



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 58030

(13) A

(51) 7 A61B10/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ РАКУ ТОВСТОЇ КИШКИ

1

2

(21) 2002076377

(22) 31 07 2002

(24) 15 07 2003

(46) 15 07 2003, Бюл. № 7, 2003 р.

(72) Іоффе Олександр Юлійович, Денісов Микола Олександрович, Балтайтис Юлій Вікторович, Кучер Микола Дмитрович, Шевелюк Сергій Борисович

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. О. БОГОМОЛЬЦЯ

(57) 1 Спосіб діагностики раку товстої кишки, що включає фіброскопічну реєстрацію спектрів флуоресценції, індукційованої оптичним випромінюванням з ділянок товстої кишки, вибраних за результатами візуального спостереження через окуляр ендоскопа або за допомогою відеокамери кольорового зображення при введенні в організм пацієнта фотосенсибілізатора за певний часовий період до діагностичної процедури, який відрізняється тим, що до перорального введення фотосенсибілізатора виконують підготовку пацієнта з використанням соматичного проносного препарату, потім перорально вводять гіперіциновмісний фотосенсибілізатор у кількості не менше 0,1 мг/кг та не більше 0,15 мг/кг ваги тіла, опромінюють ділянки ймовірної локалізації злоякісного новоутворення оптичним випромінюванням в спектральному діапазоні від 380 нм до 595 нм, спектральний аналіз флуоресцентного сигналу здійснюють у діапазоні від 500 нм до 800 нм, а визначення наявності злоякісного новоутворення здійснюють за коефіцієнтом Δ

$$\Delta = (I_{\Gamma} - I_A) / (I_{\Gamma} + I_A)$$

при дотриманні додаткових умов

$$\varepsilon_1 = (I_{\Gamma} - I_1) / I_{\Gamma} > \varepsilon_0 = \varepsilon_{00} / 100,$$

$$\varepsilon_2 = (I_{\Gamma} - I_2) / I_{\Gamma} > \varepsilon_0 = \varepsilon_{00} / 100,$$

де Δ - розрахунковий коефіцієнт,

I_{Γ} та I_A - інтенсивності флуоресцентного сигналу з ділянки ймовірної локалізації злоякісного новоутворення на довжині хвиль

$\lambda_{\Gamma} = 603 \pm 3$ нм та $\lambda_A = 545 \pm 3$ нм відповідно,

ε_1 та ε_2 - безрозмірні коефіцієнти, які визначають умови виділення максимуму флуоресценції гіперіциновмісного препарату на тлі шумів, обумовлених наявністю в товстій кишці забруднюючих факторів,

I_1 та I_2 - інтенсивності флуоресцентного сигналу на довжинах хвиль

$\lambda_1 = 574 \pm 3$ нм та $\lambda_2 = 635 \pm 3$ нм відповідно,

ε_{00} - паспортне значення нерівномірності чутливості приладу реєстрації флуоресцентного сигналу у відсотках,

і при $\Delta > 0$ діагностують ураження злоякісним новоутворенням, а саме рак товстої кишки

2 Спосіб діагностики раку товстої кишки за п. 1, який відрізняється тим, що як фотосенсибілізатор застосовують гіперіциновмісний фармакологічний препарат ГІПЕРФЛАВ в капсулах з вмістом чистого гіперіцину 4 мг

3 Спосіб діагностики раку товстої кишки за п. 1, який відрізняється тим, що як соматичний проносний препарат застосовують ФОРТРАНС, причому для повного очищення кишечника пацієнт приймає по одній склянці розчину протягом 15 хвилин окремими ковтками, а загалом 4 літри розчину протягом 4 годин

4 Спосіб діагностики раку товстої кишки за п. 2, який відрізняється тим, що діагностичну процедуру проводять в інтервалі часу від 4 до 10 годин після введення фотосенсибілізатора ГІПЕРФЛАВ

5 Спосіб діагностики раку товстої кишки за п. 3 та п. 4, який відрізняється тим, що діагностичну процедуру проводять не раніше, ніж через 10 годин після застосування препарату ФОРТРАНС

Винахід відноситься до медицини, а саме до хірургії, і може бути використаний для раннього виявлення раку товстої кишки

Відомий спосіб in vivo діагностики онкологічних новоутворень порожнистих органів людини, що ґрунтується на багатоспектральній реєстрації

(13) A

(11) 58030

(19) UA

флуоресцентного зображення значних ділянок товстої кишки [1]

Недоліком цього способу діагностики є мала точність діагностики, а саме просторової локалізації ракових ділянок на ранніх стадіях, обумовлена слабким контрастом у полі зору малорозмірних ділянок раннього раку у порівнянні з значними за розмірами прилеглими ділянками здорової слизової. Крім того, значна вартість апаратної реалізації цього способу у значній мірі обмежує поширеність його у клінічній практиці.

Відомий спосіб *in vivo* діагностики онкологічних новоутворень, що ґрунтуються на реєстрації спектрів флуоресценції точкових ділянок товстої кишки в присутності ендогенних або екзогенних флуорофорів [2]. У порівнянні з попереднім апаратною реалізацією цього способу має значно меншу вартість, що сприяє його широкому поширенню у клінічній практиці.

Недоліком способу реєстрації спектрів флуоресценції ендогенних флуорофорів (спектри автофлуоресценції) є, по-перше, значна кількість ендогенних флуорофорів в організмі людини, які мають відмінні один від одного спектри поглинання світла збудження та спектри емісії флуоресценції, по-друге, одночасна наявність в біотканині різноманітних флуорофорів в довільній концентрації, по-третє, трьохшарова структура біотканини, що є характерною для порожнистих органів людини (і в тому числі для товстої кишки), має різний вміст та склад флуорофорів. Все це призводить також до малої точності діагностики, що обумовлена як незначною інтенсивністю сигналу автофлуоресценції, пропорційною концентрації флуорофорів в біотканині та квантовому виходу їх флуоресценції, так і складністю виявлення домінуючого флуорофору у результуючому спектрі автофлуоресценції.

Ці недоліки можуть бути в значній мірі усунені за рахунок використання для отримання спектрів флуоресценції досліджуваних ділянок біотканин екзогенних флуорофорів (фотосенсибілізаторів), які характеризуються вибіркоvim накопиченням в ракових тканинах. Перевага використання екзогенних фотосенсибілізаторів полягає у значно більшій інтенсивності флуоресцентного сигналу порівняно з сигналом автофлуоресценції та у можливості оптимізації їх дозування в залежності від локалізації біотканин, що діагностуються. Але виникає потенційна небезпека залишкових токсичних ефектів, насамперед поверхневої фототоксичності. На сьогоднішній день відома значна кількість фотосенсибілізаторів, які знаходяться в різних фазах клінічних іспитів з метою їх використання для діагностики ракових захворювань різноманітної локалізації. Але в США зареєстрований лише один з них, а саме Фотофрин (з групи порфіринів), який має дозвіл на використання для діагностики раку легень та стравоходу [3]. В Росії для діагностики раку стравоходу та шлунка використовуються фотосенсибілізатори Фотогем (з групи порфіринів) та Фотосенс (з групи фталціанінів) російського виробництва.

Суттєвим недоліком цих фотосенсибілізаторів є тривалий період їх накопичення в ракових тканинах (не менш ніж 24 години після внутрішньовен-

ної ін'єкції) та висока фототоксичність (до 3 діб після введення) [4]. В Україні розроблений та випускається вітчизняний фотосенсибілізатор - Гіперфлав (гіперіциновміщуючий препарат) з максимумом спектру флуоресценції 603 ± 2 нм, який вводиться перорально та повністю виводиться з організму через 24 години [5]. Крім того, для кишково-шлункового тракту, і особливо для товстої та прямої кишок є характерним присутність хлорофілу в хімусі, спектри флуоресценції якого можуть накладатися на спектри досліджуваних тканин, спотворюючи їх форму. Тому для підвищення точності, чутливості та специфічності діагностичної процедури є бажаним проведення до неї адекватного очищення кишечника. Поряд з використанням традиційних проносних засобів (вживання касторового масла та інше) та клізмування може бути рекомендоване застосування осматичного проносного препарату Фортранс, при чому для повного очищення кишечника пацієнту рекомендовано приймання по одній склянці розчину (1 пакет Фортранса, що вміщує 74 грама препарату, розчинюється в одному літрі кип'яченої води) на протязі 15 хвилин окремими ковтками, а загалом - 4 літра розчину на протязі 4 годин. Повне очищення кишечника настає через 6 годин після початку прийняття препарату Фортранс [6].

За прототип нами вибраний спосіб діагностики раку товстої кишки, який включає фіброколоноскопічну реєстрацію спектрів флуоресценції, індукційованої оптичним випромінюванням з ділянок товстої кишки, обраних за результатами візуального спостереження через окуляр ендоскопа або за допомогою відеокамери кольорового зображення, при введенні в організм пацієнта фотосенсибілізатора за певний часовий період до діагностичної процедури [7].

Недоліком прототипу є недостатня точність діагностики саме раку товстої кишки на його ранніх стадіях, викликана недостатньою спектральною специфічністю, яка проявляється у слабких відмінностях форм спектрів флуоресценції збуджуваних світлом ракових тканин з накопиченим в них екзогенним фотосенсибілізатором (максимум спектру флуоресценції Фотофрину та Левулану - 635 ± 3 , Фоскану - 650 ± 3 , Пуллітіну - 664 ± 3 , Фотосенсу - 672 ± 3 нм), та ймовірно присутніх в товстій кишці речовин рослинного походження (максимум спектру флуоресценції хлорофілу - 666 ± 3 нм), а також ендогенного порфірину (максимум спектру флуоресценції - 635 ± 3 нм), присутнього внаслідок слизового або бактеріального забруднення біотканин. В свою чергу, недостатня спектральна специфічність викликає необхідність використання високої апаратури для реєстрації спектрів флуоресценції, суттєво здорожуючи її вартість, що обмежує можливість її широкого клінічного застосування.

Задачею винаходу, що заявляється, є підвищення точності діагностики раку товстої кишки.

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі, який включає фіброколоноскопічну реєстрацію спектрів флуоресценції, індукційованої оптичним випромінюванням, з ділянок товстої

кишки, обраних за результатами візуального спостереження через окуляр ендоскопа або за допомогою відеокамери кольорового зображення, при введенні в організм пацієнта фотосенсибілізатора за певний часовий період до діагностичної процедури, згідно винаходу виконується підготовка пацієнта з використанням осматичного проносного препарату до перорального введення фотосенсибілізатора, перорально вводять гіперіциновміщуючий фотосенсибілізатор у кількості не менше 0,1 мг/кг ваги тіла та не більше 0,15 мг/кг ваги тіла, який накопичується в слизовій оболонці товстої кишки, опромінюють ділянку ймовірної локалізації злоякісного новоутворення оптичним випромінюванням в спектральному діапазоні від 380 нм до 595 нм, спектральний аналіз флуоресцентного сигналу здійснюється у діапазоні від 500 нм до 800 нм, а визначення наявності злоякісного новоутворення здійснюється за знаком коефіцієнта Δ

$$\Delta = (I_T - I_A) / (I_T + I_A),$$

при дотриманні додаткових умов

$$\varepsilon_1 = (I_T - I_1) / (I_T + I_1) > \varepsilon_0 = \varepsilon_{00} / 100,$$

$$\varepsilon_2 = (I_T - I_2) / (I_T + I_2) > \varepsilon_0 = \varepsilon_{00} / 100,$$

де Δ - розрахунковий коефіцієнт, I_T та I_A є інтенсивності флуоресцентного сигналу з ділянки ймовірної локалізації злоякісного новоутворення на довжині хвилі $\lambda_T = 603 \pm 3$ нм (максимум флуоресценції гіперіцину) та $\lambda_A = 545 \pm 3$ нм (максимум автофлуоресценції здорових біотканин товстої кишки), відповідно, ε_1 та ε_2 є безрозмірні коефіцієнти, які визначають умови виділення максимуму флуоресценції гіперіциновміщуючого препарату на тлі шумів, обумовлених наявністю в товстій кишці забруднюючих факторів (хлорофілу, ендогенних порфіринів, слизу та інше), I_1 та I_2 є інтенсивності флуоресцентного сигналу на довжинах хвиль $\lambda_1 = 574 \pm 3$ нм, де $\lambda_1 = (\lambda_T + \lambda_A) / 2$, та $\lambda_2 = 635 \pm 3$ нм (максимум флуоресценції ендогенного порфірину), відповідно, а ε_{00} є паспортне значення нерівномірності чутливості приладу реєстрації флуоресцентного сигналу у відсотках. Причому, якщо $\Delta < 0$, то дана ділянка тканини діагностується як здорова, тоді як при $\Delta > 0$ дана ділянка тканини діагностується як уражена злоякісним новоутворенням

Згідно винаходу введення гіперіциновміщуючого фотосенсибілізатора Гіперфлава здійснюється перорально в капсулах у кількості не менше 0,1 мг/кг ваги тіла і не більше 0,15 мг/кг ваги тіла пацієнта, причому капсули Гіперфлаву вміщують 4 мг чистого гіперіцину, опромінювання ділянок тканин товстої кишки, обраних за результатами візуального спостереження, здійснюється в спектральному діапазоні від 380 нм до 595 нм, а діагностична процедура реєстрації спектрів флуоресценції здійснюється у діапазоні від 500 нм до 800 нм в інтервалі часу від 4 до 10 годин після операції введення фотосенсибілізатора в організм людини. Згідно винаходу для гарантованого виконання умов $\varepsilon_1 > \varepsilon_0$ та $\varepsilon_2 > \varepsilon_0$ виділення максимуму флуоресценції гіперіциновміщуючого препарату

на тлі шумів, обумовлених наявністю в товстій кишці забруднюючих факторів (хлорофілу, ендогенних порфіринів, слизу та інше), до перорального введення фотосенсибілізатору є необхідним застосування осматичного проносного препарату Фортранс, причому для повного очищення кишечника пацієнтом приймається по одній склянці розчину (1 пакет Фортранса, що вміщує 74 грама препарату, розчинюється в одному літрі кип'яченої води) на протязі 15 хвилин окремими ковтками, а загалом - 4 літра розчину на протязі 4 годин, причому діагностична процедура проводиться не раніше, ніж через 10 годин після застосування препарату Фортранс

Пероральне введення в гастроентерологічний тракт пацієнта інкапсульованого гіперіциновміщуючого фотосенсибілізатору Гіперфлав за 4-10 годин до діагностичної процедури, а при застосуванні осматичного проносного препарату Фортранс - не раніше ніж через 10 годин його прийняття, в кількості не менше 0,1 і не більше 0,15 мг/кг ваги тіла і використання світла довжиною хвилі від 380 до 595 нм запобігає виникненню побічних фототоксичних ефектів в організмі пацієнта, а збуджене інтенсивне флуоресцентне світіння, що реєструється у діапазоні від 500 нм до 800 нм, сприяє однозначності виявлення та встановлення діагнозу онкологічного захворювання

Спосіб пояснюється зображенням, на якому наведені апаратно зареєстровані спектри флуоресценції (Фіг 1-6) від здорової та ураженої раком ділянок товстої кишки при різноманітних засобах підготовки пацієнта до діагностичної процедури. Причому, Фіг 1 відповідає здоровій ділянці слизової товстої кишки з максимумом на 545 \pm 3 нм (значення коефіцієнтів $\Delta_1 = -0,516$, $\varepsilon_{11} = 0,293$, $\varepsilon_{21} = 0,481$). Фіг 2 відповідає ділянці слизової з незначним максимумом флуоресценції гіперіцину на 603 \pm 3 нм ($\Delta_2 = -0,19$, $\varepsilon_{12} = 0,051$, $\varepsilon_{22} = 0,118$). Фіг 3 та 4 відповідають ділянкам товстої кишки ураженим раком, з чітко означеним максимумом флуоресценції гіперіцину ($\Delta_3 = 0,098$, $\varepsilon_{13} = 0,23$, $\varepsilon_{23} = 0,322$ та $\Delta_4 = 0,489$, $\varepsilon_{14} = 0,696$, $\varepsilon_{24} = 0,285$, відповідно). Фіг 5 відповідає ділянці слизової з залишками хлорофілу рослинного походження, що визначає наявність чіткого максимуму флуоресценції хлорофілу на 666 \pm 3 нм ($\Delta_5 = -0,275$, $\varepsilon_{15} = 0,147$, $\varepsilon_{25} = 0,048$, відповідно). Фіг 6 має чіткий максимум флуоресценції на 635 \pm 3 нм, що відповідає наявності на досліджуваній ділянці товстої кишки ендогенного порфірину, присутнього внаслідок слизового або бактеріального забруднення тканин ($\Delta_6 = 0,053$, $\varepsilon_{16} = 0,216$, $\varepsilon_{26} = -1,609$). Слід зазначити, що Фіг 1-4 отримані при застосуванні для підготовки пацієнта до діагностичної процедури осматичного проносного препарату Фортранс, тоді як Фіг 5 та 6 - при застосуванні традиційних засобів очищення кишечника (клизмування, касторове масло). Згідно винаходу ділянки слизової товстої кишки з характерними Фіг 1,2 діагностуються як здорові ($\Delta < 0$), а ділянки слизової товстої кишки з характерними Фіг 3,4 діа-

гностуються як уражені раком ($\Delta > 0$), відповідно, тоді як діагностування ділянок товстої кишки, що характеризуються фіг 5 та 6, не є можливим через погану підготовку пацієнтів до діагностичної процедури (для всіх $\varepsilon_2 < \varepsilon_0$)

Спосіб виконують наступним чином. Напередодні сеансу флуоресцентної діагностики проводиться (не раніше, ніж через за 10 годин) пацієнт приймає проносний препарат, бажано осматичний проносний препарат Фортранс, причому для повного очищення кишечника пацієнтом приймається по одній склянці розчину (1 пакет Фортранса, що вміщує 74 грама препарату, розчинюється в одному літрі кип'яченої води) на протязі 15 хвилин окремими ковтками, а загалом - 4 літра розчину на протязі 4 годин. Перед проведенням сеансу колоноскопії пацієнту орально в капсулах вводять гіперіциновміщуючий препарат Гіперфлав з розрахунку не менше 0,1 і не більше 0,15 мг препарату на кілограм ваги тіла. Через 4-10 годин після приймання фотосенсибілізатора крізь інструментальний канал колоноскопа вводять два оптичних світловоди, по одному з яких підводять випромінювання гелій-кадмієвого лазера (або аргонного лазера, фільтроване світло від ксенонової, ртутної ламп або від світловипромінюючих діодів) до ділянки спостереження, а через другий реєструють збуджений флуоресцентний оптичний сигнал спектроаналізатором. Перед сеансом флуоресцентної діагностики проводять візуальне спостереження товстої кишки пацієнта (через окуляр колоноскопа або на екрані монітора, сполученого з відеоскамерою кольорового зображення) при включеному стандартному освітлювачі колоноскопа з метою виявлення ділянок ймовірної локалізації онкологічних новоутворень товстої кишки. Після чого дистальний кінець колоноскопа приводять в прямий контакт із поверхнею слизової оболонки товстої кишки і через оптичний світловод проводять спектральний флуоресцентний аналіз при допомозі спектроаналізатора. Реєстрований в режимі реального часу спектральний графік аналізують на наявність спектрального максимуму 603 ± 3 нм. В разі, якщо коефіцієнт Δ (Див формулу) для ділянки ймовірної локалізації зляксісного новоутворення є величиною невід'ємною ($\Delta < 0$), а безрозмірні коефіцієнти ε_1 та ε_2 , які визначають умови виділення максимуму флуоресценції гіперіциновміщуючого препарату на тлі шумів, обумовлених наявністю в товстій кишці забруднюючих факторів (залишків їжі, калу, слизу та інше), одночасно відповідають умовам $\varepsilon_1 > \varepsilon_0$ та $\varepsilon_2 > \varepsilon_0$, то діагностується зляксісне новоутворення в досліджуваній ділянці товстої кишки. Область поширення зляксісного новоутворення встановлюють за результатами флуоресцентної діагностики через відмінності у знаку та величині коефіцієнта Δ для прилеглих до зляксісного новоутворення ділянок товстої кишки.

Приклад 1 хвора Г. О. А., 43 роки, історія хвороби №254, поступила у клініку 15.02.2000 р. зі скаргами на 10-12 дефекацій на добу, стілець з домішками крові, слизу. Попередній діагноз при вступі до клініки - неспецифічний виразковий коліт.

За 15 годин до проведення колоноскопії флуоресцентної діагностики пацієнт приймав осматичний проносний препарат Фортранс. За 6 годин до колоноскопії флуоресцентної діагностики пацієнту перорально було введено 2 капсули фотосенсибілізатору Гіперфлав з вмістом гіперіцину 4 мг у кожній (вага пацієнта становила - 72 кг). Дослідження проводили за допомогою колоноскопу моделі Olympus GIF-Q10 з оптико-електронною телевізійною системою OTV F-2 (Японія). Крізь інструментальний канал колоноскопа діаметром 2,8 мм вводили волоконно-оптичну транспортуючу систему СД-1 з накінцевиком Н-3 (Київ, Україна), що складалася з двох оптичних кварцових світловодів з діаметром серцевини 600 мкм в тефлоновому катетері. Через один світловод випромінювання гелій-кадмієвого лазера ЛГН-409 (Львів, Україна) підводилося до слизової товстої кишки, що добре було видно на екрані монітору телевізійної системи OTV F-2 по синьому світінню на слизовій. Потужність лазерного випромінювання на дистальному кінці світловода становила 10-12 мВт. Через інший світловод флуоресцентний сигнал, зібраний контактним накінцевиком Н-3 зі слизової при виключеному стандартному освітлювачі колоноскопа, транспортувався на вхід волоконно-оптичного спектроаналізатора S2000 (Ocean Optics, США), який має паспортне значення нерівномірності чутливості $\varepsilon_{00} = 5\%$. Безпосереднє спостереження спектрів флуоресценції слизової товстої кишки у реальному масштабі часу здійснювалось на екрані монітору персонального комп'ютера з одночасною їх реєстрацією. За результатами візуального спостереження на екрані монітору телевізійної системи OTV F-2 при ввімкненому стандартному освітлювачі колоноскопа були обрані для флуоресцентної діагностики 4 ділянки слизової товстої кишки, а саме: сліпа кишка, поперечно ободова кишка, сигмоподібна кишка, пряма кишка. При вимкненому стандартному освітлювачі колоноскопа з цих ділянок були зареєстровані спектри флуоресценції (Фіг 7, криві А-Г). Усі досліджувані ділянки слизової товстої кишки характеризувалися спектром флуоресценції з чітко означеним максимумом флуоресценції гіперіцину на довжині хвилі 603 ± 3 нм. При цьому коефіцієнти мали наступні значення: $\Delta_A = 0,75$, $\varepsilon_{1A} = 0,583$, $\varepsilon_{2A} = 0,266$, $\Delta_B = 0,238$, $\varepsilon_{1B} = 0,3$, $\varepsilon_{2B} = 0,307$, $\Delta_B = 0,667$, $\varepsilon_{1B} = 0,597$, $\varepsilon_{2B} = 0,134$ та $\Delta_G = 0,383$, $\varepsilon_{1G} = 0,356$, $\varepsilon_{2G} = 0,108$, відповідно. Згідно виходу ділянки товстої кишки А-Г діагностуються як ділянки з морфологічною атипією. Гістологічний аналіз біоптатів, взятих з означених ділянок підтвердив діагноз - наявність дисплазії 1 ступеню (сліпа кишка, поперечно ободова кишка) та 2 ступеню (сигмоподібна кишка, пряма кишка).

Приклад 2 хвора М. Б. Г., 76 років історія хвороби №501, поступила у клініку 6.04.2000 р. зі скаргами на періодичне виділення крові під час дефекації. Попередній діагноз при вступі до клініки - рак ободової кишки. За 15-18 годин до проведення колоноскопії флуоресцентної діагностики пацієнт приймав традиційні процедури по очищен-

ню кишечнику (касторова олія) За 7 годин до колоноскопичної флуоресцентної діагностики пацієнту перорально було введено 2 капсули фотосенсибілізатору Гіперфлав з вмістом гіперіцину 4мг у кожній (вага пацієнта становила - 75кг). Дослідження проводились аналогічно попередньому. За результатами візуального спостереження при ввімкненому стандартному освітлювачі колоноскопа були обрані для флуоресцентної діагностики 4 ділянки слизової сигмоподібної кишки. При вимкненому стандартному освітлювачі колоноскопа з цих ділянок були зареєстровані спектри флуоресценції (Фіг 8, криві А-Г). Усі досліджувані ділянки характеризувалися спектрами флуоресценції з трьома максимумами чітко означеними максимумами флуоресценції гіперіцину на 603 ± 3 нм та хлорофілу на 666 ± 3 нм (характеризує присутність в товстій кишці залишків їжі рослинного походження), а також слабко означеним максимумом автофлуоресценції біотканин товстої кишки на 545 ± 3 нм. При цьому коефіцієнти мали наступні значення $\Delta_A = 0,582$, $\varepsilon_{1A} = 0,506$, $\varepsilon_{2A} = 0,193$, $\Delta_B = 0,403$, $\varepsilon_{1B} = 0,389$, $\varepsilon_{2B} = 0,078$, $\Delta_C = 0,379$, $\varepsilon_{1C} = 0,399$, $\varepsilon_{2C} = 0,072$ та $\Delta_D = 0,398$, $\varepsilon_{1D} = 0,357$, $\varepsilon_{2D} = 0,162$, відповідно. Згідно винаходу ділянки товстої кишки А-Г діагностуються як уражені раком. Наявність максимуму спектру флуоресценції на 666 ± 3 нм свідчить про недостатньо ретельну підготовку пацієнта до діагностичної процедури, але при невід'ємних значеннях коефіцієнта ε_2 ($\varepsilon_2 > \varepsilon_0$) максимум флуоресценції гіперіцину чітко визначається. Гістологічний аналіз біоптатів, взятих з означених ділянок (криві Б та В) підтвердив діагноз аденокарцинома сигмоподібної кишки. Кінцевий діагноз - рак сигмоподібної кишки.

Запропонований спосіб діагностики раку товстої кишки застосовано на 34 хворих. За результатами досліджень встановлено діагноз раку товстої кишки 22 пацієнтам. З ділянок ймовірної локалізації раку товстої кишки взято для гістологічного аналізу 31 біоптат. Встановлено наявність дисплазії 1-2 ступеню - 4 пацієнтам, дисплазії 3 ступеню - 2 пацієнтам, аденоматозний поліп - 1 пацієнту. З зазначених ділянок товстої кишки взято для гістологічного аналізу по одному біоптату, а загалом - 7 біоптатів. У трьох пацієнтів біоптати не бралися, бо в результаті діагностичної процедури флуоресцентний сигнал з ділянок товстої кишки відповідав нормальній слизовій ($\Delta < 0$, $\varepsilon_1 > 0$, $\varepsilon_2 > 0$). У двох пацієнтів біоптати не бралися через те, що точність діагностики була суттєво знижена через погану підготовку пацієнта (залишків капових мас, слизу в товстій кишці) до

діагностичної процедури. За результатами гістологічного аналізу діагноз рак товстої кишки був підтверджений у 20 пацієнтів (29 біоптатів), а у 2 пацієнтів була визначена дисплазія 3 ступеню (2 біоптати). Крім того, діагноз рак товстої кишки був визначений гістологічно ще у 1 пацієнта (1 біоптат) з попереднім діагнозом аденоматозний поліп. У інших 6 пацієнтів (6 біоптатів) гістологічний аналіз підтвердив відсутність раку товстої кишки. Загалом, з урахуванням запропонованого способу діагностики раку товстої кишки дав 7% хибних діагнозів, тобто точність способу становить 93%, що перевищує точність способу, прийнятого за прототип (88-90%). Причому чутливість запропонованого способу становить 97%, а його специфічність - 82%.

Таким чином, порівняння з прототипом показує, що застосування запропонованого способу діагностики збільшує точність встановлення діагнозу раку товстої кишки на ранніх стадіях на 3-5% з урахуванням специфіки підготовки пацієнта до діагностичної процедури.

Джерела інформації

1 Wagnieres G, Depeursinge C, Monnier P, Savary M, Cornaz P, Chatelain A, and van den Bergh H, Photodetection of early cancer by laser induced fluorescence of a tumor-selective dye: apparatus design and realization // SPIE Proceedings - 1990 -Vol 1203 -P 43-52.

2 Huang Z W, Chia T C, Zheng W, Xie S S, Diong C H, and Seow F C Fluorescence spectroscopy of human colon tissues // SPIE Proceedings - 1998 -Vol 3548 -P

3 Robinson K Photodynamic therapy offers new medical treatments // Photonics Spectra -1998 -P 219-226

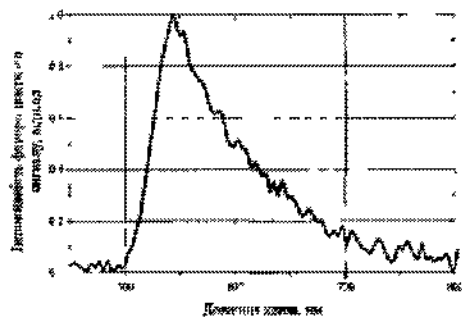
4 Воробьев Г И, Одарюк Т С, Еропкин П В, Царьков П В, Пересада И В Фотодинамическая терапия при лечении злокачественных новообразований толстой кишки // Анналы хирургии - 2000 - №4 - С 20-24

5 Безпалько Л В, Дец С М, Крицька Т М, Левицька З В, Шаламай А С Флуоресцентний маркер для діагностики онкологічних захворювань Патент України № 28774 А від 3.02.1998 р, зареєстрований 16.10.2000 р

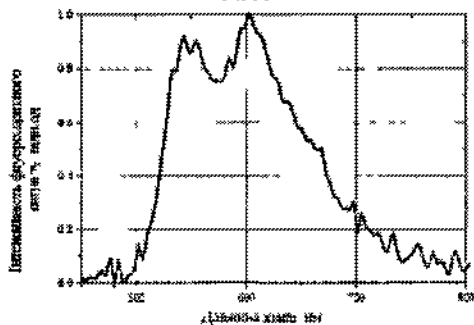
6 Компендиум Лекарственные препараты 1999/2000 // под ред проф Коваленко В Н и проф Викторова А П -1999 -Киев изд Морион - С Л-809

7 Marchesini R, Brambilla M, Pigoli E, Bottiroli G, Croce A C et al Light-induced fluorescence spectroscopy of adenoma, adenocarcinoma and non-neoplastic mucosa in human colon // Journal of Photochemistry and Photobiology -1992 -Vol B14 -P 219-230

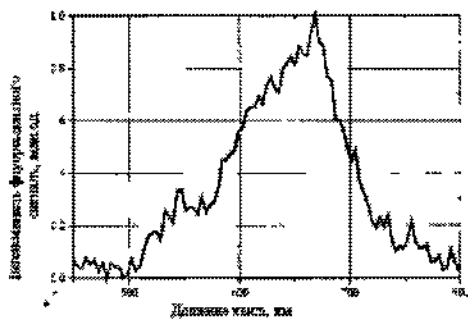
11



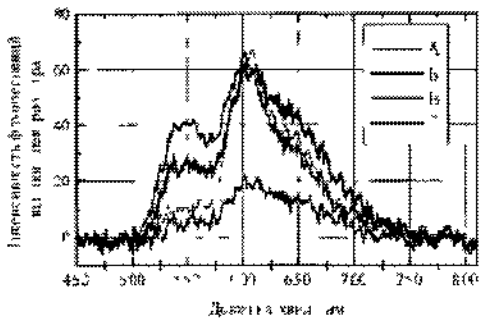
Фиг.1



Фиг.3



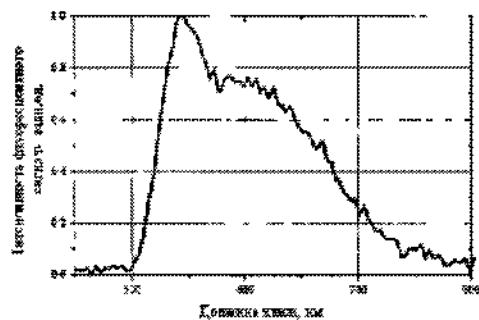
Фиг.5



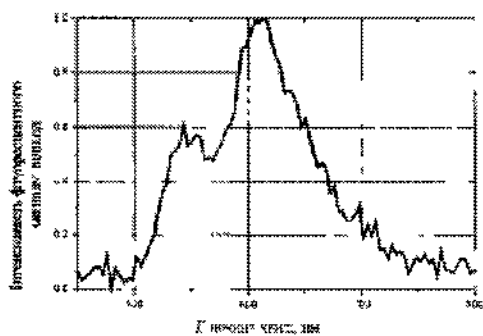
Фиг.7

58030

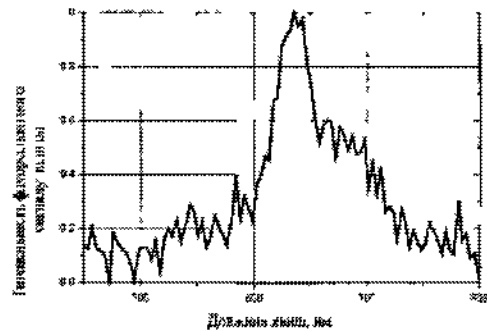
12



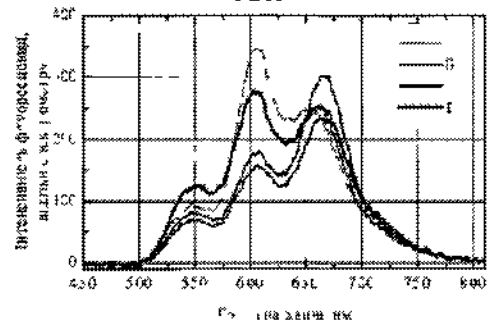
Фиг.2



Фиг.4



Фиг.6



Фиг.8