкости.

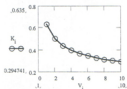


Рис. 2. Зависимость оптимальной концентрации интралипида (%) от объема баллона (мл).

Поскольку исследуемая форма баллона сильно отличается от сферической, то даже располагая источник излучения в центре баллона не удается получить равномерного распределения. На рис. 3 приведены распределение интенсивности лазерного излучения и излучения флюоресценции, полученное в процессе моделирования распространения света в матке.

Для повышения равномерности освещения поверхности матки в процессе ФДТ можно изменить положение торца волокна, подводящего свет (рис. 4). При положениях торца волокна на

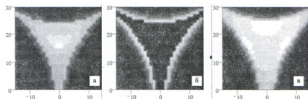


Рис. 3. Распределение интенсивности лазерного излучения и излучения флюоресценции, полученное в процессе моделирования распространения света в матке:

а – интенсивность лазерного излучения, полость матки заполнена интралипидом; б – интенсивность флюоресценции внутренней поверхности; в – интенсивность флюоресценции полости матки, заполненной интралипидом.

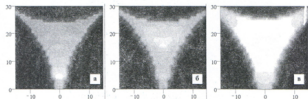


Рис. 4. Распределение интенсивности лазерного излучения и флюоресценции в зависимости от положения волоконного излучателя:

а – излучатель расположен на расстоянии 5 мм от шейки матки; б – суммарная интенсивность лазерного излучения при двух положениях излучателя: 5 мм и 15 мм; в – интенсивность флюоресценции, соответствующая условиям облучения б.

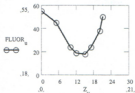


Рис. 5. Зависимость интенсивности флюоресценции от положения приемного волокна.

расстоянии 5 мм и 15 мм от шейки матки практически вся внутренняя поверхность матки освещена равномерно, что подтверждается равномерным распределением флюоресценции по объему баллона (рис. 4, в).

Зависимость интенсивности флюоресценции от положения торца световода внутри баллона можно использовать для определения условий наибольшей равномерности освещения – наибольшей равномерности освещения будет соответствовать минимум флюоресценции. На рис. 5 приведена зависимость интенсивности флюоресценции от положения Z приемного волокна. Начальный спадающий участок характеристики соответствует флюоресценции боковой поверхности переднего отдела матки, возрастающий участок соответствует возрастающему вкладу флюоресценции передней стенки.

По мере распространения лазерного излучения вглубь ткани оно затухает примерно экспоненциально, так что на глубине 5 мм интенсивность света составляет около 30% от интенсивности излучения на поверхности, а на глубине 10 мм – около 7%. На рис. 6 приведено распределение лазерного излучения по глубине ткани,

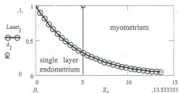


Рис. 6. Распределение поля лазерного излучения в стенке матки, Z, мм.

рассчитанное для следующих значений параметров ткани: коэффициент поглощения – $0,2 \text{ мм}^{-1}$, коэффициент рассеяния – 5 мм^{-1} , фактор анизотропии рассеяния – 0,9.

Диагностический катетер, введенный внутрь маточного баллона, позволяет оценить правильность расположения торца терапевтического катетера и проводить контроль эффективности фотодинамической терапии по интегральному показателю интенсивности флюоресценции. На рис. 7 приведен пример регистрации спектров лазерно-индуцированной флюоресценции до и после ФДТ. Пациентке с диагнозом эндометриоз был введен фотосенсибилизатор 5-АЛА (в дозе 25 мг/кг) за 3,5 часа до ФДТ. Фотосенсибилизатор – 5-аминолевуленовая кислота индуцирует селективное накопление протопорфирина IX в эндометриодных очагах. Его спектр флюоресценции с максимумом вблизи 700 нм виден (кривая 1).

Фотохимические реакции в процессе ФДТ приводят к утилизации протопорфирина IX и разрушению эндометриодных гетеротопий. При этом спектр флюоресценции (кривая 2) приближается по форме к спектру здоровой ткани (кривая 3).

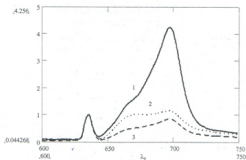


Рис. 7. Спектры флюоресценции ткани до и после ФДТ (фотосенсибилизатор 5-АЛА). Объяснения в тексте.

Заключение

Рассмотренные методы доставки лазерного излучения при фотодинамической терапии и излучения флюоресценции при флюоресцентной диагностике показывают, что использование рассеивающего свет баллона позволяет осуществить более равномерное облучение ткани при терапии и оценку интегральной флюоресценции всей поверхности облучаемой ткани при флюоресцентной диагностике.

Литература

1. Киселев Г.Л., Лоценов В.Б. Распространение лазерного излучения в биологической ткани при фотодинамической терапии и диагностике // Российский химический журн. — Т. XLII. — С. 53–63.
2. Лоценов В.Б., Стратомыхов А.А., Волкова А.И., Прохорова А.М. Портативная спектроскопическая система для флюоресцентной диагностики опухолей и контроля за фотодинамической терапией // Российский химический журнал. — Т. XLII. — С. 50–53.
3. Стратомыхов А.А., Лоценов В.Б., Душкин А.Ю., Кочев В.И. Контроль за степенью оксигенации гемоглобина в тканях и крови при фотодинамической терапии // Российский химический журнал. — Т. XLII. — С. 63–67.

4. Bays R., Woodrill A., Moosmans L. et al. A light distributor for photodynamic endometrial ablation / Wyss P., Tadir Y., Tromberg B.J., Haller U. (eds): Photomedicine in Gynecology and Reproduction. — Basel: Karger, 2000. — P. 243–245.
5. Flock S.T., Jacques S.L., Wilson B.C. et al. Optical Properties of Intralipid: A phantom medium for light propagation studies // Lasers in Surgery and Medicine. — 1992. — Vol. 12. — P. 510–519.
6. Tadir Y., Harnung R., Tromberg B.J. Intrauterine light probe for uterine photodynamic therapy / Wyss P., Tadir Y., Tromberg B.J., Haller U. (eds): Photomedicine in Gynecology and Reproduction. — Basel: Karger, 2000. — P. 246–250.

Radiation delivery techniques for photodynamic therapy and its efficiency control in gynecology

L.A. Belyaeva, S.S. Kharnaz, G.L. Kiselyov, A.A. Katyshov

This article considers laser radiation delivery techniques with respect to photodynamic therapy (PDT) in gynecology and the monitoring of PDT processes at fluorescent diagnostics (FD) to determine photosensitizer concentration. It is shown that the application of a light-dispersing bulb allows one to realize a more uniform PDT irradiation of tissues. Apart from that, it enables one to estimate the integral fluorescence of the entire surface of exposed tissue during fluorescent diagnostics.