

УДК 548-55,616-006.04

## САФИРОВЫЕ ИГЛОВЫЕ КАПИЛЛЯРЫ ДЛЯ ЛАЗЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ

© 2009 г. И. А. Шикунова<sup>1</sup>, В. В. Волков<sup>2</sup>, В. Н. Курлов<sup>1</sup>, В. Б. Лощенов<sup>2</sup>

E-mail: yardy@mail.ru; kurlov@issp.ac.ru

На основе сапфировых игловых капилляров разработаны новые устройства, которые эффективно могут быть использованы для лазерных фотохимических и термических методов лечения опухолей различных органов, например простаты, печени, щитовидной железы, мозга. Использование предлагаемых устройств позволяет существенно увеличить объем облучения, за счет высокой теплопроводности сапфира выровнять температуру по всему объему облучателя, упростить конструкцию и исключить систему охлаждения устройства.

Способность лазерного излучения эффективно возбуждать фотохимические реакции и разогревать ткани используется в современных методах лечения объемных опухолей печени, легких, простаты, мозга и др.

В настоящее время наиболее перспективны следующие направления лазерной терапии: фотодинамическая терапия (ФДТ), лазерная интерстициальная (внутриканевая) термотерапия (ЛИТТ). ФДТ предполагает доставку однородного излучения к очагу опухоли для возбуждения введенных красителей-фотосенсибилизаторов (ФС), концентрация которых высока в опухоли. ФС под действием света определенной длины волны превращает обычный кислород, находящийся в опухоли, в активную форму метастабильного (синглетного) кислорода, который вызывает гибель опухолевых клеток ткани посредством комбинации прямого разрушения их компонентов и нарушения процессов кровообращения в облученной области [1]. Несомненно, уникальным, присущим только ФДТ результатом является сохранение структуры ткани, ее “каркаса”, т.е. это терапия с максимально достижимым на сегодняшний день органосохраняющим эффектом. Лазерная внутриканевая термотерапия, которая, по сравнению с ФДТ, требует использования более высоких мощностей излучения, имеет большие перспективы для лечения злокачественных образований печени, легких, мозга путем объемного нагрева свыше 60°C (тепловой некроз) или абляции (испарения ткани) лазерным излучением [2–4]. Развитие расчетного компьютерного планирования операций [5] и возможность визуализации магниторезонансной термометрией [4, 6] изменений, происходящих в биотканях, позво-

ляют успешно использовать данные методы для терапии опухолей головы и шеи, поджелудочной железы, простаты и т.д.

Для облучения подкожных и глубоколежащих образований требуются световоды, способные при общем нагреве выдерживать длительный контакт со средой организма и продуктами фотохимического разложения без изменения качества и геометрии пучка. Кварцевые световоды имеют низкие допустимые уровни мощности передаваемого лазерного излучения при внутриканевом облучении — это сдерживающий фактор для развития прогрессивных методов терапии в онкологии с имеющимися устройствами. Световод для внутриканевого облучения содержит кварцевое оптоволокно, кварцевую или полимерную насадку на облучающем конце (диффузор), и применяется с катетером, который используется для внедрения в ткань хрупкого облучателя. Начиная с режима фотокоагуляции, который характеризуется повышением температуры до 60°C, требуется охлаждение кварцевого световода, а фотоабляция (испарение ткани) короткими мощными импульсами возможна лишь бесконтактным образом охлаждаемым световодом [7, 8].

С кварцевыми облучателями велика вероятность локальных перегревов, что может привести к образованию зон карбонизации (обугливания). За исключением фотоабляции, при облучении запланированного объема крайне нежелательна карбонизация тканей, так как появление поглощающей излучение сажи уменьшает область эффективного облучения, нарушает качество и геометрию лазерного пучка и приводит к быстрому перегреву и разрушению самого световода. Вспомогательные устройства для внедрения световода и охлаждающая система увеличивают диаметр системы доставки света и, следовательно, травматичность процедуры. В качестве других недостатков кварцевых волокон, работающих в прямом контакте с кровью и тканями, можно выделить

<sup>1</sup> Учреждение Российской академии наук Институт физики твердого тела РАН, Черноголовка.

<sup>2</sup> Учреждение Российской академии наук Центр естественно-научных исследований, Институт общей физики РАН, Москва.

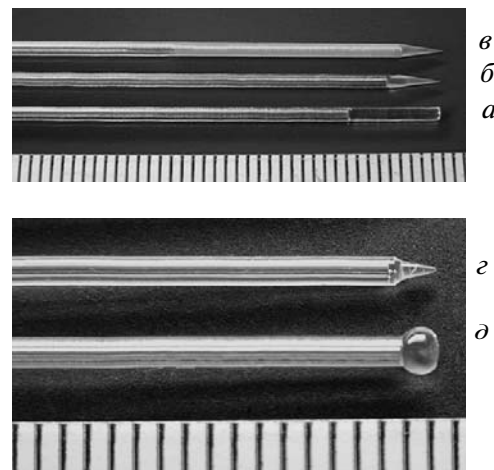
невозможность стерилизации и многократного использования.

Для решения этих проблем нами разработан новый класс контактных облучателей на основе игловых капилляров, выполненных из сапфира, который обладает высокими термостойкостью, твердостью, прочностью, теплопроводностью, коррозионной стойкостью, химической инертностью к крови и тканям человека (в том числе и электролитической пассивностью), имеющих пропускание в широком диапазоне длин волн. При этом сапфировый капилляр выполняет функцию не только защиты кварцевого волокна от взаимодействия с кровью и тканями, но и формирует в области внедряемого в ткань конца световода требуемое световое поле, которое, что очень важно, остается стабильным во время всей процедуры облучения.

Сапфировые капилляры, запаянные с одной стороны, выращивали методом Степанова из расплава. При этом решали довольно сложную техническую задачу формирования и поддержания в кристалле геометрии капиллярного канала, которая сводилась не только к оптимизации скоростей выращивания и температурных режимов в зоне кристаллизации, но и к использованию новых подходов к конструкции формообразующих устройств и к системе контроля за состоянием фронта кристаллизации.

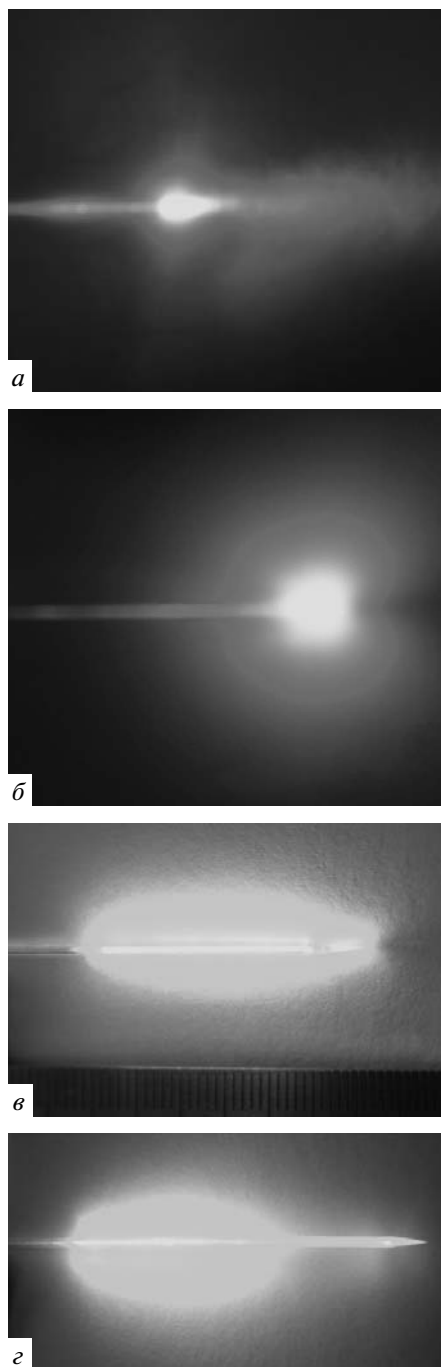
Внутренний диаметр сапфирового иглового капилляра (0.5–0.6 мм) был выбран на основании требований к прочности капилляра и с учетом диаметра стандартного кварцевого оптоволокна 400 мкм (рис. 1а). Внешний диаметр (1.2 мм) и длина сапфировых игл (>200 мм) позволяют использовать их для внутритканевого облучения тканей простаты в установках для чрезкожной лучевой терапии (брахитерапии) простаты под контролем ультразвука. Высокая твердость сапфира позволяет формировать острое очень малого радиуса закругления (до 25 нм), стабильное при многократных рабочих циклах, включая стерилизацию. Малый внешний диаметр облучателей с игловой заточкой, отсутствие утолщений, высокая чистота контактирующей с биотканью сапфировой пов приспособлений, увеличивающих сечение облучателей. Последнее обстоятельство значительно снижает вероятность кровотечений.

Сапфировые капилляры были испытаны на взаимодействие с кровью с использованием лазера мощностью 2.5 Вт ( $\lambda = 630$  нм). Исследование показало, что при полном погружении кристаллической насадки в концентрат эритроцитов ее поверхность не подвергается каким-либо изменениям вплоть до дозы облучения в 2.3 кДж при наличии коагуляции и испарения жидкой компоненты [9].



**Рис. 1.** Сапфировые игловые капилляры (внешний диаметр — 1.2 мм, внутренний диаметр — 0.5 мм): а — капилляр с закрытым торцом после выращивания; б — капилляр с острием, полученным механической обработкой торца; в — капилляр с острием и диффузором (шлифованной наружной поверхностью), полученными механической обработкой; г, д — различные варианты геометрии торца капилляров, полученные непосредственно в процессе выращивания.

Наряду с высокой химической стойкостью сапфировых защитных капилляров можно управлять распределением лазерного излучения в ткани в зависимости от геометрии и состояния поверхности наконечника. Окончание капилляра в зависимости от задачи может быть выполнено разной формы как механическим путем (рис. 1б, в), так и в процессе выращивания: шарик, заострение (рис. 1г, д). В частности, при конусной заточке полученная сапфировая опорная игла может перераспределять пучок, выходящий из торца волокна так, что излучение вперед, в большинстве случаев нежелательное, сильно ослабляется, а остальное излучение распределяется равномерно во всем объеме (рис. 2а, б). Специально созданными диффузными рассеивателями (можно формировать диффузную поверхность как на самом кварцевом световоде, так и на внешней поверхности сапфирового капилляра — см. рис. 1) решаются проблемы распределения световых потоков и тепловых полей внутри биологических тканей различных органов человека. Например, шлифованная диффузная поверхность капилляра позволяет получить выровненный цилиндрический лазерный пучок (рис. 2в), который эффективно используется для внутритканевой ФДТ и лазерной термотерапии опухолей большого объема. Для дополнительного увеличения объема облучения можно использовать смешение световода с диффузором в оптически про-



**Рис. 2.** Геометрия светового поля в объеме крови при облучении: *а* — через торцевое кварцевое волокно (наблюдается неравномерность поля и паразитное излучение вперед); *б* — через то же волокно, помещенное в сапфировый игольный капилляр; *в* — волокно с диффузором длиной 25 мм в сапфировом игольном капилляре с ростовой поверхностью; *г* — торец волокна оттянут от торца капилляра на 15 мм.

зрачном капилляре в процессе лазерной терапии (рис. 2г).

Применение волокна или сапфирового капилляра с диффузной поверхностью позволяет сни-

зить плотность мощности излучения на единице поверхности облучателя. При этом для одной и той же сообщенной биоткани дозе от точечного облучателя и диффузора нагрев сапфирового капилляра с диффузором значительно меньше и эффективное проведение сеанса терапии возможно в рамках теплового ограничения планируемого воздействия.

Разработанная система также позволяет установить пороговые значения постоянных потоков и локальных флуктуаций световых и тепловых полей, приводящих к необратимым изменениям в биотканях. Для сапфировой опорной иглы с волокном, длина диффузора которого составила 25 мм, были определены параметры облучения, при котором биологическая ткань прогревается до 39°C, т.е. термические изменения в ней отсутствуют. Этот режим требуется в ФДТ, где в классической схеме механизм повреждения раковых клеток является чисто фотохимическим. Экспериментально была подобрана мощность лазера ( $\lambda = 810$  нм), работающего в непрерывном режиме, при которой для ткани с введенным облучателем (диффузор полностью погружен) наступает фототермическое равновесие при максимальной температуре в ткани 39°C. Была измерена интегральная мощность излучения от диффузора, и облучатель введен в другой кусок печени. Далее была записана динамика разогрева ткани. При мощности лазера 1.2 Вт плотность мощности излучения на диффузоре составила  $350 \text{ мВт} \cdot \text{см}^{-2}$ , за 5 мин была выдана доза облучения в  $100 \text{ Дж} \cdot \text{см}^{-2}$ , за 25 мин —  $500 \text{ Дж} \cdot \text{см}^{-2}$ , при этом устанавливалось фототермическое равновесие при максимальной температуре в ткани 39°C.

Проблема защиты кварцевых световодов особенно актуальна при лазерной термотерапии, когда используются большие мощности для обеспечения гипертермии (диапазон используемых температур: 41–43°C), коагуляции или абляции внутритканевых злокачественных образований, которые не могут быть удалены хирургическим путем и плохо поддаются химиотерапии. В первую очередь это рак печени и метастазы в печени, лечение которых фотодинамической терапией малоэффективно из-за сложностей доставки и аккумуляции фотосенсибилизатора в опухоли печени.

Высокая химическая инертность сапфировых капилляров позволяет работать в широком диапазоне мощностей лазерного излучения с возможностью осуществления разных типов воздействия одним облучателем в течение операции.

Были проведены эксперименты по наблюдению смены процессов по мере повышения температуры в ткани ФДТ — гипертермия — коагуляция — карбонизация в одном процессе с использованием полупроводникового лазера с длиной волны

810 нм и световода с сапфировой опорной иглой, на модели, в качестве которой была взята свиная печень.

Иглу вводили параллельно поверхности на глубине около 3 мм. Мощность лазера повышалась с 0.5 до 8.3 Вт (замечена карбонизация) с шагом 300 мВт. После каждого 15-секундного сеанса облучения фиксировали распределение температуры на срезе ИК-камерой (рис. 3). Параметры пропускания сапфировой опорной иглы и состояние ее поверхности не изменились. С аналогичным результатом прошли эксперименты по облучению печени при больших мощностях, достигающих до 20 Вт непрерывного излучения (810 нм) без использования систем охлаждения.

Уникальная для оптически прозрачных диэлектриков теплопроводность сапфира позволяет не допустить появления локальных зон перегрева до значительно более высоких, по сравнению с кварцем, мощностей подводимого излучения, приводящих к образованию растущих вокруг облучателя тромбов, непрозрачных для воздействующего излучения. Применение внутритканевых облучателей на сапфировых игловых капиллярах позволяет в существовавшем до сих пор балансировании: расчетный объем воздействия — требуемые режимы излучения — сохранение световода — фактически исключить последнее звено, что существенно или полностью помогает преодолеть проблемы, которые тормозят развитие перспективных и приоритетных лазерных методов лечения онкологических заболеваний внутренних органов, опухолей мягких тканей.

Испытания облучателей на основе сапфировых капилляров, проведенные в ходе лабораторных экспериментов и клинических процедур под контролем ультразвука (рис. 4), подтверждают их применимость в качестве облучателей в различных методах фотохимического и фототермического воздействия. Сапфировые облучатели позволяют усовершенствовать методы оптической терапии и хирургии подкожных опухолей и опухолей внутренних органов и реализовать возможность сочетания в одной операции разных режимов лазерного воздействия с использованием одного облучателя.

### ВЫВОДЫ

На основе выращенных сапфировых капилляров разработаны новые устройства доставки лазерного излучения, которые можно использовать для фотодинамической терапии, лазерной гипертермии, объемной лазерной коагуляции, лазерной внутритканевой термотерапии и абляции опухолей разных органов, например простаты, печени, щитовидной железы, мозга.

Высокая твердость сапфира обеспечивает на конце облучателя стабильное острие для самосто-

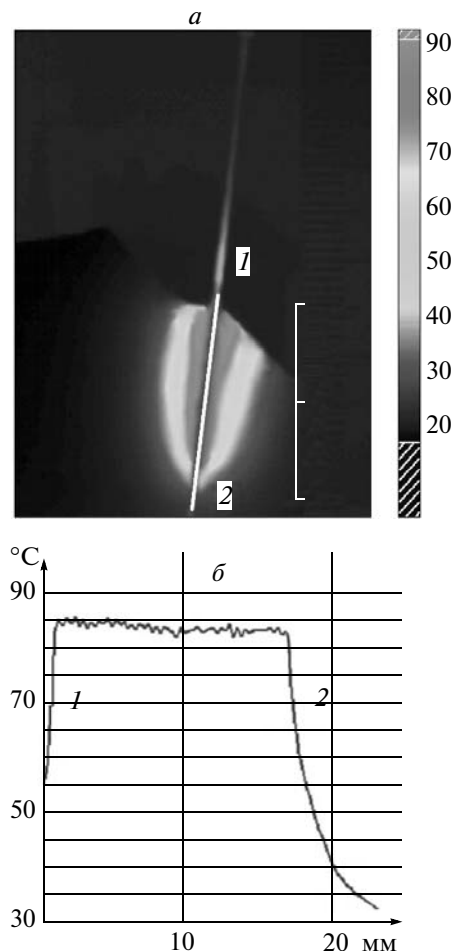


Рис. 3. Распределение температуры (ИК-камера): а — в образце печени при облучении лазером (810 нм) через кварцевое волокно с диффузором (введено на 20 мм), помещенное в сапфировую опорную иглу; б — выровненное распределение температуры вдоль иглы. Мощность лазера — 5.7 Вт.

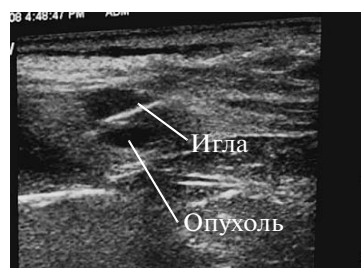


Рис. 4. Визуализация сапфировой иглы ультразвуком в опухоли лимфоузла в процессе лазерной интерстициальной фотодинамической терапии.

ятельного введения облучателя в ткань без применения направляющих устройств, приводящих к увеличению поперечного сечения облучателя.

Сапфировые контактные облучатели сохраняют стабильность воспроизведения геометрии и

качества лазерного пучка. Благодаря высокой прочности и исключительной химической инертности сапфира они не подвержены какому-либо поверхностному или структурному старению при многократных рабочих циклах и любом виде стерилизации.

Использование сапфировых облучателей позволяет улучшить контроль над динамикой пространственного фототермического распределения в течение всей процедуры облучения, так как эффективное перераспределение выделяющегося тепла сапфиром способствует снижению вероятности образования очагов перегрева, ведущих к образованию непрозрачных для лазерного излучения тромбов.

Авторы благодарны Мееровичу Г.А. за помощь в работе и обсуждение полученных результатов.

Работа выполнена при частичной поддержке гранта РФФИ № 09-02-13595-офи-ц.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Loschenov V.B., Konov V.I., Prokhorov A.M.* // *Laser Phys.* 2000. V. 10. P. 1188.
2. *McKenzie A.L.* // *Phys. Med. Biol.* 1990. V. 35. P. 1175.
3. *Ritz J.P., Lehmann K.S., Mols A. et al.* // *Lasers Med. Sci.* 2008. V. 23. P. 195.
4. *Vogl T.J., Mack M.G., Roggan A. et al.* *Radiology.* 1998. V. 209. P. 381.
5. *Verney J.F., Mohammed Y., Ludwig A., Giese K.* // *Phys. Med. Biol.* 2003. V. 48. P. 3595.
6. *Mensel B., Weigel Ch., Hosten N.* // *Recent Results in Cancer Res.* 2006. V. 167. P. 69.
7. *Germer C.T., Albrecht D., Isbert C. et al.* // *Laser Med. Sci.* 1999. V. 14. P. 32.
8. *Roggan A., Albrecht D., Berlien H.P.* // *Bellingham: SPIE Press.* 1995. P. 224.
9. *Шикунова И.А., Волков В.В., Курлов В.Н., Лощенов В.Б.* // *Альманах клинической медицины.* 2008. Т. XVII. Ч. 2. С. 152.