

**АО «Медицинский университет Астана»**

УДК: 618.19-006.552-073.43-08

МПК: А61В8/08; А61М37/00; А61N7/02; В06В1/06

**Сейдагалиева Жазира Шынгысхановна**

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ФИБРОАДЕНОМ  
МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ  
ВЫСОКОИНТЕНСИВНОГО ФОКУСИРОВАННОГО УЛЬТРАЗВУКА  
(HIFU-терапия).**

**6М110100 –«МЕДИЦИНА»**

Диссертация на присуждение академической степени  
магистра медицинских наук

Научный руководитель д.м.н. проф. Т.У. Туганбеков

Научный консультант д.м.н. проф. С.Б. Иманкулов

Астана 2016

## СОДЕРЖАНИЕ

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ.....	4
ОПРЕДЕЛЕНИЯ.....	5
ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ.....	6
СПИСОК ТАБЛИЦИРИСУНКОВ.....	7
ВВЕДЕНИЕ.....	8
1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
1.1 Эпидемиология.....	11
1.2 Этиопатогенез фиброаденомы молочной железы.....	11
1.3 Клиническая картина фиброаденомы молочной железы.....	13
1.4 Принципы диагностики фиброаденомы молочных желез.....	14
1.5 Методы лечения фиброаденомы молочных желез.....	18
1.5.1 Консервативная терапия фиброаденомы молочных желез.....	18
1.5.2 Хирургическое лечение фиброаденомы молочных желез.....	19
1.5.3 Виды лечения применяемые при ФА молочных желез.....	19
1.6 Терапия ФА молочных желез с позиции доказательной медицины.....	20
1.7 Высокоинтенсивный фокусированный ультразвук в лечении фиброаденомы молочных желез.....	21
1.7.1 История ультразвука в медицине.....	21
1.7.2 Пьезоэлектричество.....	22
1.7.3 Открытия в развитии ультразвука.....	23
1.7.4 Основы ультразвука.....	24
1.7.5 Основатели ультразвука в медицине.....	25
1.7.6 Современные применения.....	32
1.7.7 Эффект Доплера.....	33
1.8 HIFU абляция фиброаденомы молочных желез.....	36
1.8.1 История HIFU.....	36
1.8.2 Механизм лечебного воздействия.....	37
1.8.3 Аппараты HIFU, используемые в клинической практике.....	39
1.8.4 Применение HIFU для лечения рака молочных желез.....	40
1.8.5 Ограничения HIFU.....	41
2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	43
2.1 Состав основной контрольной групп.....	43
2.2 Методы исследования.....	48
2.2.1 Методы обследования пациентов.....	48
2.3 Терапия ФА.....	55
2.3.1 Традиционная терапия.....	55
2.3.2 HIFU- терапия ФА.....	56

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЯ	62
3.1 Результаты морфологического исследования <i>in vitro</i> .....	63
3.2 Сравнительный анализ результатов лечения основной и контрольных групп....	69
3.3 Сравнительный анализ результатов лечения.....	71
3.4 Оценка качества жизни (Опросник-SF-36).....	73
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	78
ВЫВОДЫ.....	79
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	80
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	81

## **НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ**

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие стандарты:

Приказ МЗ РК №815 от 20.11.12 «Об утверждении Перечня технологий высокоспециализированной медицинской помощи по профилям». Приложение к приказу Министра здравоохранения Республики Казахстан от «20»ноября 2012 года №815. Перечень технологий высокоспециализированной медицинской помощи.

## ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В настоящей диссертации применяют следующие термины ссоответствующими определениями:

*Абляция-* (от лат.*ablatio-* «отнятие»), удаление (разрушение) тканей при воздействии фокусированного ультразвука.

*Энуклеация-*(от лат.*enucleo*— вынимаю ядро, очищаю от скорлупы), вылушение, удаление целиком шаровидных опухолей.

*Core-*(от англ. *core* – вырезать сердцевину)-удаление.

## ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

- ФА - Фиброаденома  
МЖ - Молочная железа  
Л/У - Лимфоузлы  
УЗИ - Ультразвуковое исследование  
МГ - Маммография  
МГц - Ед измерения Мегагерц (частота) в УЗ диагностике  
мЗв - Миллизиверт единица измерения лучевой нагрузки  
ТАБ - Тонкоигольная аспирационная биопсия  
G - Обозначение применяемое для диаметра иглы (gauge) размер  
ВВВ - benign обозначение применяемое в Европе для определения доброкачественности процесса тройного теста  
HIFU (High Intensive Focused Ultrasound) - Высокоинтенсивный фокусированный ультразвук  
СР - Секторальная резекция  
ФКМ - Фиброзно-кистозная мастопатия  
В/в - внутривенная  
ИМТ - Индекс массы тела  
BLES - Breast Lesion Excision System Вакуумная чрезкожная биопсия  
OCEBM (Oxford Centre for Evidence-based Medicine) - Оксфордский центр доказательной медицины  
SONAR - Sound Navigation And Ranging - звуковая навигация и измерение расстояния.  
ЦДК - Цветное доплеровское картирование .  
ARSP - Academie Royale des Sciences of Paris - Парижская Королевская Академия Наук  
КТ - Компьютерная томография  
К - единица температуры Кельвин  
МРТ - магнитно-резонансная томография

## СПИСОК ТАБЛИЦ И РИСУНКОВ

Рисунок 18- Техника выполнения исследования.....	47
Рисунок 19- Ход операции.....	50
Рисунок 20 - Очаг абляции ex vivo в печени быка.....	51
Рисунок 21- Методика проведения HIFU-терапии.....	53
Рисунок 22- Исследование in vitro. Распределение материала по мощности.....	55
Рисунок 23 - Контроль. Окраска гематоксилином и эозином, ув. x40.....	56
Рисунок 24 - Контроль. Окраска гематоксилином и эозином,ув. x100.....	56
Рисунок 25 - Контроль. Окраска гематоксилином и эозином, ув. x100.....	57
Рисунок 26- Группа 10сек, 100 w. Окраска гематоксилином и эозином, x40.....	57
Рисунок 27- Группа 10сек, 100 w. Окраска гематоксилином и эозином,x40.....	58
Рисунок 28 - Группа 10сек, 100 w. Окраска гематоксилином и эозином, x100. .58	
Рисунок 29 - Группа 10сек, 200 w. Окраска гематоксилином и эозином, x40....	59
Рисунок 30 - Группа 10сек, 200 w. Окраска гематоксилином и эозином, x40....	59
Рисунок 31 - Группа 10сек, 200 w. Окраска гематоксилином и эозином, x40....	60
Рисунок 32 - Группа 10сек, 300 w. Окраска гематоксилином и эозином, x40....	60
Рисунок 33 - Группа 10сек, 300 w. Окраска гематоксилином и эозином, x40....	61
Рисунок 34 - Группа 10сек, 300 w. Окраска гематоксилином и эозином, x100. .61	
Рисунок 35- Диаграммаразмаха для среднего по показателю "Койко-дни" .....	62
Рисунок 36- Диаграммаразмаха для среднего по показателю "Осложнения" .....	63
Рисунок 37 - Диаграммаразмаха для среднего по показателю "Рецидивы" .....	63
Рисунок 38- Количество осложнений для двух групп.....	64
Рисунок 39 - Количество рецидивов для двух групп.....	65
Рисунок 40 - Количество койко-дней для двух групп.....	65
Рисунок 41 - Результаты оценки качества жизни.....	67
Рисунок 42 -Внешний вид молочной железы после HIFU абляции (1 сутки).....	68
Рисунок 43 - Внешний вид молочной железы после HIFU абляции (7 сутки).....	68
Рисунок 44-УЗИ молочной железы до HIFU абляции.....	68
Рисунок 45 - УЗИ молочной железы после HIFU абляции (24 сутки).....	68
Рисунок 46-МГ молочной железы до HIFU абляции.....	69
Рисунок 47 - МГ молочной железы после HIFU абляции (24 сутки).....	69
Рисунок 48 - Фиброаденома правой молочной железы, окраска по Папаниколау,ув. x400.....	69
Рисунок 49 - Фиброаденома правой молочной железы, окраска по Папаниколау,ув. x400.....	70

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность исследования**

Доброкачественные изменения молочных желез относятся к наиболее распространенным заболеваниям у женщин разных возрастных групп и включают в себя различные по клиническим, морфологическим и этиологическим признакам процессы. Доброкачественные заболевания молочных желез в популяции распространены до 30-70% случаев, в связи с неуклонным ростом этой патологии и тем обстоятельством, что некоторые пролиферативные формы, сопровождающиеся гиперплазией эпителия, рассматриваются как маркеры повышенного риска возникновения рака молочной железы[1-3]. Известно, что злокачественные образования молочных желез встречаются в 3-5 раз чаще на фоне доброкачественных образований молочных желез[4-5].

Фиброаденома – одно из частых заболеваний молочных желез и составляет большую часть всех доброкачественных опухолей[6-8].

Одним из путей снижения заболеваемости и смертности от рака молочных желез является лечение доброкачественных заболеваний молочных желез[9-10]. Одним из распространенных доброкачественных заболеваний считается фиброаденома молочных желез[11-12]. До последнего времени считалось что основной метод лечения фиброаденом-хирургический. Однако в последнее время в связи с развитием технологий появились сообщения об эффективном применении высокоинтенсивного фокусированного ультразвука – HIFU абляции в лечении опухолей мягких тканей[13-15].

HIFU терапия имеет возможность избежать недостатки хирургического лечения, так как на сегодняшний день она является единственным неинвазивным методом разрушения образования, лечение проводится без нарушения целостности кожных покровов[16-18].

Новая неинвазивная технология лечение опухолей основано на использовании высокоинтенсивного фокусированного ультразвука – HIFU (High Intensive Focused Ultrasound) является перспективным направлением в практической медицине.

### **Цель исследования**

Оценить эффективность лечения фиброаденом молочных желез с использованием высокоинтенсивного фокусированного ультразвука.

### **Задачи исследования**

1. Провести морфологическую оценку эффективности лечения фиброаденом с использованием высокоинтенсивного фокусированного ультразвука (HIFU-терапия).
2. Изучить непосредственные и отдаленные результаты лечения у больных с фиброаденомой молочной железы.
3. Оценить качество жизни пациентов после удаления фиброаденом молочных желез с помощью HIFU в сравнении с традиционными методами.



### **Объекты исследования**

60 больных женщин с фиброаденомой молочной железы.

Основная группа: 30 женщин – которым применяется высокоинтенсивный фокусированный ультразвук (HIFU-терапия) в лечении фиброаденомы молочной железы

Контрольная группа: 30 женщин- которым применяется хирургический метод лечения фиброаденомы молочной железы

### **Методы исследования**

1. Морфологические исследования (цитология, аспирационная и столбиковая биопсия, электронная микроскопия)
2. УЗИ
3. Маммография
4. Статистическая обработка данных изучаемых двух групп больных
5. Опросник SF-36 для оценки качества жизни пациентов.

### **Научная новизна результатов исследования**

Впервые в РК разработан новый метод лечения фиброаденомы молочной железы с использованием высокоинтенсивного фокусированного ультразвука.

### **Предполагаемый результат исследования**

Неинвазивный метод лечения фиброаденомы молочной железы с применением высокоинтенсивного фокусированного ультразвука эффективен и безопасен, позволяет повысить медико-экономическую эффективность (сокращение койко-дней) и характеризуется отсутствием осложнений и рецидивов в раннем и отсроченном послеоперационном периоде, а также позволяет повысить качество жизни больных.

### **Практическая значимость**

1. На основании проведенных исследований и анализе результатов лечения больных с фиброаденомой молочной железы разработан новый неинвазивный метод лечения, позволяющий снизить травмирующий фактор и осложнения лечения.

2. Даны практические рекомендации для использования HIFU – терапии в лечении фиброаденомы молочных желез.

### **Основные положения выносимые на защиту**

1. HIFU является высокоточным методом удаления ФА МЖ, обладающим стойкими положительным эффектом и высокими преимуществами по сравнению с традиционными методами лечения.

2. Эффективность HIFU подтверждается результатами морфоцитологическими анализами, исследованием *in vitro*, отсутствием ранних и отсроченных осложнений и рецидивов.

3. HIFU обеспечивает лучшие результаты качества жизни и экономическую эффективность (сокращение койко-дней), позволяя достоверно снизить продолжительность стационарного лечения.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 82 страницах текста и состоит из введения, основной части, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 156 работ: 27 отечественных и 129 зарубежных авторов. Материалы диссертации содержат 10 таблиц и 49 рисунков.

### **Апробация диссертации**

Апробация работы состоялась на заседании кафедры Хирургических болезней №2 16 марта 2016г. (Выписка из протокола кафедрального заседания № 4 от 16/03/16) и на заседании научно-семинара по хирургическим и смежным специальностям АО "Медицинский университет Астана" 3 мая 2016 (Выписка из протокола № от 03.05.16 заседания научно-семинара).

### **Публикации**

Результаты исследования в виде статьи «Experience of using high-intensity focused ultrasound ablation (HIFU) in the treatment of tumor of the mammary glands» вошли в постерный доклад и сборник тезисов конференции Международного конгресса по ультразвуку «ICU», г. Метс (Франция), а также международной конференции «The 41 annual meeting of Korean Cancer Association with International Cancer Conference», г. Сеул (Корея). Кроме того, статья «Опыт применения высокоинтенсивной ультразвуковой абляции (HIFU) в лечении доброкачественных образований молочных желез» опубликована в материалах Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Инновации и тренды в современной хирургии», посвященной 80-летию проф. С. В. Лохвицкого, 2015г (Караганда) и в журнале «Медицина и экология» (Караганда); также результаты доложены на VI Конгрессе хирургов Казахстана, ННЦХ им. Сызганова (2015г. Алматы). Обзорная статья «Clinical aspect of the treatment of breast fibroadenoma with high-intensity focused ultrasound (HIFU)» опубликована в журнале "Клиническая медицина Казахстана" за 2015г. По результатам исследования опубликованы 2 статьи в журналах «Валеология» и «Астана Медицина Журналы». Названия статей: «Опыт применения ультразвуковой абляции при лечении доброкачественных образований молочных желез» и «Experience of using high-intensity focused ultrasound ablation (HIFU) in the treatment of tumor of the mammary glands».

# 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

## 1.1 Эпидемиология

Фи

броаденома представляет собой доброкачественную опухоль развивающаяся из выстилки протоков и из стромы терминальной части протоковой системы и включающая все без пролиферацию эпителиальных стромальных элементов, которая возникает на фоне гормонального сбоя [19-20].

Данный вид патологии диагностируется в 18% случаев от всех узловых образований молочных желез [21-22].

По статистике они встречаются у женщин и девушек в возрасте 15-40 лет, при этом самым опасным (острым) является в возрасте 20-22 года [23]. Ежегодно США оперируется выше 1,6 млн биопсий, 60% из которых является фиброаденомы [24].

Согласно исследованиям Laufer M Retal., ФА встречается в 67-94% всех биопсий у женщин/девушек в возрасте 20 лет и идентифицируется в 10% у всех женщин на протяжении всей жизни [25-26]. В нашей стране, а также в странах ближнего зарубежья РФ, Узбекистан, КР, Белорусия и др) отсутствует точная статистика по ФА молочных желез у женщин. К примеру, в Индии ФА

занимает второе место по частоте среди всех выявленных доброкачественных заболеваний молочных желез, после фиброзно-кистозной мастопатии (ФКМ). Эти данные предоставил Rangabashyа metal. [27].

Х

от доброкачественных заболеваний молочных желез в данной стране диагностируется только у 8,1/1000 женщин детородного возраста [28]. Tauchi K., Hori S., Itoh H. *etal.* утверждает,

ч

то ФА молочных желез занимает третье место по частоте после рака молочных желез и ФКМ [29-30].

По данным различных авторов ФА в подростковом возрасте составляют 68% от всех диагностированных молочных желез в пределах 44-94% от произведенных биопсий молочных желез [31]. Данные Stehretal. показывают, что средний возраст заболевания среди подростков в Индии составляет 14 лет по сравнению с Германией, где возраст заболевания приходится на 12 лет в соответствии [32]. Возможность озлокачествления ФА составляет 1,5-3%, а при интраканаликулярном варианте риска малигнизации возрастает в 2-7,5 раз. Риск заболевания ФА снижается с увеличением возраста женщин [33-34].

## 1.2 Этиопатогенез фиброаденомы молочной железы

Фи

броаденома является доброкачественной опухолью смешанного соединительнотканного и эпителиального строения. Может образоваться в любом участке молочной железы, при этом имеет округлый вид,

отграниченного от окружающих тканей их хорошо смещаемого узла. Нередко встречается множественной [35]. В настоящее время, истинные причины, приводящие к росту фиброаденомы молочной железы остаются предметом научных исследований и пока остаются неизвестными [36]. Однако, существует научная теория, что разрастание фиброаденомы молочных желез у женщин возникает на фоне различных гормональных нарушений [37-39]. Молочная железа - это орган-«мишень» для гормонов. На протяжении жизни - начиная с пубертатного периода вплоть до менопаузы, включая менструальный цикл и периоды беременности - в молочных железах проходят циклические изменения, вызываемые колебаниями уровня половых гормонов.

Особенно чувствительны к действию гормонов клетки эпителиальной и мышечной ткани груди, вследствие чего строение этих тканей постоянно изменяется [40]. Это приводит к росту количества структурных элементов (гиперплазии), или к неправильному развитию (дисплазии).

Так вот этиология патологического процесса развития фиброаденомы молочной железы связана как раз с тканевой пролиферацией, которая проявляется увеличением массы фиброзной ткани. Нарушения гормонального фона, в частности, избыточный уровень эстрогенов и дефицит прогестерона, играют главную роль в патогенезе фиброаденомы молочной железы [41-42]. Причины фиброаденомы могут быть различны,

но чаще всего она появляется на фоне избыточного воздействия гормонов эстрогенов, провоцирующих очаговое разрастание клеток железистой ткани (пролиферацию). Таким образом, патология может развиваться в периоды гиперэстрогении - половое созревание, беременность и лактация, а также на фоне заместительной гормонотерапии в периоды предменопаузы и менопаузы [43]. К числу факторов, которые провоцируют возникновение данной патологии, также относят заболевания яичников, щитовидной железы, надпочечников и гипопитуитаризм; сахарный диабет, заболевания печени, ожирение, а также гинекологические болезни и нарушения менструального цикла [44]. По мнению британских и американских врачей, и использование гормональных противозачаточных таблеток девушками в возрасте до 20 лет также связано с риском появления фиброаденомы [45]. По мнению некоторых зарубежных авторов существует связь между появлением ФА и наличием ожирения где инд

ексмамытателя(ИМТ) впределах 25-29 кг/м<sup>2</sup>[46].  
ТакжезамеченасвязьразвитияФАнафонесиндромовБеквит-Видемана,  
синдромаМаффуччиисиндромаКоудена[47].

В

1984г.

вг.

ЖеневебылапринятаМеждународнаягистологическаяклассификациявкоторойвы  
деляютследующиетипыфиброаденомолочныхжелез:

П

ериканаликулярнаяфиброаденомамолочнойжелезы.Приданномвидеопухолинаб  
людаетсяпролиферацияклетоксоединительнойтканивдолькахжелезы.

О

бразуетсяточноограниченнаяотдругихтканейопухольплотнойконсистенциислок  
ализациейвокругмлечныхпротоковмолочнойжелезы.

Структураобразованияплотная, ивнемдовольночасто -  
особенноулицитокпожилоговозраста - откладыаютсясоликальция  
(кальцинаты). Интраканаликулярнаяфиброаденомамолочнойжелезы.

Д

анныйтипфиброаденомыотличаетсяотпериканаликулярнойдольчатымстроением  
иболеерыхлойконсистенцией, атакжеотсутствиемчеткихконтуров. Строма  
(соединительнаяткань) разрастаетсявпросветыпротоковмолочнойжелезы,

п

лотноприлегаякихстенкам.Смешаннаяфиброаденомаимеетпризнакиобоихвидов  
фиброаденомымолочнойжелезы.ДляинтраканаликулярныхФАхарактернавысок  
аядоляслучаевваскуляризации - 33,4%,

п

ривыраженномпролиферативномпроцессепоявляютсяучасткиасимметричногоус  
илениякровотока,

а

периканаликулярныеФАчащеаваскулярны[48].ДлительносуществующиеФАпод  
вергаютсяинволютивнымизменениям, которыеприводяткатрофииэпителия,  
возникновениюфиброза, гиалиноза, обызвествлениюиоссификациистромы.  
ПериканаликулярныеФАобызвествляютсяв 90% случаев[49].

### 1.3 Клиническаякартинафиброаденомымолочнойжелезы

Фиброаденома-

имеетвидокруглогоузласгладкойповерхностьюичеткимконтуром,  
плотноэластическойконсистенции. Онаопределяетсякакплотное,  
безболезненноеподвижноеобразованиеокруглойформы,

к

отороенесвязаноскожейинеисчезаетприпальпациимолочнойжелезывположении  
больнойлежа[50].Размеропухолиможетварьироватьсяот 2-3  
миллиметровдонесколькихсантиметров.

Н

аличиеилиотсутствииеболезненныхощущенийзависитотразмераиположенияопух  
оли[51]. Фиброаденомаможетинепальпироваться,

ае

обнаружение происходит случайно во время обследования женщин, а также при проведении УЗИ молочных желез и маммографии [52].

Преимущественная локализация фиброаденомы

верхненаружный квадрант молочных желез,

п

равная и левая молочные железы поражаются с одинаковой частотой [53]. У большинства пациентов (90%)

фиброаденомы молочной железы бывают в виде одиночного узла. В 9,3%

опухоли бывают двусторонними, а в 9,4% — множественными [54].

#### 1.4 Принципы диагностики фиброаденом молочных желез

Диагностика патологий молочных желез должна начинаться с анамнеза (сбор анамнеза), осмотра и пальпации молочных желез. В анамнезе обращают внимание на перенесенные заболевания молочной железы, на такие симптомы, как боль, уплотнение отдельных частей молочной железы, выделения из сосков, изменения кожи и др., возникающие в связи с менструальным циклом, беременностью, лактацией. Выясняют характер менструального цикла, в каком возрасте появились менструации и в каком закончились, когда были первые роды; течение беременностей, родов, характер лактации. Уточняют наличие гинекологических заболеваний, операций на половых органах, число аборт. Также проводят выяснение наследственных факторов [55-57].

Физикальные методы исследования. Осмотр молочных желез проводят в светлом помещении (женщина должна быть раздета до пояса) в положении пациентки — стоя со спущенными руками, стоя с поднятыми руками и в положении лежа на спине и на боку. Подобная методика позволяет выявить малозаметные симптомы. Обращают внимание на развитие молочных желез, их размер, форму, уровень стояния молочных желез и ареол (симметричность), а также на состояние кожи, сосков, ареол [58].

Пальпацию производят в положении стоя, лежа на спине и боку. При поверхностной пальпации кончиками пальцев исследуют область ареолы, затем периферические отделы железы — последовательно, начиная от верхненаружного квадранта к верхневнутреннему, а затем — от нижневнутреннего к нижненаружному квадранту. В такой же последовательности производят глубокую пальпацию. Сначала пальпируют здоровую молочную железу. При выявлении опухолевидного образования определяют его размеры, консистенцию, характер поверхности, подвижность по отношению к коже. Затем пальпируют подмышечные, подключичные и надключичные лимфатические узлы. Больная должна расслабить руки, положив их себе на талию или на плечи исследуемого. При пальпации надключичных лимфатических узлов лучше стоять позади больной; пациентка должна слегка наклонить голову в сторону обследования для расслабления грудино-ключично-сосцевидной мышцы. Определяют величину, консистенцию, количество, подвижность, болезненность лимфатических узлов [59].

Доктор Нью-Йоркского медицинского центра Кашмэн Хагенсен был первым кто ввел понятие самообследования молочных желез это произошло в 1949г[60].

Ультразвуковая диагностика (УЗИ). В настоящее время УЗИ, наряду с МГ является стандартом в диагностике заболеваний молочной железы. Данный метод незаменим при патологии молочных желез в молодом возрасте (до 35 лет) ввиду возрастных особенностей строения молочной железы и необходимости максимального снижения лучевой нагрузки. Кроме того, при УЗИ доступны аксиллярные, надключичные и подключичные области. Значительный скачок в диагностике рака молочной железы сделал метод ультразвукового исследования (УЗИ). Информативность ультразвукового метода составляет 85-95%[61]. При ультразвуковом исследовании оценивается:

1. Состояние и толщина кожных покровов, включающая ареоларные области и соски.
2. Подкожная жировая клетчатка – ее эхогенность и толщина.
3. Состояние железистой ткани – ее эхогенность и толщина.
4. Протоковая система: диаметр протоков, эхогенность их содержимого, наличие пристеночных включений.
5. Выраженность фиброзного компонента – визуализация связок Купера, эхоплотность паренхимы.
6. Структура ретромаммарного пространства и прилежащих тканей (мышц).
7. Соотношение жирового и железистого компонента.
8. Регионарные лимфоузлы (аксиллярные, надключичные, подключичные, парастернальные) – их размеры, форма, наличие или отсутствие дифференцировки на корковое и мозговое вещество, толщина коркового слоя.

При обнаружении патологического участка в молочной железе, его прицельное исследование может производиться датчиком 12 Мгц. При анализе эхографической картины оценивают: размеры, эхогенность образования, характер внутренних эхосигналов, контуры, форму; наличие каймы инфильтрации, а также ободка дорсальной тени, состояние премаммарной клетчатки, связок Купера, кожи и регионарных лимфатических узлов. Особенно ценен он в сочетании с пункционной биопсией, позволяющей с большой вероятностью верифицировать опухоль. Доброкачественные заболевания молочной железы, входящие в синдром пальпируемого узлового образования, (фиброаденомы, кисты, липомы, реже - листовидные фиброаденомы, атеромы, липогранулемы, гамартомы, сосудистые опухоли, галактоцеле и пр.) имеют весьма сходную картину и проявляются в виде участка пониженной эхогенности в виде равномерно крапчатых эхосигналов округлой или овальной формы. В зависимости от соотношения фиброзной и железистой ткани изменяется выраженность акустического сигнала позади образования. Чем меньше фиброзной ткани, тем больше акустическая тень. При периканаликулярной фиброаденоме контуры, как правило, более четкие за счет наличия капсулы [62]. Для интраканаликулярных и листовидных фиброаденом более характерны полициклические контуры, отображающие дольчатое строение [63]. Однако УЗИ

необладает достаточной разрешающей способностью при опухолях менее 1 см[64]. Так некоторые авторы сообщают, что наиболее часто (30 %) ошибки допускаются при обследовании больных раком молочной железы, размеры новообразований у которых менее 2 см, и лишь 3,5 % ошибок допущено при исследовании новообразований размерами более 3 см[65]. Другие авторы считают, что образования размером менее 2 см в поперечнике распознаются с большим трудом из-за структурной полиморфности (плотности) ткани молочной железы, особенно у женщин в репродуктивном возрасте[66].

Маммография (МГ)-общепринято, что маммография в настоящее время является приоритетным методом диагностики заболеваний молочных желез. Она широко применяется как по клиническим показаниям, так и с целью скрининга. Чувствительность МГ варьирует от 77 % до 95 %, а специфичность от 94 % до 97 %[67]. Эти параметры зависят от плотности ткани молочной железы, что в свою очередь определяется возрастом, сопутствующими процессами в молочной железе, использованием гормонозамещающей терапии, фазой менструального цикла, индексом массы тела и т. д. [68]. Основным методом объективной оценки состояния молочных желез является маммография. Маммография выполняется в двух проекциях: краниокаудальной и косой. Последняя в наибольшем объеме отображает ткань органа и производится под углом 45 градусов для одновременной визуализации подмышечного отростка и лимфатических узлов. Исследование выполняется с обеих сторон, вне зависимости от локализации подозрительного очага, с целью своевременной диагностики. С помощью данного метода можно своевременно распознать патологические изменения в молочных железах в 95-97% случаев. Фиброаденомы выявляются при маммографии в 97% случаев[69-70]. Для периканаликулярных фиброаденом характерны правильная округлая или овальная форма, ровные четкие контуры, однородная структура узла, наличие «ободка просветления», возможно наличие крупноглыбчатых кальцинатов. Для фиброаденомы интраканаликулярного и смешанного строения более характерно дольчатое строение, бугристые нечеткие контуры, чаще без «ободка просветления», неоднородная структура узла, чаще без известковых включений. При анализе маммограмм оцениваются:

1. Характеристики опухоли – локализация, размеры, плотность, контуры, наличие микрокальцинации, связь со окружающими тканями;
2. Состояние кожных покровов, подкожной клетчатки, ткани железы;
3. Наличие мультифлукальности или мультицентричности;
4. Характеристики региональных лимфатических узлов.

По мнению большинства авторов в возрасте после 35 лет маммография является наиболее информативным методом диагностики заболеваний молочной железы. В то же время, применение маммографии у женщин с плотной железистой тканью (моложе 35 лет), обследование на фоне выраженной мастопатии, при внутрипротоковых образованиях и с выраженными воспалительными изменениями в молочной железе нередко приводит к диагностическим ошибкам и снижает эффективность маммографии [71]. Именно поэтому ложноположительные результаты составляют 9-17 %, а



ложноотрицательные 12-24%[72-73]. Рентгеновская маммография имеет свои минусы[74]. К ним можно отнести: воздействие лучевой нагрузки на организм обследуемой женщины (0,150,2 мЗв на каждый снимок); возрастная группа пациенток (после 35-40 лет); отсутствие возможности динамического наблюдения выявленных изменений без дополнительной лучевой нагрузки на женский организм; финансовая сторона метода и прочие минусы[75]. Чувствительность этого метода при выявлении образований молочных желез составляет 52-93%[76]. Ганцев Ш.Х. и соавт. отмечают одну интересную закономерность метода, так чувствительность метода при выявлении рака составляет 73-93%, а вот при фиброаденоме 70-75%[77].

В настоящее время всегда для верификации диагноза применяется пункционная биопсия новообразования, чаще всего под контролем УЗИ, с последующим цитологическим исследованием пунктата. Цитологический метод очень прост в исполнении, малотравматичен и довольно высоко информативен (от 60 до 98%)[78-79]. При помощи пункции можно определить морфологию и биологию клетки. Перспективной методикой считают проведение инвазивных вмешательств под контролем ультразвуковой диагностики. Биопсия под контролем ультразвука позволяет сократить количество открытых биопсий, что приводит к снижению средней стоимости диагностики рака молочной железы в 50% случаев[80]. Полученные данные свидетельствуют о том, что использование тонкоигльной пункции и биопсии позволяет повысить показатели чувствительности, специфичности и точности ультразвукового метода диагностики ФА до 96,94 и 88%, соответственно[81]. К новым инвазивным методикам пункционной биопсии относится применение аспирационной вакуумной биопсии под контролем сонографии. При использовании игл для вакуумной биопсии 8,11 и 14G количество получаемой ткани в 8 раз больше, чем при использовании обычной пункционной биопсии[82]. В 90-х годах получила распространение core-биопсия, трепан-биопсия (от англ. core – вырезать сердцевину). Наибольшее применение в маммологии нашли иглы для режущей биопсии мягких тканей гильотинного типа размером 14-18G, позволяющих получать столбик ткани массой 100-300 mg. Информативность трепанбиопсии с ультразвуком составляет 96-100% [83-84]. Стандартом в дифференциальной диагностике новообразований молочных желез остается тонкоигльная аспирационная и трепан-биопсия с последующим цитологическим и гистологическим исследованием полученного материала[85-87]. В течение десятилетий с момента первого использования Мартином и Элисом в 1930 году наблюдался рост использования метода тонкоигльной аспирационной биопсии (ТАБ) в диагностических процедурах для оценки опухолей молочной железы. Однако недавнее введение в клиническую практику скрининговой маммографии и развитие инновационных биопсийных устройств привели к тому, что практически повсеместно ТАБ заменяется трепанбиопсией при диагностике опухолей молочной железы[88]. Тем не менее, использование тонкоигльной аспирационной биопсии продолжается во многом благодаря ряду преимуществ: по сравнению с трепанбиопсией это более дешевая и менее

инвазивная, менее болезненная процедура, поскольку используются более тонкие иглы и, соответственно, при этой процедуре меньше осложнений. ТАБ хорошо переносится большинством пациентов и это является одним из ключевых факторов для предпочтения тонкоигольной биопсии при диагностике заболеваний молочной железы, кроме того, эта методика, в отличие от трепанбиопсии позволяет получить ответ практически немедленно[89-90]. Для фиброаденомы ТАБ может улучшить чувствительность диагностики до 86%, а специфичность 76%[91]. С недавнего времени введено понятие «тройного теста» оно включает в себя три исследования это клиническое обследование (осмотр и пальпация), ТАБ и маммография (женщинам после 35 лет), а также женщинам до 35 лет вместо маммографии используется метод УЗИ[92]. «Тройной тест» стал широко применяться в различных скрининговых программах. Считается, что клиническое обследование (пальпация) имеет диагностическую точность примерно 70–90 %, маммография – 85–90 %, ТАБ – 90–99 %, (УЗИ–85–95%). Однако совокупная диагностическая точность всех трех тестов, так называемый «тройной тест», достигает 100%[93]. Если все три параметра являются доброкачественными (ВВВ – benign), существует 98 % ная вероятность того, что опухоль является доброкачественной[94]. Тонкоигольная аспирационная биопсия и с не являются взаимоисключающими для диагностики заболеваний молочной железы.

### **1.5 Методы лечения фиброаденом молочных желез**

Основные методы считающиеся традиционными и применяемые в нашей стране: хирургическое лечение (ФА размер которых превышает 1,0 см и имеющие быстрый рост, а также ФА которые не чувствительны к применяемой консервативной терапии), консервативная терапия с динамическим наблюдением. В последнее время в ряде стран начались попытки применения малоинвазивных методов лечения ФА такие как: криоабляция, лазерная терапия, вакуум биопсия.

#### **1.5.1 Консервативная терапия фиброаденом молочных желез**

Так как причина возникновения ФА на сегодняшний день до конца не изучена единственной доказанной гипотезой является нарушение гормонального фона. Поэтому в основе консервативной терапии предполагается нормализация гормонального статуса организма, а также исключение факторов влияющих на развитие различных нарушений гормонального фона[95].

По данным ряда зарубежных авторов считается что ФА размерами до 1,0 см может поддаваться консервативному лечению т.е. полному или частичному регрессу[96].

Консервативное лечение ФА железы заключается в следующем: диетотерапия (уменьшить в рационе мясо и мясных продуктов, а так же жиров животного происхождения, увеличить потребление растительных продуктов и т.д.), исключить алкоголь и курение, избавление от лишнего веса, коррекция

гормонального фона (при патологиях щитовидной железы это могут быть препараты способствующие нормализации функции щитовидной железы, при гормональных нарушениях функций половой системы это гормонотерапия [97].

По данным ряда зарубежных авторов в их исследованиях проведенные в США взяты женщины от 25 лет до 55 лет с ФА молочных желез, размер которых колеблется от 2,0 до 3,5 см, им была применена гормонотерапия, которая включала дидрогестерон (Дюфастон), медроксипрогестерон (Депо-Провера), селективные модуляторы рецептора эстрогена (Тамоксифен), бромкриптин и даназол. Данные этого исследования показали, что гормонотерапия может способствовать полному или частичному регрессу ФА [98]. Результаты этого исследования показали что 22% процентов женщин с ФА были полностью излечены или же ФА частично регрессировали. Похожие исследования были проведены врачами Ron Greenberg, Yehuda Skornick, Ofer Kaplan в хирургическом отделе медицинского центра Тель-Авива. По данным их анализа только 30% ФА из всех диагностированных ФА после консервативного лечения полностью или частично регрессировали. По их данным основная доля регрессий приходилось на возраст пациенток до 25 лет исходя из этого, ими было рекомендовано применение консервативной терапии с дальнейшим динамическим наблюдением женщинам до 30 лет. Женщинам старше 30 лет рекомендовалось хирургическое лечение [99]. По данным других авторов хирургическое лечение рекомендуется от 25-33 лет и старше [100-101].

### **1.5.2 Хирургическое лечение фиброаденом молочных желез**

Под секторальной резекцией молочной железы понимают удаление образования вместе с окружающей ее тканью молочной железы. Энуклеация (от лат. *enucleo* — вынимаю ядро, вылуцивать) это удаление образования молочной железы без окружающей ткани то есть вылуцивание.

### **1.5.3 Виды лечения применяемые при ФА молочных желез**

В последнее время стали применяться такие методы лечения как эндоскопическое удаление образований молочных желез. При этом метод разрез производится в естественных складках кожи или в области подмышечных впадин. Через него вводится эндовидеоскоп, позволяющий транслировать увеличенное изображение операционного поля на монитор, что обеспечивает хороший обзор и позволяет точно визуализировать опухолевое образование и произвести его полное удаление. После удаления опухоли накладываются косметические швы с применением рассасывающегося шовного материала [102].

Вакуумная чрезкожная биопсия «Breast Lesion Excision System» сокращенно BLES производится надрез размером 1,0 см, затем в него вводится специальная игла радиофреканса. Под контролем УЗИ проводится непосредственно до края фиброаденомы. Затем приводится в движение аппарат, из иглы проводника выходят тонкие проводники, которые с помощью энергии

радиофрекансасжигают ткань по периметру фиброаденомы и замыкаются на ее противоположном конце. Отделенная от окружающей ткани фиброаденома извлекается целиком, как и при хирургическом вмешательстве[103], криоабляция[104], лазерная абляция[105], но согласно системным обзорам эти методы все таки являются хоть и мало но все же инвазивными. Криоабляция и лазерная абляция проводятся под местным наркозом. При помощи УЗИ, через небольшой надрез на коже через который в центр фиброаденомы вводится специальная абляционная игла или несколько таких игл. Затем фиброаденома либо замораживается (криоабляция), либо сжигается (лазерная абляция). Обезжизненная фиброаденома уменьшается в размерах, исчезают связанные с ней симптомы.

При отсутствии эффекта от консервативной терапии и динамическим наблюдением в течении 1года встает вопросо хирургическом лечении [106].

В последнее время все большее внимание привлекают малоинвазивные методы лечения опухолей молочных желез,но избежать всех осложнений которые встречаются при хирургическом лечении ФА все же не удается.

### **1.6Терапия ФА молочных железс позиции доказательной медицины**

Международные клиническиерекомендации Оксфордского центрадоказательной медицины OCEBM (Oxford Centre for Evidence-based Medicine)[107].

#### Клиническоеобследование:

При осмотреобращают внимание наразвитие молочных желез, их размер, форму, уровень стояния молочных желез и ареол (симметричность), а также на состояние кожи, сосков, ареол. Опрос пациентов должен акцентировать внимание на перенесенные заболевания молочной железы, на такие симптомы, как боль, уплотнениеотдельных частей молочной железы, выделения из сосков, изменения кожи и др., возникающие в связи с менструальным циклом, беременностью, лактацией. Выясняют характер менструального цикла, в каком возрасте появились менструации и в каком закончились, когда были первыероды; течение беременностей, родов, характер лактации. Уточняют наличие гинекологических заболеваний, операций на половых органах, числоабортов.Такжепроводят выяснение наследственных факторов - Уровень доказательности 1А.

УЗ-исследование: визуализация образования, сжимаемость, венозный кровоток,границы(края). Признаки доброкачественности образования такие как выраженная и однородная гиперэхогенность, невыраженная дольчатость с тонкой капсулой, эллипсоидная форма с тонокой капсулой. - Уровень 1А

#### Рентгенологическая маммографияу больных сФА:

Фиброзная реакция стромы – наличие конвергенции соединительнотканых пучков или дезорганизация архитектоники ткани.Наличиеобразований(форма,размер,контуры,плотность), уплотнений, кальцинатов(распространенность, число, форма, размеры)уровень доказательности 1В.

#### Лабораторноеобследование:

Лабораторное исследование необходимо пациентам с ФА которые должны пройти хирургическое лечение (ОАК и биохимия крови и т. д.), а также у некоторых пациентов, которым будет проводиться общая анестезия в лечении ФА - Уровень доказательности 1В.

#### Оценка исхода:

Оценка качества жизни и клинический исход лечения ФА должна выполняться с применением специфических опросников. Динамическое наблюдение после консервативного лечения должно проводиться не реже 1 раза в три месяца далее по показаниям. Рекомендована процедура записи осложнений после лечения. - Уровень доказательности 1В.

#### Лечение:

Гормонотерапия (нормализация гормонального фона) - Уровень доказательности 2В (слабый, среднего качества).

#### Открытая хирургия:

Рекомендовано два вида оперативного вмешательства один из которых - секторальная резекция МЖ, а второй – энуклеация образования МЖ. (1В)

Для профилактики образования гематомы, боли и отека рекомендована постоперационная компрессия на область оперативного вмешательства (1В) на 1 неделю.

#### Криоабляция и лазерная абляция ФА молочных желез:

Эти два метода – считаются безопасными и эффективными методами, рекомендованными для лечения ФА небольших размеров. Предпочтительнее открытой хирургии благодаря более быстрому сроку восстановления и меньшей болезненности (1В).

## **1.**

### **7. Высокоинтенсивный фокусированный ультразвук в лечении фиброаденом молочных желез**

#### **1.7.1 История ультразвука в медицине**

Ультразвуковое исследование является важной диагностической методикой, который начал применяться более 40 лет назад, а в настоящее время и лечебной. Его начали широко использовать как лидера медицинской диагностики в 1930-ых и 1940-ые, когда Теодор Дусдик и его брат Фридрих попробовали использовать ультразвук для того, чтобы диагностическим методом обнаружить опухоль головного мозга [108]. Однако результаты исследований ультразвука этими и другими учеными реально принесла плоды только в 1970-ых. Вместе с развитием компьютерных технологий, ультразвук начал совершенствоваться от большой, громоздкой машины, воспроизводящей неоптимальные изображения к удобному в использовании, переносному прибору. Такие выраженные изменения потребовали тесного единения физики, физиологии, медицины, техники и управления.

Корни развития УЗИ как диагностического метода исследования в сфере медицины, появились тогда, когда ультразвук начали использовать для измерения расстояния под водой. В девятнадцатом веке с помощью измерения

скорости звука в воде начали развивать гидролокацию (звуковая навигация и измерение расстояния - SONAR - Sound Navigation And Ranging). Жан-Дэниел, швейцарский физик и математик, одним из первых начал ставить эксперименты в данной области.

В 1826 г. [109] (ARSP - Academie Royale des Sciences of Paris), Колладоно определил скорость звука в воде для того, чтобы подтвердить данные относительно сжимаемости жидкостей.

Этот эксперимент Колладоно, предопределил рождение гидроакустики.

Изобретение состояло из удара в подводный колокол в Женевском озере одновременно поджигом пороха. На расстоянии 10 миль от пороха Колладоно наблюдал завспышкой, при этом так же слышал звук колокола при помощи подводной слуховой трубы. Колладоно смог вычислить скорость звука в Женевском озере, измеряя временной интервал между этими двумя событиями, она равнялась 1435 м/сек. (разница с современными вычислениями только 3 м/сек).

Теорию Звука ставшая фундаментом для науки об ультразвуке была сформулирована Джон Уильям Стретт в 1877 (также известный как Лорд Рэйлиф). Лорд Рэйлиф был назначен в Палату Изобретений и Исследований Великобритании, так как внес значительный вклад в изучение колебательных и волновых процессов [110].

### 1.7.2 Пьезоэлектричество

Прямой пьезоэлектрический эффект был открыт в 1880 г. братьями Кюри, который стал основоположником в развитии современного ультразвукового преобразователя. Они заметили,

что если оказывать механическое давление на кристалл в определенном направлении, на противоположных сторонах кристалла возникают электрические заряды пропорциональные давлению и противоположной полярности.

Сила данных зарядов была прямо пропорциональна прикладываемой к кристаллу силе. Данное явление было названо "пьезоэлектричеством" от греческого слова, означающего "нажать".

Вскоре после этого был подтвержден обратный пьезоэффект, который проявлялся тогда, когда быстро изменяющийся электрический потенциал применялся к кристаллу, вызывая его вибрацию. Современные ультразвуковые преобразователи могут,

как генерировать ультразвуковой сигнал из электрической энергии, так и конвертировать приходящие механические колебания в электрические. [109].

### 1.7.3 Открытия в развитии ультразвука

В те времена, когда еще не было ультразвуковых приборов, целостность металлических корпусов судов проверяли с помощью стандартных рентгеновских лучей, этот метод отнимал много времени [111].

Еще одним ультразвуковым направлением стало создание дефектоскопов для поиска и выявления дефектов в металлических конструкциях.

Однако необходимо было разрешить ряд проблем. Первой проблемой, которую нужно было преодолеть,

это изменение длины волны акустической энергии от килогерц до диапазона мегагерц так,

чтобы можно было обнаружить миллиметровые дефекты в металлических конструкциях.

Следующая проблема заключалась в изменении времени пробега волны эхоимпульса с микросекунд до миллисекунд.

Благодаря исследованиям ученых Спроули и Фаярстоун стало возможным обнаруживать дефекты в металле, что нашло свое применение в промышленности.

В университете Мичигана Фаярстоун разработал "сверхзвуковой рефлектоскоп", этот прибор был изготовлен Сперри, для обнаружения дефектов в металле для промышленных целей [110] [111].

Информация о дефектоскопе была опубликована в 1946, хотя Спроули и Фаярстоун произвели эти приборы одновременно в 1941, не зная друг друга. С этого момента началась эра ультразвуковой дефектоскопии.

В

Во второй половине XX века ученые Генри Хугес и Сын объединились с Кельвином, Боттомли и Баярдом (промышленные конкуренты довойны)

и организовали корпорацию Кельвином Хугесом, который изготавливал металлический дефектоскоп. Однако,

Спроул вынужден был уйти из этой корпорации из-за его воображаемой близости с русскими шпионами. Тому Броуну, который заменил своего брата Спроул,

и Яну Дональду принадлежит главная заслуга в разработке первой переносной контактной ультразвуковой машины. А также,

Дональд и его коллеги провели исследования клинических областей использования ультразвука.

#### 1.7.4 Основы ультразвука

В

современной ультразвуковой диагностики используются несколько методов передачи и отражения импульсных волн в режиме, таких как "А", "В" и "М" ультразвука.

Метод передачи был одним из ранних и безискусного применения ультразвука. Данный метод основан на измерении ультразвуковых волн, прошедших через образец на приемник.

При этом приемник был установлен с противоположной стороны образца.

Было зарегистрировано количество звука,

п

рошедшего через ткань и не поглощенного ею [112]. В последующем датчиком приемника регистрируются количество отраженных импульсных волн от отраженного звука, при этом приемник и передатчик помещаются на той же стороне что и образец.

Амплитудный режим или режим

"А"

у

льтразвука представляются в виде равномерной шкалы амплитудных отсчетов на осциллограмме.

Иными словами,

о

траженный сигнал образует на экране индикатора фигуру в виде пика на прямой линии.

К

оличество и расположение пиков на горизонтальной прямой соответствуют расположению отражающих ультразвуковые элементы объекта; поэтому, чем больше был сигнал, возвращавшийся на датчик, тем выше "всплеск". Яркость или режим "В", широко используемый сегодня, позволяет получать двухмерное изображение органов,

т

аким образом каждая точка или пиксель на экране представляет индивидуальный амплитудный всплеск.

Сущность режим

"В"

у

льтразвука заключается в привязывании яркости изображения к амплитуде ультразвуковой волны. Первые ультразвуковые установки производили "бистабильные" изображения, то есть, высокоамплитудные сигналы давали изображения в виде белых точек, а более слабые эхосигналы отображались на экране черными точками, без каких-либо оттенков между ними. В моделях со шкалой серого, используемых в настоящее время,

а

мплитудам различной интенсивности соответствуют различные оттенки от черного до белого, таким образом значительно улучшая качество изображения. Режим "М" или

режим действия ультразвука предназначен для исследования движущегося объекта

а,

например,

сердечной мышцы.

Так как объекты перемещаются ближе или дальше от датчика, точка, соответствующая границе ткани, регистрируются на изображении на экране.



О

траженные от движущихся стенок сердца эхо-сигналы записываются на диаграммную бумагу.

П

оформе и расположению зарегистрированных кривых можно составить представление о характере сокращений сердца.

### 1.7.5 Основатели ультразвука в медицине

П

Первые исследования по использованию ультразвука в медицинской практике провел венский психиатр и невропатолог Карл Теодор Дуссик с братом Фридрихом в конце 1930-ых годов вместе. С помощью передатчика в 1,5 МГц, были зарегистрированы изменения амплитуды энергии, обнаруженной при сканировании человеческого мозга [111]. Данная диаграмма, называется "гиперфонограммами", соответствовала областям уменьшенной волновой передачи (затухание), считалось, что они являлись боковыми желудочками.

Братья Дуссики предположили что,

о

сновываясь на разнице волновой передачи между опухолью и нормальной тканью, ультразвук может продиагностировать опухоль мозга. К сожалению, в 1952 Гуттнер подтвердил, что «гиперфонограммы» Дуссиков показывали лишь кости черепа. Позднее, после того это было обнаружено, Комитет по ядерной энергии Соединенных Штатов сообщил, что ультразвук не может применяться в диагностике опухолей мозга; следовательно,

д

альнейшее финансирование ультразвукового исследований в медицине в Соединенных Штатах было сокращено [113].

Основная проблема,

которая препятствовала исследованию диагностики ультразвуком в медицине, была акцент на его пагубное влияние на организм.

При исследовании подводной передачи сверхзвуковых звуковых волн,

Л

ангевин написал разрушение стаи рыб при использовании ультразвука и болевых ощущений у хруки в резервуаре с водой. В 1944

Линни

Путнам провели совместное исследование по использованию ультразвука для разрушения мозговой ткани подопытных животных.

Ультразвук нанес необратимые изменения ткани мозга и скальпу,

ч

то привело к широкому разнообразию неврологических осложнений и отвременной слепоты до смерти. Позже, Фрайи Мейеры произвели трепанацию черепа для того, чтобы ампутировать некоторые части базальных ядер у пациентов, с диагнозом Болезни Паркинсона.

Другие ученые подтвердили негативное воздействие на организм человека, что привело к отказу от ультразвука как нейрорхиргического инструмента [111].

И

зучая скорость распространения ультразвука в различных тканях Людвига Струтерс, одним из первых исследователей,

которые установили методы использования методики эхо-импульса в биологической ткани.

Р

езультаты опытов Людвига рассматривались как информация ограниченного пользования и не публиковались в медицинских журналах, так как военным ученым.

Эти

научные опыты исследовали скорость распространения ультразвуковых волн в образцах говядины и человеческих конечностях, это позволило сделать вывод,

что средняя скорость ультразвука в мягкой ткани -1540 м./сек.

Д

анное достижение имело решающее значение для создания сегодняшнего ультразвукового программного обеспечения.

Людвигом исследовалась возможность обнаружения желчных конкрементов, используя ультразвук, на камнях, предварительно внедряемых в мышцы животных.

Данные работы имели большое влияние для исследования,

проводимого двумя важнейшими учеными в области ультразвука:

Джоном Джулианом Уайлдом и Дугласом Хаури.

Д

жон Джулиан Уайлд был медицинским дипломированным специалистом в Кембриджском университете, Англия,

к

оторый эмигрировал в Соединенные Штаты после окончания Второй Мировой Войны. В течение Второй Мировой Войны, Уайлд лечил пациентов,

у которых развился фатальный паралитический илеус,

являвшимся в то время от взрыва в бомбежками немцами Лондона.

Уайлд использовал ультразвук как средство диагностики,

чтобы их дифференцировать от непроходимости илеуса.

Он

продолжил свою работу в этой области в лаборатории Оуэна Вангенштейна в университете штата Миннесота. Используя изображения в режиме "А" и преобразователь в

15 МГц,

У

айлд измерил толщину стенки кишечника и сделал видимым три различных уровня кишечника в большом водном резервуаре. Уайлд впервые опубликовал работу в 1950

году по однолучевому УЗ-исследованию в А-

режиме утолщения кишечника после хирургической операции,

и позже диагностику опухоли кишечника и грудной железы [113].

Уайлд Нил, а позже Дж.

Р.

Рейд обнаружили,

что злокачественная опухоль оказалась более эхогенной,

чем доброкачественная ткань [112] [114]. Как Уайлд сказал в одной из своих статей,

что

"должно быть возможность обнаружения опухоли доступных частей желудочно-кишечного пути, как по изменению плотности ткани, так по вероятности, невозможности для ткани опухоли,

с

окращаться и расслабляться" [113]. Многие ранние эксперименты Уайлд проводил с сканированием в режиме "А",

о

днако, он внёс большой и важный вклад для создания двумерной ультрасонографии и ультразвуковой графики в режиме "В". С помощью ультразвука в режиме "В", Уайлд диагностировал возвратную опухоль бедра и рак груди, свои результаты он опубликовал в 1952 [115]. Вследствие этого, что ультразвук был зависим от того, кто его делает и его результаты последовательно не были воспроизведены, эти данные получили меньше признания, чем они того заслуживали.

И

нтеллектуальная финансовая поддержка исследований Уайлда была минимальна из-за отсутствия традиционных методов исследования индивидуальных различий с его современниками.

О

нскорее хотелось бы отметить возможность незамедлительного клинического применения ультразвуковой технологии, чем разрабатывать эксперименты, основанные на теориях. Несмотря на эти трудности, Уайлд сумел разработать устройство сканирования, которое использовалось для сканирования пациентов рака груди и также, разработал трансректальный и трансвагинальный датчики. С этим прибором,

о

нотобразило опухоль мозга в образце патологии и локализовало опухоль мозга у пациента после трепанации черепа.

Настоящий прорыв в развитии УЗИ произвел Дуглас Хаури в 1940-ых годах. Хаури, в отличие от Уайлда,

с

концентрировался больше на усовершенствовании оборудования и прикладной теории ультразвука, при этом сконструировал первый аппарат для медицинского сканирования. В начале он изобрел ультразвуковую машину, которая производила не достаточно оптимальные изображения, однако конечной целью Хаури состояла в том, чтобы сделать более изощренный прибор, который был бы "до некоторой степени, с оптимизацией фактически большим количеством делаемых срезов структур в лаборатории патологии" [116].

Х

оури начал изучать ультразвук во время интернатуры по радиологии в больнице униве

рситетаг.

Денверав

1948.

Онпрервалсвоеобучениевинтернатуреиначалчастнуюпрактикудлятого,

ч

тобыпосвятитьбольшевремениразвитиюдиагностическогоультразвуковогообору  
дования. СовместносУ. РодерикомБлиссом, инженером - электриком,  
Хоуриначалконструироватьсканеррежима "В".

ОсновноеотличиеХоуриотУайлдабылавром,

ч

тоХоурисконцентрировалсвоюработунаконструированиифункциональногоульт  
развуковогооборудованиядлядиагностики. Благодарязнаниямтеориюакустики,  
физиологии, Хоурисмоделировалооборудования, работавшеговВ-

р

ежиметолькопослеклассическихисследованийиразработоквлабораториидоиспы  
танияеговсфереклиники. Послетого,

каконуспешноразработалультразвуковуюмашину,

котораядалапоследовательноточныеивоспроизводимыерезультаты,

онпродолжилсвоеисследованиевбольницах.

В 1951, Хоуризнакомитьсяс ДжозефомХолмесом, нефролог,  
директорМедицинскихНаучно-исследовательскихлабораторийбольницы.

ПоддерживаемымдругомиколлегойХолмесом,

Х

оурипродолжилсвоиисследованиянаоборудованииданнойбольницыДенвера[117  
].ХоурисВильямомРодерикомБлиссомиГаральдомДж. Посаконем,

двумяинженерамисделалв 1951 годулинейныйконтактныйсканер, первый 2-  
мерныйприбор, работающийвВ-режиме.

Э

тотсканербылустановленвокругконтейнерадляводопоярогатогоскотакакиммерс  
ионнаяваннастем, чтобыпомочьподсоединитьдатчиккисследуемому пациенту.

Д

атчикбылустановленнадеревяннойшинеиперемещалсямимопациентадлясложно  
гоосмотраоргановбрюшнойполостиподразличнымиуглами,  
производяболеечитаемоеизображение.

Данноеоборудование,

с

пособноеформироватьдвумерноеизображениесточнымиивоспроизводимымиизо  
бражениямиорганов,

требоваличтобыпациентбылполностьюиличастичнопогруженвводу,

инедвигалсявтечениедолгоговремени,

ипоэтомубылпризнаннепрактичнымдляиспользованиявклиническихусловиях.

Позже,

Хоурисколлегамиразработалультразвуковойсканерсполукруглойкюветой,  
имеющейпластмассовоеокно.

Пациентвсеещедолженбылостатьсянеподвижнымвтечениедолгоговремени,  
приэтомондолженбытьпристёгнутремнемкпластмассовомуокну.

Неизбежнотребовалосьболеелегкаяверсиясканеров,

частично применением водяных мешков и датчиками,  
 Н  
 непосредственно контактирующими и перемещаемыми по поверхности тела пациента.  
 Совместно инженерами Вильямом Райтом и Эдвардом Мейерсом, Хоури Хомлес,  
 наконец,  
 создали многочленный сложный контактный сканер,  
 в котором датчик мог перемещаться оператором. В 1962  
 году Райт и Мейерс составили университет,  
 создав корпорацию Physionics Engineering и первый коммерческий "карманный"  
 управляемый рукой сложный сканер,  
 к  
 оторый производился в США [117]. У этого сканера в каждом соединении был шарнир  
 ный манипулятор с позиционированием механизмов,  
 для объединения информации, полученной от датчика.  
 П  
 ациент сидел в кресле и был закреплён напротив пластмассового окна полукруглой  
 юветы, заполненной солью.  
 В то же самое время, Ян Дональд руководил исследованием ультразвука в Англии.  
 Д  
 ональд познакомился с гидролокационными радарными борудованиями во время воен  
 ной службы во Второй Мировой Войне [118]. После войны Дональд был членом штат  
 а Акушерства и Гинекологии в университете г. Глазго. В 1955 г.  
 о  
 н позаимствовал металлический дефектоскоп местного производителя и использов  
 ал для исследования патологических экземпляров.  
 Благодаря этому аппарату ультразвук в режиме "А",  
 Д  
 ональд смог дифференцировать различные типы тканей в недавних иссеченных фибро  
 дахио-вариальных кистах. В дальнейшем, он и другой гинеколог, Джон Маквикар,  
 наряду с Томом Броуном,  
 инженером из Кельвина Хугеса Научной Инструментальной Компании,  
 разработали первый контактный составной сканер.  
 В июне 1958, Дональд опубликовал статью  
 "Исследование брюшных масс импульсным ультразвуком",  
 которая является одной из наиболее важных работ,  
 опубликованных в сфере диагностической медицинской визуализации.  
 Эта работа описывает случай,  
 в котором использование ультразвука кардинально изменило лечение 64-  
 летней женщины, у которой были боли в животе, потеря веса,  
 и предполагался диагноз - асцит. После проведения обычных тестов,  
 она была диагностирована прогрессирующим желудочным раком,  
 но Дональд при помощи ультразвука определил, что у нее была кистая яичника,  
 которую можно было легко удалить, и, вероятно, спасти женщине жизнь.  
 Он обнаружил, что это доброкачественная слизистая яичника [119].

## Д

ональд и его партнеры в Глазго произвели огромное количество исследований по использованию ультразвука не только для выявления опухолей в брюшной полости женщин, но и при обследовании беременных.

## Он

исследовал органы малого таза при помощи трансабдоминального датчика через заполненный мочевого пузырь, используемый в качестве «окна» для органов таза [119]. Используя эту методику,

Дональд сделал видимым маленькие тазовые опухоли, эктопическую беременность, и расположение плаценты. В 1959 г. Дональд был первым, кто осуществил измерение головки плода УЗ методом, и

врачи стали понимать ценность ультразвука для определения нормального развития плода, а также для определения количества плодов в матке.

## Он

же положил начало применению УЗ метода диагностики в акушерстве и гинекологии.

## Р

абота двухмерного способа получения изображений стала крупным достижением в развитии и усовершенствовании УЗ аппаратуры. В 1950-ые были важным временем для ультразвука.

Многие из достижений в ультразвуковой технологии, которые имели место в течение той декады, наши новы приложения в 1960-ых и 1970-ых. В 1955 г.

## Й

афф обнаружил пьезоэлектрические свойства поляризованных твердых растворов свинца, цирконата, титаната.

## Э

товажное открытие в конечном счете привело к уменьшению и улучшению ультразвуковых датчиков. Тёрнер из Лондона,

## Л

екселл из Швеции и Казнер из Германии использовали эти передовые приборы для выполнения энцефалографии срединной линии,

## дл

я обнаружения эпидуральных гематом у пациентов с травмирующим мозговым повреждением [120][121]

## [113]

.Энцефалография срединной линии осталась стандартной диагностической методикой для оценки пациентов с травмирующим мозговым повреждением до 1970-ых, когда была введена КТ (компьютерная томография).

## От

цом УЗ Исердца заслуженно признается шведский доктор Инге Элдери Карл Хеллмут Герц. В начале 1950-ых, Эдлер, врач - кардиолог, предположил, что ультразвуковой метод диагностики может помочь в оценке работы сердца.

Герц позаимствовал металлический дефектоскоп сверфи, прикладывая зонд к своей груди, и наблюдал, отображения,

к  
оторые изменялись по амплитуде и диапозону в соответствии с его частотой сердцебиения.

И  
менно он предложил использовать для кардиологической диагностики ультразвуковой аппарат. После многочисленных технических усовершенствований в 1967 г. Герци Асберг смог создать первую двумерную оперативную машину, отображающую сердце [109] [122]. В то же самое время, первая регистрация одновременно в режиме "М" и в нутрисердечного тока крови Дплера были обнаружены Эдлером и Линдстромом [123].

В 1960-ых годах, ограничением ультразвуковой технологии был медленный и утомительный сбор изображений и крайней разрешающей способности изображения, вызванной движением пациента. УЗИ стало применяться не только по показаниям, но и как рутинный тест при беременности. В 80-е и 90-е

годы ознаменовались настоящей технической и методологической революцией. УЗИ — на смену прежним, обладавшим весьма скромными диагностическими возможностями,

аппаратам приходили все более мощные и сложно устроенные ультразвуковые сканеры,

позволяющие наблюдать плод в матке и способные давать трехмерное изображение. Как сказал Ян Дональд: "Медицинский гидролокатор весьма внезапно вырос до совершенного летия; фактически,

его всплеск в пределах последних нескольких лет был почти взрывом" [124]. Первые УЗИ аппараты состояли из обычных осциллографов с катодным лучом, которые были экспонированы открытыми фотографическими затворами, чтобы зафиксировать изображение на экране. Из-

задержка во времени фиксировались более слабые отобранные изображения, но они не были так интенсивны как отобранные от раздела поверхностей. "Полутоновое" изображение, которое получалось от отобранных от регулятора освещенности,

определяло плотность ткани и производило изображение лучшей разрешающей способностью. В усовершенствованных моделях использовался "бистабильный" осциллограф с памятью, при этом процесс сканирования проходил без затворной фотографии, что упростило процесс диагностики пациентов.

Но при этом изображения стали худшего качества.

Австралийские клиницист Джорджа Коссоффа представили контактный водный сканер, с помощью которого можно было проводить исследование грудной клетки плода. Этот УЗ-

аппарат использовался с целью выявления пороков развития плода [113]. Позже,

появились более усовершенствованные аналоговые и цифровые сканирующие конвейеры, которые привели даже к получению лучших ультразвуковых изображений. В 1976 был сконструирован цифровой сканер, дающий устойчивые, воспроизводимые, и очень четкие изображения [125]. Инновацией, которая кардинально изменила развитие практической УЗД, стало автоматическое возобновляемое сонографическое изображение, или оперативное отображение.

Этот аппарат производил отбор и отображение изображений настолько быстро, что их формирование и отображение кажется одновременным.

Оперативное отображение было создано в середине 1950-ых Дж. Дж. Уайлдом, но этот прорыв игнорировался больше десятилетиями из-за более качественных изображений, производимых ультразвуковой машиной Хоури.

Первой коммерчески доступным сканером, работающих в режиме реального времени, была машина "Vidoson" (Siemens Medical Systems, Iselin, NJ).

Эта машина имела вращающийся датчик в водном резервуаре. В 1968 г. с помощью этого сканера немецкие клиницисты Хоффманом и Холландером, очертили структуру в женской почечной лоханке и диагностировали 9 случаев отека плода [126]. "Vidoson" производила 15 изображений в секунду,

при этом создавала не мерцающее кинематографическое представление отображаемого органа. Сканером, работающих в режиме реального времени, обследующий специалист получал медленную обратную связь, что явилось важнейшим средством создания ультразвукового, отображения, которое не зависело от оператора.

### 1.7.6 Современные применения

Для повышения точности данных аппарата "Vidoson", потребовалась разработка более технологически прогрессивных датчиков (работающие одновременно и излучателями) различных форм и размеров,

благодаря чему УЗИ стало возможным для любой области человеческого тела [113]. В следующие десятилетия такие устройства стали терять в размерах и весе — они становились компактнее и точнее, совершенствовалась инструментальная база. Ультразвуковой метод широко применяется в общей хирургии, при диагностике груди, желчного пути, панкреатита, и болезней щитовидной железы. Пионерами в этой области были Леопольди Доуст,



Кобайаши, Уагай, Колу-Беглет,  
СтубериМишкин[127].ФрайдейпопуляризировалииспользованиеУЗИ-  
аппаратадлялокализациивнутрибрюшныхабсцессов, ав 1970г.  
Г

олдбергподконтролемультразвуковогонаправителяприменилустройстводлячрес  
кожнойпункциипростойкистыпочки[128].Началокорректировочнойрадиологии  
произошлооткрытияультразвука, когдав 1969г.  
Краточвиллпредложилииспользоватьультразвукарежима "А"  
длячрескожныхдренажныхпроцедур[129].В 1972г.  
ГолдбергиПоллакпредложилииспользоватьдвухмерноеУЗИ (В-метод)  
[130]

.МетоддиагностикиУЗИсуспехомиспользуетсявтакихобластяхмедициныкакхир  
ургия, особеннотравматизм, применяяпортативностьультразвукаискорость,  
доступакупациентамвситуацияхоткоторыхзависитжизньилисмерть. В  
197

1г.Кристенсенвпервыесообщилосесьмаинформативномультразвуковомметодед  
иагностикитравм,

н  
анесенныхтупымпредметом[131].Однако,дальнейшееразвитиеУЗИдаловозможн  
остьиспользованиеультразвукакакметодикуконтролянаподозрениеразрываселез  
ёнки,

вы  
полненноеАшером[132].ТайлингизКельнскогоуниверситетаначалприменятьуль  
траэхографиюдляоценкиторакса, забрюшинногопространства,  
и

другихвнутрибрюшныхорганов[132].СовременныеУЗИаппаратысталиболеепоп  
улярнывСевернойАмерике,

н  
есмотрянаточтобольшинствораннихисследованийбылоделановЕвропеиАзии[1  
33].ТакжеУЗИприменяетсяпридоплеровскомисследованииитокакрови,  
прикотором, анализируютражениеультразвуковогосигналаоткрови,  
определяютскоростьееперемещенияпосудам. СовременныеУЗИ-  
сканерыспомощьюданногометодаспособныоцениватькровотоквсосудах,  
движениеистеноксердцаидругихтканейчеловекасоскоростью 1  
сантиметрвсекунду.

ЭтоещеодиншагнапутиразвитияУЗИвдиагностикетромбозоввениартерий,  
артериитов, аневризм, флебитов,  
распознаенияособенностисокращениямиокарда.

### 1.7.7 ЭффектДопплера

В 1942 г.

Х  
ристианаАндреасаДоплератеоретическиобосновалзависимостьчастотыколебани  
й, наблюдаемыхнаблюдателем,  
о

т скорости и направления движения наблюдателя относительно источника колебания. В 1842 г. Доплер опубликовал работу, где сформулировал принцип, согласно которому

«

при относительном движении источника и приемника излучения регистрируемая частота излучения зависит от скорости их движения» [135]. Впервые этот эффект был подтвержден экспериментально в акустическом диапазоне волн в 1845 году английским ученым Байсом Бэллотом.

Теория Доплера по отношению к свету была ошибочной, но отношения и изменения частоты звуковых волн были правильными.

П

ринцип Доплера получил многочисленные применения в самых разнообразных областях физики и техники, включая астрономию и медицину.

П

ервые сообщения об использовании эффекта Доплера в медицине включали все измерения различий во времени пробега между двумя датчиками ультразвуковых волн, перемещающихся вверх по потоку и вниз по потоку через текущую кровь.

В

медицинской диагностике эффект Доплера применяется вместе с ультразвуковыми и лазерными излучениями, но широко распространение получила ультразвуковая метод.

П

ервоначальное применение данного принципа отражается в исследованиях Калмуса, который выполнил свой электронный расходомер в 1954 г. Шигео Сатомура, физики университета г. Осаки,

тоже являлся основоположником в использовании принципа Доплера в ультразвуке. В 1956 г., Сатомура опубликовал свою работу по сигналам Доплера,

к

оторые генерировались движением сердечного клапана [136]. Также производились измерения по нормальному и ненормальному движению клапана, это была травматичный метод диагностики болезни клапана.

Но западные ученые не смогли оценить важность работы Сатомуры из-за трудностей, с которыми они встречались при чтении японской литературы.

И

следования японских ученых очень часто опережали западные исследования на несколько лет и дублировались в США и в других странах.

С

атомура в числе первых применил принцип Доплера к ультразвуковой энергии в течение нескольких лет прежде,

чем он издал свои открытия относительно ультразвукового реографа, используемого для изучения кровенаполнения практически любых органов.

Однако в следующем году, Франклин, Шлегел, и Рушмер из университета Вашингтона сконструировали расходомер,

к

оторый использовался для регистрации тока крови через неповрежденный сосудос бак [137].

Д

опплеровский сдвиг частоты позволяет судить о скорости и направлении кровотока. Данный спектральный (или импульсный) режим позволяет на основе оценки кровотока вычислить ряд важных параметров. Метод УЗ-доплерографии (или «слепой доплер») давал только информацию – проходимость сосуда, на основе графика кровотока. Из-за отсутствия визуализация сосудов,

н

е возможно было уточнить причину выявленного нарушения его проходимости [126]

. Группы ученых в составе Бейкера, Ваткинса, и Рейдана начали работать над Доплеровской пульсирующей волной в 1966 г.;

и

три года спустя они сделали такой прибор [137]. Сиэтлская группа смогла усовершенствовать сканер,

и в

конечном счете они присоединили оперативный механический кулисный сканер к пульсирующей машине Доплера. Механический датчик одновременно участвовала: и в оперативном отображении и в Доплеровских функциях.

Эти приборы стали активно применять в различных областях медицины, в т.ч. для оценки болезни сонной артерии [113]. Однако активное развитие доплер-УЗИ как диагностического метода в медицине началось в 80-е годы с появлением новых, более совершенных технологий, таких как отображение цветного потока Доплера.

В

ра начали применять трансвагинальный цветной доплер в диагностике бляшек и тромб,

и

определении количественного динамического значения каротидных повреждений.

Вакушерство и гинекология и эффект Доплера начали использовать позже. В 1964 г.

К

аллаган в первые применил этот метод диагностики для определения пульсации артерий плода.

А

Странднес описал свои результаты по использованию эффекта Доплера для оценки пациентов с периферической сосудистой болезнью [32/114]. УЗИ является достаточно новой, незаменимой частью диагностики в акушерстве и гинекологии.

Лишь

за последние несколько десятилетий применение УЗ в медицине претерпело огромные изменения:

от диагностики наличия жизни в полости матки до измерения размеров плода;

от определения морфологии плода до оценки его кровотока и динамики развития.

НасегодняУЗДпродолжаеактивноразвиватьсяисовершенствоваться.

В

озможностидиагностироватьболезньсердечногклапанаиврожденныйпороксердцаспомощьюУЗИуменишилапотребностьвинвазивнойкардиальнойангиографии, котораяимеетриски[115]

[116].Ультразвуковоеисследованиебезболезненноипрактическибезвредно,

п

оэтомудалвозможностьдетальноисследоватьсвоихпациентоввэнодолюминально й, чрезвлагалищной, трансректальной, итранспищеводнойобластях.

### 1.8 HIFUабляцияфиброаденомолочныхжелез

В

основеметодаHIFUлежитиспользованиеультразвуковыхволндлягенерациитеплоговодействиянаорган. Ультразвуквысокойэнергиипроникаетчерезткань, неповреждаеого,

о

днакоприфокусировкевнебольшойзоневызываетдостаточноедляразвитиятканевогонекрозаповышениетемпературы (возникаетлокальныйочагповреждения).

Вдругихучастках, подвергающихсядействию,

ин

тенсивностьдействиаяультразвуковыхволннезначительнаиневызываетповреждения. Интенсивностьдостаточнаядлясозданиявысокихтемператур (порядка 90 градусов) возникаеттольковфокусе.

Способностьультразвукавызыватьнекрозочаге, расположенномнабольшомрасстоянииотУЗИ-аппарата, позволяетсчитатьHIFUметодомнеинвазивногохирургического лечения.

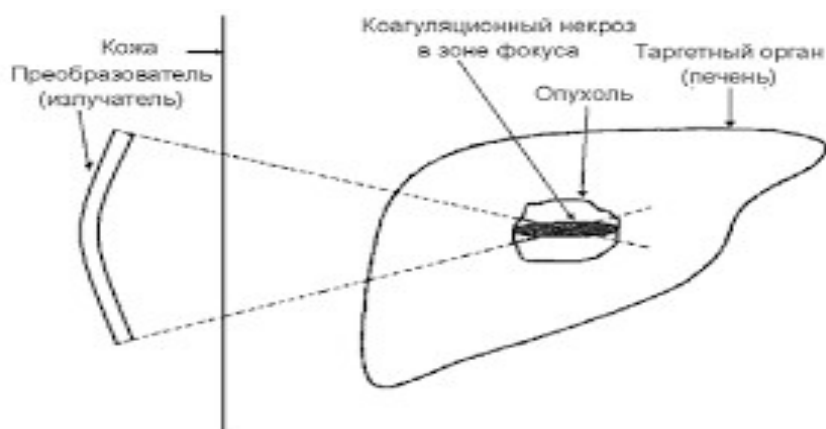


Рисунок 1 –HIFUабляцияфиброаденомолочныхжелез.

#### 1.8.1История HIFU

Впервыев 1942г. профессорДжонГ. Линнпредположил,

ч

товозможностифокусированногоультразвукамогутбытьиспользованывхирургии

[138], ав 1952г. УильямФрайобнаружил, чтоультразвукможетсосредоточитьсяялучшевмягкихтканях.

В своихэкспериментахнакошкахиобезьянахопределилвозможностьHIFUсоздавать очагипоражениятканиглубоковголовноммозге [139]. В 1956г. БуроввпервыепредложилипользоватьHIFU (фокусированнуюУЗ-энергию) длявоздействияназлокачественнуюопухоль[140]

ив последующиегодыизучалбиологическийэффектвоздействияHIFUнадругиеткани [141]. Былиизученыметрологияультразвука,

р азработаныбесконтактныенеинвазивныеметодыизмеренияакустическихполейвт канях, контроляприращениятемпературыикавитации. Напротяжении 1970-80 г. и

зучениевысокойультразвукаиинтенсивностибылориентированвсторонуизученияс войстваультразвуковойпроводимостиирежимыразрушениянормальнойткани[14 2].ТекущиеклиническиеиспытаниянаправленынаизучениеспособностиHIFUуби ватьразличныеискусственносозданныеопухоли[143].

В последниегодынаметилисьцелыенаправленияклиническогоиспользованияHIFU.

### 1.8.2 Механизмлечебноговоздействия

С

ущностьметодаHIFUзаключаетсяяввоздействиинатканьсфокусированнымиультр азвуковымиволнами.

Уль

тразвуковыеволнывызываютповреждениетканиврезультатедействиядвухмехани змов. Первыймеханизмпредставляетсобойтермическуюабляцию, авторой - этомеханизмкавитации.

Уль

тразвуквысокойэнергиипроникаетчерезздоровыетканиичастьэнергиипереходит втепло, новобычныхобстоятельствахэтотеплобыстрорассеивается.

Од

накоприфокусировкезасчетлинзыизлучателявнебольшойзонескоростьнагревани япревышаетскоростьрассеивания,

топроисходитлокальноеповышениетемпературы.

Остановкаклеточнойрепродукциипроисходитпри температуре 43°C, поддерживаемойнаданномуровне втечение 60 минутиболее.

Такойметодлеченияназываетсяметодомгипертермииилитермотерапии (цельюметодаявляетсясозданиеопределеннойтемпературы (чутьболее 43°) наопределенныйпериодвремени). ПриHIFU –

в

оздействиинаправленноевысокоинтенсивноеультразвуковоевоздействиепривод итклокальномуповышениютемпературывточкефокусировкиволндо 80-120°C, чтосоздаетцитотоксическийэффект,

ВЫЗЫ

ваянеобратимыеизменениявклеткахчерезмеханизмкоагуляционного некроза. ВовремяHIFU-терапии температура может быстро подниматься до 80°[144], что эффективно убивает опухолевые клетки[145].

С

уществует выраженный градиент температуры между тканями опухоли и здоровых тканей, расположенных рядом,

ч

то проявляется четкой демаркационной линией между некротизированной тканью и здоровой тканью[146].

В

других видах термотерапии имеются ограничения охлаждениящим эффектом перфузии,

к

огда процесс тепловой диффузии в очаге балансируется процессом рассеивания тепла. Этот побочный эффект практически исключен при HIFU,

так как время терапии составляет менее 3 сек.[147].

На опыте с материалом при стандартной экспозиции с частотой 1,7 МГц, очаг имеет эллипсоидную форму размером 1,5 x 15 мм параллельно плоскости излучения[148]. Лечебные параметры определяются исходя из локализации и объема опухоли.

Вторым механизмом, к сожалению, менее предсказуемыми управляемыми является акустическая кавитация, приводящим,

о

днако в тканевом некрозе в результате действия механического и термического стресса. Ультразвук вызывает,

п

ри этом молекулярные структуры подвергаются поочередно сжатию и разрежению.

В

овремя вибрации в тканях формируется акустическое давление в несколько тысяч Па и повышается температура до 2000-50000С, что так же способствует мгновенной гибели клеток[149]. Кавитация, кроме этого, зависит от длины и частоты импульса, и его интенсивности[142].

При применении диагностического ультразвука такое явление не возникает, но при HIFU – терапии этот фактор должен учитываться.

Термический эффект проще воспроизводится более предсказуем, чем эффект кавитации[150],

ч

то на ранних стадиях клинических испытаний сделало его ведущим механизмом повреждения.

Но в настоящее время различия между этими методами постепенно сокращаются.

Главным фактором является возможность точного контроля процедуры.

В настоящее время в современных клиниках это осуществляется двумя путями:

подультразвуковым контролем в реальном времени [151] или с МРТ [148].

П  
ри использовании МРТ сначала зона целевого очага обозначается ультразвуковыми  
выстрелами меньшей интенсивности,  
чем требуется для формирования зоны некроза.

Л  
окально повышение температуры в ткани позволяет точно фокусировать ультразвук  
ую волну, затем, проводить лечение фокусированными выстрелами.  
Для контроля процедуры,  
диагностический датчик встроен в терапевтический модуль,  
чтобы позволяло четливо в реальном времени получить изображения опухоли.

Фи  
ксируется и запоминается расположение диагностического и терапевтического модуля.

МРТ  
позволяет осуществить мониторинг состояния ткани и отслеживать состояние ткани  
до и после лечения высокоэффективным сфокусированным ультразвуком,  
однако значительно дороже и обладает меньшим пространственным разрешением.  
Взаимосвязь между фокусированным ультразвуком и МР  
изображением проходит медленно, чем при ультразвуковом наведении.  
Ультразвук, имеет преимущества по стоимости и доступности,  
существенная экономия времени,  
возможность видеть изменения в очаге некроза в режиме реального времени.

Недостатком метода является плохое качество изображения [152].

Ультразвук не проникает через плотную костную ткань и полые,  
газосодержащие органы, но это может иметь определенное преимущество, т.к.  
можно определить взаимное расположение опухоли и данных структур.  
Развиваются и другие методы мониторинга лечения процедурой HIFU – терапии,  
например – эластография,  
однако широкого применения в клинике методы еще не получили.

### **1.8.3 Аппараты HIFU, используемые в клинической практике**

Существует большое количество устройств,  
используемых в экспериментальных работах,  
нов клинической медицине применяется всего несколько.

В  
настоящее время две компании выпускают HIFU системы для лечения раковых опухолей:  
экстракорпоральным методом,  
и  
используемые для лечения онкологических заболеваний многих органов и трансректальным методом.

Экстракорпоральный HIFU использует датчики большего диаметра, которые  
(за исключением офтальмологических аппаратов)  
работают на низких частотах с более высокой интенсивностью излучения.  
TerHaaretal.

с

оздали прототип устройства экстракорпорального использования со сферическим пьезоэлектрическим керамическим датчиком, покрытым цирконатом титана диаметром 10 см с фокусным расстоянием 15 см. Датчик излучает с частотой 1,7 МГц и создает интенсивность 1000 - 4660 Вт/см<sup>2</sup> [136].

Chongqing HAIFU Technology Company,

China разработало уникальную HIFU систему.

Э

тот аппарат имеет встроенный ультразвуковой сканер и использует пьезоэлектрический датчик в диаметре 12 см с фокусным расстоянием до 16 см, с частотой излучения меняется от 0,8 до 1,6 МГц [144]. Интенсивность излучения дает до 20 000 Вт/см<sup>2</sup>.

Т

ретье устройство экстракорпорального применения HIFU использует МРТ в качестве метода наведения. Диаметр датчика составляет 10 см, радиус кривизны - 8 см, частоту 1,5 МГц (GE Medical Systems, Milwaukee, WI) [145]. В специализированной литературе описаны и другие

модели экстракорпорального HIFU [153].

В транскректальных устройствах (Sonoblate, Focal Surgery, Milpitas, CA) имеет пьезоэлектрический датчик 4 МГц, который используется как для лечения, так и для получения изображения.

Фокусное расстояние может меняться (3,0, 3,5 или 4

см). Интенсивность излучения достигает 1680-2000 Вт/см<sup>2</sup>. В другом устройстве

(Ablatherm, Technomed International, Lyon, France)

есть датчик прямоугольной формы с фокусным расстоянием 4 см,

частотой излучения 2,25-3,0 МГц и интенсивностью 1000 Вт/см<sup>2</sup>.

Этот датчик совмещен с другим датчиком на 7,5 МГц,

убираемым во время облучения [147].

#### 1.8.4 Применение HIFU для лечения рака молочных желез

Gianfelice et al.

опубликовал результаты пилотного исследования процедура HIFU при лечении 20 пациенток с локализованным раком молочных желез.

П

осле диагностических мероприятий проводилось лечение с использованием высокоэнергетическим звуковых волн,

ч

то приводило к гибели раковых клеток за счет повышения в них температуры до отметки около 80°C. Спустя 6 месяцев после лечения, в 53%

случаев не было выявлено раковых клеток. Повторное лечение прошли те пациентки, у которых результаты были положительными, и у 60 %

из них в настоящий момент рецидива заболевания не было [154].

В Китае в клиническую апробацию было включено 106

пациенток с злокачественными опухолями молочных желез 28

пациенток с фиброаденомами. Клиника представила хорошие результаты лечения,

однако долгосрочных результатов нет. Кроме того,



на результаты исследования лечения методом HIFU могла повлиять химиотерапия, проводимая в обязательном порядке.

### 1.8.5 Ограничения HIFU

В

предыдущих разделах была показана потенциально преимущество при лечении рака овых опухолей методом HIFU.

Однако при выполнении HIFU терапии имеются ограничения, как в сфере клинического применения, так и в плане проведения самой процедуры.

Основным недостатком процедуры является то,

что HIFU терапия невозможно применить при полых органах (например, кишечника), легких.

Ультразвуковые волны поглощаются или отражаются костной тканью.

Следовательно, раковые опухоли легких, лечить невозможно кроме тех, которые прилежат к париетальной плевре.

П

родолжительность проведения процедуры HIFU может быть достаточно длительными.

Р

адиочастотная абляция наиболее краткосрочная процедура по сравнению с HIFU терапией в 1 час 2-см, поверхностно расположенной опухоли.

И

спользование HIFU при лечении пациентов с большими опухолями может быть эффективным в связи с низкой интраоперационной смертностью по сравнению с хирургическим лечением. Процедура проводится под спинальной или общей анестезией.

Для

контроля дыхательных экскурсий необходима общая анестезия при операциях на печени и почках.

И

скусственная задержка дыхания во время проведения операции высокоинтенсивными ультразвуком увеличивает эффективность лечения опухолей.

Несмотря на успехи в исследованиях по применению HIFU терапии,

д

анный метод относится к ряду экспериментальных и находится на стадии развития [155]. В настоящее время HIFU проходит клинические испытания в области лечения доброкачественных и злокачественных опухолей,

н

окомбинация HIFU с другими методами еще больше расширит область его применения. Результаты недавнего клинического исследования, показали,

что метод является безопасным,

неспособным увеличивать риск метастазирования в эксперименте на животных [156].

В Европе принятый метод лечения предстательной железы относится к HIFU,

п

ри этом в Китае данный метод традиционно используется для удаления раковых опухолей.

олей печени, молочных желез, мягкотканых сарком и остеосарком.  
Метод HIFU продолжает развиваться и в будущем, вероятно,  
станет альтернативой хирургическому лечению в различных областях меди-  
цины.

## 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Дизайн исследования

Рандомизированное контролируемое проспективное исследование типа сравнения с контролем.

#### 2.1 Состав основной и контрольной групп

Для исследования были отобраны 60 больных с ФА молочной железы, проходивших лечение в хирургическом отделении АОННМЦ в 2014-2016 гг. распределенных на две группы: основная - 30 женщин, у которых ФА была удалена методом HIFU-терапии, и контрольная - 30 женщин, перенесших хирургическое удаление ФА.

##### Критерии включения:

1. Пациенты с диагностированными фиброаденомами МЖ с подтвержденными данными УЗИ, МГ и морфологического исследования.
2. Рост образования МЖ в течение года более чем в 1,5 раза
3. Неэффективность консервативного лечения в течение 2-3 лет и более
4. Возраст - 18-60 лет.
5. Пациенты, способные подписать информированное согласие.

##### Критерии исключения:

1. Пациенты со злокачественными опухолями
2. Пациенты с гематологическими заболеваниями, спленомегалией, циррозом печени
3. Системные заболевания соединительной ткани, аутоиммунные заболевания.
4. Лейкоцитоз менее 4,000/ $\mu$ L или выше 10,000/ $\mu$ L.
5. Тромбоциты менее 100,000/ $\mu$ L.
6. Hb ниже 100 г/л.
7. Беременные или кормящие пациентки
8. Возраст пациента более 80 лет с учетом сопутствующих заболеваний с наличием высокого риска оперативного вмешательства.
9. Наличие психических заболеваний или деменции.
10. Пациенты с инфекциями мягких тканей и кожи.

##### Распределение пациентов на группы исследования.

Пациенты были разделены на основную и контрольную группы, по 30 больных в каждой, различие между ними заключалось в методе лечения. Пациентам основной группы проводилось лечение с использованием высокоинтенсивного фокусированного ультразвука (HIFU). Пациентам контрольной группы лечение проводилось хирургическое (секторальная резекция молочной железы).

Распределение больных по возрасту представлено на рис 2 и 3.

### Основная группа

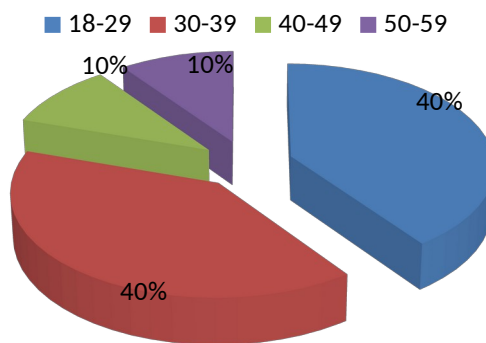


Рисунок 2-  
Распределение пациентов по возрастному составу основной группы.

### Контрольная группа

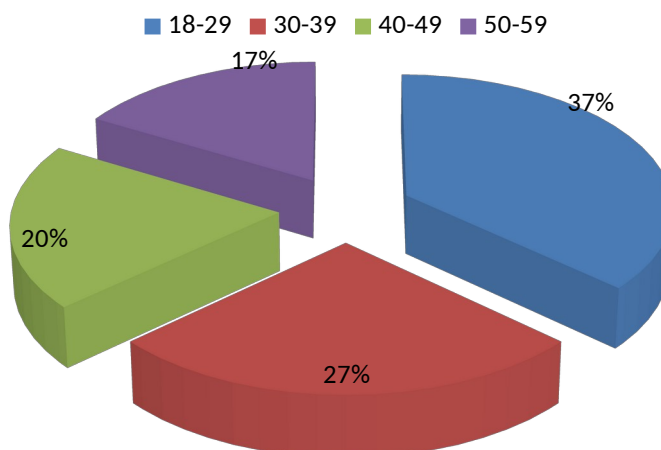


Рисунок 3- Распределение пациентов по возрастному составу контрольной группы.

Таблица 1 - Распределение пациентов основной и контрольной групп по возрастному составу

Группы	Средний возраст M±m	Число пациентов M±m
Основная	30,00±1,745	30
Контрольная	35,00 ± 2,046	30

Примечание – M – среднее значение, m – стандартная ошибка

### Распределение больных по локализации ФА

В основной группе пациенток ФА в 12(40%) случаях локализовалась в левой молочной железе, а в 18(60%) случаях в правой молочной железе. В контрольной группе пациенток ФА в 13(43%) случаях локализовалась в левой молочной железе, а в 17(57%) случаях в правой молочной железе(Таб.2).

Таблица2 - Распределение больных по локализации ФА

Локализация ФА	Основная группа		Контрольная группа	
	Количество больных	Частота,%	Количество больных	Частота,%
Левая молочная железа	12	40%	13	43%
Правая молочная железа	18	60%	17	57%
Всего	30	100%	30	100%

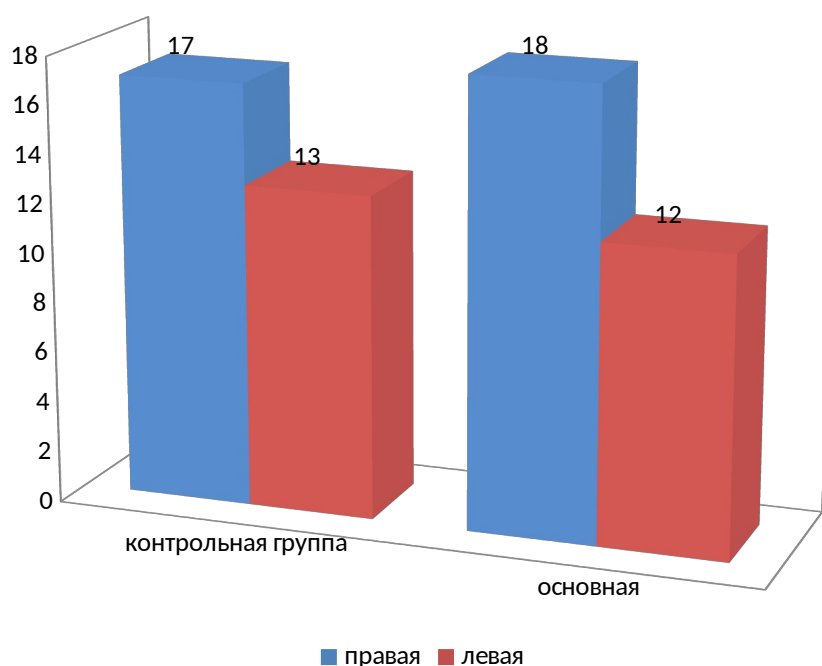


Рисунок 4- Распределение больных по локализации ФА.

Статистическое сравнение частот локализаций опухоли в группах осуществлялось методом сопряженных таблиц - по критерию Хи-квадрат. В результате Хи-квадрат равен 0,068 и  $p=0,7934$ .

## Распределение больных по размеру ФА.

Таблица 3 - Средние размеры ФА у больных основной и контрольной групп

Размер образования	Количество больных	Контрольная М±m	Основная М±m
ширина	30	1,93 ± 0,089	2,02 ± 0,0847
длина	30	2,37 ± 0,109	2,40 ± 0,1184
площадь	30	4,80 ± 0,422	5,06 ± 0,4410

Примечание – М – среднее значение, m – стандартная ошибка

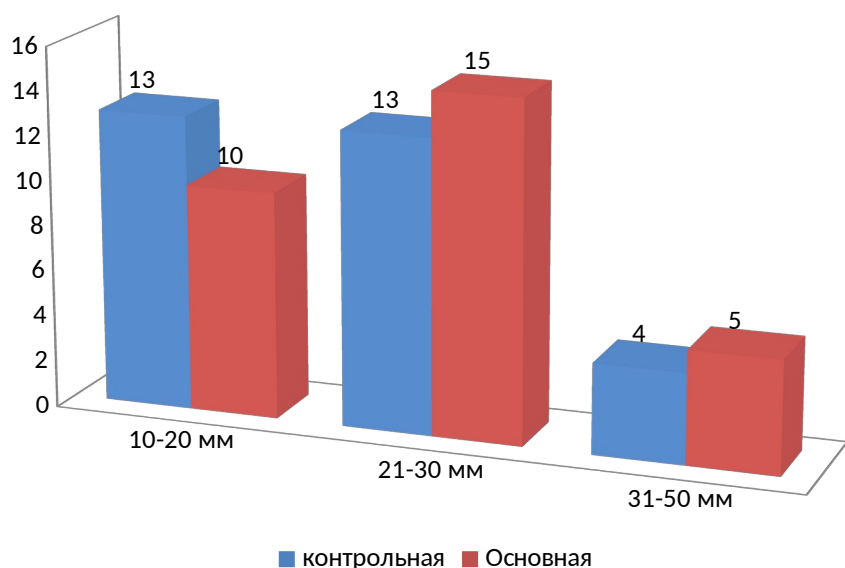


Рисунок 5- Распределение больных по размеру ФА.

У больных при поступлении средний размер ФА колебался в пределах 2,02х2,40 см в основной группе и

1,9

8х2,41 см в контрольной группе, что свидетельствует о том, что группы были сопоставимы.

С

статистическое сравнение групп имеет положительный характер по показателям "Возраст", "Размер образований" и по частотам "Локализация опухолей", что хорошо говорит о том, что исходные выборки групп статистически равны - однородные группы. Группы изначально схожи статистически равны, эквивалентны.

### Распределение больных по данным цитологического анализа.

По данным цитологического анализа основной группы у 15 пациенток (50%) микроскопия препаратов определила периканникулярный тип ФА, у 14 (46,7%) пациенток в препаратах определялся тип ФА, у 1 (3,3%)

пациенток смешанный вариант ФА.

Данные в контрольной группе особенно не отличались в 16 случаях (53,3%) микроскопия препаратов определила перикананикулярный тип ФА, в 13 случаях (43%) пациенток в препаратах определялся интракананикулярный тип ФА, а у 1 (3,3%) пациенток смешанный вариант ФА.

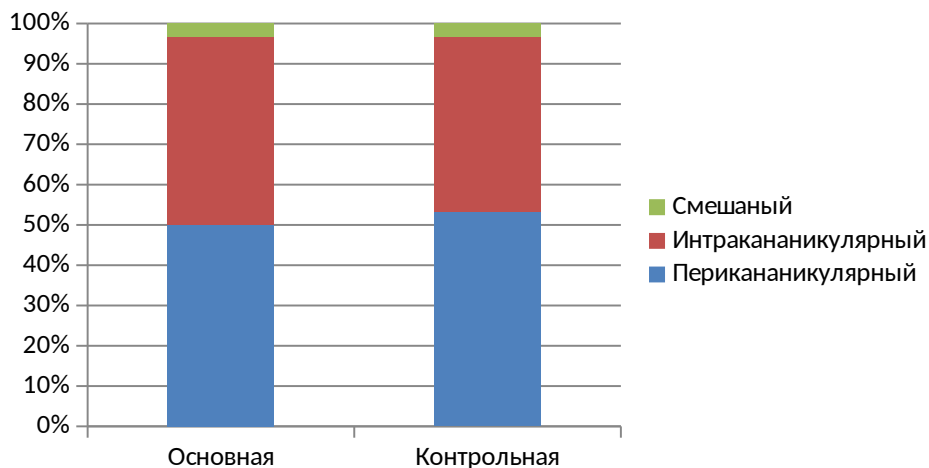


Рисунок 6- Распределение больных по данным цитологического анализа.

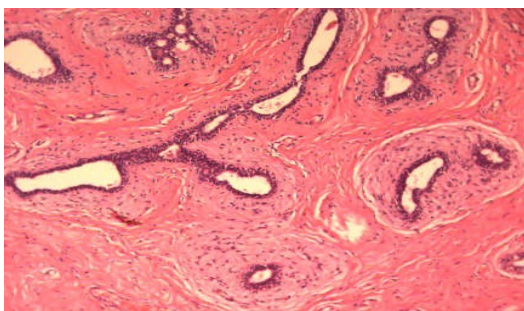


Рисунок 7 – Ткань молочной железы перикананикулярный тип, ув. x100.

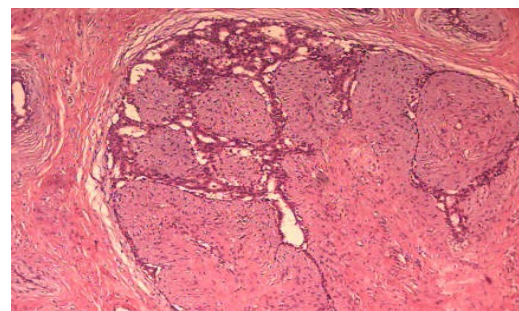


Рисунок 8 – Ткань молочной железы интракананикулярный тип, ув. x100.

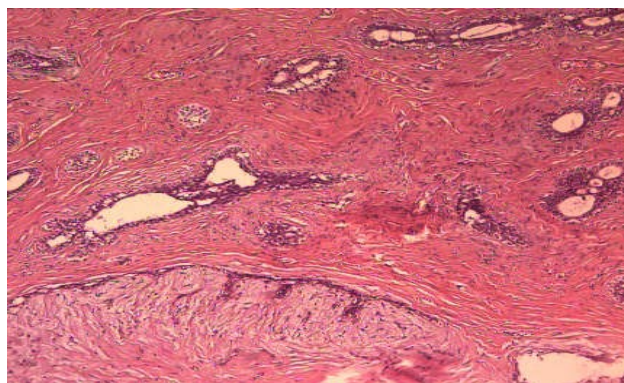


Рисунок 9 – Ткань молочной железы смешанный тип, ув. x100.

Все пациентки (60) ранее лечились консервативным методом и долгое время находились под динамическим наблюдением у врача-маммолога по месту жительства.

## **2.2 Методы исследования**

### **2.2.1 Методы обследования пациентов**

Стандартные лабораторные и инструментальные методы исследования:

1. Общий анализ крови.
2. Общий анализ мочи.
3. Биохимический анализ крови.
4. Определение группы крови и резус-фактора.
5. Свертывающая система крови.
6. УЗИ органов брюшной полости и забрюшинных лимфатических узлов.
7. Рентгенологическое исследование органов грудной клетки.
8. Электрокардиография.

Общие клинические методы обследования:

Сбор анамнеза, осмотр.

Специфические инструментальные методы обследования:

1. УЗИ молочных желез и регионарных лимфатических узлов (с применением датчика частотой 5-10 МГц).

2. Маммография.

Морфологическая диагностика:

1. Пункционная аспирационная биопсия опухоли с последующим цитологическим исследованием.

2. Трепан-биопсия опухоли с гистологическим исследованием (после проведения лечения).

Опросник SF-36 применялся для оценки качества жизни после проведенного лечения в обеих группах.

### **Сбор анамнеза**

Одним из первых и немаловажных этапов обследования являлся сбор анамнеза, особое внимание уделялось данным гинекологического и эндокринологического анамнеза.

### **Осмотр. Пальпация**

При осмотре молочных желез было обращено внимание на асимметрию или деформацию МЖ, наличие отека или гиперемии кожи, наличие соска и ареолы. Пальпацию МЖ проводили поверхностную и глубокую в положениях лежа, стоя. Пальпация МЖ проводилась циркулярно, от ареолы к периферии. Так же были обследованы подмышечные, над и подключичные



лимфоузлы(л/у). При обследовании л/уобращалось внимание наувеличение при его наличии и консистенцию, подвижность, размеры, контуры и т.д.

Инструментальное исследование– УЗД МЖ и Маммография (уровень доказательности 1А).

### Ультразвуковая диагностика молочных желез

Вработеприменялись двеосновныеультразвуковые методики: «серой шкалы» и цветного доплеровского картирования (ЦДК). В режиме «серой шкалы» мы использовали УЗ – аппарат НІТАСНІ Preirus. Для исследования молочных желез использовался мультислотный линейный датчик с частотой от 5,0 до 12,0 МГц. Исследование выполняли согласностандартам методики. Женциналажилась наспину, руки укладывались за голову. Осмотр начинался с верхне - наружногоквadrантаздоровой молочной железы движениями против часовой стрелки (рисунок 10)

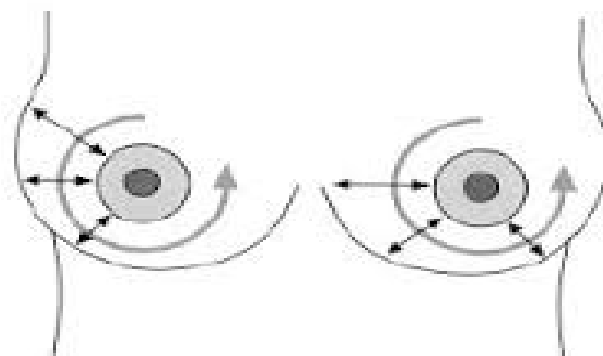
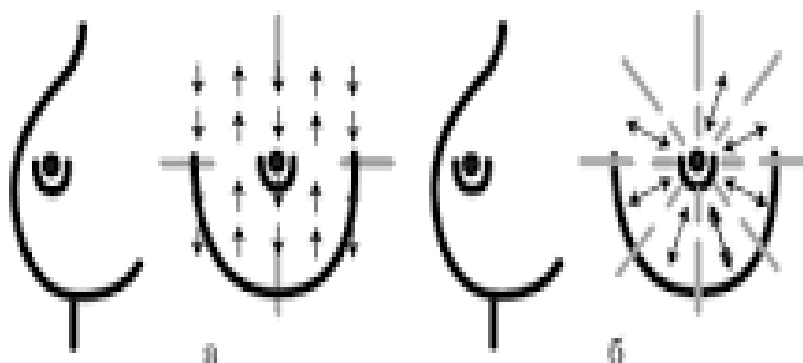


Рисунок 10- Методикаосмотра молочных желез на УЗИ.

При наличие пальпаторных или визуальных изменений исследование начинали со здоровой стороны, начиная с верхне – наружного квадранта движениями по часовой стрелкес целью визуализации симметричных областей. В процессе исследования датчик перемещали от наружных отделов молочной железы к соску или в обратном направлении (рисунок 11)



## Рисунок 11- Методика осмотра молочных желез на УЗИ.

На первом этапе оценивали состояние кожных покровов, паренхимы железы, млечных протоков, связок Купера, сосуды молочной железы и сосков. Далее исследовали регионарные лимфатические узлы. Осмотр подмышечной области проводили в положении пациентки лежа на спине, так и на боку с отведенной рукой. Условными линиями (границами) являлись латеральная граница малой грудной мышцы и латеральный край широчайшей мышцы спины. По ходу исследования датчик перемещали вдоль латерального края большой грудной мышцы. При этом оценивали состояние лимфатических узлов. Частота сканирования варьировала в зависимости от особенностей структуры молочных желез пациентки и подвергалась изменениям, начиналась со стандартной частоты 7,5 МГц. При описании ФА более подробно описывали форму образования, размеры, границы, контуры, эхогенность (гипо-, изо-, гипер-, смешанная), эхоструктуру (наличие кальцинатов, кистозного компонента), наличие акустических эффектов (дорзальное усиление, ослабление эхосигнала, боковые акустические тени), действие компрессии на форму и структуру образования, васкуляризацию опухолевого узла и окружающей ткани (гипо-, гипер-, аваскулярность, интра-, перинодулярный, смешанный кровоток), однородность и неоднородность образования.

### **Маммография**

Исследования проводились на аналоговых маммографах с системой оцифровки рентгенограмм «Mammomat 3000» фирмы Siemens. Снимки производились обязательно в двух проекциях: прямой (кранио-каудальной) и косой медио-латеральной (с наклоном трубки на  $45^{\circ}$ ), что давало возможность четко локализовать патологический процесс и дифференцировать узловые образования. Для уточнения локализации процесса, редко в качестве дополнительной использовали боковую проекцию. При правильной укладке на маммограммах в медио-латеральных косых проекциях определяются грудная мышца до линии – перпендикуляра к соску, ретромаммарная клетчатка, переходная складка, сосок, выведенный на контур молочной железы, структуры железистого треугольника. На «прямых» маммограммах визуализируются все структурные элементы. Из дополнительных методик применяли прицельную маммографию (7 исследований) с помощью специальных тубусов различной площади для уточнения характера контуров, структуры отдельных участков, кальцинатов. Использование локальной дозированной компрессии заметно повысило четкость изображения отграниченного патологического участка или зоны артефактов, обусловленной проекционными эффектами суммации теней. Рентгенографию мягких тканей подмышечных областей практически не применяли, учитывая обязательное проведение ультразвукового исследования регионарных лимфоузлов и высокую информативность УЗИ.



Рисунок 12- Пример правильной укладки МЖ и проведения МГ.

### **Тонкоигольная аспирационная биопсия**

Обладает точностью до 70-80%. Тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия наиболее щадящий, доступный и простой в применении метод. Для повышения эффективности ТАБ исследование проводилось под ультразвуковым контролем. Продвижение иглы отчетливо визуализировалось. Проблем при проведении данного исследования (ТАБ) под УЗ-контролем не возникало. Для дальнейшего цитологического анализа полученный материал размещался на предметных стеклах, делались тонкие мазки, окрашивались по Папаниколау.



Рисунок 13- Проведение ТАБ под контролем УЗИ.

### **Трепан-биопсия молочной железы**

На первом этапе манипуляции производится обработка поля антисептиком. Далее анестезируют кожу и тканевые структуры 1% раствором лидокаина или новокаина 0,5%. Подтягивают к себе obturator-cutting needle полностью, чтобы окно для взятия образца было закрыто или приводят пистолет в рабочий режим с установкой длины заборного предполагаемого столбика ткани. Вводят иглу

в образование, чтобы окно для взятия образца находился внутри образования. Удерживают obturator на месте, подтягивают к себе T-образную канюлю, чтобы открыть окно взятия образца материала. Быстро подтягивают вперед T-образную канюлю, надвигая ее на obturator, чтобы отсечь ткань, пролабировавшую в открытое окно для взятия образца. Извлекают из ткани срезанную иглу надвинутой на obturator канюлей. Продвигая obturator, открывают окно для взятия образца и берут ткань для патогистологического исследования (рисунок 14, 15).



Рисунок 14- Техника выполнения трепан биопсии.



Рисунок 15- Биопсийный пистолет вид автоматического пистолетас иглой G16.

Ткань помещают в 10% раствор формалина. Накладывают стерильную повязку рану и прикладывают грелку со льдом на 20-30 минут.

### **Исследование *in vitro***

Было проведено исследование *in vitro*. Взяты четыре циркулярных среза ФА МЖ которые были помещены в заранее помеченные пластиковые контейнеры.

1 контейнер- контрольный. В нем срез который не подвергался влиянию высокоинтенсивному фокусированному ультразвуку (HIFU).

2 контейнер- в нем срез который подвергся влиянию высокоинтенсивному фокусированному ультразвуку (HIFU) мощностью в 100W.

3 контейнер- в нем срез который подвергся влиянию высокоинтенсивному фокусированному ультразвуку (HIFU) мощностью в 200W.

4 контейнер- в нем срез который подвергся влиянию высокоинтенсивному фокусированному ультразвуку (HIFU) мощностью в 300W.

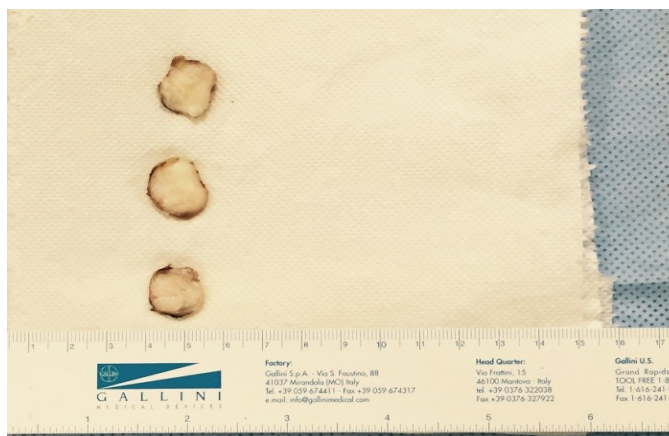


Рисунок 16- Опухолевая ткань фиброаденомы молочной железы.

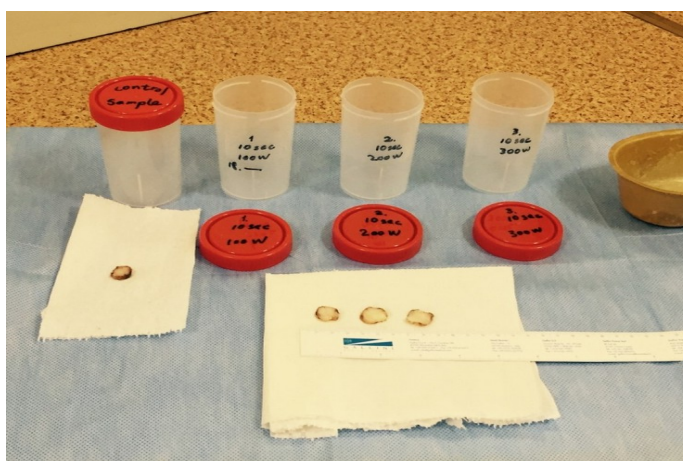


Рисунок 17- Распределение опухолевой ткани по маркированным контейнерам.

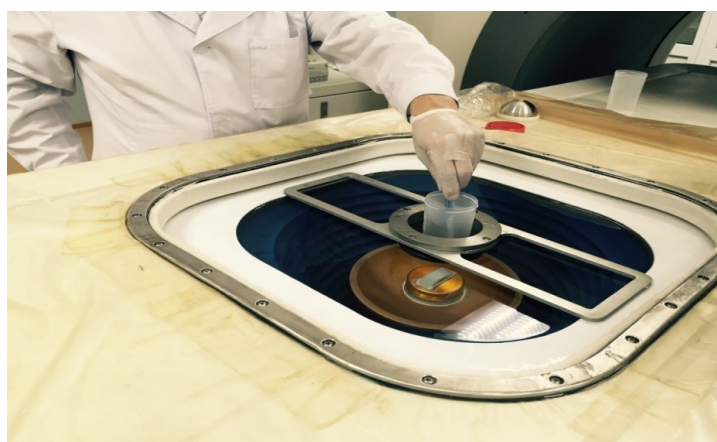


Рисунок 18 - Техника выполнения исследования.

Исследуемый материал после опыта был направлен на морфологический анализ в количестве 4 штук.

### **Цитологическое исследование**

Для исследования цитологического состава применялся биопсийный метод. Настерильные предметные стекла однородно развоились пунктатный материал. Затем стекла пунктатами высушивались и погружались в смесь спирта и эфира (1:1) с целью фиксации, после чего окрашивались гематоксилин-эозином, по методу Папаниколау. Цитологический анализ выполнялся с помощью световой микроскопии.

Степень фиброизирования фиброаденом оценивалась количественным методом путем сортировки цитологических образцов по количеству фибробластов в поле зрения. Для оценки непосредственных результатов лечения также учитывалось возникновение осложнений в раннем послеоперационном периоде, кроме того регистрировали появление рецидивов в отдаленном послеоперационном периоде у больных обеих групп.

Средняя продолжительность пребывания в стационаре обеих групп сравнивалось путем подсчета и анализа койко-дней, проведенных больными.

### **Опросник SF-36**

Для оценки качества жизни после лечения фиброаденом у больных обеих групп использовался опросник SF-36, в частности его шкалы «Интенсивность боли» и «Физическое функционирование». 36 пунктов опросника включают в себя восемь шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье. Показатели всех шкал в отдельности варьируют между 0 и 100, где 100 это полное здоровье, все шкалы формируют два показателя: душевное и физическое благополучие. Результаты представляются в виде оценок в баллах по 8 шкалам и оцениваются количественно. Расчет этих показателей указывает что более высокая оценка указывает на более высокий уровень КЖ.

В данном исследовании количественно оценивались следующие показатели:

1. Физическое функционирование (Physical Functioning - PF), показывает степень, в которой физическое состояние ограничивает выполнение физических нагрузок (самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, переноска тяжестей и т.п.). Низкие показатели по этой шкале говорят о том, что физическая активность пациента значительно ограничивается состоянием его здоровья.

2. Интенсивность боли (Bodily pain - BP) и ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому и вне дома. Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что боль значительно ограничивает активность пациента.

Обработка непосредственных результатов по опроснику:

1. Значение по шкале «Физическое функционирование (Physical Functioning - PF)»:

а) Суммируйте баллы, полученные при ответах на вопросы: За, Зб, Зв, Зг, Зд, Зе, Зж, Зз, Зи, Зк  $PF_{sum} = PF_6 \text{ За} + PF_{36} \text{ Зб} + PF_{3в} \text{ Зв} + PF_{3г} \text{ Зг} + PF_{3д} \text{ Зд} + PF_{3е} \text{ Зе} + PF_{3ж} \text{ Зж} + PF_{3з} \text{ Зз} + PF_{3и} \text{ Зи} + PF_{3к} \text{ Зк}$



б) Полученный суммарный балл пересчитайте по следующему ключу:  $PF = ((PF_{sum} - 10) / 20) * 100$

2. . Значение по шкале «Интенсивность боли (Bodily pain - BP)»:

В данной шкале больные давали ответ на 7 и 8 вопросы и на основании данных по таблице высчитывался балл затем по формуле  $(BP = [ ((BP7 + BP8) - 2) / 10 ] * 100)$  был произведен расчет.

## 2.3Терапия ФА

### 2.3.1Традиционная терапия

Стандартным традиционным методом лечения фиброаденомы молочной железы считается хирургическое лечение- секторальная резекция(СР) молочной железы. Перед началом лечебных мероприятий каждой пациентке основной и контрольной групп объяснялся индивидуальный план лечения с подробным описанием каждого этапа терапии. Пациенток ознакомили с возможными негативными ощущениями дискомфорта(боль, чувство распирания или тяжести в молочной железе) и возможными осложнениями. Одним из главных условий для проведения терапии являлось получение письменного информированного согласия пациентки на выполнение лечебных мероприятий.

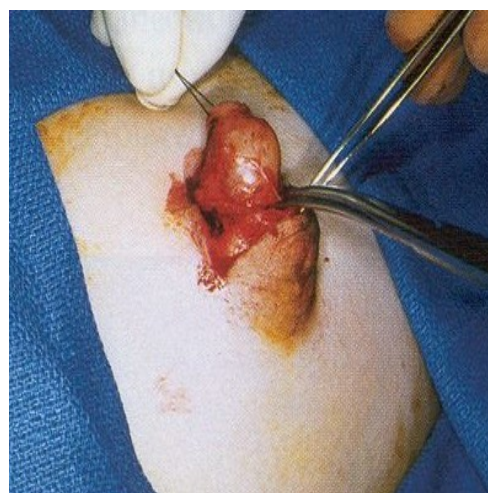
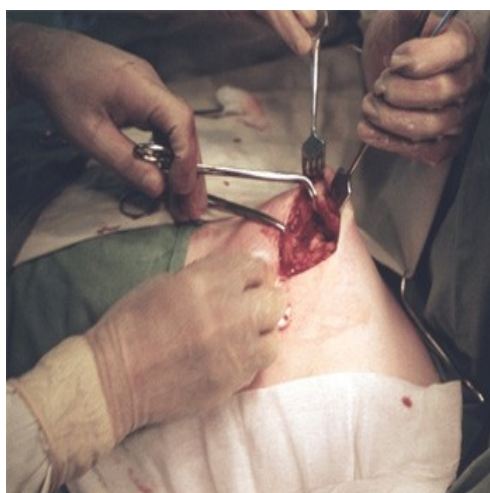
Показания для секторальной резекции:

1. Отсутствие эффекта от консервативной терапии
2. Рост ФА за период 1-2 лет
3. Желание самой пациентки

Ход операции

Положение больной на спине. Далее вводится внутривенная(в/в)анестезия. Определяется операционное поле и обкладывается стерильными одноразовыми салфетками. Затем трехкратно обрабатывается операционное поле 1% раствором йодоната затем выполняется разрез. После чего тупым электрохирургическим путем вычленяется участок молочной железы. Накладываются послойно швы на рану. Затем накладывается повязка.

После операции пациенткам было рекомендовано компрессионное белье на молочной железе. Смена повязок проводилась раз в сутки по мере уменьшения экссудации и стихания признаков воспаления частота перевязок уменьшалась до 1 раза в двое суток.



А

Б

А - секторальная резекция фиброаденомы молочной железы.  
Б – энуклеация фиброаденомы молочной железы.

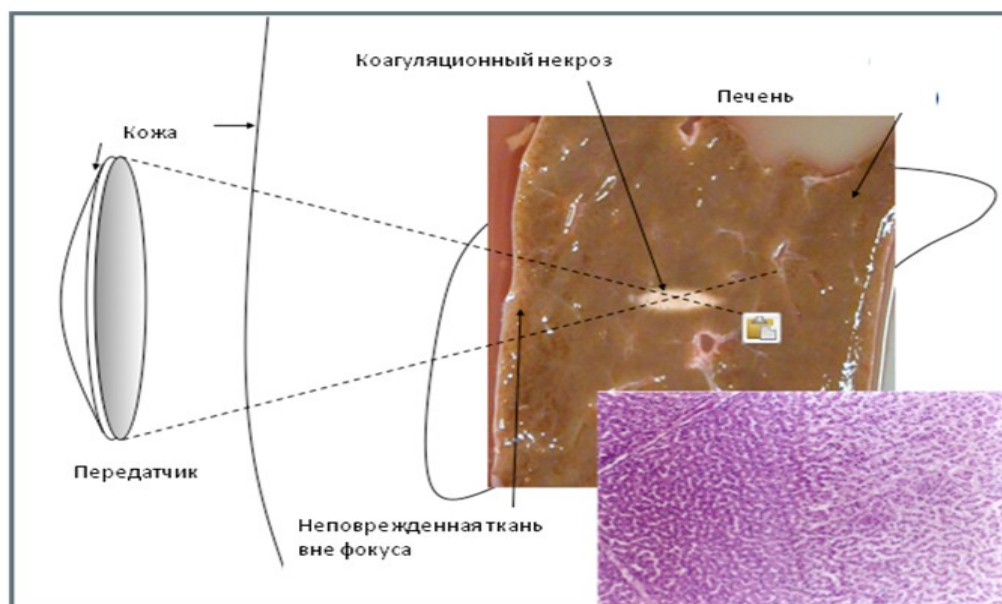
Рисунок 19 –Ход операции.

### 2.3.2 HIFU- терапия ФА

Принцип действия HIFU с терапевтической целью основан на возможности фокусированной ультразвуковой волны проникать через ткани не повреждая их. Повреждающее действие HIFU основано на трех основных факторах: первый-превращение механической энергии в тепловую, второй-кавитация и третья- повреждение сосудов непосредственно питающих опухоль [97,103].

Засчет линзы излучателя с помощью фокусировки в малой зоне фокусированный ультразвук вызывает моментальное повышение температуры до 90-100 С в течение 1 секунды, достаточное для коагуляционного некроза. Поверхностные и окружающие ткани вокруг патологического очага остаются при этом интактны. Способность ультразвука вызывать некроз опухоли, расположенной на значительном расстоянии от источника излучения, позволяет принимать HIFU метод как неинвазивный хирургический метод лечения. Механизм акустической кавитации вызывает тканевой некроз в результате действия механического и термического стресса. Ультразвук вызывает вибрацию в тканях, при этом молекулярные структуры подвергаются сжатию и разряжению. Во время отрицательной фазы ультразвуковой волны, в фазу разряжения, газ выделяется из жидкой среды и превращается в микропузырьки, которые осциллируют в такт ультразвуковой волны. При резонансной частоте пузырьки начинают взрываться. Во время коллапса пузырька акустическое давление доходит до нескольких тысяч паскалей, температура может достигать 2000-5000 С, что приводит к гибели тканей. Результатом HIFU –воздействия является прямое повреждение сосудов, питающих опухоль, то есть нарушается трофика опухоли.





Пример формирования очага абляции с помощью высокоэнергетического фокусированного ультразвука.

Рисунок 20 – Очаг абляции ex vivo в печени быка.

### Терапевтическая ультразвуковая система "JC"

Разработана и произведена данная система компанией "Chongqing Haifu Technology Co. Ltd.", (Китай).  
 Данная терапевтическая ультразвуковая система "JC"

явл

яется первой международной машиной для абляции различных опухолей с помощью фокусированного высокоинтенсивного ультразвука (HIFU).

Высокоинтенсивный фокусированный ультразвук (HIFU)

это новый неинвазивный метод лечения, успешно применяемый последние десятилетия.

Клинические испытания доказали эффективность и безопасность метода (HIFU). Данная ультразвуковая система "JC"

используется в случаях лечения пациентов с операбельными опухолями (менее 5 см в диаметре), так и в случаях с неоперабельными, распространенными опухолями различной локализации.

З

локальные опухоли являются одной из нерешенных глобальных задач медицины.

Д

о последнее время основными методами борьбы с раковыми заболеваниями являлись хирургические операции, лучевая терапия и химиотерапия.

Более модифицированная разработка системы "JC"

п

озволит увеличить диапазон вариантов лечения больных раковыми заболеваниями. Важнейшим преимуществом "JC" является неинвазивность,

высокоэффективное воздействие, отсутствие ограничений по объему опухолей, легкая переносимость пациентом процедуры, возможность минимализировать послеоперационные осложнения.

Терапевтическая ультразвуковая система "JS"

Этот первый прибор для лечения злокачественных опухолей с использованием принципов хирургической онкологии. Также она включила в себя наиболее современные технологии, достижения практической медицины.

Данная система "JS"

использует высокоинтенсивный фокусированный ультразвук для лечения новообразований различной локализации.

Эффективность воздействия можно сопоставить с традиционными методами локального воздействия (лучевая терапия, радиочастотная абляция, лазерное воздействие и др.),

которое по некоторым признакам превосходит вышеупомянутые методы лечения (неинвазивность, отсутствие повреждений окружающих нормальных тканей, длительность госпитализации). Ультразвук проникает сквозь мягкие ткани, не повреждая их,

однако при фокусировке ультразвуковых лучей за счет линзы в одном месте возникает локальная тканевая абляция (коагуляция).

### Основные параметры системы "JS"

Терапевтическая ультразвуковая система "JS" состоит из дискового трансдьюктора диаметром 12 см с алюминиевой линзой (фокусное расстояние 10-16 см) терапевтической (лечебной) частотой ультразвука 0,8 МГц – 2,4 МГц акустической частотой в области лечебного повреждения от 5000 Вт/см<sup>2</sup> до 25000 Вт/см<sup>2</sup>.

В центральной части трансдьюктора дополнительно установлен диагностический ультразвуковой сканер с частотой ультразвука 3,5 МГц для визуализации тканей и области лечебного воздействия. Область лечебного воздействия выглядит в виде веретена и составляет 10-15 мм по длине и 1,0-1,5 мм по ширине пучка.

Позиция фокуса относительно трансдьюктора проверяется на масляном пузырьковом фантоме. Лечебная головка трансдьюктора располагается в резиновой ванне,

содержащей дегазированную воду,  
прикрепленной к центру изделия.

которая установлена на станине,

Э

то позволяет вращать лечебную головку относительно центра фокуса в трех направлениях –  $\gamma$ ,  $\Psi$  и в диапазонах –  $\pm 30^\circ$ ,  $\pm 11^\circ$  и  $\pm 90^\circ$ , соответственно, точностью  $\pm 0,1^\circ$ .

Лечебная головка перемещается в трех стандартных направлениях – х, у и z в диапазоне 13 см в любом направлении с точностью  $\pm 0,1$  мм.

Имеется управляющая консоль, содержащая три монитора и пульт управления. Направом мониторе фиксировано исходное состояние тканей,

и

на экране динамически отображается текущий процесс лечения с цветной фиксацией сделанных этапов лечения. На третьем мониторе, расположенном в центре консоли, отображены положения лечебного стола и лечебной головки к трансдуктору.

Отдельно расположено машинное отделение,

где установлены системы энергопитания, подачи и дегазации воды.

### **Методика проведения HIFU-терапии**

Аб

лечение ФАМЖ высокоинтенсивным фокусированным ультразвуком проводилось на системе JC (Chongqing HIFU Technology Company, China) с лечебной линзой диаметром 21,5 см, частотой излучения 1,0 МГц, фокусно-расстояние составляло 16,2 см.

Л

лечебная головка трансдуктором располагается в резиновой ванне, содержащей дегазированную воду, которая установлена на станине, прикрепленной к центру изделия.

На управляющей консоли имеются три монитора и пульт управления.

Направом мониторе фиксировано исходное состояние тканей,

и

на экране динамически отображается текущий процесс лечения с цветной фиксацией сделанных этапов лечения,

и

на центральном мониторе отображены положения лечебного стола и лечебной головки трансдуктором.

Перед выполнением HIFU

терапии проводилась психологическая подготовка пациента (беседа), инструктаж. Пациентку ознакомили с возможными осложнениями в процессе лечения.

В

предоперационный период выполнялась стандартная подготовка больной в которую вводили мероприятия по устранению газа в кишечнике.

П

при лечении ФАМЖ высокоинтенсивным фокусированным ультразвуком принималось во внимание локализация образования.

HIFU – терапия проводилась под внутривенным наркозом, это давало возможность фиксировать положение больной.

П  
осле начала проведения наркоза пациентка укладывалась в необходимое для лечения положение (на живот). Затем проводили разметки ФАМЖ, определяли глубину расположения образования, его структуру, соотношение со окружающими тканями и сосудами, достигимость ФА. С целью пошаговой абляции проводили разделение ФА на отдельные срезы. Абляцию проводили с ходом фокусированного ультразвука в вертикальном направлении, срезами по 5 мм. Мощность интенсивности излучения усредненная по времени составляла 200 Вт.



Рисунок 21 – Методика проведения HIFU-терапии.

Мониторинг эффективности HIFU-терапии осуществлялся после проведенного лечения путем сравнительного анализа по частоте осложнений, рецидивов и длительности пребывания больных в стационаре, а так же по критериям оценки качества жизни с использованием SF-36 опросника. Кроме того проводился гистологический анализ ткани ФА из исследования *in vitro*, по которым микроскопически оценивали влияние высокоинтенсивного фокусированного ультразвука разной мощности.

В  
после операционном периоде тщательно отслеживались возможные осложнения у всех групп наблюдаемых пациентов.

П

по окончании лечения каждый пациент получил соответствующую рекомендацию и отнюдь не осознанно дальнейшеего режима и профилактики рецидивов.

### Статистические исследования

С

статистический анализ осуществлялся с помощью специализированных программных пакетов STATISTICA 6.1 for Windows и IBM SPSS версии 18.0 для Microsoft Windows и включал вычисление среднего арифметического значения (M), среднеквадратического отклонения (Б), ошибки средней арифметической (m).

Дл

для статистического сравнения независимых групп применялись методы дисперсионного анализа — t-

к

критерий Стьюдента с помощью которого проводили оценку достоверности в группах, при уровне вероятности  $p < 0,05$  отличия принимались за достоверные значения (коэффициент достоверности различий (p)); и непараметрические методы анализа: критерий Хи-квадрат.

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЯ

Механизм воздействия HIFU с терапевтической целью основан на возможности фокусированной ультразвуковой волны проникать через ткани не повреждая их. HIFU-терапия состоит из трех основных факторов: первый-превращение механической энергии в тепловую, второй-кавитация и третье-повреждение сосудов непосредственно питающих опухоль.

Фокусированный ультразвук проходящий от линзы излучателя с помощью фокусировки в малой зоне вызывает моментальное повышение температуры до 90-100 С в течение 1 секунды, достаточное для коагуляционного некроза. Поверхностные и окружающие ткани вокруг патологического очага остаются при этом интактны. Способность ультразвука вызывать некроз опухоли, расположенной на значительном расстоянии от источника излучения, позволяет принимать HIFU метод как неинвазивный хирургический метод лечения. Механизм акустической кавитации вызывает тканевой некроз в результате действия механического и термического стресса. Ультразвук вызывает вибрацию в тканях, при этом молекулярные структуры подвергаются сжатию и разряжению. Во время отрицательной фазы ультразвуковой волны, в фазу разряжения, газ выделяется из жидкой среды и превращается в микропузырьки, которые осциллируют в такт ультразвуковой волны. При резонансной частоте пузырьки начинают взрываться. Во время коллапса пузырька акустическое давление доходит до нескольких тысяч паскалей, температура может достигать 2000-5000 С, что приводит к гибели тканей. Результатом HIFU – воздействия является прямое повреждение сосудов, питающих опухоль, то есть нарушается трофика опухоли.

Было проведено исследование *in vitro* ткани молочной железы с помощью которого наблюдали появление коагуляционного некроза вследствие влияния HIFU под разными мощностями (100W, 200W, 300W).

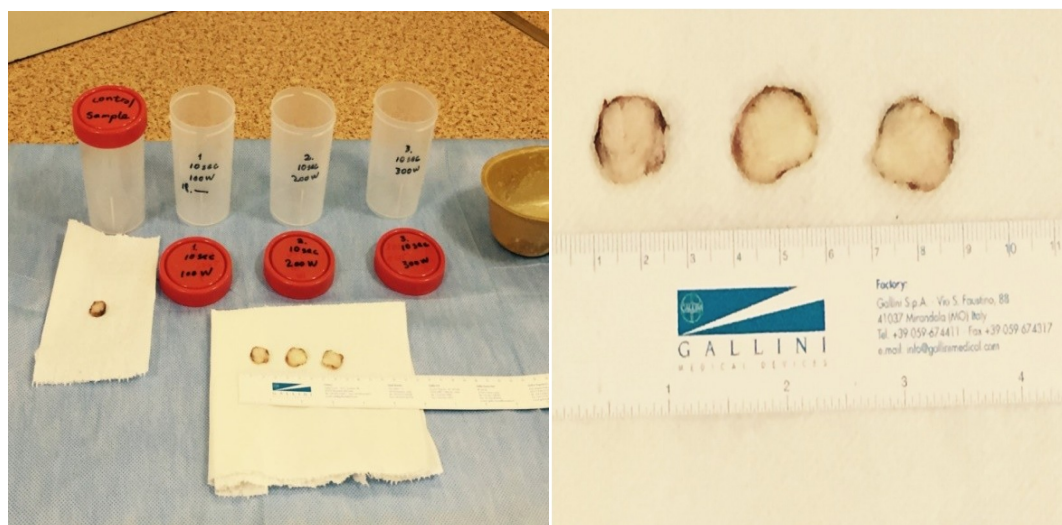


Рисунок 22 –Исследование *in vitro*. Распределение материала по мощностям

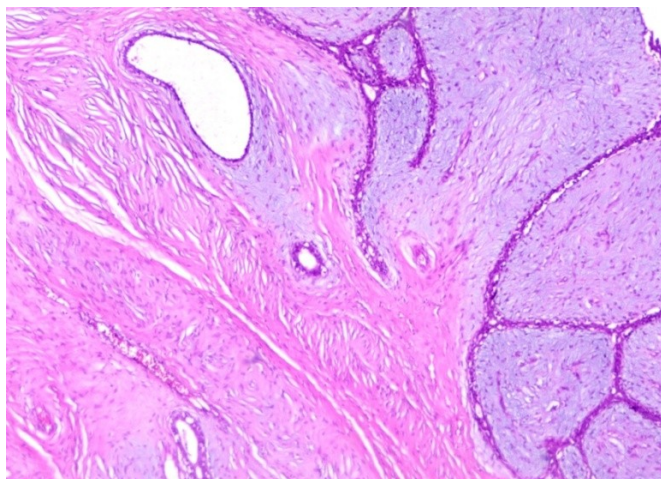


### 3.1 Результаты морфологического исследования *invitro*

Настоящая работа основана на изучении операционного материала.

Исследовали опухолевую ткань молочной железы.

Для гистологических исследований ткань фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, а затем заливали в парафин по общепринятой методике. С парафиновых блоков изготавливали срезы толщиной 3-5 мкм. Окрашивали гематоксилином и эозином. Гистологические исследования проводили с использованием комплекса «Olympus», на увеличении x40, x100.

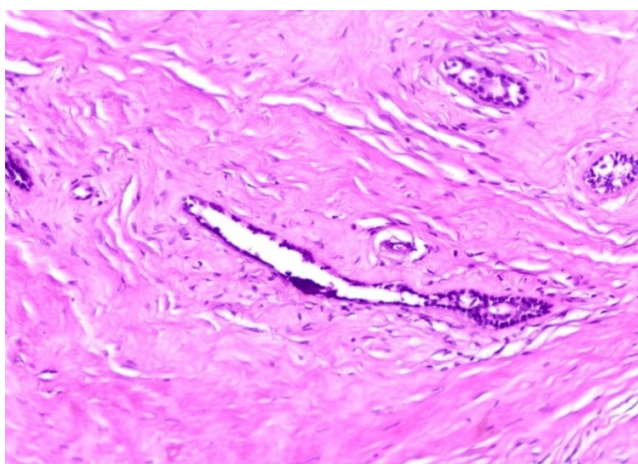


П  
ри микроскопическом исследовании фиброаденома состоит из фиброзной и железистой тканей.

Ж  
елезистые структуры фиброаденомы образованы мономорфным кубическим низкими полигональным эпителием.

М  
ежду эпителием и базальной мембраной определяется слой миоэпителиальных клеток.

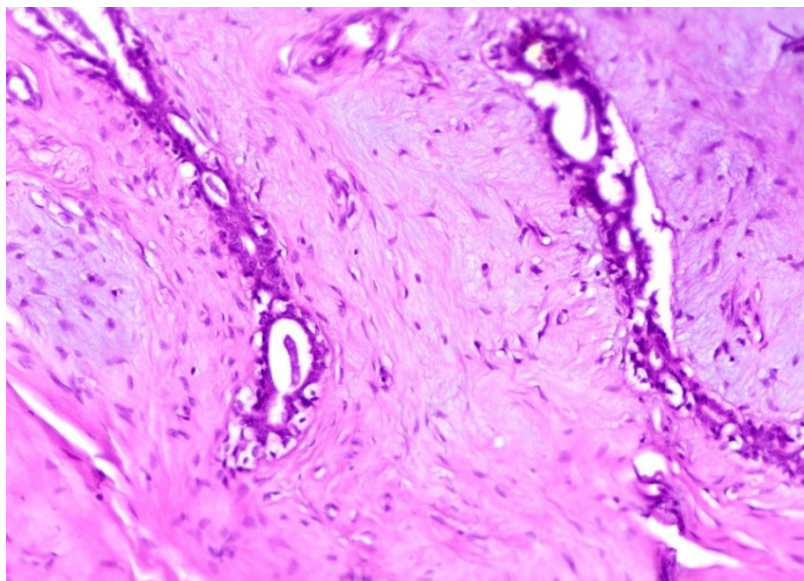
Рисунок 23 - Контроль. Окраска гематоксилином и эозином, ув. x40



Стромальный компонент представлен волокнистой фиброзной тканью с умеренным количеством клеточных элементов. В строме фиброаденомы определяется выраженный отек. В части строма грубоволокнистая с

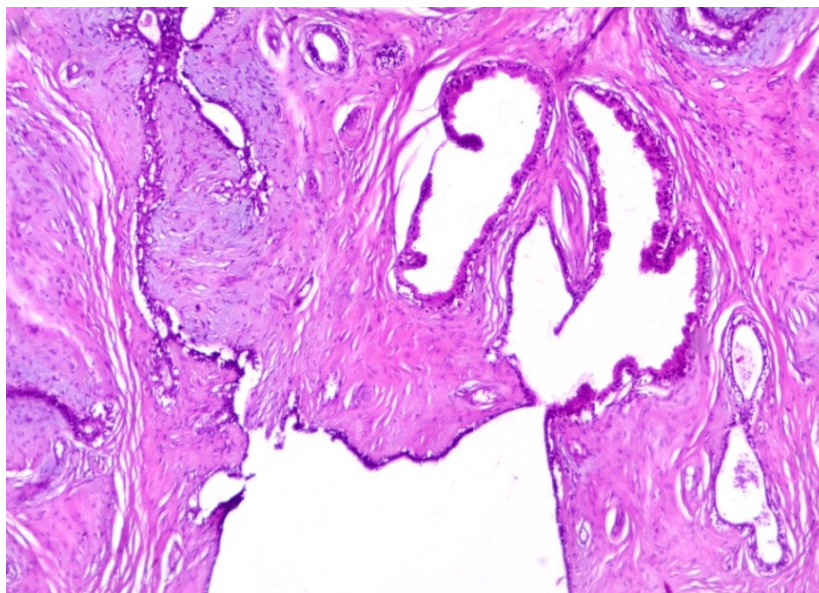
небольшим количеством клеточных элементов. Железистые структуры сдавлены соединительной тканью и имеют вид щелей с узким просветом.

Рисунок 24 -Контроль. Окраска гематоксилином и эозином,ув.х100.



Железистые структуры имеют просвет и представлены кистозными формациями формирования интра- и периканаликулярной фибroadеномы. с

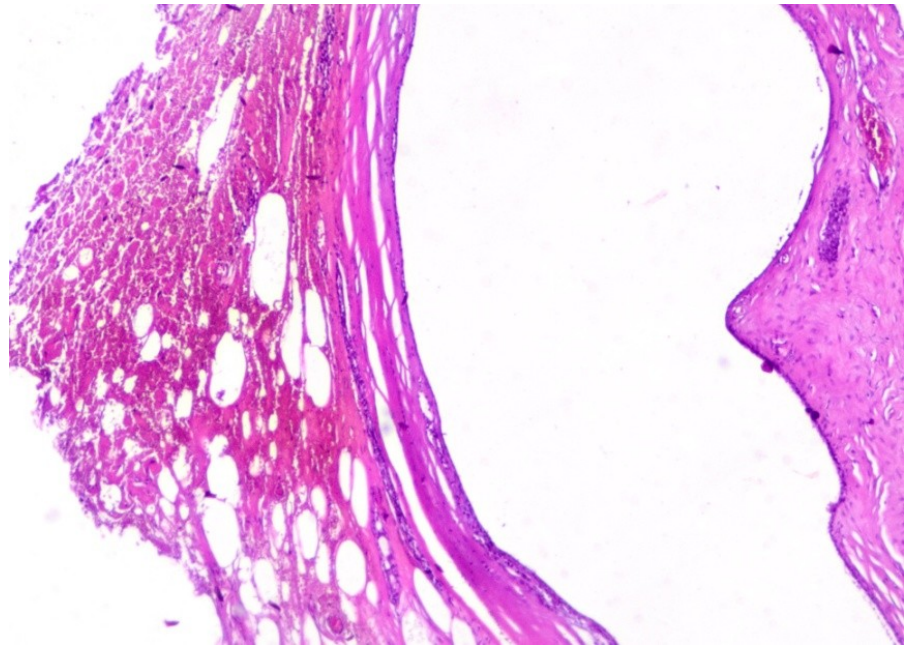
Рисунок 25 -Контроль. Окраска гематоксилином и эозином,ув.х100.



Отмечаются кистообразные расширения протоков, обширные участки подкапсулярных кровоизлияний. с

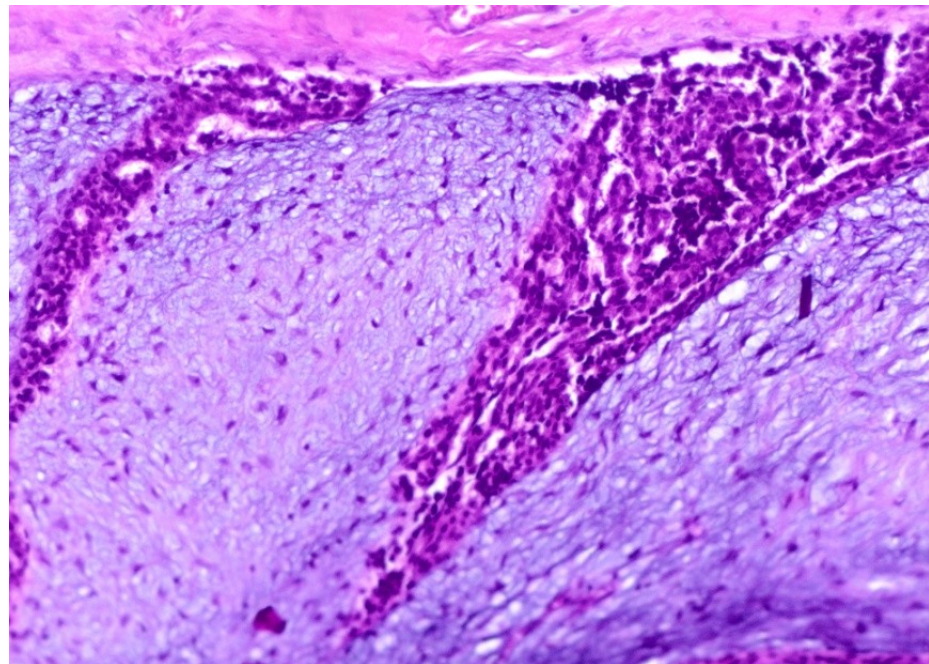
Рисунок 26 -Группа 10сек, 100 w. Окраска гематоксилином и эозином,ув.х40.





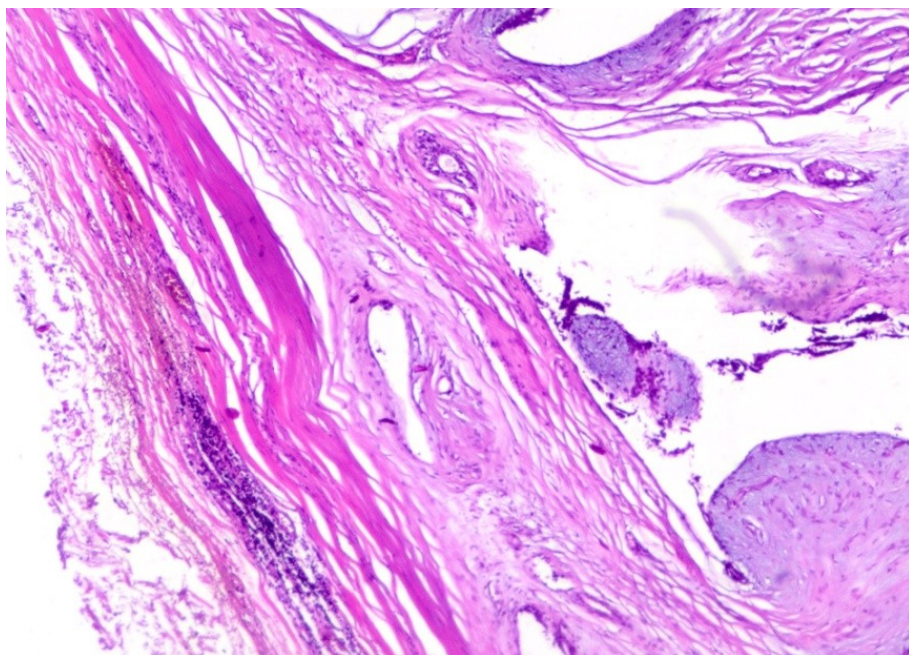
В зонах интраканаликулярной фиброаденомы определяются значительные участки повреждения эпителия.

Рисунок 27 - Группа 10сек, 100 w. Окраска гематоксилином и эозином, ув. x40.



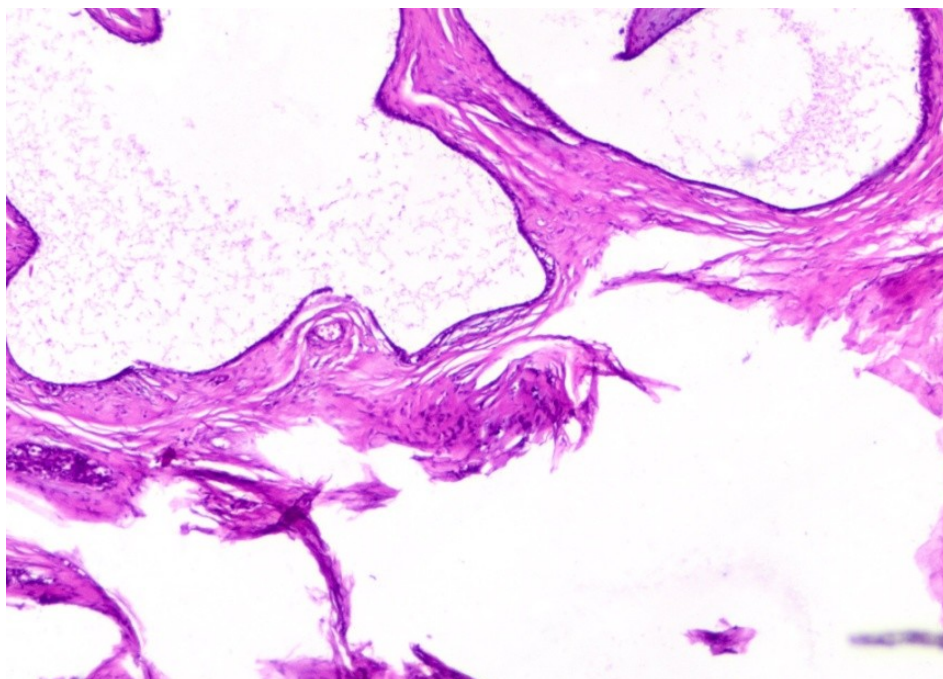
Наблюдается выраженная деструкция эпителия, а также его смывание.

Рисунок 28 - Группа 10сек, 100 w. Окраска гематоксилином и эозином, ув. x100.



В группе привоздействиюна опухольную ткань в дозе 10 сек, 200 w определяются большие повреждения опухолевой ткани и видерасслоения стромального компонента опухоли.

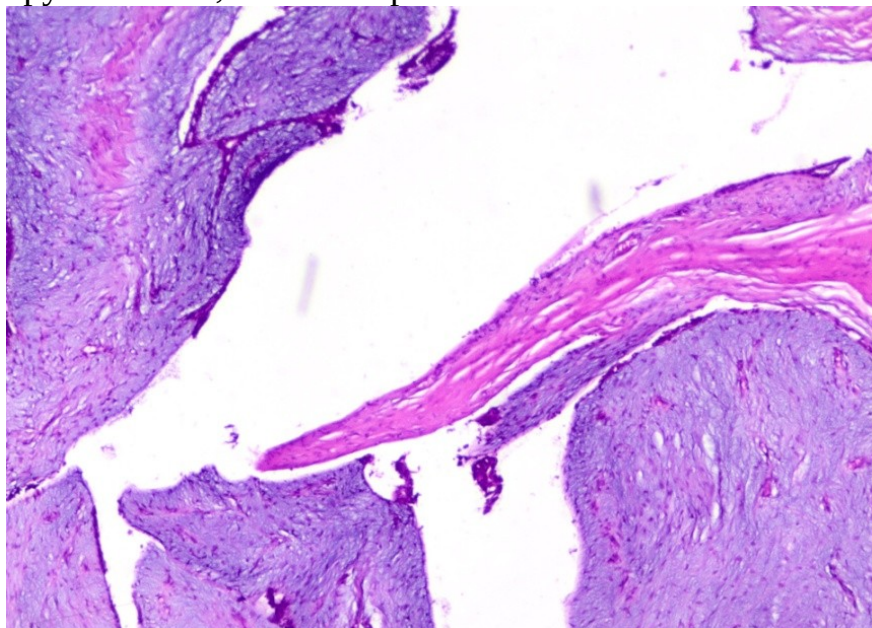
Рисунок 29 -Группа 10сек, 200 w. Окраска гематоксилином и эозином,ув.х40.



В зонах периканаккулярной фиброаденомы железистые структуры представлены кистами с разными полостями. В участках интраканаккулярной фиброаденомы отмечается значительная деструкция.



Рисунок 30 -Группа 10сек, 200 w. Окраска гематоксилином и эозином,ув.х40.

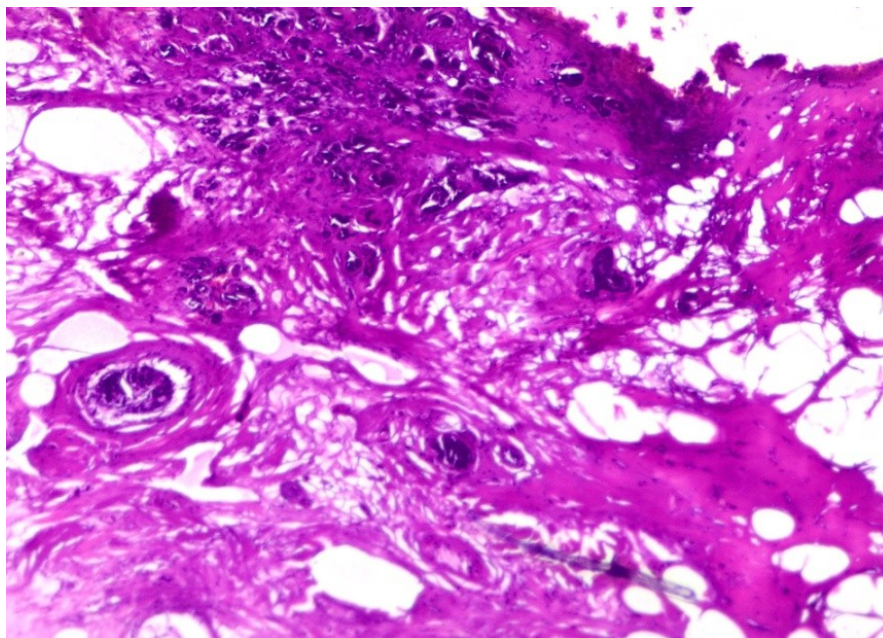


Отмечается значительная деструкция как железистого, так и стромального компонента опухоли.

Необходимо отметить,

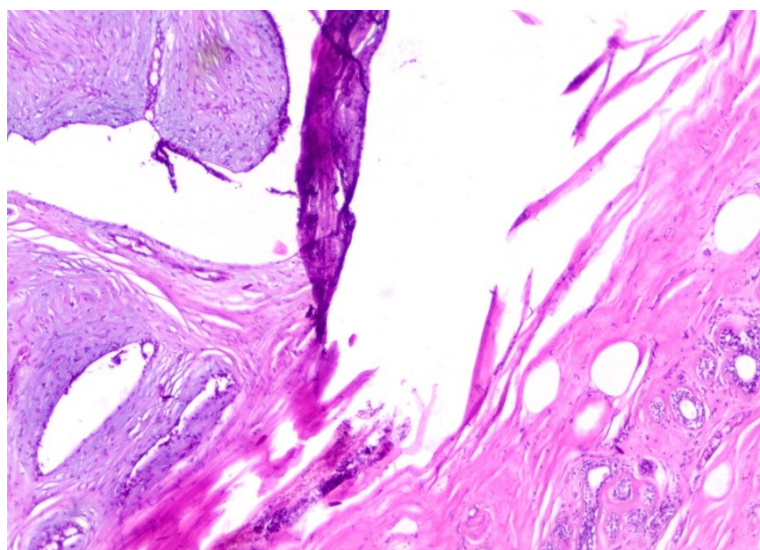
что значительные повреждения выражены в периферической зоне опухоли.

Рисунок 31 -Группа 10сек, 200 w. Окраска гематоксилином и эозином,ув.х40.



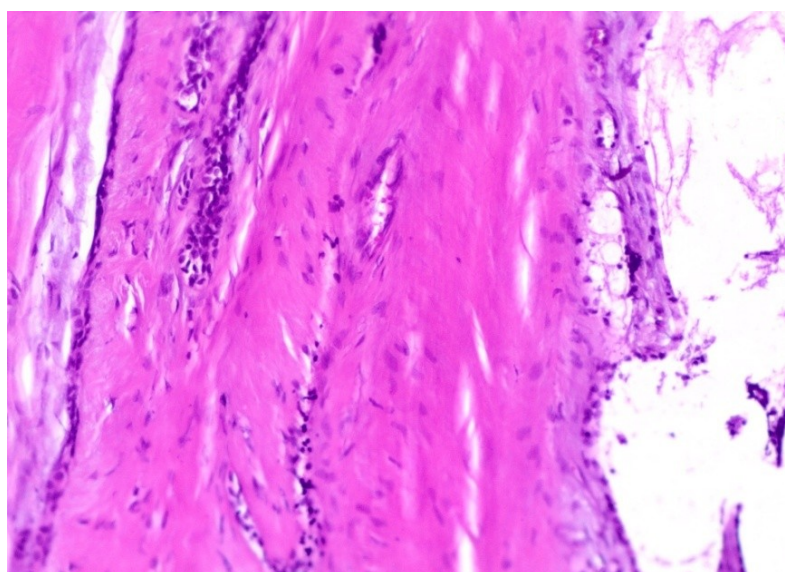
В группе при воздействии на опухоль у тканей в дозе 10 сек, 300 w определяются обширные зоны соединительной ткани отсутствующим железистым компонентом.

Рисунок 32 -Группа 10сек, 300 w. Окраска гематоксилином и эозином,ув.х40.



Деструктивные зоны соединительной ткани представлены мелкими «погибающими» железистыми структурами.

Рисунок 33 -Группа 10сек, 300 w. Окраска гематоксилином и эозином,ув.х40.



Определяется также значительное расслоение стромального компонента интраканальярной фибroadеномы.

Рисунок 34 -Группа 10сек, 300 w. Окраска гематоксилином и эозином,ув.х100.

Исходя из данных морфологического исследования можно сделать следующие выводы:

ткань образования подвергшейся НИФУ абляции мощностью 100 W	100
претерпеваает начальные изменения характерные коагуляционному некрозу.	
Следующая ткань опухоли подвергшейся НИФУ абляции мощностью 200 W	200
характеризуются изменениями соответствующими коагуляционному некрозу. Под	

аннымисследованияможноутверждатьчтоусредненнаямощностьсоставляет 200W. Привоздействии300 wпроисходитполноеразрушениеткани.

### 3.2

## Сравнительный анализ результатов лечения основной и контрольных групп

Таблица 4 - Таблица частот по осложнениям и рецидивам для основной группы

Осложнения	Осложнения	Частота, %	Рецидивы	Частота, %
Есть	0	0%	0	0%
Нет	30	100%	30	100%
Всего	30	100%	30	100%

Таблица 5 - Таблица частот по осложнениям и рецидивам для контрольной группы

Осложнения	Осложнения	Частота, %	Рецидивы	Частота, %
Есть	6	0%	4	0%
Нет	24	100%	26	100%
Всего	30	100%	30	100%

Диаграммы размахов для средних по показателям приложены ниже.

На диаграммах:

- центральная метка - среднее значение;
- бокс – стандартная ошибка;
- "усы" – стандартное отклонение.

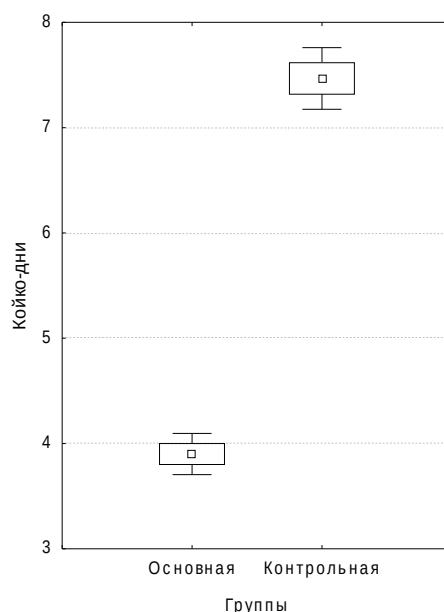


Рисунок 35 - Диаграмма размаха для среднего по показателю "Койко-дни".

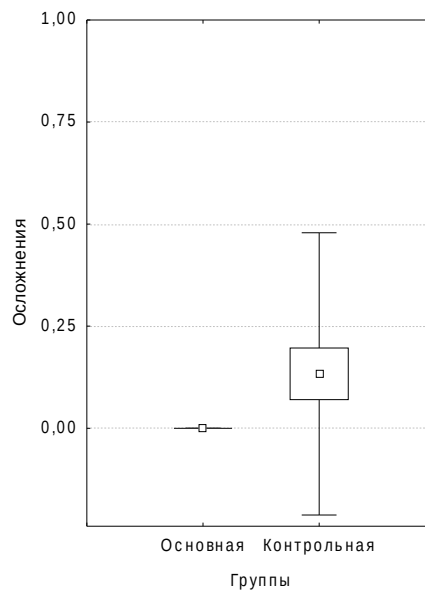


Рисунок 36 - Диаграммаразмаха для среднего показателя "Осложнения".

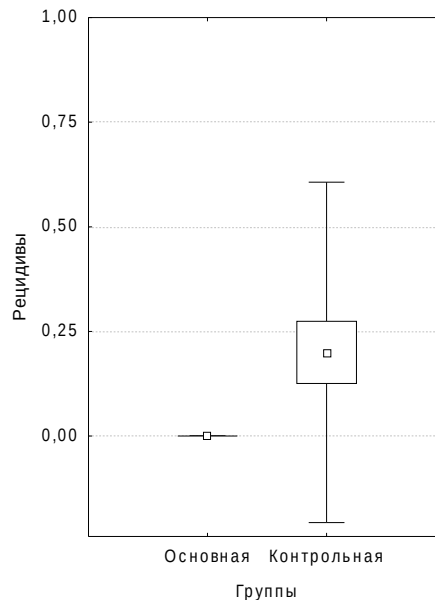


Рисунок 37 - Диаграммаразмаха для среднего показателя "Рецидивы".

На диаграммах:

- центральная метка - среднее значение;
- бокс – стандартная ошибка;
- "усы" – стандартное отклонение.

По двум диаграммам значения показателей "Осложнения" и "Рецидивы" для всех пациентов (больных) основной группы имеют нулевые величины, на диаграммах они выглядят в виде точки без размахов для среднего. Т.е. среднее значение у этих показателей в основной группе имеет нулевое значение, но не разброс по значениями, соответственно в этом случае, отсутствуют дисперсии и стандартные средние квадратичные отклонения для них.

### 3.3 Сравнительный анализ результатов лечения

В

овремя НIFU терапии не было отмечено ни одного случая интраоперационных и послеоперационных осложнений.

Послеоперационные осложнения:

Таблица 6 - Таблица частот по осложнениям для основной и контрольной групп

	Основная группа		Контрольная группа	
	Количество наблюдений	Частота, %	Количество наблюдений	Частота, %
Есть	0	0%	6	20%
Нет	30	100%	24	80%
Всего	30	100%	30	100%

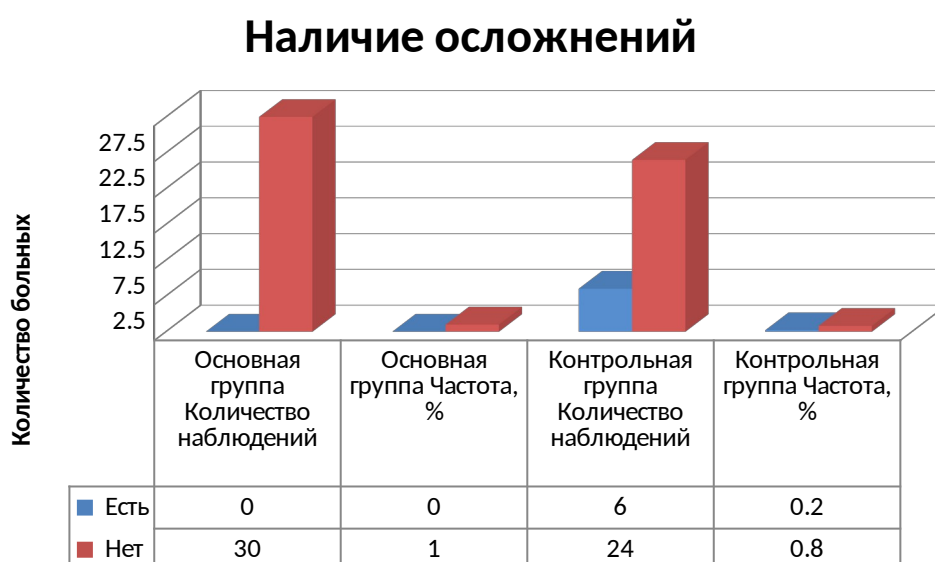


Рисунок 38 – Количество осложнений для двух групп.

В основной группе в послеоперационном периоде осложнений не наблюдалось (0%) в то время как в контрольной группе у 6 больных (20%) были осложнения (инфильтрат, гематома, нагноение).

Таблица 7 - Таблица частот рецидивов для основной и контрольной групп

	Основная группа		Контрольная группа	
	Количество наблюдений	Частота, %	Количество наблюдений	Частота, %
Есть	0	0%	4	13%
Нет	30	100%	26	87%
Всего	30	100%	30	100%



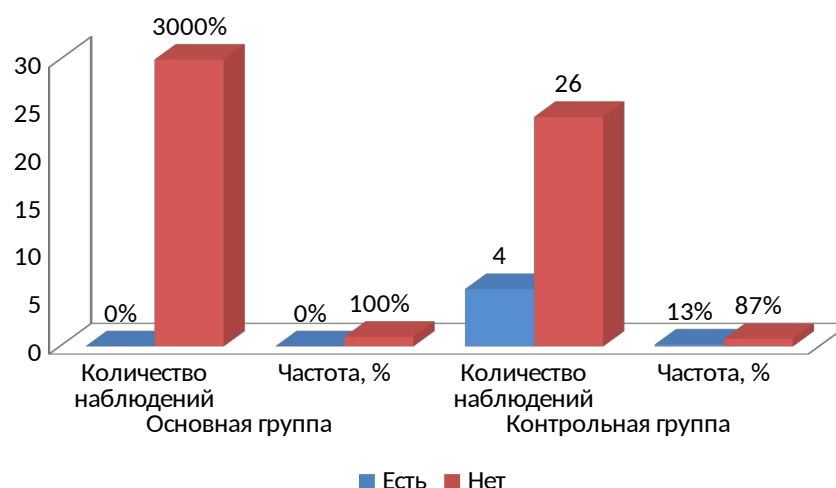


Рисунок 39 – Количество рецидивов для двух групп.

Пациентов обеих групп после проведенных им методов лечения наблюдали в течении двух лет. По результатам этих наблюдений в основной группе рецидивов не зарегистрировано (0%), а в контрольной группе наблюдались 4 рецидива (13%) в области послеоперационного вмешательства. То есть НИФУабляция на 13% эффективней чем хирургическое лечение.

Таблица 8 - Сроки пребывания больных на стационарном лечении

Показатель	Количество	Основная М±m	Контрольная М±m
Количество койко-дней	30	3,90 ± 0,1	7,47 ± 0,149

Примечание – М – среднее значение, m – стандартная ошибка.

Таким образом по показателю "Количество койко-дней" существует статистически значимые различия между основной и контрольной группами ( $p < 0,05$ ).

### Количество койко-дней

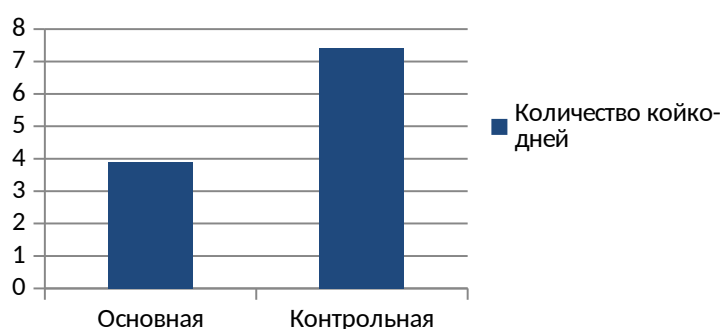


Рисунок 40 – Количество койко-дней для двух групп.



После проведенного лечения (HIFU) у пациентов основной группы сроки пребывания в стационаре составили в среднем 3,9 дня.

В то время как сроки пребывания в стационаре пациентов контрольной группы составили в среднем 7,4 дня. То есть наблюдается сокращение койко-дней на 52%.

Таблица 9 –

Результаты статистического сравнения групп по показателю "Количество койко-дней" и "Осложнения"

Сравниваемый показатель	Степень свободы	Критерий Стьюдента		Критерий Манна-Уитни	
		Значение t-критерия	Статистическая значимость, p	Значение критерия	Статистическая значимость, p
Койко-дни	58	19,8223	p<0,001 *	6,6530	p<0,001 *

Примечание – статистически значимые (достоверные) различия между группами.

Таким образом по показателю "Количество койко-дней" существует статистически значимые различия между основной и контрольной группами.

Сравнение групп по показателю "Осложнения" осуществлялось по критерию Хи-квадрат ( $\chi^2$ ) методом сопряженных таблиц.

Таблица 10: Количество осложнений в двух группах

	Нет осложнений	Есть осложнения	Всего
Основная группа	30	0	30
Контрольная группа	24	6	30
Всего	54	6	60

По показателю "Рецидивы" для сравниваемых групп критерий Хи-квадрат показал статистически значимые различия:

Хи-квадрат (с поправкой Йетса) = 4,63 и p = 0,0314 (p < 0,05)

### 3.4 Оценка качества жизни (Опросник-SF-36)

Для оценки качества жизни в исследовании использовался опросник SF-36. Пациенты двух групп были анкетированы согласно данному опроснику.

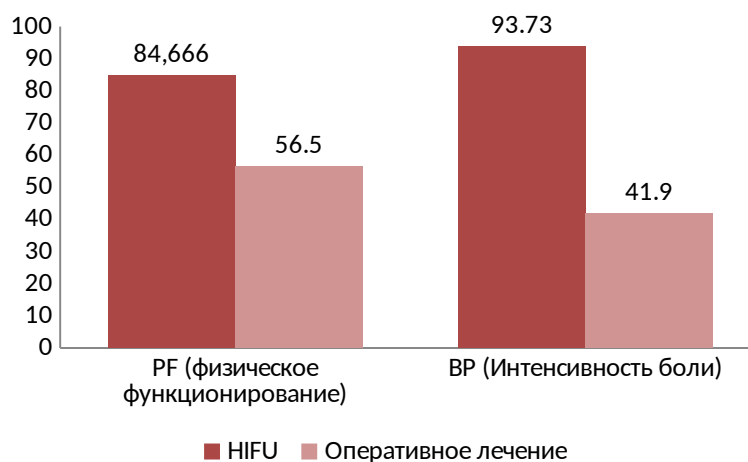


Рисунок 41 – Результаты оценки качества жизни.

По данным результатов опросника SF-36 у пациентов основной группы качество жизни по показателю интенсивность боли выше на 66,7%, а по показателю физическое функционирование выше на 44,7% в сравнении с пациентами контрольной группы.

### Клинический пример №1

Больная М. 35 лет, с диагнозом фиброаденома левой молочной железы. Пациентка в течение двух лет лечилась консервативно, эффекта не наблюдалось. При поступлении в левой молочной железе определялось образование  $d=1.2*2.1$  см с ровными четкими контурами, подвижное. Результат пункционной биопсии фиброаденомы. У данной больной была выполнена HIFU терапия по описанной методике. С первых суток проводился мониторинг состояния области послеоперационного вмешательства и общего состояния больной. Внешний вид молочной железы не изменен. Легкая болезненность и дискомфорт связанный с этим сохранялся двое суток. На снимках УЗ диагностики и маммограмм наблюдалось уменьшение, уплощение ткани образования, подвергшейся HIFU абляции.



Рисунок 42 – Внешний вид молочной железы после HIFU абляции (1 сутки).



Рисунок 43 – Внешний вид молочной железы после HIFU абляции (7 сутки).

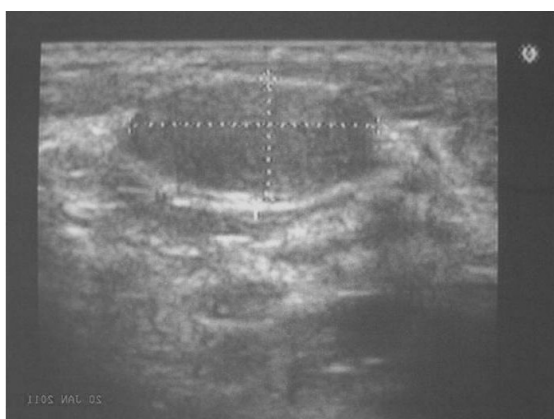


Рисунок 44 – УЗ молочной железы до HIFU абляции.

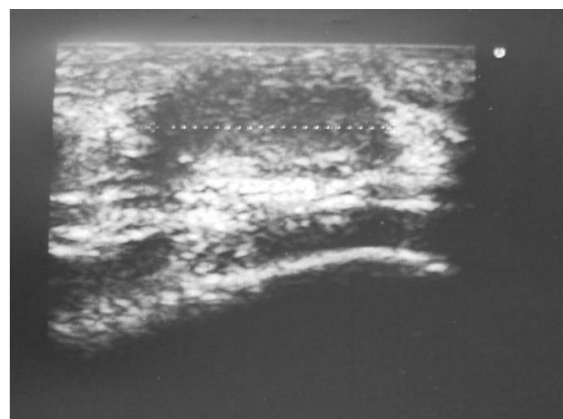


Рисунок 45 – УЗ молочной железы после HIFU абляции (24 сутки).

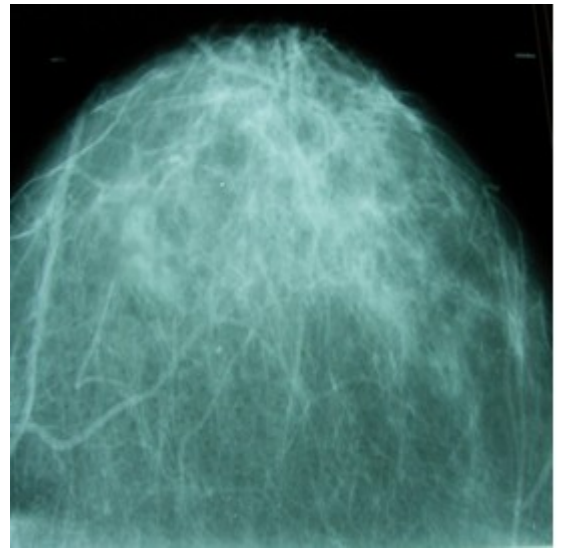


Рисунок 46 – МГ молочной железы до HIFU абляции.

Рисунок 47 – МГ молочной железы после HIFU абляции (24 сутки).

Данной больной через 14 месяцев произведена трепанбиопсия с дальнейшим морфологическим исследованием, которое показало фиброзирование ткани опухоли молочной железы, подвергшейся HIFU.

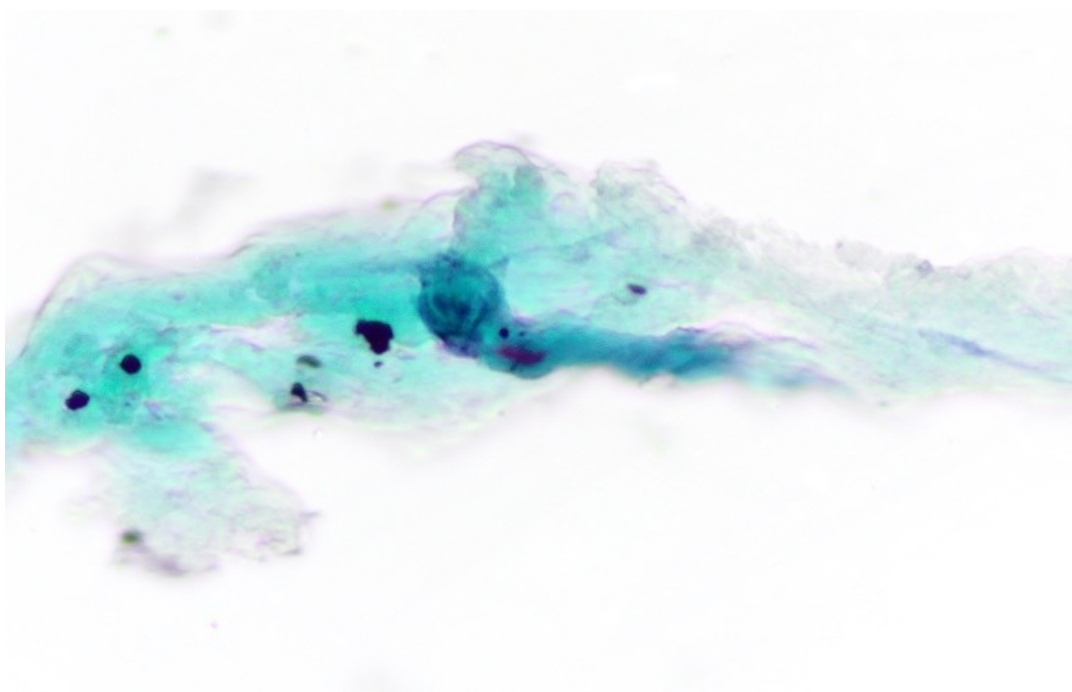


Рисунок 48 – фиброаденома правой молочной железы, окраска по Папаниколау,ув.х400

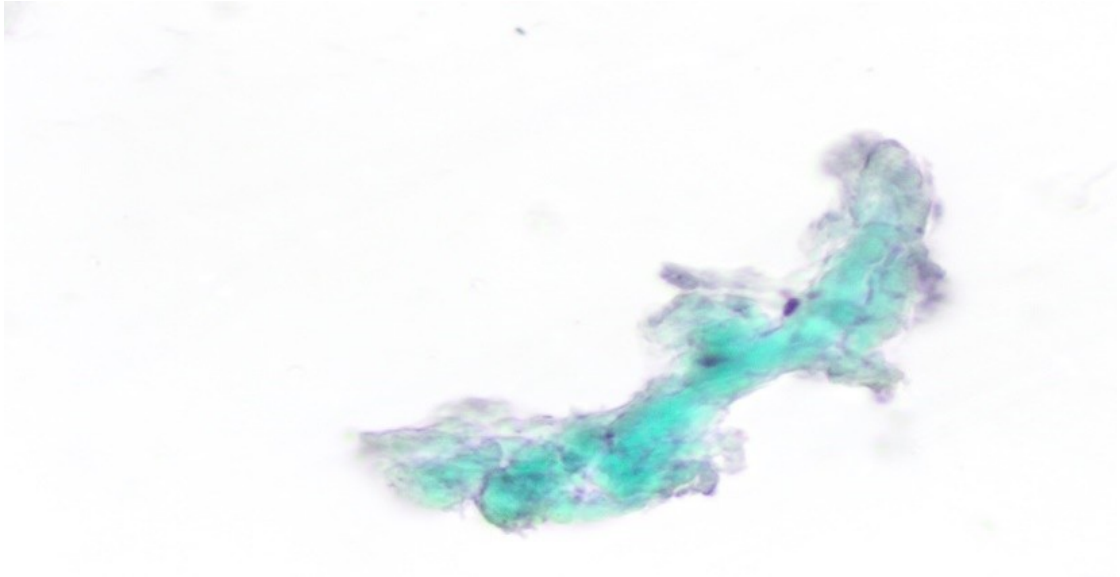


Рисунок 49 –фиброаденома правой молочной железы,окраска по Папаниколау, ув. x400

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рост заболеваемости злокачественных новообразований молочных желез во всем мире неуклонно растет. В последние годы смертность от рака молочной железы в РК лидирует среди причин смерти от злокачественных новообразований (17,3 %) и продолжает увеличиваться в абсолютных и относительных показателях. Одним из путей снижения этих актуальных проблем в здравоохранении является эффективное и своевременное лечение доброкачественных процессов так как они чаще являются фоновым процессом для развития злокачественных новообразований. В связи с внедрениями новых инновационных технологий в современную медицину была проведена данная исследовательская работа. Предметом изучения данной работы стал новый метод лечения ФА МЖ с использованием высокоинтенсивного ультразвука (HIFU). В исследовании учитывались особенности морфологических изменений в ткани МЖ после проведения HIFU. Особый акцент в данной работе сделан на результаты сравнительного анализа между группами пролеченными разными методами (оперативным путем и HIFU). Клиническое исследование было нацелено на оценку эффективности HIFU-терапии в лечении ФА МЖ в сравнении с традиционным хирургическим методом лечения.

Для исследования были отобраны пациенты с ФА МЖ в количестве 60 человек (30 пациенток в основной группе и 30 в контрольной группе). Учитывались исходные параметры возраст, размер ФА МЖ, локализация ФА. Все пациентки долгое время лечились консервативно и наблюдались у маммолога. Несмотря на проведение им консервативного лечения в большинстве случаев ФА росла, а у меньшего количества пациенток она не изменялась. Обе группы были пролечены двумя методами. Основная группа была пролечена HIFU-методом, а контрольная группа хирургическим методом.

В качестве основных критериев эффективности HIFU-метода в сравнении с хирургическим лечением ФА были выбраны наличие или отсутствие послеоперационных осложнений, рецидивов, сокращение койко-дней, улучшение качества жизни. На основании анализа результатов этих критериев были выявлены существенные отличия, позволившие обосновать ряд сделанных в дальнейшем выводов. Результаты оценивались клинически, по данным цитологического анализа и по данным опросника для анализа качества жизни.

Показатели данных сравнительного анализа по наличию послеоперационных осложнений в контрольной группе достоверно выше (6) по сравнению с основной группой (0). Показатель анализа по развитию рецидива так же достоверно выше в контрольной группе (4) в сравнении с основной группой (0). Сроки пребывания на стационарном лечении как один из показателей так же достоверно был выше в контрольной группе ( $7,47 \pm 0,149$ ) в сравнении с основной группой ( $3,90 \pm 0,100$ ). Такое достоверно значимое различие ( $p < 0,05$ ) связано с большей эффективностью применяемого HIFU-метода.

## **ВЫВОДЫ**

1. HIFU вызывает коагуляционный некроз и фиброзирование ФА МЖ порезультатам исследований *invitro* и морфоцитологическим исследованиям, высокую точность удаления ФА, сохранность окружающих здоровых тканей, отсутствие деформации контуров МЖ.
2. HIFU позволяет избежать ранних п/осложнений и отдаленных рецидивов у больных основной группы в сравнении с контролем (процент осложнений в контрольной группе- 20%, рецидивов- 13%).
3. HIFU позволяет повысить качество жизни больных в сравнении с контролем за счет снижения интенсивности болей на 44,7% и раннего восстановления функциональной активности женщин на 66,7%. Так же позволяет сократить пребывание на стационарном лечении на 52%.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Пациентам с установленным диагнозом ФА МЖ размер которых превышает 1,0 см для верификации диагноза показана трепан биопсия.
2. Больным с верифицированным диагнозом ФА МЖ размер которых превышает 1,0 см одним из выборов лечения является высокоинтенсивный фокусированный ультразвук (HIFU).
3. Противопоказанием для HIFU-терапии является ФА которая локализуется вне ареолы.



## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Влияние реконструктивно-пластических операций на качество жизни больных раком молочной железы в отдаленном периоде / Ткаченко Г.А. и др. // *Вопр. онкологии*. - 2008. - Том 54. N 6. - С. 724-728.
2. Терновой С. К., Абдураимов А. Рецидив рака молочной железы : новые возможности лучевой диагностики // *Врач*.-2009. - N 7. - С. 30-34.
3. Иманкулов С.Б., Рустемова К.Р., Туганбеков Т.У., Сейдагалиева Ж.Ш. "Клинические аспекты лечения фибroadеном молочных желез высокоинтенсивным фокусированным ультразвуком". "Клиническая медицина Казахстана, №1 2015, С. 6-10.
4. Скрининг и экспертно-реабилитационная диагностика злокачественных новообразований молочной / Андрианов О. В. и др. // *Вестн. всерос. обществ. специалистов по медико-соц. экспертизе, реабилитации и реабилитац. индустрии*. 2009. - № 4. - С. 64-66.
5. Аверьянова С.В., Вельшер Л.З. Психологические особенности больных раком молочной железы и выживаемость // *Материалы VII Международной конференции «Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы»* Спб., 2010, С. 12.
6. Park CA, David LR, Argenta LC. Breast asymmetry: presentation of a giant fibroadenoma. *Breast J* 2006;12:451-61
7. Dixon JM, Dobie V, Lamb J, et al. Assessment of the acceptability of conservative management of fibroadenoma of the breast. *Br J Surg* 1996;83:264-5
8. Smith BL. Fibroadenomas. In: Harris JR, Hellman S, Henderson IC, et al. eds. *Breast diseases*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, 1991;34-7.
9. Вельшер Л.З. Клиническая онкология. Избранные лекции: Учебное пособие / Л. З. Вельшер, Б.И. Поляков, С.Б. Петерсон. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. С.496.
10. Беришвили, А. И. Факторы прогноза безрецидивной выживаемости у больных соотечно-инфильтративной формой рака молочной железы / А. И. Беришвили, К. П. Лактионов // *Анналы хирургии*. 2009. - N 3. - С. 28-32.
11. Houssami N, Cheung MNK, Dixon JM. Fibroadenoma of the breast. *Med J Australia*. 2001; 174:185-88.
12. Daya M, Mahomva O, Madaree A, Conwright K. Reduction mammoplasty in cases of giant fibroadenoma among adolescent females. Case reports and literature review. *S Afr J Surg*. 2003 May;41 (2):39-43
13. Lynn JG, Zwemer RL, Chick AJ, Miller AG. A new method for the generation and use of focused ultrasound in experimental biology. *J Gen Physiol* 1992;26:179-93.
14. Bamber JC, Hill CR. Ultrasonic attenuation and propagation speed in mammalian tissues as a function of temperature. *Ultrasound Med Biol* 2004;5:149-57.
15. Frizzell LA. Threshold dosages for damage to mammalian liver by high-intensity focused ultrasound. *IEEE Trans Ultrason Ferroelect Freq Cont* 1998;35:578-81.

16. Warwick R, Pond JB. Trackless lesions in nervous tissues produced by HIFU (high-intensity mechanical waves). *J Anat* 2012;102:387-405.
17. Linke CA, Carstensen EL, Frizzell LA, Elbodawi A, Fridd CW. Localised tissue destruction by high-intensity focused ultrasound. *Arch Surg* 2010;107:887-91.
18. Hill CR, ter Haar GR. High-intensity ultrasound—potential for cancer treatment. *Br J Radiol* 2013;68:1296-303.
19. Pearlman MD, Griffin JL (2010) Benign breast disease. *Obstet Gynecol* 116: 747–758.
20. Weaver DL, Rosenberg RD, Barlow WE, Ichikawa L, Carney PA, et al. (2006) Pathologic findings from the Breast Cancer Surveillance Consortium: population-based outcomes in women undergoing biopsy after screening mammography. *Cancer* 106: 732–742.
21. Umekita Y., Yoshida H. // *Virchows Arch.* - 1998. -Vol. 433. - P. 311-314.
22. Greenberg R, Skornick Y, Kaplan O. Management of breast fibroadenomas. *J Gen Intern Med* 1998; 13:640-5
23. Amin AL, Purdy AC, Mattingly JD, Kong AL, Termuhlen PM. Benign breast disease. *Surg Clin North Am.* 2013 Apr. 93(2):299-308.
24. Santen R., Mansel R. Benign breast disorders. *N Eng J Med.* 2005;353:275–285.
25. Laufer MR, Goldstein DP. The breast: examination and lesions. In: Emans SJ, Laufer MR, Goldstein DP. eds. *Pediatric & Adolescent Gynecology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005:729-59.
26. Smith BL. Fibroadenomas. In: Harris JR, Hellman S, Henderson IC, et al. eds. *Breast diseases*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, 2001;34-7.
27. . Rangabashyam N, Gnanaprakasan D, Krishnaraj B, Manohar V, Vijayalakshmi SR. Spectrum of benign breast lesions in Madras. *J R Coll Surg Edinb* 2007; 28: 369-73.
28. Dent DM, Hacking EA, Wilkie W. Benign breast disease: clinical classification and disease distribution. *Br J Clin Pract* 2012; 42(Suppl 56): 69-71.
29. Chang DS, McGrath MH. Management of benign tumors of the adolescent breast. *Plast Reconstr Surg.*2007;120(1):13e–19e.
30. Tauchi K., Hori S., Itoh H. Fibroadenoma of the breast in an UK population. *Australas Radiol* 2002; 46: 252-6.
31. Santen RJ, Mansel R. Benign breast disorders. *N Engl J Med.* 2005;353(3):275–285.
32. Stehr KG, Lebeau A, Stehr M, Grantzow R. Fibroadenoma of the breast in an 11-year-old girl. *Eur J Pediatr Surg* 2004; 14: 56-9 Chang DS, McGrath MH. Management of benign tumors of the adolescent breast. *Plast Reconstr Surg.*2007;120(1):13e–19e.
33. Deschenes L, Jacob S, Fabia J, Christen A. Beware of breast fibroadenoma in middle- aged women. *Can J Surg* 2005; 28: 372-3.

34. Enmoto K, Fujiwara K, Masa Nura S, Teramoto H, Sato H, Utsumi J, Abe O. Follow up study of benign breast diseases. Journal of Japan Surgical Society Sept. 2009; 90 (9) : 1403-5.
35. Семиглазов В.Ф., Нургазиев К.Ш., Арзуманов А.С. Опухоломолочной железы (лечение и профилактика). – Алматы, 2001. – С. 344.
36. Андреева Е.Н., Леднева Е.В. Основные аспекты этиологии, патогенеза фиброзно-кистозной болезни молочной железы // Акушерство и гинекология. – 2002. – № 6. – С. 7-9.
37. Балтиня Д., Сребный А. Консервативное лечение фиброзно-кистозной болезни (мастопатии) // Вестник Рос. ассоциации акушеров-гинекологов. – 1999. – № 3.
38. Берштейн Л.М. Возраст, факторы внешней среды и гормональный канцерогенез // Вопросы онкологии. – 2001. – Т. 47. – № 2. – С. 148-155
39. Летягин В.П. Мастопатия // РМЖ. – 2000. – Т. 8. – № 11. – С. 468-473.
40. Пиддубный М.И. Сочетание миомы матки с дисгормональной патологией молочных желез: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 1994. – 23 с.
41. Soini I, Aine R, Lauslthti K. Independent risk factor of benign and malignant breast lesion. Am J Epidemiol. 2011;114:507–14
42. Yu H, Rohan TE, Cook MG, Howe GR. Risk factor for fibroadenoma: a case control study in Australia. Am J Epidemiol. 2012;135:247–58
43. Funder Burk WW, Rosero E, Leffall LD. Breast lesions in blacks. Surg Gynecol Obstet. 2006;135:58–61.
44. Poh MM, Ballard TN, Wendel JJ. Beckwith-Wiedemann syndrome and juvenile fibroadenoma: a case report. Ann Plast Surg. 2010;64(6):803–806
45. Холина А. В. Диагностику рака молочной железы: перспективы // Маммология. – 1996. – № 4. – С. 33-35.
46. Трапезников Н. Н., Летягин В. П., Алиев Д. А. Лечение опухолей молочной железы. – М.: Медицина, 2009. – С. 176.
47. Лазарев А.Ф., Предопухолевые заболевания молочных желез. – Барнаул, 2007. – С. 16-20
48. Климачева Т.Б. Научн.практ.конференция-Барнаул, 2006. – С. 23-25
49. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. Гинекологическая эндокринология, 2006, 2-е издание.: Мед-пресс., – С. 106-108.
50. Lamarque J.L.J.B. Dubois H. Pujol -Breast diseases epidemiology. Jur.S.Gynecol. 2012;37(6):27-31
51. Ravnihar B, Segel DG, Lindther J. An epidemiologic study of breast cancer and benign breast neoplasm in relation to the oral contraceptive and estrogen use. Eur J Cancer. 2004;15:395–405
52. Canny PF, Berkowitz GS, Kelsey JL. Fibroadenoma and the use of exogenous hormones: a case control study. Am J Epidemiol. 2002;127:454–61

53. Franyz VK, Pickern JW, Melcher GW, Auchincloss JR. Incidence of chronic cystic disease in so-called normal breast: a study based on 225 post mortem examinations. *Cancer*. 1999;4:762–7
54. Miltenburg DM, Speights VO Jr. Benign breast disease. *Obstet Gynecol Clin North Am* . 2008;35:285-300.
55. Cant PJ, Madden MV, Coleman MG, Dent DM. Non-operative management of breast masses diagnosed as fibroadenoma. *Br J Surg* 1995; 82:792-4.
56. Rosen PP Fibroepithelial neoplasms. Rosen PP ed. *Rosen's Breast Pathology*. 1st ed. New York, NY Lippincott-Raven Press 1996;143- 155
57. Зотова А.С., Белик Е.О. Мастопатии и рак молочной железы. М.: МедПрессинформ, 2005. С.84-87
58. Ruoslahti E. Fibronectin and its integrin receptors in cancer. *Adv Cancer Res* 1999; 76: 1-20.
59. Berg W.A., Birdwell R.L., Gombos E.C. Diagnostic imaging. Breast. *AMIRSYS*, 2006;62-66
60. Rotten D., Levi Lant J.M., Zerat L. Analysis of normal breast tissue and a solid breast masses using three-dimensional ultrasound mammography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;14:114–24
61. Holkombe C., Pugh N., Lyons K. Blood flow in breast cancer and fibroadenoma estimated by color Doppler ultrasound. *Br J Surg* 1995;82(6):787–96.
62. Назаренко Г.И., Юрескул И.В., Богданова Е.Г.  
С  
овременная диагностика заболеваний молочной железы с использованием передовых медицинских технологий. *Мед визуал* 2003;(1):54–61.
63. Заболотская Н.В., Заболотский В.С.  
Новые технологии в ультразвуковой маммографии. М.: Стром, 2005.(2):34-39.
64. Харченко В.П., Рожкова Н.И. Клиническая маммология,  
Р  
ентгенологическая и сонографическая семиотика доброкачественных и злокачественных заболеваний молочной железы. Тематический сборник, 1-е изд. М., 2005; С. 97–138.
65. Knopp M.V., Bourne M.W., Sardanelli F. Gadobenate dimeglumine-enhanced MRI of the breast: analysis of dose response and comparison with gadopentetate dimeglumine. *Am J Roentgenol* 2003;181:663–76.
66. Jacobs M.A., Barker P.B., Bluemke D.A. Bening and malignant breast lesions: diagnosis with multiparametric MR imaging. *Radiology* 2003;229:225–32.
67. Abstract of the 4th International Congress on MR-Mammography 28-30 September 2006 Jena, Germany // *Eur.Rad.* 2006. - Vol.16. - 110 p.
68. Adler D. Innovations in breast cancer; PET for- diagnosis and follow up / D.Adler, G.Bakale, K. Schnur // *Medscare Woman's Health*. 1998.- VoD, №6. - P. 48-56.
69. Antevska-Grujoska S. Ultrasound evaluation of breast masses in childhood and adolescence / S. Antevska-Grujoska, E. Malinova-Binceva, V. Vasilevska // *Ultrasound in Med.and Biol.* 2000. - Vol.26, Supp.B; - P.44-4

70. Школьник Л.Д. Ранняя диагностика заболеваний молочной железы // Мед. вестник. 2005. - №30: - G.9-11.
71. Abstract of the 4th International Congress on MR-Mammography 28-30 September 2006 Jena, Germany // Eur.Rad. 2006. - Vol.16. - 110 p.
72. Lee S.K. Early breast cancer detection for female relatives with breast cancer / S.K. Lee, L. Lee, T.J. Liu // Ultrasound in Med. and Biol. 2000. - Vol.26, №4. -P.121-127.
73. Fastenberg N.A., Martin R.G., Buzdar A.U. et al. Management of inflammatory carcinoma of the breast: a combined modality approach// Am J Clin Oncol.- 1985.- N8.- P.134-141. J. Berlanga-Acosta, "Lower extremity wounds: the rationale for growth factors-based infiltration treatment," International Wound Journal, vol. 8, no. 6, pp. 612–620, 2011.
74. Dodd L.G. Layfield L.J. Fine-needle aspiration of inflammatory carcinoma of the breast// Diagn Cytopathol.- 1996.- Dec.- V.15(5).- P.363-366.
75. Alberto V.A., Alberto V. Cancer inflamatorio de 53 casos pautas de diagnostico y tratamiento// Gine-dips. -2005.- V.15.- N3.- P.163-178.
76. Ганцев Ш.Х., И. Давыдова, В. И. Чиссова Онкология учебник-2006, С. 184-187
77. Cabioglu N., Gong Y., Islam R. et.al. Expression of growth factor and chemokine receptors: new insights in the biology of inflammatory breast cancer// Ann Oncol.- 2007.- V.18(6).- P.1021-1029.
78. Cabioglu N., Gong Y., Islam R. et.al. Expression of growth factor and chemokine receptors: new insights in the biology of inflammatory breast cancer// Ann Oncol.- 2007.- V.18(6).- P.1021-1029.
79. Doshi A., Wedam S.B., Thomasson D.M. et al. Dynamic contrast enhanced MRI (DCE-MRI) as a potential predictor of clinical response in patients with inflammatory breast cancer (IBC)// ASCO Meeting Abstracts.- 2005.- V.23.- P.584.
80. Elston C.W., Ellis I.O. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histologic grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up// Histopathology.- 1991.- 19.- P.403-410.
81. Fastenberg N. A., Martin R.G., Buzdar A.U. et al. Management of inflammatory carcinoma of the breast: a combined modality approach// Am J Clin Oncol.- 2007.- N8.- P.134-141.
82. Giordano S.H., Hortobagyi G.N. Inflammatory breast cancer: clinical progress and the main problems that must be addressed// Breast Cancer Res.- 2003.- Vol.5(6).- P.284-288.
83. Hutter R. The influence of pathologic factors on breast cancer management//Cancer.- 2013.- V.46.- N4.- P.961-976.
84. Kleer C. G., van Golen K.L., Merajver S.D. Molecular biology of breast cancer metastasis. Inflammatory breast cancer: clinical syndrome and molecular determinants// Breast Cancer Res.- 2000.- V.2.- P.423-429.
85. Lerebours F., Bertheau P., Bieche I. et al. Two prognostic groups of inflammatory breast cancer have distinct genotypes// Clin Cancer Res.- 2003.- V.9.- P.4184-4189.

86. Pollak E. W., Getzen L.C. Inflammatory carcinoma of the breast: a therapeutic approach followed by improved survival. // *Am. J. Surg.* - 2011 - V.136 - №6 - P. 722-725.
87. Kaufman, CS, Littrup, PJ, Freeman-Gibb, LA, Office Based Cryoablation of Breast Fibroadenomas with Long-Term Follow-up, *The Breast Journal*, 2005, (11), 344-350.
88. Yelland AGraham MDTrott PA et al. Diagnosing breast carcinoma in young women. *BMJ*.1991;302618- 620
89. Dixon JMDobie VLamb JWalsh JSChetty U Assessment of the acceptability of conservative management of fibroadenoma of the breast. *Br J Surg*. 1996;83264- 265
90. Shirakawa K., Tsuda H., Heike Y., et al. Absence of endothelial cells, central necrosis, and fibrosis are associated with aggressive inflammatory breast cancer // *Cancer Res.* - 2001. - V.61. - P.445-451.
91. Yasumura K., Ogawa K., Ishikawa H., et al. Inflammatory Carcinoma of the Breast: Characteristic Findings of MR Imaging // *Breast Cancer.* - 1997. - V.4(3). - P.161-169.
92. Alle KMMoss JVenegas RJKhalkhali IKlein SR Conservative management of fibroadenoma of the breast. *Br J Surg*. 1996;83992- 993
93. Самуджан Е.М., Горевая А.Н., Картавова Н.С., Корицкая Л.Н., Некрасов П.Я. Дисгормональные гиперплазии молочной железы. – К.: Наукова думка, 2001. – С. 160.
94. Стариков В.И. Фиброзно-кистозная мастопатия // *Международ. мед. журн.* – 2002. – № 1. – С. 144-148.
95. Ялгут С.И. Профилактика опухолей. – М.: Книга плюс, 2006. – С. 452.
96. Hwist J.L., Moga J.F., Hogg J.P. // *Clinical Inaging*, 1998. – Vol. 22. – N 2. – P. 95-98.
97. S. J. Maygarden, D. B. Novotny, D. E. Johnson, and W. J. Frable, “Subclassification of benign breast disease by fine needle aspiration cytology: comparison of cytologic and histologic findings in 265 palpable breast masses,” *Acta Cytologica*, vol. 38, no. 2, pp. 115–129, 1994.
98. S. M. Kollur and I. A. El Hag, “FNA of breast fibroadenoma: observer variability and review of cytomorphology with cytohistological correlation,” *Cytopathology*, vol. 17, no. 5, pp. 239–244, 2006.
99. Song BS, Kim EK, Seol H, et al. Giant juvenile fibroadenoma of the breast: a case report and brief literature review. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2014;19(1):45–48.
100. Jayasinghe Y, Simmons PS. Fibroadenomas in adolescence. *Curr Opin Obstet Gynecol*.2009;21(5):402–406.
101. Liu H, Huang CK, Yu PC, et al. Retromammary approach for endoscopic resection of benign breast lesions. *World J Surg* 2009;33:2572-8
102. National Institute for Health and Clinical Excellence. Image-guided vacuum-assisted excision biopsy of benign breast lesions. 2006. Available

103. Vlastos G, Verkooijen HM. Minimally invasive approaches for diagnosis and treatment of early-stage breast cancer. *Oncologist* 2007;12:1-10
104. Littrup PJ, Freeman-Gibb L, Andea A, et al. Cryotherapy for breast fibroadenomas. *Radiology* 2005;234:63-72
105. Laufer MR, Goldstein DP. The breast: examination and lesions. In: Emans SJ, Laufer MR, Goldstein DP. eds. *Pediatric & Adolescent Gynecology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005:729-59.
106. Oxford Centre for Evidence Based Medicine. Accessed December 17, 2010
107. Asberg A: Ultrasonic cinematography of the living heart. *Ultrasonics* 5:113-117, 2004
108. Boulanger BR, Brenneman FD, McLellan BA, et al: A prospective study of emergent abdominal sonography after blunt trauma. *J Trauma* 39:325-330, 1995
109. Calvert JF: At the gates of Tokyo. In *Silent Running*. New York, John Wiley & Sons, 1999, pp 57-73
110. Cole-Beuglet C, Beique RA: Continuous ULTRASOUND B-scanning of palpable breast masses. *Radiology* 117:123-128, 2011
111. Donald I: Sonar: The story of an experiment. *ULTRASOUND Med Biol* 1:109-117, 2009
112. Doust BD, Malslad NF: Ultrasonic B-mode examination of the gallbladder, technique and criteria for diagnosis of gallstones. *Radiology* 110:643-647, 1998
113. Franklin DL, Schlegel W, Rushmer RF: Blood flow measured by Doppler frequency shift of back-scattered ULTRASOUND. *Science* 134:564-565, 2008
114. Friday RO, Barriga P, Crummy AB: Detection and localization of intra-abdominal abscesses by diagnostic ULTRASOUND. *Arch Surg* 110:335-337, 1999
115. Goldberg BB, Goodman GA, Clearfield HR: Evaluation of ascites by ULTRASOUND. *Radiology* 96:15-22, 2011
116. Goldberg BB, Gramiak R, Freimanis AK: Early history of diagnostic ULTRASOUND: The role of American radiologists. *AJR* 160:189-194, 1993
117. Hackmann W: Organizing science for the war at sea. In *Seek and Strike*. London, Crown, 2008, pp 11-43
118. Hendee WR: Cross sectional medical imaging: A history. *Radiographics* 9:1155-1180, 2013
119. Hertz CH: Ultrasonic engineering in heart diagnosis. *Am J Cardiol* 19:6-17, 2011
120. Holm HH, Skjoldbye B: Interventional ULTRASOUND. *ULTRASOUND Med Biol* 22:773-789, 2013
121. Koch EB: In the image of science? Negotiating the development of diagnostic ULTRASOUND in the cultures of surgery and radiology. *Technology and Culture* 34:858-893, 2008
122. Leksell L: Echo-encephalography: Detection of intracranial complications following head injury. *Acta Chir Scand* 110:301-315, 2009

123. Leopold GR, Goluoff J: Ultrasonic scanning in the diagnosis of biliary disease. *Surg Clin North Am* 53:1043, 2011
124. Levi S: The history of ULTRASOUND in gynecology 1950-1980. *ULTRASOUND Med Biol* 23:481-552, 2009
125. Lindstrom K: Tribute: Carl Hellmuth Hertz. *ULTRASOUND Med Biol* 17:421-424, 2013
126. Maulik D: Doppler ULTRASOUND in Obstetrics and Gynecology. New York, Springer, 1997
127. Meire HB: An historical review. In *Basic ULTRASOUND*. West Sussex, John Wiley & Sons, 1995, pp 1-7
128. Rosen IB, Walfish PG, Miskin M: The use of B mode ultrasonography in changing indications for thyroid operations. *Surg Gynecol Obstet* 139:193-197, 1974
129. Rozycki GS: Abdominal ultrasonography in trauma. *Surg Clin North Am* 75:175-191, 1995
130. Rozycki GS, Kraut EJ: Isolated blunt rupture of the infrarenal inferior vena cava: The role of ULTRASOUND and computed tomography in an occult injury. *J Trauma* 38:402-405, 2012
131. Rubin JM, Bude RO, Carson PL: Power Doppler ULTRASOUND: A potentially useful alternative. *Radiology* 190:853-856, 2014
132. Sahn DJ, Henry WL, Allen HD, et al: The comparative utilities of real-time cross-sectional echocardiographic imaging systems for the diagnosis of complex congenital heart disease. *Am J Med* 63:50-60, 2007
133. Seibert JA: One hundred years of medical diagnostic imaging technology. *Health Phys* 69:695-720, 2005
134. Strandness DE, Schultz RD, Sumner DS: Ultrasonic flow detection. A useful technique in the evaluation of peripheral vascular disease. *Am J Surg* 113:311, 2014
135. Stuber J, Templeton AW, Bishop K: Sonographic diagnosis of pancreatic lesions. *Am J Roentgenol* 116:406-412, 2002
136. Tso P, Rodriguez A, Cooper C, et al: Sonography in blunt abdominal trauma: A preliminary progress report. *J Trauma* 33:39-44, 1997
137. Lynn JG, Zwemer RL, Chick AJ, Miller AG. A new method for the generation and use of focused ultrasound in experimental biology. *J Gen Physiol* 1992;26:179-93.
138. Fry WJ, Mosberg WH, Barnard JW, Fry FJ. Production of focal destructive lesions in the central nervous system with ultrasound. *J Neurosurg* 2001;11:471-8.
139. Fry WJ, Barnard JW, Fry FJ, Krumins RF, Brennan JF. Ultrasonic lesions in the mammalian central nervous system. *Science* 1998;122:517-8.
140. Fry FJ. Precision high-intensity focusing ultrasonic machines for surgery. *Am J Phys Med* 2004;37:152-6.
141. Ballantine HT, Bell E, Manlapaz J. Progress and problems in the neurological application of focused ultrasound. *J Neurosurg* 2001;17:858-76.
142. Warwick R, Pond JB. Trackless lesions in nervous tissues produced by HIFU (high-intensity mechanical waves). *J Anat* 1998;102:387-405.



143. Lele PP. Concurrent detection of the production of ultrasonic lesions. *Med Biol Eng* 1996;4:451-6.
144. Lele PP. Production of deep focal lesions by focused ultrasound—current status. *Ultrasonics* 2012;5:105-12.
145. Burov AK. High-intensity ultrasonic vibrations for action on animal and human malignant tumours. *Dokl Akad Nauk SSSR* 1987;106:239-41.
146. Taylor KJW, Connolly CC. Differing hepatic lesions caused by the same dose of ultrasound. *J Pathol* 1989;98:291-3.
147. Bamber JC, Hill CR. Ultrasonic attenuation and propagation speed in mammalian tissues as a function of temperature. *Ultrasound Med Biol* 1979;5:149-57.
148. Frizzell LA. Threshold dosages for damage to mammalian liver by high-intensity focused ultrasound. *IEEE Trans Ultrason Ferroelect Freq Cont* 1988;35:578-81.
149. Linke CA, Carstensen EL, Frizzell LA, Elbodawi A, Fridd CW. Localised tissue destruction by high-intensity focused ultrasound. *Arch Surg* 1999;107:887-91.
150. Fry FJ, Johnson LK. Tumor irradiation with intense ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 2011; 4:337-41.
151. Goss SA, Fry FJ. The effects of high-intensity ultrasonic irradiation on tumour growth. *IEEE Trans Sonics Ultrasonics* 1997;SU-31:491-6.
152. Mason TJ. A sound investment. *Chem Ind* 1998:878-82.
153. Williams AR. *Ultrasound: Biological effects and potential hazards*. Medical Physics Series 1983. London: Academic Press, 1998.
154. Haar GR, Clarke RL, Vaughan MG, Hill CR. Trackless surgery using focused ultrasound: Technique and case report. *Min Inv Ther* 1999;1:13-5.
155. Hill CR, ter Haar GR. High-intensity ultrasound—potential for cancer treatment. *Br J Radiol* 1995;68:1296-303.
156. Zupi E., Sbracia M., Marconi D., Munro M.G. Myolysis of breast fibrose: is there a role? *Clin. Obstet. Gynecol.* 2006; 49 (4): 821–833.