

УДК 681.785.5:616-072

М.О. ДЕНИСОВ, Т.В. КОРОЛЬОВА

АПАРАТУРА КЛІНІЧНОЇ ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ В ГІНЕКОЛОГІЇ

*Національний технічний університет України
“Київський політехнічний інститут”,
Проспект перемоги, 37, м.Київ,
E-mail: denysov@hotmail.com*

Анотація. Розглянуті три варіанта апаратної реалізації системи флуоресцентної діагностики для гінекології. Запропонована пара розрахункових коефіцієнтів для попередньої диференційної діагностики досліджуваних біотканин.

Аннотация. Рассмотрены три варианта аппаратной реализации системы флуоресцентной диагностики для гинекологии. Предложена пара расчетных коэффициентов для предварительной дифференциальной диагностики исследуемых биотканей.

Abstract. Three releases of the clinical apparatus for fluorescence diagnosis in gynecology are considered. Two estimated ratios are proposed for preliminary differentiation of the tissues under test state.

Ключові слова: диференційна діагностика, біотканина, спектри автофлуоресценції, незображуюча волоконно-оптична система, розрахункові коефіцієнти, двовимірні діаграми прийняття рішення.

ВСТУП

Охорона здоров'я матері та дитини є одним з пріоритетних напрямків сучасної медицини. У зв'язку з цим для сучасної клінічної медицини рання діагностика можливих патологій в гінекології є актуальною проблемою з погляду запобігання переродження диспластичних змін в онкологічні новоутворення у жінок репродуктивного віку шляхом призначення своєчасного консервативного лікування.

На сучасному етапі розвиток клінічної гінекології йде шляхом впровадження мінімально інвазивних технологій, в тому числі з використанням оптичного випромінювання, які спрямовані на підвищення результативності (чутливості, специфічності, точності) ранньої діагностики патологій жіночих репродуктивних органів.

Гістологічні дослідження біопатів є найбільш достовірним діагностичним методом (“золотим стандартом”), але при взятті біопсійних проб виключно на основі візуальних спостережень (кольпоскопія) у чверті пацієнок не вдається виявити злоякісні новоутворення на ранніх стадіях їх розвитку. Крім того, при обстеженні пацієнок з різними термінами вагітності біопсійна травма може ускладнювати перебіг вагітності.

Важливою задачею для клінічної гінекології є скорочення кількості необхідних для діагностики обов'язкових біопсійних проб шляхом підвищення точності визначення місць їх взяття, тобто проведення так званої “прицільної біопсії”. Зазначена задача може бути вирішена впровадженням в повсякденну клінічну та амбулаторну практику мінімально інвазивних методів ранньої диференційної діагностики.

До таких методів відноситься флуоресцентна діагностика, яка базується на відмінностях спектрів автофлуоресценції незміненої слизової та її морфологічно змінених ділянок, а саме зменшенні інтенсивності інформаційного сигналу, що реєструється, в характерних спектральних діапазонах [1, 2, 3]. Системи флуоресцентної діагностики в гінекології (СФДГ) є апаратними реалізаціями сучасного мінімально інвазивного методу клінічної *in vivo* діагностики.

ПОСТАНОВКА ЗАДАЧІ

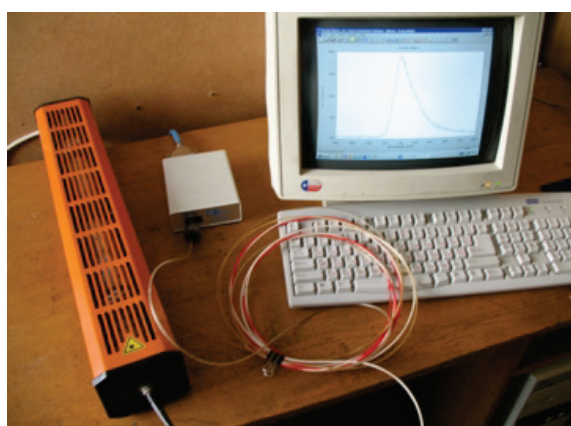
Метою роботи є створення апаратури та методики клінічної диференційної діагностики для гінекології, яка б дозволяла під час проведення діагностичної процедури за певними об'єктивними критеріями оперативно визначати місця для взяття біопсійних проб, що дозволить мінімізувати їх кількість та підвищити їх результативність.

АПАРАТНІ РЕАЛІЗАЦІЇ СФДГ

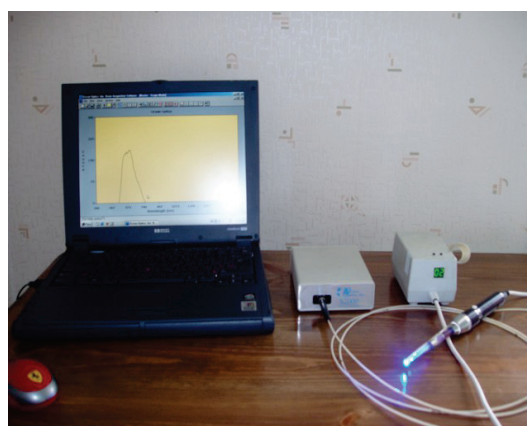
Реалізація методу флуоресцентної діагностики здійснюється з застосуванням незображуючих волоконно-оптичних систем [4], базовими ланками яких є:

- джерело випромінювання для збудження флуоресценції біотканин;
- волоконно-оптичний інструмент, що являє собою оптично спряжені волоконно-оптичну транспортуючу систему (ВОТС) та оптичний дистальний інструмент (ОДІ);
- модуль аналізу інформаційного сигналу (МАІС);
- керуючий та реєструючий пристрій на базі персонального комп'ютера.

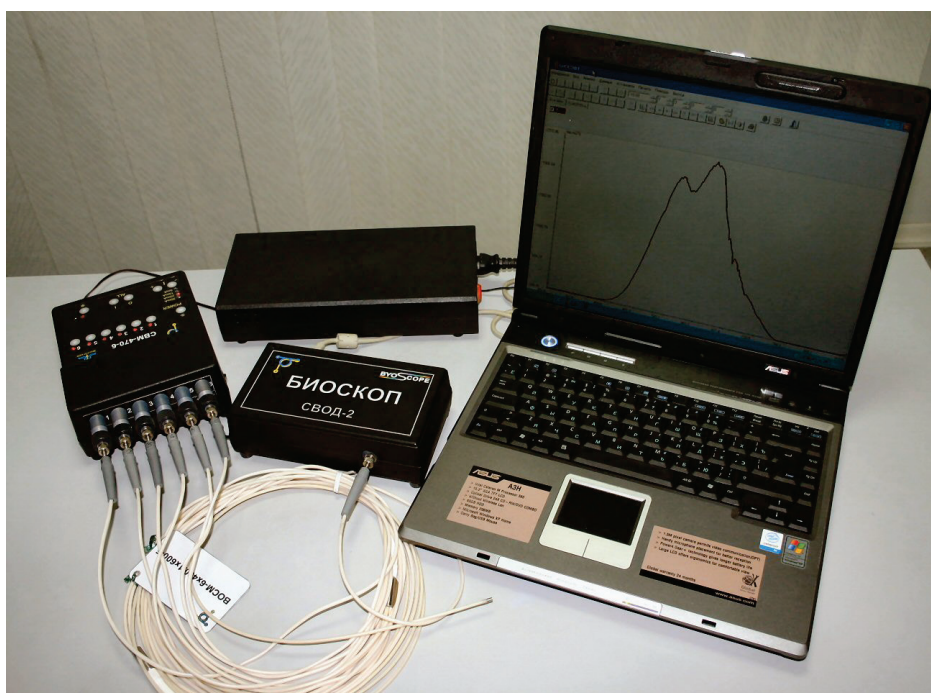
Науково-дослідною лабораторією медичного приладобудування кафедри оптичних та оптичноелектронних приладів НТУУ "КПІ" в період 1998-2009 рр. були розроблені три покоління дослідних зразків апаратури ранньої діагностики диспластичних змін епітелію жіночих репродуктивних органів (Рис. 1, а, б, в).



а)



б)



в)

Рис. 1. Апаратні реалізації системи флуоресцентної діагностики для гінекології (1997-2009)

Відмінності апаратури стосуються використання різних типів джерел випромінювання для збудження флуоресценції біотканин: He-Cd лазера "МАГМА" (НВО "Полярон", Львів) з довжиною хвилі випромінювання $\lambda_0 = 442$ нм; напівпровідникового InGaN-лазера (Інститут напівпровідників НАНУ,

Київ) з довжиною хвилі випромінювання $\lambda_0 = 473$ нм; шестиканального джерела випромінювання MultipLED (НТУУ “КПІ”, Київ) на синіх світлодіодах з довжиною хвилі випромінювання $\lambda_0 = 470$ нм. Спектри автофлуоресценції реєструвалися волоконно-оптичним спектрометром S2000 (Ocean Optics Inc., США) або БІОСКОП (НТУУ “КПІ”, Київ) з відображенням їх в режимі реального часу на екрані персонального комп’ютера. Характеристики дослідних зразків СФДГ наведені в таблиці.

Таблиця. 1.

Характеристики СФДГ

Варіанти апаратної реалізації	1997-1999	2000-2005	2006-2009
	Рис.1а	Рис.1б	Рис.1в
Джерело випромінювання	He-Cd-лазер (Україна)	п/п InGaN-лазер (Україна)	6-канальне джерело випромінювання на світлодіодах MultipLED (Україна)
Габарити та маса	Лазер: 700x120x120 мм; 3 кг Блок живлення: 350x250x120 мм; 5 кг	Лазер: Ø25x150 мм; <0.2 кг Блок живлення: 100x50x50 мм; 0.5 кг	MultipLED 225x135x65 мм; 0.5 кг Блок живлення: 260x130x55 мм; 2 кг
Енергоспоживання	Високовольтний блок (до 2 кВ)	Блок живлення (220В)	Блок живлення МЕДЖ-19-2 (19В) (Україна)
Довжина хвилі випромінювання	442 нм	473 нм	470 нм
Оптичний дистальний інструмент	ГІД-1 (Україна)	ГІД-2 (Україна)	ГІД-3 (Україна)
Модуль аналізу інформаційного сигналу	Волоконно-оптичний спектрометр S 2000 (США)	Волоконно-оптичний спектрометр S 2000 (США)	Волоконно-оптичний спектрометр «БІОСКОП» СВОД-2 (Україна)
Габарити та маса	150x120x40 мм; 0.6 кг	150x120x40 мм; 0.6 кг	180x100x50 мм; 0.8 кг
Програмне забезпечення	OOIbase (США) універсальне	OOIbase (США) універсальне	«БІОСОФТ» (Україна) адаптоване для лікарів-практиків

Відмінності також стосувалися й оптичного дистального інструменту, що був адаптований стосовно до типу джерела випромінювання збудження флуоресценції, що використовується: двоканальна тандемна (ГІД-1, ГІД-2) або багатоканальна пакетна (ГІД-3) схеми [5].

ДИФЕРЕНЦІАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ КЛІНІЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ

Для диференційної діагностики в гінекології були запропоновані два спеціальних розрахункових коефіцієнта $K_{1Г}$ та $K_{2Г}$, що являють собою співвідношення інтенсивностей спектрів автофлуоресценції (у відносних одиницях – відліках спектрометра) на специфічних довжинах хвиль (Рис. 2), а саме:

$$K_{1Г} = I_0 / I_i, K_{2Г} = I_i (600) / I_i,$$

де I_0 та I_i – інтенсивності спектрів флуоресценції на довжині хвилі максимуму автофлуоресценції $\lambda_0 = (545 \pm 5)$ нм для нормальної та для досліджуваної (з підозрою на морфологічну зміненість) ділянок біотканини; (600) – інтенсивність спектра флуоресценції досліджуваної ділянки біотканини на довжині хвилі $\lambda_{1Г} = 600$ нм, що є характерною для флуоресценції ендogenous порфірину IX, який продукується морфологічно зміненими клітинами.

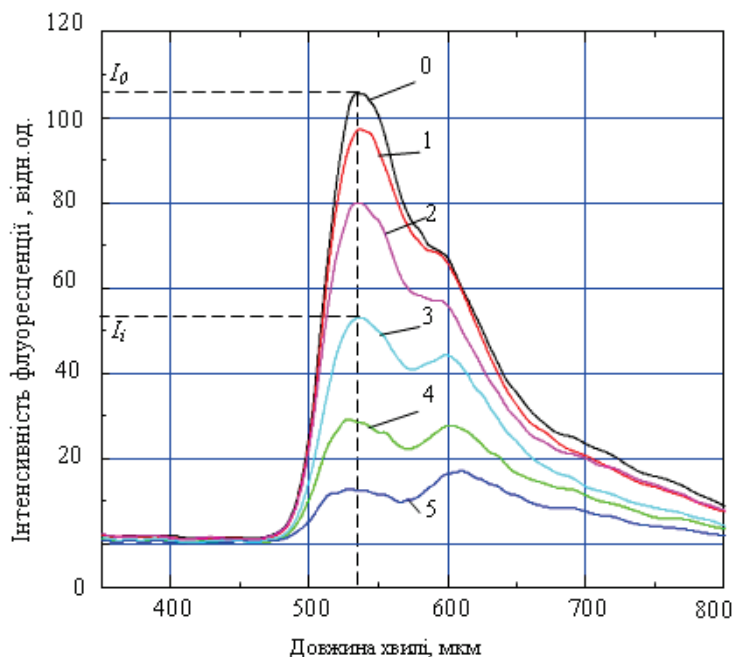


Рис. 2. Спектри автофлуоресценції епітелія шийки матки від нормальної ділянки біотканини («0») та морфологічно змінених ділянок біотканини («1 – 5»).

На кафедрі гінекології Київської медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика та в Київському онкологічному диспансері в період 1998-2006 рр. було досліджено більш ніж 250 пацієток з морфологічно зміненими ділянками епітелію шийки матки.

Гістологічні дослідження біопатів, що були взяті на підставі “прицільної” біопсії з апаратно визначених ділянок епітелія шийки матки, та їх порівняння з результатами спектрометричних досліджень дозволили визначити характеристичні значення коефіцієнтів K_{1r} і K_{2r} [6]:

- $K_{1r} < 2$ характеризують несуттєві зміни епітелію шийки матки;
- $2 < K_{1r} < 5$ свідчать про дисплазію епітелія шийки матки;
- $K_{1r} > 5$ відповідають високому ступеню дисплазії з вірогідністю переродження у інвазивний рак;
- $K_{2r} > 1$ дозволяють розглядати ділянки епітелія шийки матки як потенційно схильні до малігнізації.

Грунтуючись на проведених дослідженнях та їх статистичній обробці (визначення математичного очікування та середньоквадратичного відхилення для кожного з коефіцієнтів) були побудовані двомірні діаграми (Рис. 3), які дозволяють визначити області незміненого епітелію шийки матки (N), а також області дисплазії першого та другого ступеню ($D1$ і $D2$).

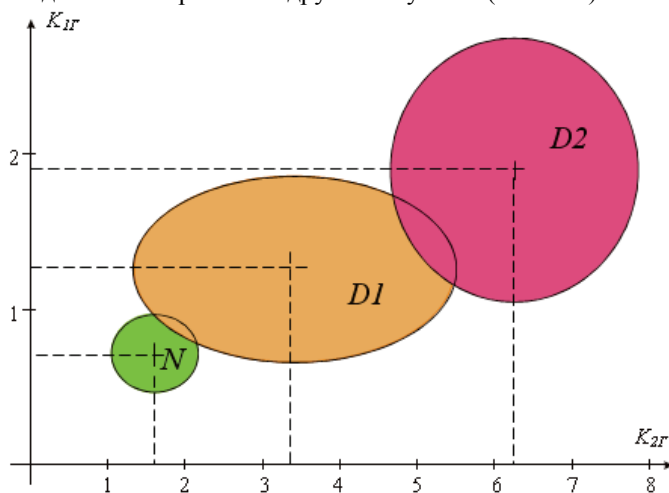


Рис. 3. Статистичні області прийняття рішення для диференціації результатів клінічної діагностики в гінекології

Слід зауважити, що програмне забезпечення “БИОСОФТ” дозволяє виконувати обчислення обраних коефіцієнтів в режимі реального часу, що надає можливість лікарю оперативно приймати рішення щодо необхідності взяття біопсії з досліджуваної ділянки епітелію шийки матки.

ВИСНОВКИ

Запропонований метод оперативного оцінювання результатів клінічних досліджень на базі апаратних вимірювань спектрів автофлуоресценції епітелію шийки матки може розглядатися в якості інструмента попередньої диференційної діагностики в гінекології. Суттєве збільшення кількості досліджених пацієнтів дозволить здійснити корекцію наведених двомірних діаграм з точки зору підвищення точності попереднього діагнозу без взяття біопсійних проб.

Крім того, на думку авторів, використання в клінічній практиці 12-канального джерела випромінювання SPECTRALED [7] дозволить здійснювати в режимі реального часу як флуоресцентну діагностику, так і спектроскопію пружного відбиття. Слід зауважити, що для спектроскопії пружного відбиття, на противагу флуоресцентній діагностиці, характерним є збільшення інформаційного сигналу, що реєструється від морфологічно змінених ділянок біотканин, що пояснюється ущільненням поверхневої структури епітелію шийки матки. Завдяки цьому буде можливою побудова додаткових двомірних діаграм для спектроскопії пружного відбиття, що буде сприяти, на думку авторів, підвищенню чутливості, специфічності та точності запропонованої методики диференційної діагностики патологій епітелію шийки матки.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. А.В. Приезжев, В.В. Тучин, Л.П. Шубочкин “Лазерная диагностика в биологии и медицине”. – М.:Наука. – 1989. – 240 С.
2. Loschenov V.B., Konov V.I., Prokhorov A.M. Photodynamic therapy and fluorescence diagnosis // Laser Physics. – 2000. – Vol. 10, № 6. – P. 1188 – 1207.
3. Ramanujam N., Follen-Mitchell M., Mahadevan-Jansen A., et al. Detection of cervical precancer using optical spectroscopy // SPIE Proceedings. – 1996. – Vol. 2926. – P. 24 – 32.
4. Денисов М.О. Класифікація волоконно-оптичних систем для мінімально інвазивної клінічної медицини // Вісник НТУУ “Київський політехнічний інститут”, серія Приладобудування. – 2006. – №32. – С.146-152.
5. Денисов М.О., Корольова Т.В., Вдовіна Т.В. Оптичний дистальний інструмент для систем флуоресцентної діагностики в гінекології // Вісник НТУУ “КПІ”. Серія Приладобудування. – 2005. – Вип. 29. – С. 116-122.
6. Корольова Т.В., Іоффе С.Є., Суханова А.А. Диференціація результатів оптичної біопсії в гінекології // Вісник НТУУ „КПІ”. Серія Приладобудування. – 2005. - Вип.28. - С.143-147.
7. Денисов М.О., Редчук О.О. SPECTRALED – нове джерело випромінювання для клінічної спектроскопії // Вісник НТУУ “КПІ”. Серія Приладобудування. – 2006. – Вип. 31. – С. 132-137.

Надійшла до редакції 11.03.2011р.

ДЕНИСОВ МИКОЛА ОЛЕКСАНДРОВИЧ – к.т.н; ст. наук. співр. кафедри оптичних та оптично-електронних приладів, приладобудівний факультет, Національний технічний університет України “Київський політехнічний інститут”, Київ, Україна.

КОРОЛЬОВА ТЕТЯНА ВАДИМІВНА – науковий співр. кафедри оптичних та оптичноелектронних приладів, приладобудівний факультет, Національний технічний університет України “Київський політехнічний інститут”, Київ, Україна.