

Первый отечественный прибор для ICG-флуоресцентной навигации при выполнении открытых операций.

Г.В. Папаян, А.В. Струй

Одной из современных тенденций флуоресцентной диагностики является ее распространение в ближнюю инфракрасную (БИК, near-infrared, NIR) область спектра, что позволяет улучшить диагностические возможности метода за счет меньшего поглощения и рассеяния биологические ткани в этой области, а также исключения влияния ее автофлуоресценции. Кроме того, такой переход дает чисто практические преимущества поскольку позволяет проводить исследования в светлых помещениях. Распространению БИК флуоресцентной диагностики в немалой степени способствует наличие разрешенного для медицинского применения такого замечательного препарата как индоцианин зеленый (ИЦЗ, indocyanine green, ICG), который обладает яркой флуоресценцией при возбуждении 750-810 нм и эмиссии при 800-850 нм, а также превосходным профилем безопасности. В настоящее время он широко используется для картирования лимфатических узлов, в реконструктивной хирургии, ангиографии, холангиографии, визуализации злокачественных опухолей и метастазов, оценке перфузии и состояния анастомозов, а также других применений в хирургии под флуоресцентным визуальным контролем (fluorescence image-guided surgery, FGS) [1, 2]. Дальнейшему прогрессу в развитии данного направления способствует проводимые в последние несколько десятилетий многочисленные разработки новых контрастных веществ. В США в настоящее время на разных стадиях клинических испытаний находится 39 новых контрастных веществ для FGS, обладающих улучшенными физико-химическими свойствами и характеристиками нацеливания. Анализ 85 клинических испытаниях этих веществ, показывает, что подавляющее большинство новых агентов нацелены на рак, только 6-7% на другие заболевания и 4-5% для улучшения сохранения анатомии. При этом большая часть препаратов используют флуорофоры с длинами волн возбуждения и испускания вблизи 800 нм [2].

Что касается систем визуализации при FGS, то из 29 существующих систем 24 позволяют проводить исследования в БИК диапазоне, причем половина из них при открытых операциях [2]. Последнее обстоятельство показывает, что несмотря на широкое распространение методов малоинвазивной хирургии и микрохирургии, обычные операции остаются по-прежнему востребованными.

Наиболее известными приборами и системами для проведения открытых операций под контролем БИК флуоресценции являются [2, 3]: SPY system (Novadaq/Stryker) [4], FLARE [5], HyperEye (Mizuho Medical Co.) [6], PDE-NEO II (Hamamatsu/Mitaka) [7], Quest Spectrum™ Platform (QuestMedical Imaging) [8], exoscope VITOM® II ICG (KARL STORTZ) [9], SPY-PHI (Stryker) [10], EleVision™ IR Platform (Medtronic) [11], IC-flow (Diagnostic Green) [12]. Многие из них являются коммерчески доступными. Они отличаются принципами формирования и отображения изображений, функциональными и техническими характеристиками, которые в свою очередь зависят от используемых компонентов и программного обеспечения. Важным показателем работы таких приборов является возможность наблюдения операционного поля не только в свете БИК флуоресценции, но и в обычном белом свете [3]. Такая бимодальная визуализация позволяет осуществлять привязку флуоресцентной картины к анатомическим структурам, находящимся в поле зрения прибора. Она реализуется либо за счет быстрого переключения режимов его работы, либо путем одновременного отображения БИК и обычного кадров, которые, в свою очередь, могут находиться рядом, либо накладываться один на другой, причем для идентификации БИК картины используется ее раскраска в искусственные цвета (обычно в зеленых тонах). При проведении некоторых видов исследований важна также количественная оценка интенсивности флуоресценции в выбранных зонах поля зрения [3].

Опираясь на многолетний опыт собственных разработок приборов и методов флуоресцентной диагностики в БИК диапазоне [13-18], а также на их применение для решения разнообразных клинических задач [19-33] было решено создать отечественный прибор для проведения ICG-флуоресцентной навигации при выполнении открытых операций - «ICGscope-ММС» [34]. Прибор построен по оригинальной схеме

(патентуется), основанной на использовании двух видеокамер (цветной и монохромной), обеспечивающих одновременную визуализацию операционного поля в обычном свете и свете БИК флуоресценции и отображения полученных изображений в режиме реального времени на одном экране (рис.1). В качестве источников освещения используются белые и БИК светодиоды, которые встроены в корпус оптической головки (рис.2). Благодаря ее небольшому габариту и весу она может быть легко зафиксирована в нужном положении относительно исследуемого объекта. Фиксация может осуществляться с помощью универсального штатива со струбциной для крепления к операционному столу или любой платформе, либо с помощью специального рукава мобильной стойки (рис.3). Прибор обеспечивает высокое качество изображений, а также высокую чувствительность регистрации БИК флуоресценции, в том числе благодаря подавлению внешней паразитной засветки, которая может быть вызвана попаданием в операционное поле дневного света или комнатного освещения особенно при использовании ламп накаливания и галогенных ламп. Прибор прост и удобен в работе и потенциально обладает высокой надежностью. Он снабжен специальным программным обеспечением, которое поддерживает функционирование прибора, позволяет проводить количественные исследования, а также формировать базу данных изображений по пациентам.

Технические характеристики прибора «ICGscope-ММС» [34]

Характеристика	Значение
Источник возбуждения,	Матрица светодиодов, 760-780 нм
Источник белого света	Встроенный светодиодный светильник, операционный светильник
Приемники изображений	Цветная и монохромная видеокамеры
Визуализация	Одновременно отображение на одном экране кадров в обычном свете и свете БИК флуоресценции
Обработка изображений	Представление флуоресцентной картины и количественной оценки интенсивности флуоресценции в реальном времени
Подавление внешней засветки, содержащей БИК компоненту	До 10 раз
Рабочее расстояние	~ 30 см *)
Поле зрения,	140 x 140 мм **)
Разрешение,	1500 x 1500 пикселей
Кадровая частота,	10-30 Гц
Цифровой зум	До 3х
Габариты оптической головки	80 x 80 x 150 мм
Вес оптической головки	1,0 кг
Штатив для крепления камерной головки к столу	Имеется
Требование к компьютеру	Операционная система Windows не ниже 7, разрядность 64 бита, 2 порта USB-3.0 и один порт USB-2.0

*) возможно изменение в пределах 20 - 40 см при предварительной настройке прибора

***) зависит от настройки рабочего расстояния и пропорционально уменьшается при включении цифрового зума.

(а)

(б)

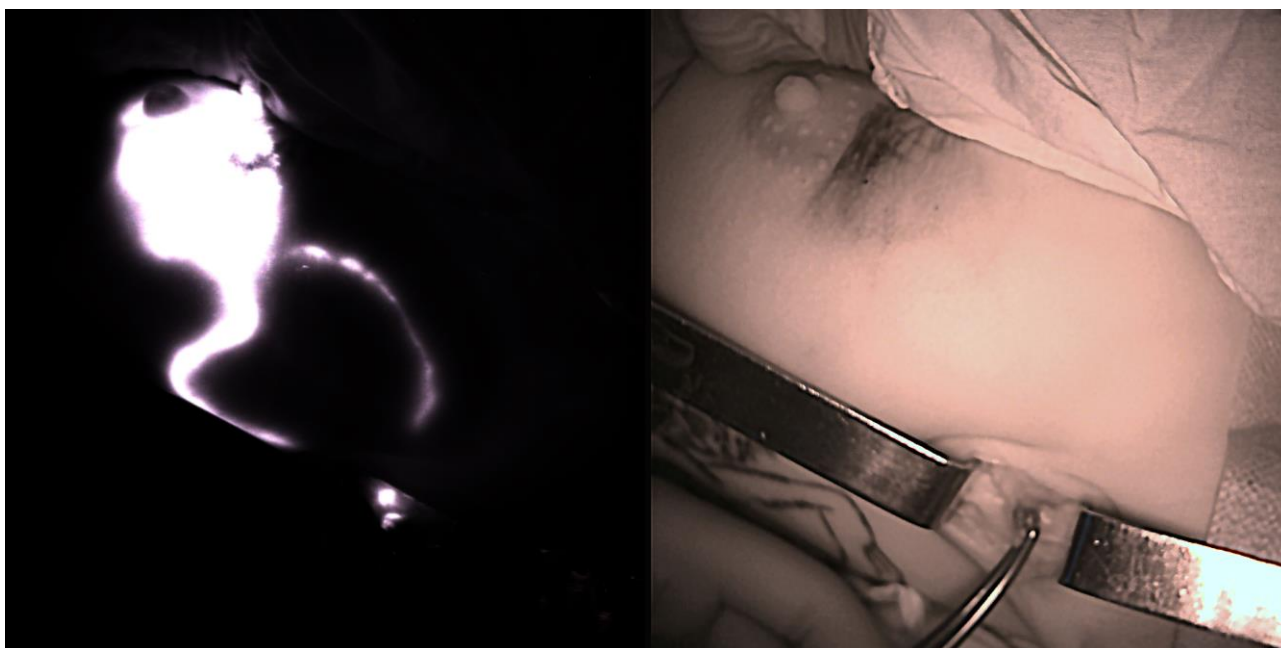


Рис. 1. Интраоперационное картирование лимфатических путей в аксиллярной области у пациентки с раком молочной железы при биопсии сторожевых лимфатических узлов с ICG. Визуализация операционного поля с помощью «ICGscope-MMC»: в свете БИК флуоресценции (а), в отраженном белом свете (б).



Рис. 2. Оптическая головка прибора для флуоресцентной визуализации в БИК области спектра при выполнении открытых операций «ICGscope-ММС» (прототип)



Рис. 3. Выполнение операции на трахее при клинических испытаниях прототипа прибора «ICGscope-ММС»

Литература.

1. Parayan G, Akopov A. Potentials of Indocyanine Green Near-Infrared Fluorescence Imaging in Experimental and Clinical Practice // Photodiagnosis and Photodynamic Therapy. 2018; 24:292–299. Doi: 10.1016/j.pdpdt.2018.10.011.
2. Barth CW, Gibbs SL. Fluorescence Image-Guided Surgery - a Perspective on Contrast Agent Development. Proc SPIE Int Soc Opt Eng. 2020 Feb;11222:112220J. doi: 10.1117/12.2545292.

3. DSouza AV, Lin H, Henderson ER, Samkoe KS, Pogue BW. Review of fluorescence guided surgery systems: identification of key performance capabilities beyond indocyanine green imaging // J of Biomed Opt. 2016;21(8):080901.
4. Gurtner GC, Jones GE, Neligan PC, Newman MI, Phillips BT, Sacks JM, Zenn MR. Intraoperative laser angiography using the SPY system: Review of the literature and recommendations for use // Ann. Surg. Innov. Res. 2013. V. 7. № 1. P. 1–14.
5. Troyan SL, Kianzad ., Gibbs-Strauss S.L., Gioux S., Matsui A., Oketokoun R., Ngo L., Khamene A., Azar F., Frangioni J.V. The FLARE intraoperative near-infrared fluorescence imaging system: A first-in-human clinical trial in breast cancer sentinel lymph node mapping // Ann. Surg. Oncol. 2009. V. 16. № 10. P. 1–10.
6. Yoshida M., Kubota K., Kuroda J., Ohta K., Nakamura T., Saito J., Kobayashi M., Sato T., Beck Y., Kitagawa Y., Kitajima M. Indocyanine green injection for detecting sentinel nodes using color fluorescence camera in the laparoscopy-assisted gastrectomy // J. Gastroenterol. Hepatol. 2012. Suppl. 3. P. 29–33.
7. <https://mitakausa.com/pde-neo-ii/>
8. <http://www.quest-mi.com/spectrum-overview>
9. <https://www.karlstorz.com/az/ru/search.htm?cat=1000160542>
10. <https://www.stryker.com/us/en/endoscopy/products/spy-phi.html>
11. <https://www.medtronic.com/covidien/en-us/products/visualization-solutions/elevision-ir-platform.html>
12. <https://diagnosticgreen.com/row/ic-flow-imaging-system/>
13. Kang U., Papayan G.V. Fluorescent endoscope system having improved image detection module // US Patent № 7635330. 22.12.2009
14. Kang U., Papayan G.V. Apparatus and method for detecting NIR fluorescence at sentinel lymph node // US Patent № 9795338. 24.10.2017.

15. Папаян Г.В., Акопов А.Л. Флуоресцентная диагностика в ближнем инфракрасном диапазоне: аппаратура, применение // Оптический журнал. 2016. Т.63. №9, С. 33-42.
16. Папаян Г, В., Петрищев Н.Н., Галагудза М.М., Сонин Д.Л., Минасян С.М. Способ интраоперационной визуализации ишемически-реперфузионного повреждения миокарда // Патент РФ № 2622983 от 21.06.2017
17. Ковалев А.А., Корнюшин О.В., Папаян Г.В., Маслей В.В., Булавинова Н.И., Неймарк А.Е., Данилов И.Н., Воронин С.Е. Способ интраоперационной визуализации нарушения герметичности аппаратного шва при продольной резекции желудка // Патент РФ №2707377 от 26.11.2019.
18. Папаян Г.В., Акопов А.Л., Гончаров С.Е., Струй А.В., Казаков Н.В. Видеозендоскопическая система для фотодинамической тераностики центрального рака легкого // Оптический журнал. 2019. Т. 86. № 7, С. 27-34. DOI:10.17586/1023-5086-2019-86-07-27-34
19. Папаян Г.В., Акопов А.Л., Гончаров С.Е. Способ фотодинамической диагностики и терапии центрального рака легкого и устройство его осуществления // Патент РФ № 2736909 от 23.11.2020
20. Parayan G., Berezin V., Jung M., Lee D., Kang U., Kim H., Ahn S.H., Kim S. ICG fluorescent and radioisotope methods comparison for sentinel lymph nodes detection in gastric cancer surgery // 10th Intern. Gastric Cancer Congr., Verona, Italy. 2013. P. 129.
21. Акопов А.Л., Папаян Г.В., Чистяков И.В. Интраоперационное определение сторожевых лимфатических узлов при раке легкого // Вестник хирургии. 2015. № 1. С. 96–102.
22. Акопов А.Л., Папаян Г.В., Чистяков И.В., Карлсон А., Герасин А.В., Агишев А.С. Интраоперационное определение сигнальных лимфатических узлов при помощи системы инфракрасной визуализации при местнораспространенном

- немелкоклеточном раке легкого // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2015. № 4. С. 13–17.
23. Папаян Г.В., Чефу С.Г., Петрищев Н.Н., Ильин А.А., Акопов А.Л. Возможность использования конъюгата индоцианина зеленого с альбумином для инфракрасной флуоресцентной диагностики патологических процессов в эксперименте // Журнал "Вопросы онкологии" 2016. №6. С.839-844.
24. Sonin D., Parayan G., Pochkaeva E., Chefu S., Minasian S., Kurapeev D., Vaage Y, Petrishchev N., Galagudza M. In vivo visualization and ex vivo quantification of experimental myocardial infarction by indocyanine green fluorescence imaging // Biomedical Optics Express. 2017. V. 8, [1.1](#) P. 151-161
25. Акопов А.Л., Папаян Г.В., Ефимов А.Н., Никитюк Д.Б., Япринцев В.О., Магрук М.А. Инфракрасная флуоресцентная ангиография при трансплантации трахеи в эксперименте. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины; 2017 г., Т.164, № 10. С.519-522
26. Акопов А.Л., Папаян Г.В., Карлсон А., Чистяков И.В., Дворецкий С.Ю., Агишев А.С., Горбунков С.Д., Ильин А.А. Прицельная биопсия плевры при торакокопии под инфракрасным флуоресцентным контролем // Вестник хирургии. 2017. №6. С.18-21.
27. Папаян Г.В., Акопов А.Л., Антонян П.А., Ильин А.А., Петрищев Н.Н. Инфракрасная флуоресцентная лимфография в экспериментальных и клинических условиях // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2018; 17(2): 86–93. doi: 10.24884/1682-6655-2018-17-2-86-93
28. Волох М.А., Папаян Г.В., Акопов А.Л., Антонян П.А., Абзалева Г.Р. Субботкин А.С. Оценка состояния лимфатической системы до и после различных вариантов лифтинга лица с помощью флуоресцентной визуализации в ближнем инфракрасном диапазоне // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. 2018. №3 (66). С. 5-11 DOI: 10.17223/1814147/66/01
29. Акопов А.Л., Папаян Г.В., Ильин А.А., Дворецкий С.Ю., Агишев А.С., Чистяков И.В. Изучение путей регионарного лимфооттока при раке легкого с помощью

- инфракрасной флуоресценции // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2020; (1): С.61-66 <https://doi.org/10.17116/hirurgia202001161>
30. Акопов А.Л., Папаян Г.В., Ильин А.А. Прижизненное изучение направления оттока лимфы при раке легкого с помощью индоцианина зеленого // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2020;19(3):19–24. Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-3-19-24.
31. Акопов А.Л., Папаян Г.В., Горбунков С.Д., Орлов С.В., Карал-оглы Д.Д., Каплян П.А., Губарева Е.А., Куевда Е.В., Кузнецова Д.М. Возможности флуоресцентной визуализации в оценке реваскуляризации гетеротопически трансплантированного сегмента трахеи приматов // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2020;22(2):80-85. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2020-2-80-85>
32. Papayan G, Goncharov S, Kazakov N, Strui A, Akopov A. Clinical potential of photodynamic diagnosis and therapy of tracheobronchial malignancies in the visible and infrared spectral ranges // Translational Biophotonics. 2020; e201900019. <https://doi.org/10.1002/tbio.201900019>
33. Chizh IA, Vinogradov IA, Popayan GV, Telishevsky AV, Kolarkova VV, Petrishev NN. Sentinel Lymph Nodes Detection in Early-Stage Breast Cancer: ICG-Enhanced Fluorescence and Radioactivity Detection Methods Comparison». // Clinical Oncology and Cancer Biology 2020. V.2(1): Pp 1-5. <http://dx.doi.org/10.31487/j.COCB.2020.01.07>
34. <https://www.mmcatalog.com/icg/icgscopemmc.html>