

# Инновационный метод ультразвуковой абляции опухолей человека (обзор литературы и собственные наблюдения)

Г.И. Назаренко, А.Н. Хитрова, Т.В. Краснова, Е.Г. Богданова

Медицинский центр Банка России, г. Москва

По мере развития технологий все чаще ультразвук применяется не только с целью диагностики, но и лечения. Достаточно широко распространены инвазивные процедуры с ультразвуковым наведением и контролем эффективности вмешательства. Однако существуют методы, в которых ультразвук оказывает непосредственное лечебное воздействие (ультразвуковая литотрипсия, мягкотканная литотрипсия, гемостаз, стимуляция роста костной ткани, физиотерапевтический ультразвук). В данном обзоре мы представляем новейший метод ультразвуковой абляции опухолей человека, где ультразвук лечит опухоль и одновременно используется в качестве метода наведения и оценки эффективности лечебного воздействия. Работа в этой области требует прежде всего отличного владения инструментом диагностического ультразвука. Хочется надеяться, что многие специалисты ультразвуковой диагностики смогут найти применение своим знаниям, навыкам и умению в этой новой перспективной области медицины.

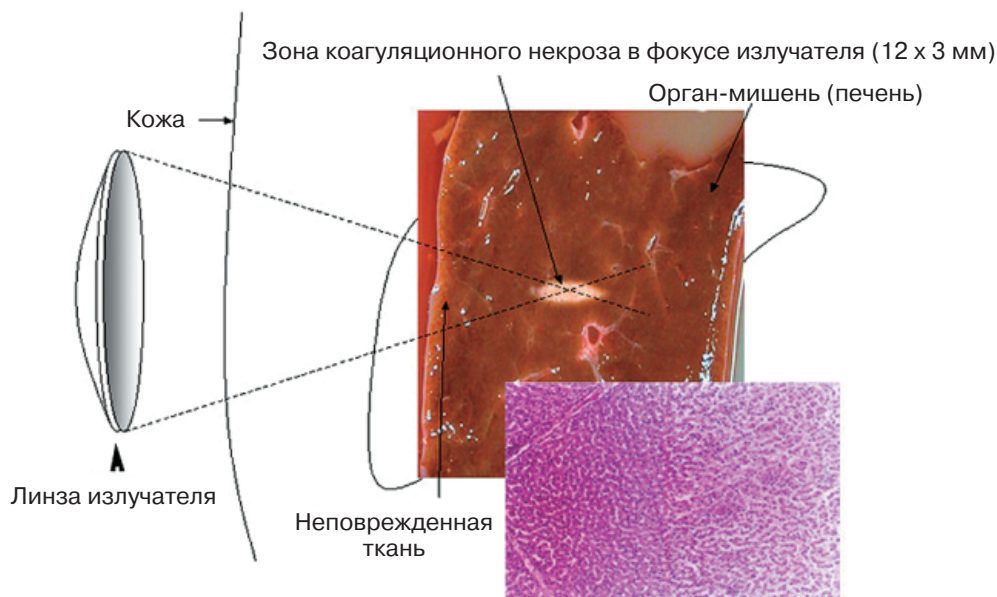
Традиционным методом локального лечения опухолей считается хирургическая операция. Открытое хирургическое вмешательство имеет достаточно высокий уровень осложнений, смертности, вызывает иммуносупрессию, определенный уровень опухолевой диссеминации. Восстановительный период обычно достаточно продолжителен. Прогресс технологий “сдвигает

планку” в пользу менее инвазивных методов. Лапароскопическая хирургия, минимально инвазивные методики радиочастотной, микроволновой, лазерной, криоабляции все в большей степени замещают открытое хирургическое вмешательство с естественным уменьшением койко-дня, стоимости лечения, смертности, связанной с вмешательством. Однако реально неинвазивным методом может считаться только метод ультразвуковой абляции (абляции высокоинтенсивным фокусированным ультразвуком). В англоязычной литературе этот метод называется *high intensive focused ultrasound* (HIFU), что переводится на русский язык как высокоэнергетический фокусированный ультразвук.

## История ультразвуковой абляции (HIFU)

Идея использовать высокоинтенсивный фокусированный ультразвук вместо скальпеля хирурга для разрушения патологической ткани родилась давно, более 60 лет назад, в акустической лаборатории Иллинойского университета. Впервые очаг некроза при целенаправленном HIFU-воздействии был получен в 1940 г. [1]. Fry F.J. et al. [2] успешно разрушили мелкий очаг в человеческом мозге без повреждения здоровых тканей в 1950 г. у пациента с болезнью Паркинсона. Исследования по применению HIFU в нейрохирургии продолжались в 50–60-е годы прошлого столетия [3–6], но распространение метода ограничивалось

Адрес для корреспонденции: 117593 г. Москва, Севастопольский проспект, д. 66, МЦ Банка России, отделение ультразвуковой диагностики. Хитрова Алла Николаевна. Тел.: (495) 676-80-89. Факс: (495) 427-20-07. E-mail: khithome@com2com.ru



**Рис. 1.** Схема ультразвуковой абляции. Пьезоэлектрическая линза фокусирует высокоэнергетический ультразвук в определенной точке, вызывая немедленное развитие коагуляционного некроза. Рисунок любезно предоставлен доктором ter Haar G.

слабостью аппаратной базы, отсутствием необходимых средств визуализации, необходимостью проведения краниотомии. В 1956 г. наш соотечественник Буров А.К. впервые предложил использовать высокоэнергетические ультразвуковые волны для лечения злокачественных опухолей [7]. В последующие годы тщательно изучались биологический эффект воздействия HIFU, особенности проведения ультразвука в различных средах и энергетические параметры разрушения нормальной ткани [8–11]. В настоящее время проводятся исследовательские изыскания способности HIFU убивать различные искусственно созданные опухоли [12]. Эра широких клинических испытаний наступила в 1997 г. с момента появления первых промышленных установок. К настоящему времени методом ультразвуковой абляции пролечено более 10 тыс. пациентов с опухолями печени, молочных желез, почек, матки, предстательной железы [13–21]. В последние годы наметились целые направления клинического использования воздействия HIFU.

#### **Физические основы HIFU**

Описаны три основных механизма повреждающего действия HIFU [22–30]. Первый и основной – это механизм термичес-

кой абляции. Ультразвук высокой энергии обладает уникальным свойством проникать через здоровые ткани, не повреждая их. Однако при фокусировке за счет линзы излучателя в небольшой зоне вызывает моментальное, в течение одной секунды, повышение температуры до  $90^{\circ}\text{C}$ , достаточное для развития коагуляционного некроза. Поверхностные и окружающие очаг ткани при этом остаются интактными (рис. 1). Способность ультразвука вызывать некроз в опухоли, расположенной на значительном расстоянии от источника инсонации, позволяет считать HIFU методом неинвазивного хирургического лечения.

Вторым механизмом является механизм акустической кавитации, приводящий к тканевому некрозу в результате действия механического и термического стресса. Ультразвук вызывает вибрацию в тканях, при этом молекулярные структуры подвергаются очередному сжатию и разрежению. Во время отрицательной фазы ультразвуковой волны, в фазу разрежения, газ выделяется из раствора и превращается в микропузырьки, осциллирующие в такт ультразвуковой волны. При достижении резонансной частоты пузырьки взрываются. В процессе коллапса пузырьков акустическое давление составляет несколько тысяч паскалей, температура же

достигает 2000–5000 °С, что вызывает гибель ткани [31].

Повреждение сосудов опухоли, имеющее место в процессе HIFU-лечения, является третьим механизмом повреждения ткани [26–30]. HIFU-воздействие вызывает прямое повреждение сосудов, питающих опухоль, тем самым нарушается трофика опухоли.

Таким образом, коагуляционный некроз, вызванный воздействием HIFU, обусловлен суммарным биологическим эффектом теплового воздействия, кавитации и разрушения сосудов опухоли.

### **Биологический эффект HIFU**

Наблюдаемые изменения тканей после ультразвуковой абляции прежде всего начинаются с гомогенного некроза [32, 33]. Граница между зоной некроза и здоровой тканью органа достаточно четкая, зона перехода составляет всего несколько клеток. Объем некротизированных тканей после лечения совпадает с объемом первичной опухоли. Однако при наличии злокачественной опухоли необходимо “перекрыть” зону опухоли по крайней мере на 1 см. Поэтому зона абляции включает саму опухоль и зону по периферии опухоли из нормальной, неопухолевой ткани. В течение 7 дней после процедуры развивается воспалительный ответ, включающий миграцию полиморфноядерных лейкоцитов глубоко в зону очага поражения, образование грануляций, содержащих незрелые фибробласты и формирующиеся новые капилляры по периферии зоны некроза [32]. В течение двух недель после HIFU периферическая часть пролеченной зоны замещается пролиферирующей фиброзной тканью. Ранее высказывались опасения, что разрушающая сила HIFU и возникающая в процессе лечения кавитация могут способствовать диссеминации опухоли. Это предположение неоднократно проверялось, однако окончательное заключение по этому вопросу сделали Oosterhof G. et al. в эксперименте на мышах с привитым раком предстательной железы (*AT-6 Dunning R 3327*), характеризующимся очень высокой агрессивностью и способностью к метастазированию [34]. В эксперименте не было выявлено разницы в уровне метастазирования между контрольной группой и группой, пролеченной HIFU. Для чистоты эксперимента мыши кон-

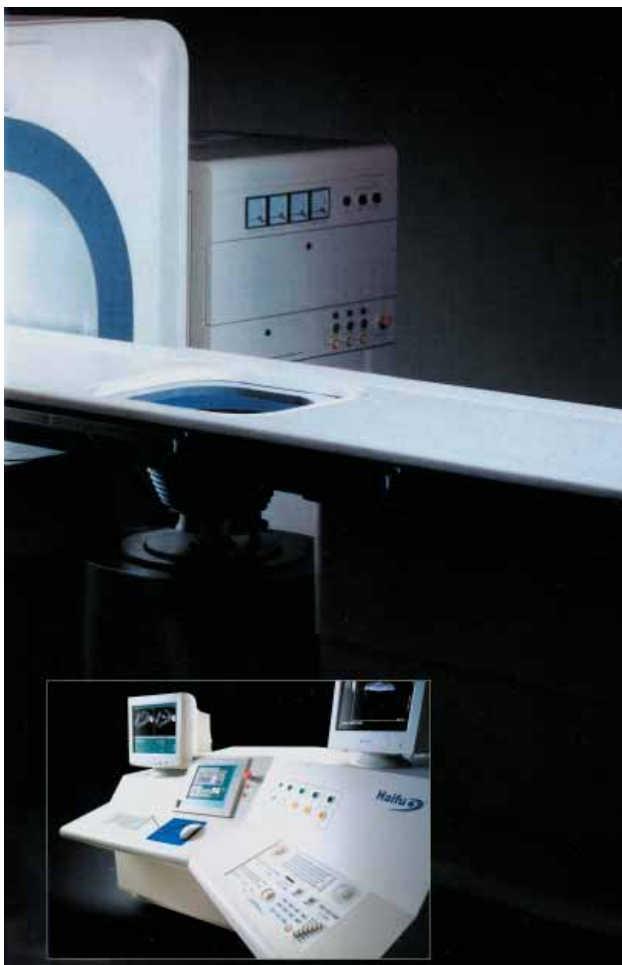
трольной группы были также выбриты, уложены в соответствующее положение, получили такую же анестезию, что и мыши, пролеченные HIFU.

В клинике у пациентов с различными опухолями, особенно после хирургического вмешательства, опухолевые клетки часто выявляются в периферической крови. В недавних исследованиях Wu F. et al. не выявили увеличения количества циркулирующих опухолевых клеток в группе пациентов, пролеченных с помощью HIFU [35]. Авторы сделали заключение, что HIFU не увеличивает риск метастазирования. Возможно, это обусловлено повреждающим действием HIFU на сосуды опухоли с последующим их тромбозом, препятствующим опухолевой диссеминации. В другом клиническом исследовании после проведения абляции не было выявлено роста уже имеющихся на момент проведения ультразвуковой абляции метастазов в легкие из опухоли почки [15]. Таким образом, можно сделать вывод о наличии очень важного преимущества ультразвуковой абляции при сравнении с любой инвазивной процедурой: HIFU-воздействие не увеличивает риск метастазирования.

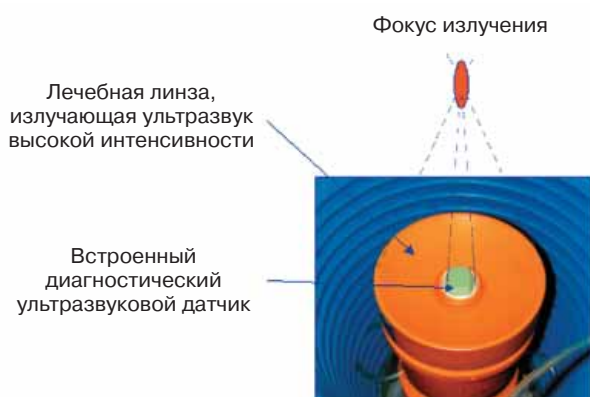
### **Аппараты, датчики, методика ультразвуковой абляции**

В медицинской практике пока существует всего несколько промышленных моделей HIFU-абляции. Все устройства делятся на два типа: аппараты экстракорпорального лечения, используемые для лечения опухолей различных органов и тканей, и аппараты для лечения одного органа. Машины экстракорпорального полиорганного назначения оборудованы лечебными линзами большего диаметра, которые работают на низких частотах с более высокой интенсивностью излучения, чем трансректальные датчики, используемые для лечения рака предстательной железы, специализированные ЛОР- и гинекологические датчики для лечения цервицитов и заболеваний вульвы, в которых также используется фокусированный ультразвук, но из-за сверхкороткого фокусного расстояния частота излучения относительно высока, а интенсивность ультразвука намного ниже.

Наибольшее распространение получил полифункциональный аппарат для экстракорпорального лечения, разработанный



**Рис. 2.** Аппарат для экстракорпорального лечения опухолей человека. Лечебный и диагностический модули (в верхней части рисунка), модуль управления (в нижней части рисунка).



**Рис. 3.** Лечебно-диагностический модуль представлен пьезоэлектрической фокусирующей ультразвуком линзой и встроенным диагностическим датчиком.

в КНР (JC Focused Ultrasound Therapeutic System (Chongqing HAIFU Technology Company, КНР)) (рис. 2). В качестве метода наведения в данном аппарате используется ультразвук. Лечебный датчик представлен пьезоэлектрической линзой диаметром 12 см с фокусным расстоянием 10–16 см. Частота излучения изменяется от 0,8 до 1,6 МГц. Излучение может достигать большой интенсивности (до 20000 Вт/см<sup>2</sup>). В центре линзы излучателя находится встроенный ультразвуковой диагностический датчик [33] (рис. 3).

Второе устройство экстракорпорального применения с МРТ в качестве метода наведения имеет линзу диаметром 10 см, радиусом кривизны 8 см и частотой излучения 1,5 МГц (GE HC, США) [36]. Этот аппарат используется для лечения рака молочных желез.

Другая модель с МРТ-наведением, имеющая коммерческое название ExAblate 2000 (InSightec-TxSonic, Израиль), используется только для лечения пациенток с миомой матки и раком молочных желез [37, 38].

Одно из устройств для трансректальной ультразвуковой абляции (Sonoblate (Focal Surgery, США)) имеет пьезоэлектрический датчик 4 МГц как для лечения, так и для получения изображения. Фокусное расстояние составляет 3,0, 3,5 или 4,0 см, интенсивность излучения – от 1680 до 2000 Вт/см<sup>2</sup> [39].

Другое устройство (Ablatherm (Technomed International, Франция)) имеет прямоугольной формы, с вогнутой поверхностью в виде ложки лечебный датчик с фокусным расстоянием 4 см, частотой излучения 2,25–3,00 МГц и интенсивностью 1000 Вт/см<sup>2</sup>. Лечебный датчик совмещен с диагностическим (7,5 МГц), убираемым во время облучения [21].

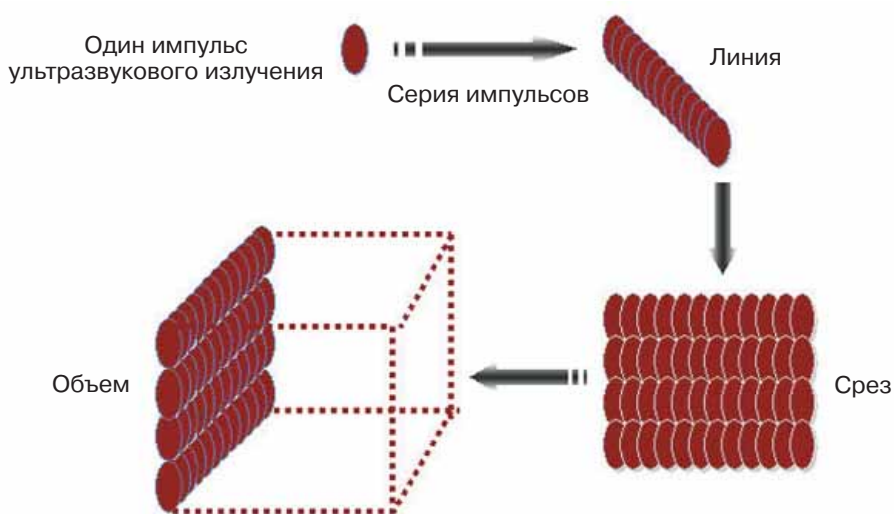
В процессе HIFU-лечения могут использоваться несколько режимов “обстрела” или импульса излучения. Например, единственный выстрел с фокусом эллипсоидной формы или множественные точечные выстрелы в виде линии или дорожки (рис. 4 и 5). Площадь очага поражения зависит прежде всего от установленного оператором уровня акустической энергии. При неинвазивной ультразвуковой абляции энергия фокусированного ультразвука доставляется непосредственно в намеченный объем. Единичный очаг поражения ограничивается



**Рис. 4.** Точечная абляция. Срез бычьей печени. Обратите внимание, что в зоне абляции находится крупный сосуд. Никаких изменений сосудистой стенки не произошло. Собственные наблюдения.



**Рис. 5.** Абляция в виде дорожки. Срез бычьей печени. Собственные наблюдения.



**Рис. 6.** Схема многосрезовой трехмерной ультразвуковой абляции.

несколькими миллиметрами (в поперечнике), поэтому необходимо смещать зону фокуса, располагая фокусы абляции один за другим до тех пор, пока не будет покрыт весь срез. Затем оператор приступает к следующему срезу, и так до тех пор, пока весь объем опухоли не будет пролечен (рис. 6). Подобная методика является более эффективной по сравнению с крио- или радиочастотной абляцией, при проведении которых распределение энергии происходит неравномерно: наиболее высокая концентрация энергии создается в зоне расположения деструктора, однако к периферии опухоли уровень энергии снижается. В результате периферические отделы опухоли могут оказаться недолеченными.

#### ***Система наведения и контроля эффективности лечения***

Важным фактором является возможность точного контроля процедуры. В настоящее время это осуществляется двумя путями: ультразвуковым контролем в реальном времени [40–42] или с помощью МРТ [43–45]. При использовании для контроля МРТ зона поражения сначала обозначается ультразвуковыми выстрелами меньшей интенсивности, чем требуется для формирования зоны некроза, локальное повышение температуры в ткани позволяет точно позиционировать фокус, и лишь затем проводится лечение высокоинтенсивными фокусированными выстрелами с использованием так называемой температурной

карты. При ультразвуковом наведении диагностический датчик располагается внутри или рядом с терапевтическим излучателем для четкой визуализации зоны абляции. Фокус излучения совмещается с подлежащей абляции опухолью, производится “выстрел” – короткий импульс излучения, интенсивность и продолжительность которого устанавливаются оператором в зависимости от глубины расположения опухоли, а также ее структурных особенностей. Немедленный эффект HIFU может быть отслежен по изменениям в серой шкале в процессе лечения.

МРТ дает лучшую визуальную картину, возможность температурного контроля, однако значительно дороже. Координация лечебного и диагностического модулей проходит намного медленнее, чем при ультразвуковом наведении. Составлению температурной карты при лечении опухолей внутренних органов сильно мешают дыхательные движения пациента. Машины с ультразвуковым наведением, безусловно, имеют преимущество по стоимости и доступности, меньшим временным затратам, возможности регистрации изменений в очаге в режиме реального времени. Недостатком является худшее качество визуализации. Ультразвук не проникает через костную ткань и полые газосодержащие органы, однако при ультразвуковом наведении можно в реальном времени определить взаиморасположение опухоли и данных структур и проводить коррекцию направления ультразвукового луча для исключения возможности осложнений или неполной абляции опухоли.

#### **Методы визуальной оценки эффективности абляции**

В целях динамического наблюдения используются методы структурной (ультразвуковая диагностика, КТ, МРТ, дигитальная субтракционная ангиография), а также физиологической (ПЭТ, ПЭТ-КТ, однофотонная эмиссионная компьютерная томография с  $^{99m}\text{Tc}$ -метилендифосфонатом (СПЕКТ/СТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP)) визуализации. Это дает точную информацию о состоянии перфузии опухолевой ткани и клеточной функции, а также изменении размеров и структуры опухоли до и после лечения.

Во время процедуры оценка эффективности абляции производится специалистом ультразвуковой диагностики по изменениям эхографической картины в серой шкале, а также степени васкуляризации опухоли при цветовом доплеровском картировании на экране монитора с помощью встроенного в аппарат HIFU ультразвукового сканера. Эхогенность ткани в зоне “выстрела” повышается; постепенно в процессе лечения в опухоли появляются поля повышенной эхогенности или области отчетливой акустической неоднородности с чередованием гипо- и гиперэхогенных структур, при этом ранее определявшаяся эхоструктура опухолевой ткани нарушается, сосудистый рисунок внутри узла исчезает (рис. 7 и 8).

При динамическом ультразвуковом наблюдении в послеоперационном периоде в опухоли наблюдаются изменения, характерные для процесса формирования очага деструкции ткани с образованием некротических полостей; в последующем происходят уменьшение объема зоны абляции и фиброз пролеченной зоны. В цветовых режимах в очаге исчезает сосудистый рисунок, определяемый до процедуры абляции (рис. 9).

Более наглядно эффект абляции можно оценить с помощью МРТ или КТ с контрастным усилением. Сразу же после процедуры HIFU наблюдается прекращение тканевой перфузии пролеченной опухоли, изменяются сигнальные характеристики при МРТ и плотность опухолевой ткани при КТ. Эти методы представляют очень хорошие возможности оценки эффективности проведенного лечения и объема вызванного HIFU-воздействием коагуляционного некроза (рис. 10).

Перечисленные выше методы физиологической визуализации основаны на использовании различных радионуклидов. Они в большей степени отражают степень нарушения функции клеток, что проявляется прекращением захвата клетками опухоли радионуклида [46].

#### **Критерии эффективности лечения**

Для подтверждения полной абляции опухоли, а также при подозрении на рецидивный рост опухоли проводятся столбиковая биопсия и серийное исследование онкомаркеров. Динамическое измерение объема

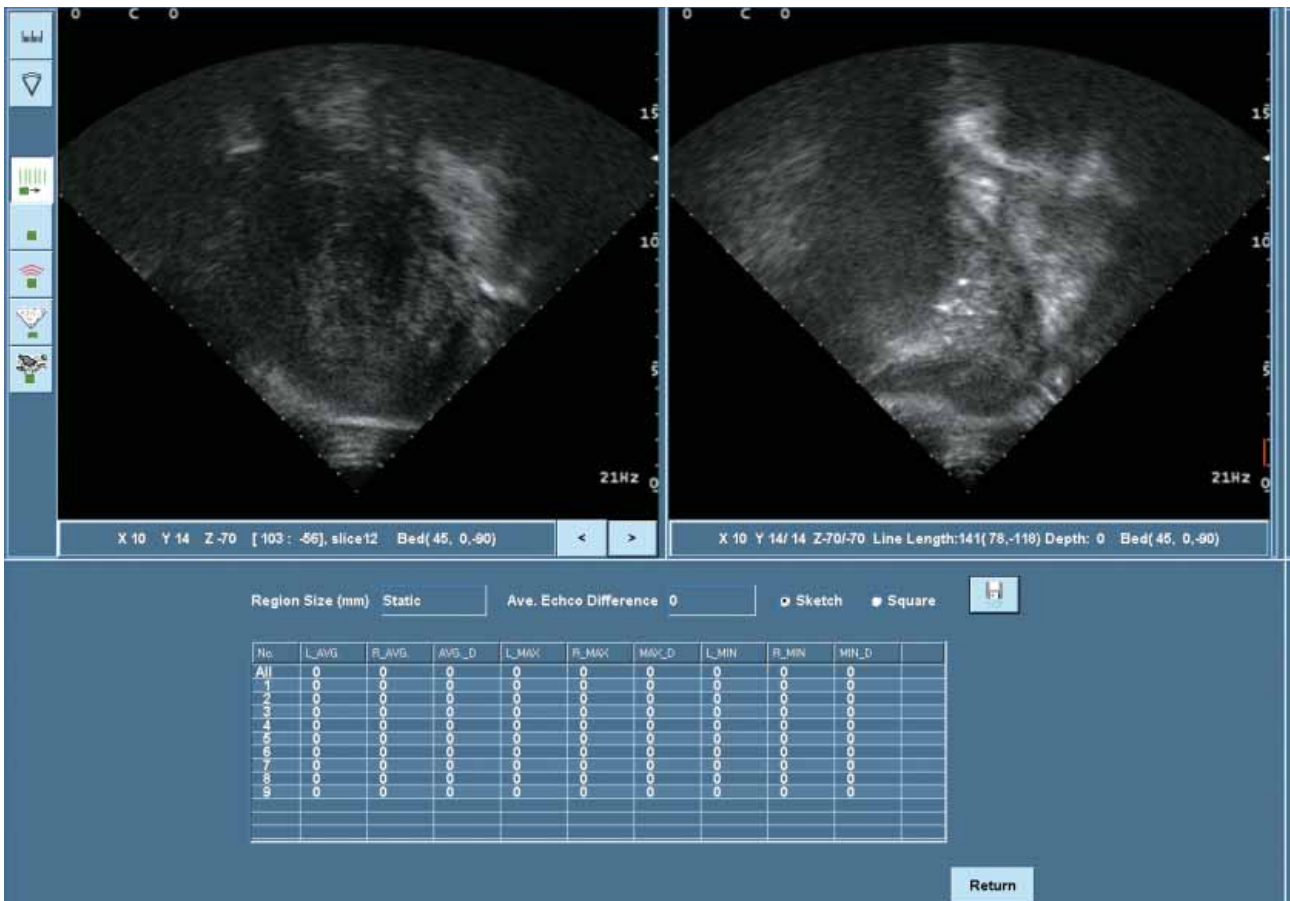


Рис. 7. Изменения узла миомы в процессе абляции. В левой части экрана визуализируется средней эхогенности однородной структуры узел до абляции. Через 3200 с инсонации (правая часть экрана) эхогенность узла резко повысилась, структура стала неоднородной. Собственные наблюдения.

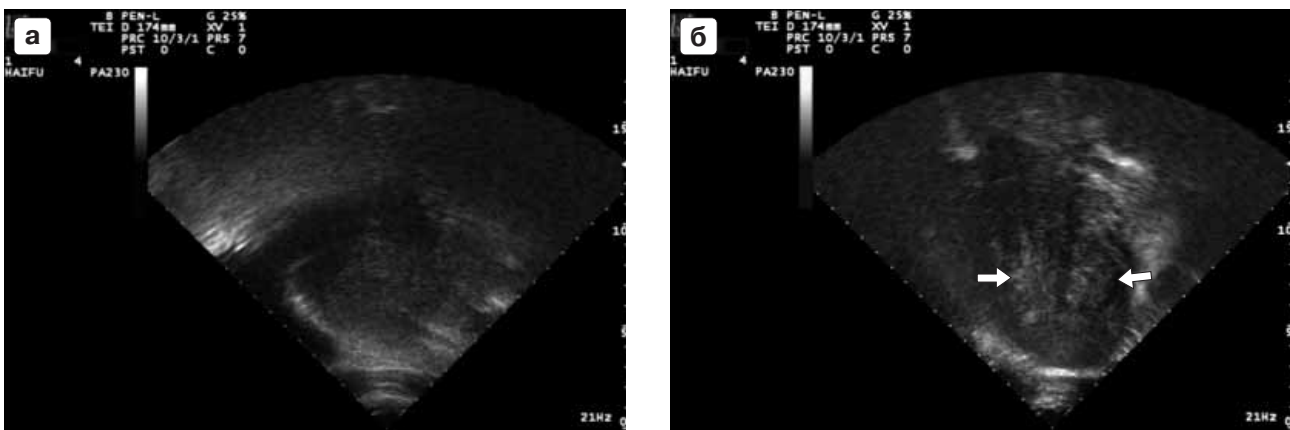
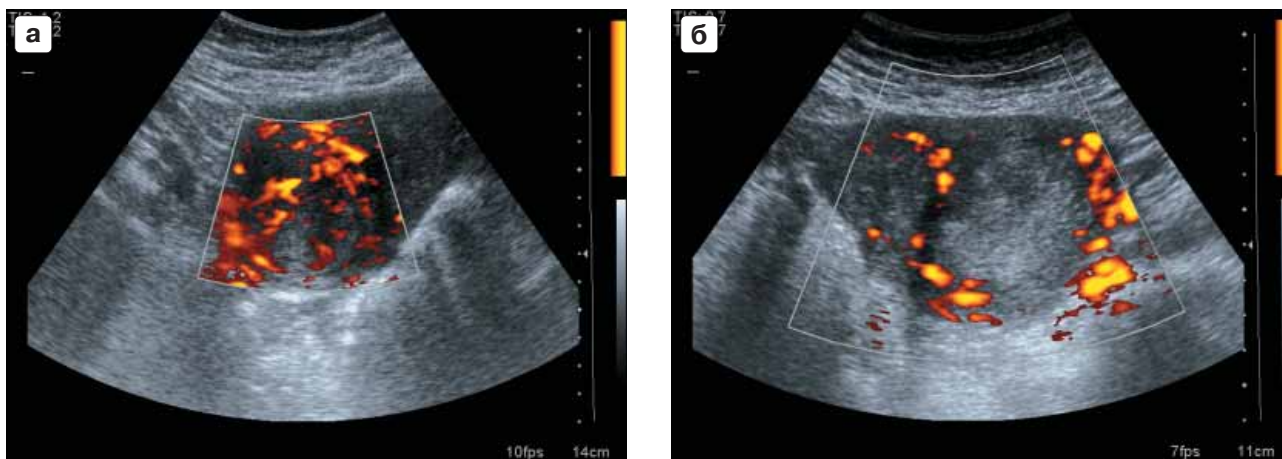
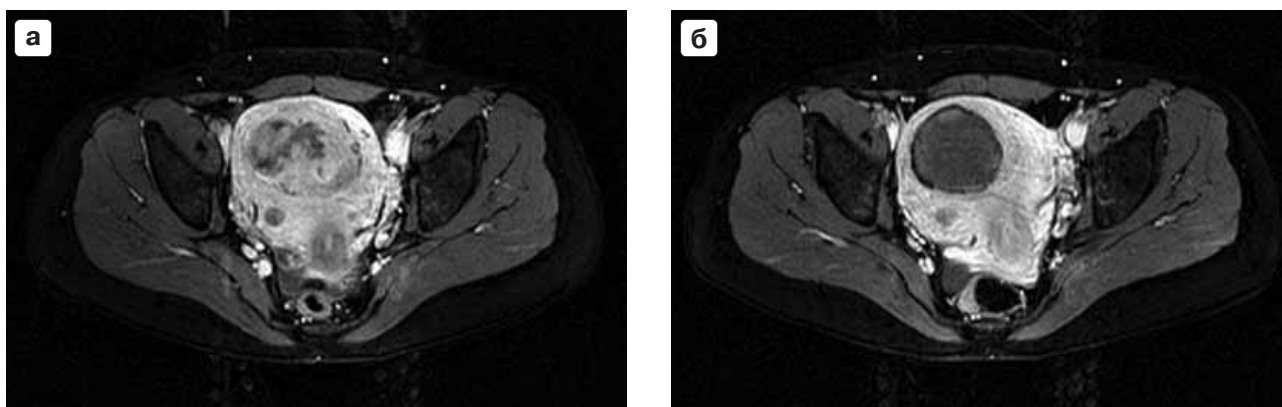


Рис. 8. Изменения узла миомы в процессе абляции. а – структура миоматозного узла до абляции. б – в процессе абляции определяется зона некроза (стрелки). Собственные наблюдения.



**Рис. 9.** Миоматозный узел до (а) и после (б) абляции при энергетическом доплеровском исследовании. После абляции отмечается исчезновение внутриузлового кровотока. Собственные наблюдения.



**Рис. 10.** Миоматозный узел до (а) и после (б) абляции при КТ. а – крупный узел миомы, накапливающий контраст, до проведения ультразвуковой абляции. б – полное отсутствие накопления контраста после абляции. Линия демаркации некроза очень четкая. Собственные наблюдения.

пролеченной опухоли используется наиболее часто, однако может быть менее информативно, так как некротизированная ткань замещается фиброзной тканью, а процесс рассасывания фиброзной ткани может затягиваться на длительное время [47, 48]. Поэтому при использовании методов визуальной оценки прежде всего необходимо обращать внимание на наличие или исчезновение перфузии опухолевой ткани, на ее структурную перестройку; в меньшей степени клиницист ориентируется на изменение объема опухоли.

#### **Области применения HIFU**

HIFU применяется для лечения солидных злокачественных и доброкачественных опухолей, включая рак предстательной же-

лезы [21], печени [19, 20], молочных желез [48, 49], почек [50], костной ткани [14, 17] и поджелудочной железы, саркому мягких тканей [51]. Полученные результаты клинического использования HIFU весьма обнадеживают онкологов, и, по всей видимости, метод будет широко распространяться в мире.

Ультразвуковая абляция может использоваться с целью излечения (полная абляция), а также с паллиативной целью (при этом, как правило, производится парциальная абляция). Ультразвуковая абляция может применяться со всеми видами системного воздействия, а также другими методами локального лечения (химио- и лучевая терапия, транскатетерная артериальная эмболизация, химическая абляция и т.д.).



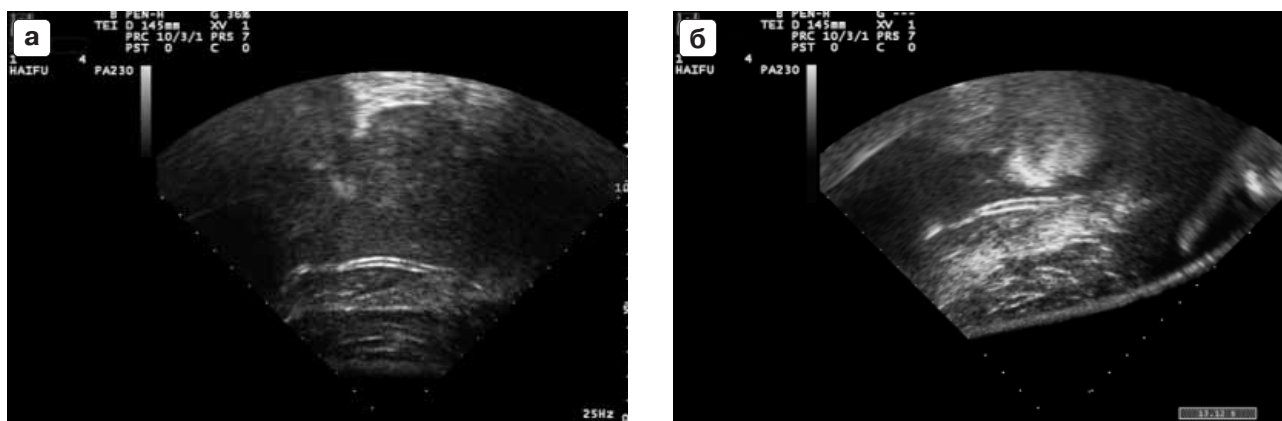


Рис. 11. Метастаз печени до (а) и после (б) ультразвуковой абляции при эхографии. После абляции в узле четко определяются изменения в режиме серой шкалы – зона некроза отграничена массивным гиперэхогенным ободком. Собственные наблюдения.

Большим преимуществом HIFU является возможность паллиативного лечения при распространенном раке у тех пациентов, у которых все виды терапии оказались безуспешными. Ультразвуковая абляция назначается пациентам с нерезектабельными опухолями, не подлежащими химио- и лучевому воздействию, с целью циторедукции и эффективного контроля локального опухолевого роста. При этом повышается качество жизни пациента: уменьшаются боль в терминальной стадии рака, риск кровотечения, обструктивных явлений, образования свищей и т.д.

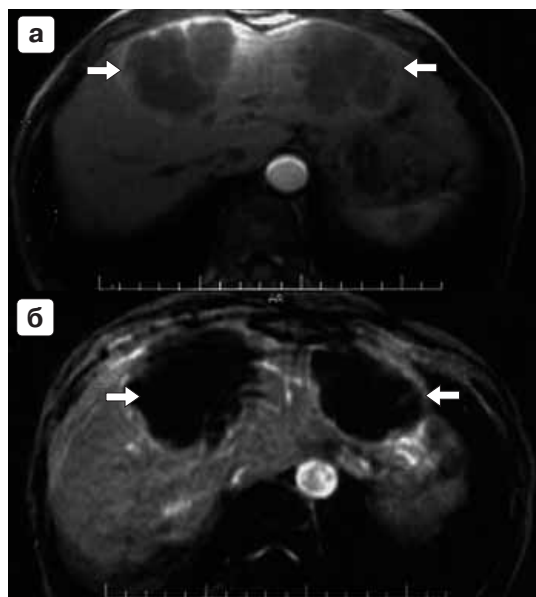
HIFU-системы с МРТ-наведением используются только для лечения опухолей молочных желез [36, 52] и фибромиомы матки [37, 53]. Система HIFU с ультразвуковым наведением широко используется для лечения целого спектра злокачественных опухолей [50, 51, 54]. Самая крупная многоцентровая серия (в исследовании принимали участие специалисты 10 госпиталей) включала более 1000 пациентов, которым проводилась процедура экстракорпорального HIFU с целью излечения или с паллиативными целями [13]. В этой серии под ультразвуковым наведением были пролечены опухоли следующей локализации: опухоли печени (n = 475), злокачественные костные опухоли (n = 153), рак молочных желез (n = 106), мягкотканная саркома (n = 77), рак почек (n = 27), рак поджелудочной железы (n = 10), другие злокачественные опухоли (n = 55), фибромиома матки (n = 85), доброкачественные опухоли молочных желез

(n = 13), гемангиома печени (n = 4) и другие доброкачественные опухоли (n = 4). Имеются результаты среднесрочных (5–8 лет) наблюдений пациентов, пролеченных по поводу гепатоцеллюлярного рака, рака молочных желез, остеосаркомы, рака предстательной железы. Результаты сопоставимы с результатами хирургического лечения.

#### Ультразвуковая абляция опухолей печени

Печень изначально стала объектом для изучения воздействия HIFU в многочисленных экспериментальных работах на животных [23, 55–57]. Первую фазу клинических испытаний по лечению опухолей печени человека закончили специалисты *Royal Marsden Hospital*; в настоящее время там проходит вторая фаза клинических испытаний [58]. Лечение опухолей печени, включая гепатоцеллюлярный рак и метастатические опухоли, осуществляется только под ультразвуковым контролем. По данным гистологического исследования в ткани опухоли развивается коагуляционный некроз [59]. На рис. 11 и 12 представлены результаты абляции метастазов печени.

Наибольший опыт лечения рака печени накоплен в КНР [19, 33, 60–62]. В одном из исследований опубликованы данные о 474 пациентах с гепатоцеллюлярным раком, пролеченных с помощью ультразвуковой абляции [60]. При проведении контрольной МРТ с контрастированием через 1–2 нед после процедуры выявлялись отчетливые деструктивные изменения в опу-



**Рис. 12.** Метастазы печени (стрелки) до (а) и после (через 2 нед) (б) ультразвуковой абляции при КТ. После абляции перфузия в очагах отсутствует. Рисунок любезно предоставлен профессором Ченом В.Ш. (Медицинский университет г. Чунцин, КНР).

холи с последующим рубцеванием. Общее время воздействия варьировало от 1 ч при наличии небольшой (не более 2 см) поверхностно расположенной опухоли до 5 ч при наличии опухоли 10 см в диаметре. Несмотря на большое количество пациентов, включенных в исследование, период наблюдения после лечения был весьма кратковременным, а последующее динамическое наблюдение – нерегулярным.

Рандомизированные контролируемые клинические испытания для сравнения эффективности лечения HIFU в сочетании с транскатетерной артериальной эмболизацией и изолированного лечения транскатетерной артериальной эмболизацией были проведены в Медицинском университете г. Чунцин (КНР) в группе из 50 пациентов с гепатокарциномой IVA стадии [19]. Из них 26 пациентам была проведена только транскатетерная артериальная эмболизация, остальным 24 пациентам после проведения транскатетерной артериальной эмболизации в течение 2–4 нед проводилась ультразвуковая абляция. Диаметр опухоли варьировал от 4 до 14 см в диаметре (среднее значение – 10,5 см). Серьезных осложнений после HIFU не отмечалось. При про-

ведении МРТ в зоне абляции накопление парамагнитного вещества отсутствовало, в то время как у пациентов с изолированной транскатетерной артериальной эмболизацией определялось частичное накопление контраста. 6-месячная выживаемость у пациентов с комбинированным лечением составила 85,4%, с изолированной транскатетерной артериальной эмболизацией – 13,2%, 12-месячная выживаемость – 42,9 и 0% соответственно. Средние значения редукции объема опухоли (в % от первичного объема) через 1, 3, 6 и 12 мес у пациентов с комбинированным лечением составили 28,6, 35,0, 50,0 и 50,0%, в то время как в группе с изолированной транскатетерной артериальной эмболизацией – 4,8, 7,7, 10,0 и 0% ( $p < 0,01$ ). Авторы делают обоснованные выводы, что комбинированное лечение транскатетерной артериальной эмболизацией и HIFU является оптимальным методом лечения гепатоцеллюлярного рака на поздних стадиях.

В одном из последних сообщений (2007 г.) приводится алгоритм лечения пациентов с раком печени [61]. При этом доказана эффективность лечения небольших гепатокарцином (до 5 см) с помощью только HIFU-абляции; для более крупных опухолей авторы считают оптимальным сочетанное лечение HIFU и транскатетерной артериальной эмболизацией [61].

Ультразвуковая абляция применяется в качестве паллиативного лечения на поздних стадиях рака печени. Li С.Х. et al. [62] опубликовали данные о HIFU-терапии 100 пациентов, из них 62 с первичным раком и 38 с метастатическим поражением печени. После ультразвуковой абляции клиническая симптоматика уменьшилась у 86,6% (71/82) пациентов. Асцит исчез у 6 пациентов. Уровень  $\alpha$ -фетопротеина снизился в 65,3% (32/49) случаев. Последующие МРТ и КТ с контрастным усилением показали наличие коагуляционного некроза и уменьшение или исчезновение перфузии в пролеченной опухолевой ткани.

Гепатоцеллюлярный рак является распространенной опухолью в мировой практике. Однако наиболее вероятной причиной гибели пациентов являются печеночные метастазы. В настоящее время только хирургическое лечение позволяет надеяться на излечение, хотя уровень 5-летней выжи-

ваемости после резекции печени по поводу метастазов составляет всего 25–30%. Поэтому совершенно оправдан интерес к HIFU в этой области. Клинический опыт накапливается в КНР. Клинические испытания проходят в настоящее время также в Оксфорде в *Churchill Hospital* (Великобритания). Проспективные нерандомизированные клинические испытания, проведенные в Оксфорде, показали безопасность и эффективность лечения метастазов печени [18, 63]. 22 пациента были пролечены с помощью HIFU, им проводились динамические визуализационные исследования с целью оценки эффективности лечения (МРТ или ультразвуковое исследование с контрастированием) либо гистологическое исследование. Сравнение кривых Каплана–Мейера показало большую эффективность данного метода по сравнению с открытым хирургическим лечением и минимально инвазивными вмешательствами. При гистологических исследованиях во всех метастатических очагах определялась термическая абляция [64].

Практически во всех исследованиях, связанных с ультразвуковой абляцией опухолей печени, подчеркивается безопасность метода. Однако процедура HIFU при лечении опухолей внутренних органов требует применения наркоза. Среди побочных эффектов лечения опухолей внутренних органов описаны умеренная боль в месте абляции, различные кожные реакции в виде очаговой гиперемии, отека кожи, ожогов I и II степеней. Ожогов III степени не отмечалось. У небольшого числа пациентов наблюдалась субфебрильная лихорадка, которая проходила самостоятельно в течение нескольких дней [54, 65].

В другом исследовании оценивалась безопасность ультразвуковой абляции опухолей печени, интимно прилежащих к крупным сосудам. Авторы отметили, что при лечении 39 пациентов с 42 опухолями, расположенными рядом с крупными сосудами, не было ни одного повреждения сосудистой стенки [66]. В исследованиях последних лет описаний угрожающих жизни осложнений (перфорация полых органов, кровотечение, формирование желчных затеков, абсцедирование) мы не встречали. HIFU-абляция опухолей печени не сопровождалась нарушением витальных функций, органоток-

сичностью, повреждением рядом расположенных органов [65].

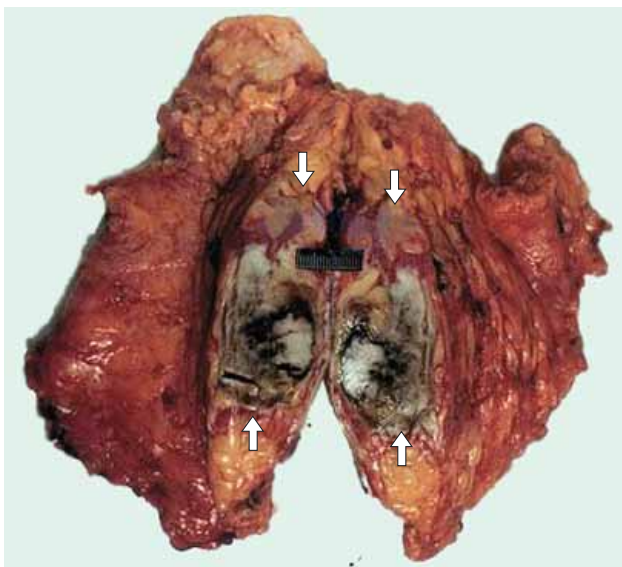
#### *Рак молочных желез*

Выявление раннего рака молочных желез с помощью маммографии и биопсии под контролем визуализации создало новые возможности лечения этого заболевания в странах Европы и США. Пациентки с ранним раком груди в западных странах в настоящее время предпочитают органосохраняющие операции. В этом плане интерес к HIFU-абляции как органосохраняющему методу лечения вполне оправдан.

Многоцентровые рандомизированные клинические испытания убедительно доказали, что органосохраняющие операции при локализованном раке молочных желез эффективны так же, как и мастэктомия [67].

В 2000 г. Gianfelice D.C. et al. опубликовали предварительные результаты продолжающегося исследования об успешной ультразвуковой абляции опухоли у 20 пациенток с локализованным раком молочных желез. Результаты контрольной столбиковой биопсии через 6 мес в 53% случаев были отрицательными. Те пациентки, у которых определялись позитивные результаты биопсии, были пролечены повторно. У 60% из них на момент написания статьи рецидива заболевания не было [68].

В КНР (Медицинский университет г. Чунцин) в 2003 г. были проведены рандомизированные клинические испытания (фаза II) HIFU-лечения под ультразвуковым наведением [69]. 48 женщин с верифицированным раком молочных желез ( $T_{1-2}N_{0-2}M_0$ ) были распределены в две группы. В группе сравнения пациенткам проводилась мастэктомия, в основной группе – HIFU-абляция с последующей мастэктомией. Средний диаметр опухоли составил 3,1 см (разброс значений 2,0–4,7 см). Значительных побочных эффектов лечения не выявлялось. Проводилась широкая абляция с захватом здоровой ткани вокруг опухоли на 1,5–2,2 см (рис. 13). При гистологическом исследовании из ткани опухоли после HIFU-абляции с последующей мастэктомией не были выделены антиген клеточной ядерной пролиферации, матричная металлопротеиназа-9, клеточные поверхностные антигены CD22v6 и erbB2 mRNA, определялось выраженное снижение уровня



**Рис. 13.** Макропрепарат злокачественной опухоли молочной железы после абляции и расширенной резекции молочной железы. Опухоль “перекрыта” зоной абляции (стрелки) с захватом здоровой ткани. Рисунок любезно предоставлен профессором Ченом В.Ш. (Медицинский университет г. Чунцин, КНР).



**Рис. 14.** Молочная железа сразу после абляции опухоли. Признаки небольшого отека исчезнут через несколько часов. Рисунок любезно предоставлен профессором Ченом В.Ш. (Медицинский университет г. Чунцин, КНР).

активности теломеразы. Это доказывало, что опухолевые клетки потеряли способность к пролиферации, инвазии, метастазированию, утратили свойство иммортализации [47, 69]. Авторами был сделан вывод, что HIFU является эффективным безопасным методом лечения локализованного рака молочных желез.

Okuno T. et al. [70] представили результаты ранних клинических испытаний HIFU с ультразвуковым наведением по поводу рецидива рака молочных желез (7 пациенток) и первичной опухоли без каких-либо предшествующих вмешательств (3 пациентки). 4 пациенткам проводился один сеанс HIFU, 3 – два сеанса, остальным – три сеанса. При проведении МРТ и ПЭТ были доказаны полная абляция у 9 пациенток и частичная – только у 1 пациентки.

В настоящее время большинство проводимых клинических испытаний по лечению рака молочных желез методом HIFU находятся на уровне I и II фаз. Однако недавно в КНР были получены первые долгосрочные результаты (III фаза) проспективных клинических испытаний [48]. Группа состояла из 22 пациенток. По клинико-морфологической классификации TNM у 4 пациенток определялась I стадия, у 17 пациенток – II стадия, у 1 пациентки – IV стадия. Всем пациенткам в качестве органосохраняющей операции было проведено HIFU-лечение. Диаметр опухоли составлял 2,0–4,8 см (среднее значение – 3,4 см). Все пациентки после проведения HIFU получали химиотерапию, лучевую терапию, лечение тамоксифеном. Серьезных осложнений после HIFU не отмечалось. Хороший лечебный эффект подтверждался методами визуализации. Контрольная биопсия выявила коагуляционный некроз с последующим замещением фиброзной тканью. При дальнейшем наблюдении (медиана – 54,8 мес) 1 пациентка умерла, 1 – выбыла из исследования, 20 – были живы. У 2 из 22 пациенток имел место локальный рецидив. 5-летняя общая выживаемость и безрецидивная выживаемость составили 95 и 89% соответственно. Косметический эффект оценивался как хороший и превосходный у 94% пациенток (рис. 14). Авторами был сделан вывод о высокой эффективности, безопасности и доступности метода. Однако необходимо отметить, что оценка эффективности HIFU затруднялась проводившейся в обязательном порядке химиотерапией.

Тем не менее в ближайшем будущем HIFU-абляция рака молочных желез может оказать серьезную конкуренцию хирургическим видам лечения, так как является, как показывают результаты проведенных

исследований, высокоэффективным органосохраняющим методом лечения.

### **Злокачественные опухоли костей**

Ультразвук не проводится через обычную костную ткань, так как практически полностью отражается от передней поверхности кости. Однако большинство остеосарком в силу своей высокой агрессивности не имеет значительной минерализации, характерной для нормальной костной ткани. Кроме того, злокачественные опухоли костной ткани обладают остеолитическими свойствами и могут разрушать окружающую нормальную костную ткань. Частичная или полная деструкция кортикального слоя дает возможность низкочастотному ультразвуку проникать через поврежденные остеогенные структуры в глубокие отделы кости, пораженные опухолевым процессом.

В 2005 г. Wu F. et al. опубликовали результаты HIFU-лечения 44 пациентов со злокачественными костными опухолями под ультразвуковым наведением [17]. Основную массу пациентов составили больные остеосаркомой (34 человека), также были пролечены пациенты с хондросаркомой, злокачественной фиброзной гистиоцитомой, саркомой Юинга, злокачественной гигантоклеточной опухолью, злокачественной остеобластомой, недифференцированной опухолью. У 34 пациентов со стадией ПВ по Enneking HIFU-абляция проводилась в качестве органосохраняющей операции в комбинации с неoadъювантной химиотерапией. Оставшиеся 10 пациентов со стадией ПИВ (9 из них с легочными метастазами) получали лечение HIFU с паллиативной целью. Диаметр опухоли колебался от 5 до 46 см. При контрольной столбиковой биопсии определялись отчетливые признаки деструкции опухоли и замещения ее нормальной костной тканью. При эхографии с цветовым картированием после HIFU полностью исчезал кровоток в опухоли. Медиана кривой Каплана–Мейера составила 23 мес (от 10 до 40 мес). Общая выживаемость равнялась 86% (38/44). 1 пациент со стадией ПВ и 5 пациентов со стадией ПИВ погибли от отдаленных метастазов. У 5 пациентов была произведена ампутация конечности из-за локального рецидива. Функция по Enneking у 20 пациентов составила более

20 баллов, у 14 пациентов – 15–20 баллов и у остальных – меньше 15 баллов. За период наблюдения после HIFU-лечения было зарегистрировано несколько осложнений, среди них патологические переломы (у 3 пациентов), повреждение периферических нервных стволов (у 2 пациентов), тугоподвижность суставов (у 1 пациента) и эпифизарная сепарация (у 1 пациента). Частота осложнений составила 18,2% [17, 71]. Тем не менее авторы исследования считают, что HIFU имеет меньшее количество осложнений, чем органосохраняющее оперативное лечение, в большем объеме сохраняет функцию суставов и не создает раневых ворот для инфекции. По данным контрольной дигитальной субтракционной ангиографии после HIFU на фоне разрушения мельчайших опухолевых сосудов собственные сосуды более 2 мм оставались интактными, что было крайне важно для реваскуляризации и восстановления инaktivированной костной ткани. Авторы справедливо заключили, что HIFU является органосохраняющим безопасным и эффективным методом выбора лечения пациентов со злокачественными костными опухолями.

Недавно были доложены результаты крупного нерандомизированного исследования, предпринятого с целью оценки эффективности HIFU-лечения морфологически верифицированной с помощью биопсии остеосаркомы [14]. 57 пациентов со стадией ПВ получали лечение HIFU в комбинации с неoadъювантной химиотерапией с целью сохранения органа. 14 пациентов имели стадию ПИВ и получали HIFU-терапию в качестве паллиативной меры. Время наблюдения составило от 2 до 64 мес (медиана – 22 мес). Общая выживаемость через 1, 2, 3, 4 и 5 лет была 83,3, 66,0, 63,2, 59,0 и 59,0%, выживаемость пациентов со стадией ПВ через 1, 2, 3, 4 и 5 лет – 92,4, 83,2, 79,6, 74,3 и 74,3%, выживаемость пациентов со стадией ПИВ через 1, 2 и 3 года – всего 47,6, 7,9 и 0% ( $p < 0,0001$ ). Авторы делают заключение о возможности применения HIFU в качестве органосохраняющего метода при наличии локализованной остеосаркомы (рис. 15 и 16).

HIFU-лечение с ультразвуковым наведением применялось также для лечения 18 пациентов с локальным рецидивом саркомы

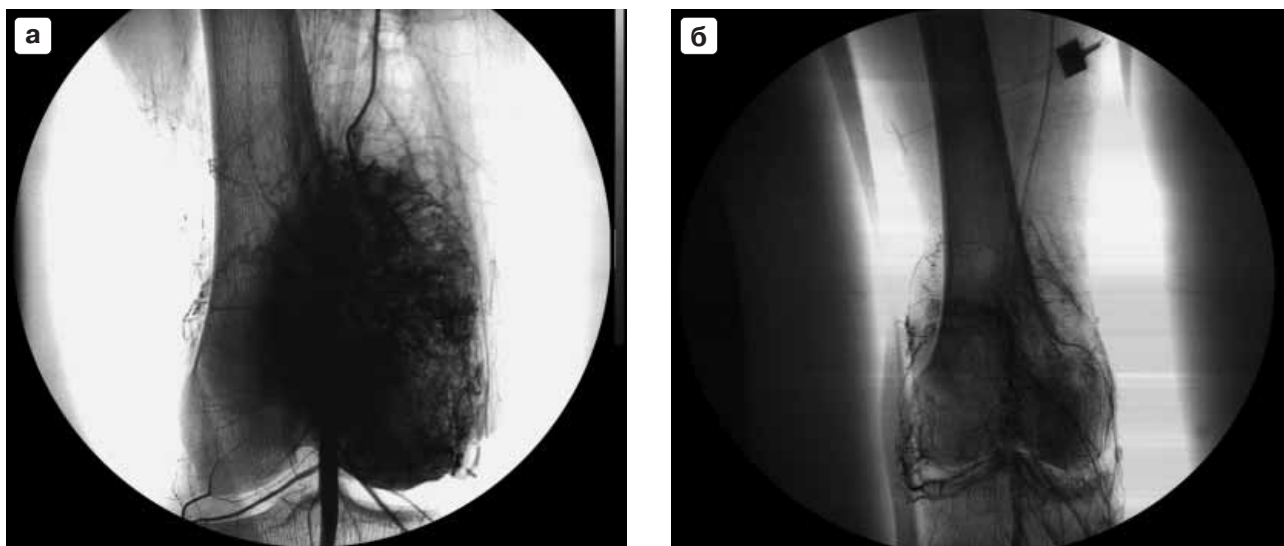


Рис. 15. Остеосаркома бедра до (а) и после (б) ультразвуковой абляции при цифровой субтракционной ангиографии. Рисунок любезно предоставлен профессором Ченом В.Ш. (Медицинский университет г. Чунцин, КНР).

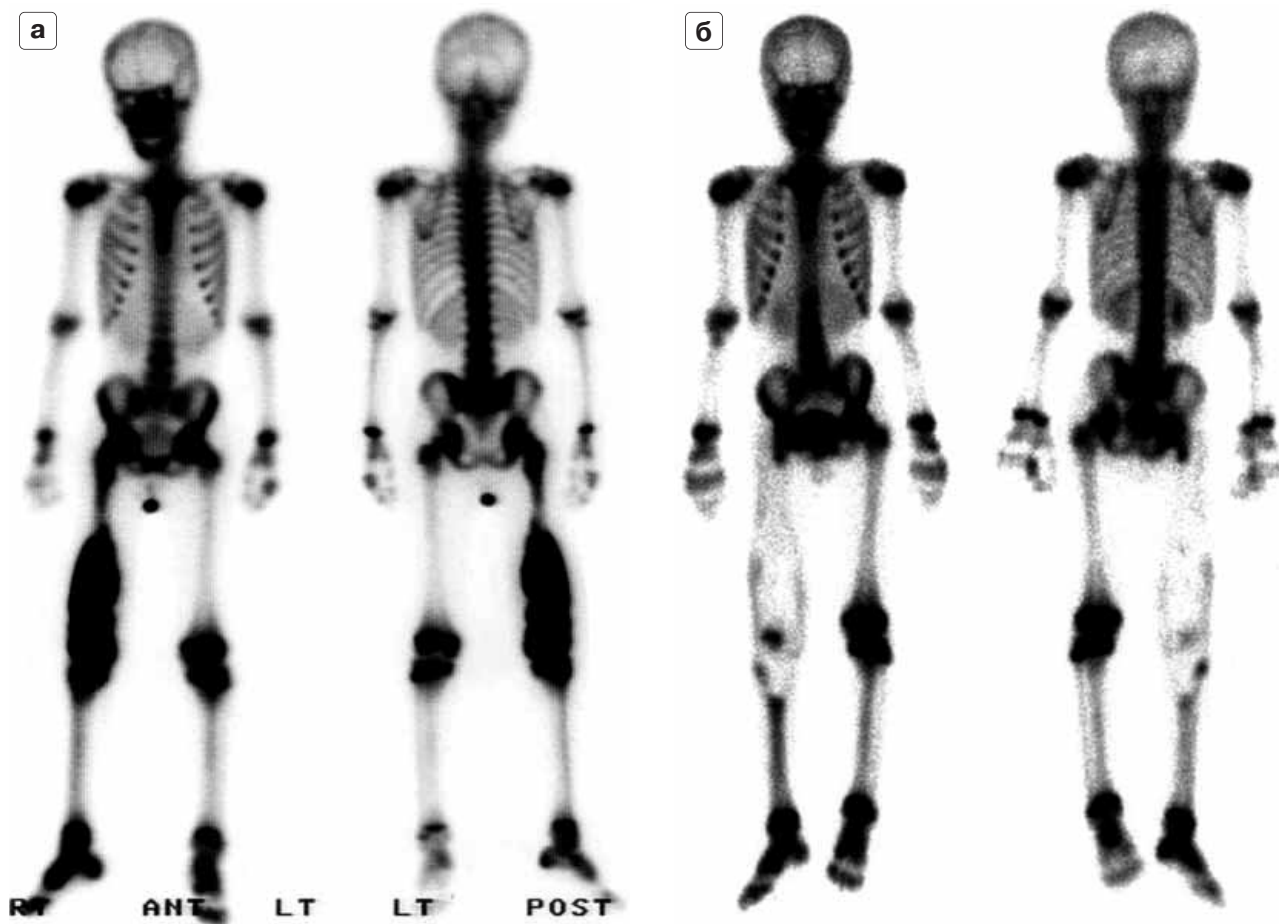


Рис. 16. Крупная остеосаркома правого бедра до (а) и после (б) ультразвуковой абляции при однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с  $^{99m}\text{Tc}$ -метилendisфосфонатом (SPECT/CT с  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP). Накопление радиофармпрепарата после абляции отсутствует. Рисунок любезно предоставлен профессором Ченом В.Ш. (Медицинский университет г. Чунцин, КНР).

мягких тканей после хирургического вмешательства [51]. Размер опухоли колебался от 5,5 до 16,0 см в диаметре (среднее значение – 8,6 см). Гистологически у 6 пациентов была выявлена липосаркома, у 2 – синовиальная саркома, у 2 – фибросаркома, у 2 – злокачественная периневральная опухоль, у остальных – другие мягкотканые саркомы. Время наблюдения за пациентами составило 11–39 мес (медиана – 21 мес). 16 пациентов на момент написания статьи были живы, 2 пациента умерли от метастазов. 3 пациентам был проведен повторный сеанс HIFU по поводу местного рецидива после первого сеанса.

Доложенные результаты доказывают перспективность использования метода для лечения различных остеосарком и мягкотканых сарком методом ультразвуковой абляции.

### Опухоли почек

Небольшое количество работ было посвящено изучению абляции доброкачественных и злокачественных опухолей почек у людей. Vallancien G. et al. пролечили 4 пациентов с почечно-клеточным раком [72], однако во всех случаях имелись проблемы с ожогом кожи, а также определялся большой разброс значений объема некротизированной в результате абляции опухолевой ткани.

Susani M. et al. включили 2 пациентов с одиночным опухолевым узлом в I фазу клинических испытаний [73]. Авторы сообщают о точном попадании в опухолевый узел, однако детального описания не приводят.

В I фазу клинических испытаний Koehrmann K.U. et al. в 24 почках людей произвели абляцию зон, достаточных для лечения одиночных опухолевых узлов. В данных зонах произошел коагуляционный некроз, который выявлялся при МРТ в течение 17 дней с последующим фиброзом зоны абляции. Данные зоны перестали выявляться спустя 9 мес от момента проведения HIFU-лечения [74].

В КНР с паллиативной целью была пролечена группа из 13 пациентов с опухолью почек, включая 12 больных почечно-клеточным раком на поздней стадии и 1 пациента с метастазом в почки рака толстой кишки [15] (рис. 17). У всех 13 пациентов

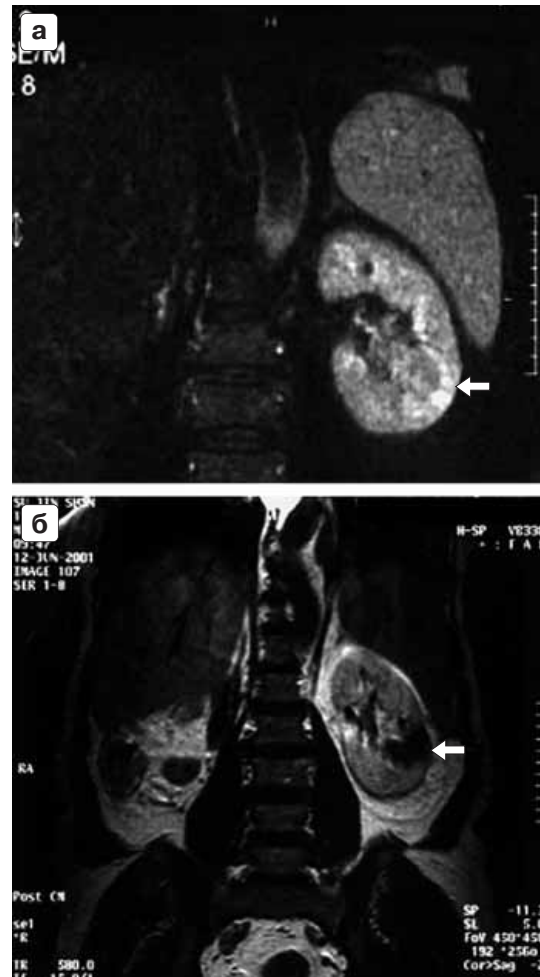


Рис. 17. Опухоль почки (стрелка) до (а) и после (через 2 нед) (б) ультразвуковой абляции при КТ. После абляции накопление контрастного препарата в опухолевом узле отсутствует. Рисунок любезно предоставлен профессором Ченом В.Ш. (Медицинский университет г. Чунцин, КНР).

лечение прошло без осложнений. У 7 из 8 пациентов исчезла гематурия, у 9 из 10 пациентов – боль, связанная с опухолевым процессом. Послеоперационные исследования с применением методов визуализации показали снижение или отсутствие перфузии ткани в зоне абляции и сморщивание опухоли. 7 из 13 пациентов погибли (медиана выживаемости – 14,1 мес, разброс значений – 2–27 мес), остальные – живы (медиана наблюдения – 18,5 мес, разброс значений – 10–27 мес). Авторы делают вывод об эффективности и безопасности метода при лечении поздних стадий рака почек с паллиативной целью.

### **Опухоли поджелудочной железы**

Ультразвуковая абляция нерезектабельных опухолей поджелудочной железы проводится с целью циторедукции и уменьшения болевого синдрома. Wu F. et al. приводят результаты лечения 8 пациентов с поздними стадиями рака поджелудочной железы с паллиативной целью [16]. Размеры опухоли колебались от 4,5 до 8,0 см (среднее значение – 5,89 см). Опухоли локализовались преимущественно в области тела и хвоста поджелудочной железы. После HIFU у всех пациентов исчезли жестокие боли в области живота и поясничной области, связанные с распространением опухолевого процесса. Последующие контрастные исследования показали отсутствие перфузии пролеченной опухолевой ткани и рубцовые изменения в зоне абляции. 4 из 8 пациентов погибли (медиана выживаемости – 11,2 мес, разброс значений – 2–17 мес), 4 пациента живы (медиана наблюдения – 11,5 мес, разброс значений – 9–16 мес). Авторы сделали вывод об эффективности и безопасности метода при лечении нерезектабельного рака поджелудочной железы.

В 2007 г. корейские авторы у большей группы пациентов (18 человек) с неоперабельным раком поджелудочной железы исследовали возможность применения и безопасность метода. При контрольном исследовании после HIFU 89% опухолей поджелудочной железы стали гиперэхогенными, полный некроз при МРТ отмечался в 79% случаев. Уменьшение опипатрезистентных болей, связанных с распространенным опухолевым процессом, отмечали 89% пациентов. В течение 24 нед наблюдения у 10 пациентов признаки роста пролеченной опухоли не определялись. После проведения ультразвуковой абляции не отмечалось также серьезных осложнений [75].

Весьма неожиданными оказались приводимые китайскими авторами данные о возможности и безопасности проведения HIFU-абляции опухоли при наличии в общем желчном протоке металлического стента, установленного с целью декомпрессии желчных путей при механической желтухе. Авторы показали эффективность и безопасность HIFU-лечения 8 пациентов на фоне установленного в общий желчный проток расширяющегося под воздействием тепла нитинолового (металлического) стента [76].

Таким образом, HIFU-абляция является перспективным методом локального контроля нерезектабельных опухолей поджелудочной железы, не имеющим серьезных осложнений, несмотря на деликатность, которая требуется при лечении данного органа.

### **Рак предстательной железы**

Методами выбора лечения локализованного рака предстательной железы являются радикальная простатэктомия и дистанционная лучевая терапия. Общеизвестный факт, что высокие показатели хирургической летальности делают неоправданным оперативное лечение у лиц с предполагаемой продолжительностью жизни менее 10 лет. Брахитерапия и криотерапия также являются методами выбора, однако они широко не используются. Один из основных недостатков этих видов локальной терапии – невозможность лечения местных рецидивов.

Впервые о возможности полной абляции опухоли предстательной железы сообщили в своей работе Madersbacher S. et al. в 1995 г. [77]. Технология лечения развивалась. Время проведения процедуры уменьшалось при переходе от лечения самой опухоли к абляции железы целиком [78, 79]. Эффективность лечения по мере накопления опыта увеличивалась [80, 81]. Критериями эффективности лечения рака предстательной железы признаны отрицательные результаты биопсии и сохранение надир PSA.

Среднесрочные результаты исследования приводятся в работах Chaussy C., Thuroff S. [82] и Gelet A. et al. [83]. Самые полные европейские данные (свыше 2000 пациентов) сообщаются в работе Chaussy C. et al. 2002 г. [84]. Отрицательные результаты контрольной биопсии через 1 год после процедуры HIFU были получены в 88,9% случаев. Уровень PSA сохранялся на наименьшем после HIFU уровне (надир PSA) в течение 1 года у 84,1% пациентов.

Подробный анализ осложнений был проведен Chaussy C., Thuroff S. [82] за три года наблюдения в группе из 315 пациентов. В 13% случаев наблюдалось стрессовое недержание мочи (однако III степень только в 1% наблюдений), в 22% – эректильная дисфункция, в 5% – инфекционные осложнения, если перед HIFU проводилась ограниченная трансуретральная резекция



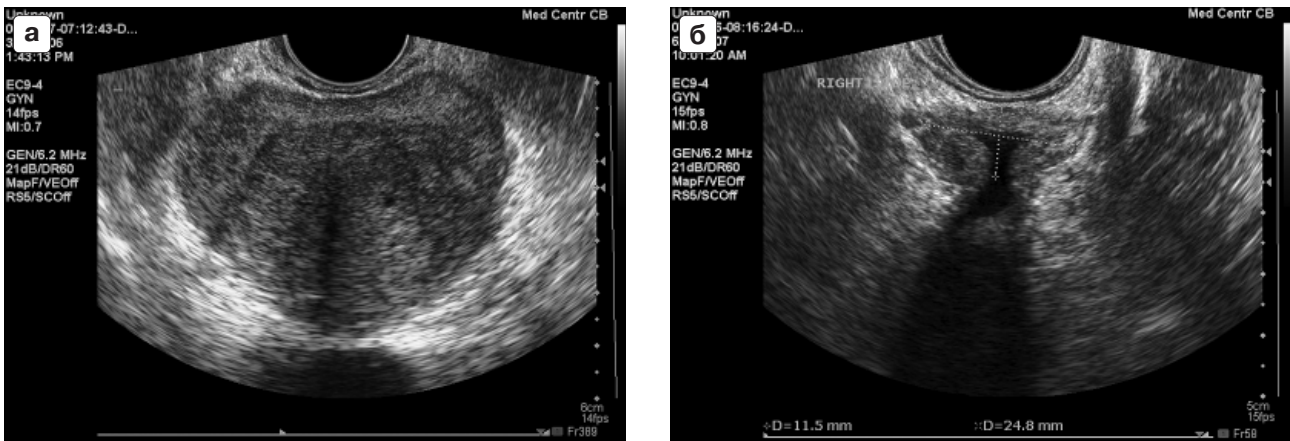


Рис. 18. Рак предстательной железы до (а) и после (б) ультразвуковой абляции при эхографии. Собственные наблюдения.

(ТУР). ТУР перед HIFU в настоящее время является стандартной процедурой, поскольку пенетрация ультразвука в предстательную железу при использовании трансректальных устройств не превышает 22–24 мм. ТУР проводится с целью уменьшения объема железы, а также риска острой задержки мочи и инфекционных осложнений после HIFU.

Во всех упомянутых в разделе исследованиях не наблюдалось случаев интра- и периоперационной смертности, не возникало необходимости в экстренной хирургической ревизии и гемотрансфузии.

В 2007 г. на 7-м Международном симпозиуме по терапевтическому ультразвуку (Сеул, Корея) были приведены результаты долгосрочных международных многоцентровых исследований с 8-летним периодом наблюдения [85]. В группе пациентов с локализованным раком предстательной железы ( $T_{1-2}N_xM_0$ ) с низким и умеренным онкологическим риском (ПСА <15 нг/мл, сумма Глисона  $\leq 7$ ) общая выживаемость после лечения HIFU составила 83%, канцероспецифическая выживаемость – 98%. Отрицательных биопсий через 3 мес после HIFU-абляции было 86,4%. Надир ПСА  $\leq 0,5$  нг/мл наблюдался у 68,4% пациентов. Авторы сообщают о превосходной канцероспецифической выживаемости без применения адъювантной терапии в 79% случаев за весь 8-летний период наблюдений.

Результаты вполне сопоставимы с результатами долгосрочных наблюдений после радикальной простатэктомии или сочетанной

брахи- и дистанционной лучевой терапии. Так, в группе пациентов с высоким риском рецидива 10-летняя выживаемость после радикальной простатэктомии без клинических проявлений болезни составила 58%, 8-летняя выживаемость после сочетанной брахи- и дистанционной лучевой терапии – 74,5% [86].

В настоящее время HIFU рассматривается в качестве метода выбора лечения в тех случаях, когда при наличии локализованного рака предстательной железы хирургическое лечение не показано, а также при рецидивах рака после открытого хирургического вмешательства или после лучевой терапии.

На рис. 18 представлены результаты лечения рака предстательной железы.

#### Опухоли мочевого пузыря

Vallancien G. et al. опубликовали результаты лечения 5 пациентов с опухолями мочевого пузыря [87]. В этом исследовании параллельно проводилось цистоскопическое обследование, при котором в 2 случаях было зафиксировано исчезновение опухолей, а в остальных – некротические изменения в опухолевой ткани. Эти же авторы позже опубликовали данные II фазы клинических испытаний 25 пациентов с высокодифференцированными поверхностно расположенными опухолями мочевого пузыря [88]. У 67% пациентов не наблюдалось рецидива в течение года. За период наблюдения от 3 до 21 мес не было выявлено признаков инвазии или метастазирования. По сравнению с традиционным лечением

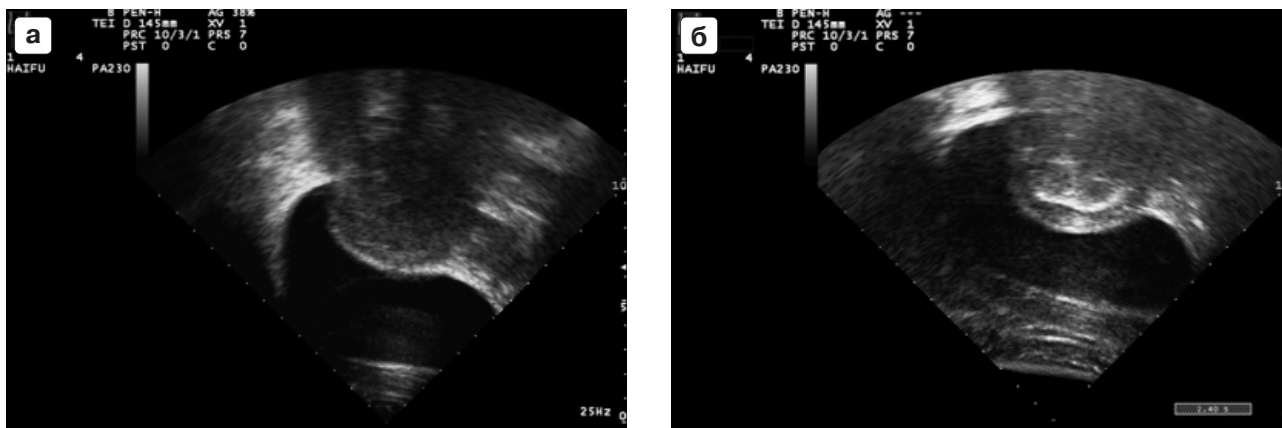


Рис. 19. Миома матки до (а) и после (б) ультразвуковой абляции при эхографии. Собственные наблюдения.

процедура абляции имеет большую продолжительность и требует проведения обезболивания. Тем не менее она может быть применима для локального контроля роста опухоли при крупных нерезектабельных опухолях мочевого пузыря в сочетании с небольшими дозами дистанционного облучения [89].

#### **Миома матки**

Ультразвуковая абляция миомы матки является методом выбора для женщин, желающих сохранить матку, детородную функцию, а также при высоких рисках хирургического лечения. Процедура абляции в зависимости от устройства лечебного модуля требует минимальной анальгезии либо проводится с использованием только седативных препаратов. Серьезных осложнений обычно не наблюдается. Поэтому лечение может проводиться в амбулаторных условиях. Hindley J. et al. [53] проводили HIFU-абляцию 109 пациенткам с миомой матки в соответствии с протоколом III фазы многоцентровых клинических испытаний. Через 6 мес после сеанса HIFU средний объем узла уменьшился на 13,5%. У 79,3% женщин отмечалось уменьшение клинических проявлений миомы матки. Авторы в своем исследовании получили корреляцию между объемом абляции и уменьшением клинической симптоматики.

В другом исследовании при абляции крупных (до 9 см) миоматозных узлов наблюдалось более значительное уменьшение объема миоматозных узлов через 6 мес наблюдения – в среднем на 56% по сравнению с изначальным объемом [90].

Zhou Y. et al. [91] проводили определение эффективности и безопасности HIFU с ультразвуковым наведением в группе из 16 пациенток с миомой матки. Эффект абляции оценивался во время процедуры по изменениям в серой шкале. Клинические симптомы, такие как меноррагия и тазовые боли, исчезли у 12 пациенток. Последующие МРТ с контрастным усилением и цветное доплеровское картирование продемонстрировали снижение перфузии и образование рубцов в пролеченной ткани у 14 пациенток. У 4 пациенток наблюдались симптомы раздражения седалищного нерва, которые исчезли в течение короткого времени с полным восстановлением чувствительности и двигательной активности нижних конечностей.

Изучалась также субъективная переносимость процедуры пациентками. Из 76 пролеченных пациенток с внутривенной анестезией пентазоцином и пероральными анксиолитиками 8 пациенток отмечали кратковременную слабую или умеренную боль. Боль локализовалась в 59% случаев в области кожных покровов, в 54% случаев – в нижней части живота, в 60% случаев – в спине, в 52% случаев – в ногах. Тем не менее при последующем опросе 87% пациенток отметили, что будут рекомендовать ультразвуковую абляцию миомы своим знакомым и друзьям [90].

В самых последних исследованиях показано, что при использовании усовершенствованного лечебного датчика системы HIFU в проведении анальгезии необходимости не возникало вообще [92].

На рис. 19 показан результат лечения миомы матки.

### **Перспективы развития**

Самые первые клинические исследования с применением HIFU были проведены в области нейрохирургии. Однако хотя и было пролечено около 200 пациентов с болезнью Паркинсона, использование метода было ограничено отсутствием адекватной визуализации и отчасти необходимостью проведения краниотомии с целью создания акустического окна. Интерес к методу возродился несколько лет назад, когда Hynynen K., Jolesz F.A. продемонстрировали способность ультразвука проникать через интактные кости черепа. Авторы использовали фазовую коррекцию для компенсации затухания ультразвука при прохождении через костную ткань [93]. В последнее время методика возродилась с использованием широкополосного фазированного датчика при работе на участках черепной коробки с тонкой костью, обозначились возможности применения и показания HIFU в нейрохирургическом лечении [94, 95]. Наиболее свежей разработкой является сочетание HIFU с эндоскопическими методами [96], и работа продолжается в этом направлении.

Вне сферы онкологии можно использовать HIFU в целях остановки кровотечения из органов и сосудов; разработка подобных устройств в настоящее время находится в заключительной стадии [97, 98]. Намечается также прорыв в области клинического применения HIFU в сочетании с развитием молекулярных биотехнологий с целью стимуляции противоопухолевого иммунитета. Кроме того, предполагается возможность использования HIFU в качестве средства точной доставки генной терапии через механизм кавитационного разрушения нагруженных ДНК микропузырьков контрастного вещества непосредственно в опухолевой ткани под воздействием импульсов высокоэнергетического фокусированного излучения [56].

### **Заключение**

HIFU-абляция, как и хирургическая операция, относится к локальным видам лечения. Однако HIFU-абляция происходит без нарушения целостности кожных покровов и повреждения мягких тканей рядом с опухолью, то есть является единственным неинвазивным методом. В отличие

от других малоинвазивных видов абляции, при которых происходит естественное рассеивание энергии пропорционально удалению от проводника, введенного в центр опухоли, HIFU не имеет ограничений по размеру опухоли. Метод безопасен, имеет, безусловно, меньшее число осложнений, чем хирургическое лечение. В процессе лечения есть реальная возможность контроля процедуры. Лечение не зависит от гистологического строения опухоли, не является опухолеспецифичным (как, например, химиотерапия), не увеличивает риск метастазирования, может проводиться с целью полного излечения, а также с паллиативной целью, после неудачного хирургического или другого вида лечения. В результате особенностей биологического воздействия HIFU не существует опасности “перелечить” опухоль, сеанс HIFU может повторяться несколько раз. Ограничениями метода при лечении внутренних органов являются большая продолжительность процедуры при крупных опухолях, зависимость от глубины расположения органа и опухоли, наличия акустического окна. Побочные эффекты HIFU-лечения минимальны: в основном это локальная боль, отек, различные кожные реакции.

С развитием технологии HIFU и накоплением клинического опыта, при получении результатов долгосрочных исследований во всех областях применения и разработке специальных алгоритмов сочетанного лечения в применении с методами системного воздействия HIFU-абляция может составить реальную конкуренцию традиционному хирургическому лечению.

### **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Lynn J.G., Zwemer R.L., Chick A.J. et al. A new method for the generation and use of focused ultrasound in experimental biology // *J. Gen. Physiol.* 1942. V. 26. P. 179–193.
2. Fry F.J., Mosberg W.H., Barnard J.W. et al. Production of focal destructive lesions in central nervous system with ultrasound // *J. Neurosurg.* 1954. V. 11. P. 471–478.
3. Ballantine H.T. Jr., Bell E., Manlapaz J. Progress and problems in the neurological application of focused ultrasound // *J. Neurosurg.* 1960. V. 17. P. 858–876.
4. Warwick R., Pond J. Trackless lesions in nervous tissues produced by high intensity focused ultrasound (high-intensity mechanical waves) // *J. Anat.* 1968. V. 102. № 3. P. 387–405.

5. Lele P.P. Concurrent detection of the production of ultrasonic lesions // *Med. Biol. Eng.* 1966. V. 4. № 5. P. 451–456.
6. Lele P.P. Production of deep focal lesions by focused ultrasound – current status // *Ultrasonics*. 1967. V. 5. P. 105–112.
7. Буров А.К. Воздействие высокоэнергетических ультразвуковых волн на злокачественные опухоли животных и человека // Доклады Академии наук СССР. 1956. Т. 106. С. 239–241.
8. Taylor K.J., Connolly C.C. Differing hepatic lesions caused by the same dose of ultrasound // *J. Pathol.* 1969. V. 98. № 4. P. 291–293.
9. Bamber J.C., Hill C.R. Ultrasonic attenuation and propagation speed in mammalian tissues as a function of temperature // *Ultrasound Med. Biol.* 1979. V. 5. № 2. P. 149–157.
10. Frizzell L.A. Threshold dosages for damage to mammalian liver by high-intensity focused ultrasound // *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control.* 1988. V. 35. № 5. P. 578–581.
11. Linke C.A., Carstensen E.L., Frizzell L.A. et al. Localized tissue destruction by high-intensity focused ultrasound // *Arch. Surg.* 1973. V. 107. № 6. P. 887–891.
12. Fry F.J., Johnson L.K. Tumor irradiation with intense ultrasound // *Ultrasound Med. Biol.* 1978. V. 4. № 4. P. 337–341.
13. Wu F., Wang Z.B., Chen W.Z. et al. Extracorporeal high intensity focused ultrasound ablation in the treatment of 1038 patients with solid carcinomas in China: an overview // *Ultrason. Sonochem.* 2004. V. 11. №№ 3–4. P. 149–154.
14. Chen W.Z., Wang W., Zhu H. et al. Clinical follow-up reports on high-intensity focused ultrasound treatment of osteosarcoma // *Proceedings of the 4<sup>th</sup> International Symposium on Therapeutic Ultrasound*. Kyoto, 2004. P. 54.
15. Wu F., Wang Z.B., Chen W.Z. et al. Preliminary experience using high intensity focused ultrasound for the treatment of patients with advanced stage renal malignancy // *J. Urol.* 2003. V. 170. № 6. P. 2237–2240.
16. Wu F., Wang Z.B., Zhu H. et al. Feasibility of US-guided high-intensity focused ultrasound treatment in patients with advanced pancreatic cancer: initial experience // *Radiology*. 2005. V. 236. № 3. P. 1034–1040.
17. Wu F., Wang Z.B., Chen W.Z. et al. Non-invasive ablation of high intensity focused ultrasound for the treatment of patients with malignant bone tumors // *J. Bone Joint Surg.* 2005. V. 87. Suppl. P. S4.
18. Kennedy J.E., Wu F., ter Haar G.R. et al. High-intensity focused ultrasound for the treatment of liver tumours // *Ultrasonics*. 2004. V. 42. № 1. P. 931–935.
19. Wu F., Wang Z.B., Chen W.Z. et al. Advanced hepatocellular carcinoma: treatment with high-intensity focused ultrasound ablation combined with transcatheter arterial embolization // *Radiology*. 2005. V. 235. № 2. P. 659–667.
20. Wu F., Wang Z.B., Chen W.Z. et al. Extracorporeal high intensity focused ultrasound ablation in the treatment of patients with large hepatocellular carcinoma // *Ann. Surg. Oncol.* 2004. V. 11. № 12. P. 1061–1069.
21. Thuroff S., Chaussy C., Vallancien G. et al. High-intensity focused ultrasound and localized prostate cancer: efficacy results from the European multicentric study // *J. Endourol.* 2003. V. 17. № 8. P. 673–677.
22. Hill C.R., Rivens I., Vaughan M.G., ter Haar G.R. Lesion development in focused ultrasound surgery: a general model // *Ultrasound Med. Biol.* 1994. V. 20. № 3. P. 259–269.
23. Vaughan M., ter Haar G., Hill C.R. et al. Minimally invasive cancer surgery using focused ultrasound: a pre-clinical, normal tissue study // *Br. J. Radiol.* 1994. V. 67. № 795. P. 267–274.
24. Maris H., Balibar S. Negative pressures and cavitations in liquid helium // *Phys. Today*. 2000. V. 53. P. 29–32.
25. Clement G.T. Perspectives in clinical uses of high-intensity focused ultrasound // *Ultrasonics*. 2004. V. 42. № 10. P. 1087–1093.
26. Wu F., Chen W.Z., Bai J. et al. Tumor vessel destruction resulting from high-intensity focused ultrasound in patients with solid malignancies // *Ultrasound Med. Biol.* 2002. V. 28. № 4. P. 535–542.
27. Delon-Martin C., Vogt C., Chignier E. et al. Venous thrombosis generation by means of high-intensity focused ultrasound // *Ultrasound Med. Biol.* 1995. V. 21. № 1. P. 113–119.
28. Rivens I.H., Rowland I.J., Denbow M. et al. Vascular occlusion using focused ultrasound surgery for use in fetal medicine // *Eur. J. Ultrasound*. 1999. V. 9. № 1. P. 89–97.
29. Hynynen K., Chung A., Colucci V., Jolesz F.A. Potential adverse effects of high-intensity focused ultrasound exposure on blood vessels in vivo // *Ultrasound Med. Biol.* 1996. V. 22. № 2. P. 193–201.
30. Vaezy S., Martin R., Kaczkowska P. et al. Use of high-intensity focused ultrasound to control bleeding // *J. Vasc. Surg.* 1999. V. 29. № 3. P. 533–542.
31. Mason T.J. A sound investment // *Chem. Ind.* 1998. № 12. P. 878–882.
32. Chen L., Rivens I., ter Haar G.R. et al. Histological changes in rat liver tumours treated with high-intensity focused ultrasound // *Ultrasound Med. Biol.* 1993. V. 19. № 1. P. 67–74.
33. Wu F., Chen W.Z., Bai J. et al. Pathological changes in human malignant carcinoma treated with high-intensity focused ultrasound // *Ultrasound Med. Biol.* 2001. V. 27. № 8. P. 1099–2006.
34. Oosterhof G., Cornel E.B., Smits G.A. et al. Influence of high-intensity focused ultrasound on the development of metastases // *Eur. Urol.* 1997. V. 32. № 1. P. 91–95.
35. Wu F., Wang Z.B., Jin C.B. et al. Circulating tumor cells in patients with solid malignancy treated by high-intensity focused ultrasound // *Ultrasound Med. Biol.* 2004. V. 30. № 4. P. 511–517.
36. Hynynen K., Pomeroy O., Smith D.N. et al. MR imaging-guided focused ultrasound surgery of fibroadenomas in the breast: a feasibility study // *Radiology*. 2001. V. 219. № 1. P. 176–185.
37. Stewart E.A., Gedroyc W.M., Tempany C.M. et al. Focused ultrasound treatment of uterine fibroid tumors: safety and feasibility of a noninvasive ther-

- moablative technique // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2003. V. 189. № 1. P. 48–54.
38. Gianfelice D., Khiat A., Boulanger Y. et al. Feasibility of magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound surgery as an adjunct to tamoxifen therapy in high-risk surgical patients with breast carcinoma // *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2003. V. 14. № 10. P. 1275–1282.
  39. Uchida T., Sanghvi N.T., Gardner T.A. et al. Transrectal high-intensity focused ultrasound for treatment of patients with stage T<sub>1b-2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> localized prostate cancer: a preliminary report // *Urology.* 2002. V. 59. № 3. P. 394–398
  40. Wu F., Wang Z.B., Wang Z.L. et al. Changes in ultrasonic image of tissue damaged by high intensity ultrasound in vivo // *J. Acoust. Soc. Am.* 1998. V. 103. Suppl. P. 2869.
  41. Souchon R., Bouchoux G., Maciejko E. et al. Monitoring the formation of thermal lesions with heat-induced echo-strain imaging: a feasibility study // *Ultrasound Med. Biol.* 2005. V. 31. № 2. P. 251–259.
  42. Rabkin B.A., Zderic V., Vaezy S. Hyperecho in ultrasound images of HIFU therapy: involvement of cavitation // *Ultrasound Med. Biol.* 2005. V. 31. № 7. P. 947–956.
  43. Jolesz F.A., Hynynen K. Magnetic resonance image-guided focused ultrasound surgery // *Cancer J.* 2002. V. 8. Suppl. 1. P. S100–S112.
  44. Vimeux F.C., De Zwart J.A., Palussiere J. et al. Real-time control of focused ultrasound heating based on rapid MR thermometry // *Invest. Radiol.* 1999. V. 34. № 3. P. 190–193.
  45. Mougnot C., Salomir R., Palussiere J. et al. Automatic spatial and temporal temperature control for MR-guided focused ultrasound using fast 3D MR thermometry and multispiral trajectory of the focal point // *Magn. Reson. Med.* 2004. V. 52. № 5. P. 1005–1015.
  46. Wu F. Extracorporeal high intensity focused ultrasound in the treatment of patients with solid malignancy // *Minim. Invasive Ther. Allied Technol.* 2006. V. 15. № 1. P. 26–35.
  47. Wu F., Wang Z.B., Cao Y.D. et al. Changes in biologic characteristics of breast cancer treated with high-intensity focused ultrasound // *Ultrasound Med. Biol.* 2003. V. 29. № 10. P. 1487–1492.
  48. Wu F., Wang Z.B., Zhu H. et al. Extracorporeal high intensity focused ultrasound treatment for patients with breast cancer // *Breast Cancer Res. Treat.* 2005. V. 92. № 1. P. 51–60.
  49. Zippel D.B., Papa M.Z. The use of MR imaging guided focused ultrasound in breast cancer patients: a preliminary phase one study and review // *Breast Cancer.* 2005. V. 12. № 1. P. 32–38.
  50. Kohrmann K.U., Michel M.S., Gaa J. et al. High intensity focused ultrasound as noninvasive therapy for multilocal renal cell carcinoma: case study and review of the literature // *J. Urol.* 2002. V. 167. № 6. P. 2397–2403.
  51. Wu F., Wang Z.B., Chen W.Z. et al. Extracorporeal focused ultrasound surgery for treatment of human solid carcinomas: early Chinese clinical experience // *Ultrasound Med. Biol.* 2004. V. 30. № 2. P. 245–260.
  52. Huber P.E., Jenne J.W., Rastert R. et al. A new noninvasive approach in breast cancer therapy using magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound surgery // *Cancer Res.* 2001. V. 61. № 23. P. 8441–8447.
  53. Hindley J., Gedroyc W.M., Regan L. et al. MRI guidance of focused ultrasound therapy of uterine fibroids: early results // *AJR.* 2004. V. 183. № 6. P. 1713–1719.
  54. Visioli A.G., Rivens I.H., ter Haar G.R. et al. Preliminary results of a phase I dose escalation clinical trial using focused ultrasound in the treatment of localized tumours // *Eur. J. Ultrasound.* 1999. V. 9. № 1. P. 11–18.
  55. Bush N.L., Rivens I., ter Haar G.R., Bamber J.C. Acoustic properties of lesions generated with an ultrasound therapy system // *Ultrasound Med. Biol.* 1993. V. 19. № 9. P. 789–801.
  56. Arefiev A., Prat F., Chapelon J.Y. et al. Ultrasound-induced tissue ablation: studies on isolated, perfused porcine liver // *Ultrasound Med. Biol.* 1998. V. 24. № 7. P. 1033–1043.
  57. Wang Z.B., Wu F., Wang Z.L. et al. Targeted damage effects of high intensity focused ultrasound (HIFU) on liver tissues of Guizhou Province miniswine // *Ultrason. Sonochem.* 1997. V. 4. № 2. P. 181–182.
  58. Allen M., Visioli A., Rivens I., ter Haar G.R. Focused Ultrasound Surgery (FUS): a non-invasive technique for the thermal ablation of liver metastases // *Proceedings of the 2<sup>nd</sup> International Symposium on Therapeutic Ultrasound.* Seattle, 2002. P. 45.
  59. Vallancien G., Chartier-Kastler E., Harouni M. et al. Focused extracorporeal pyrotherapy: experimental study and feasibility in man // *Semin. Urol.* 1992. V. 11. № 1. P. 7–9.
  60. Wu F., Wang Z.B., Chen W.Z., Zou J.Z. Extracorporeal High-Intensity Focused Ultrasound for treatment of solid carcinomas: four-year Chinese clinical experience // *Proceedings of the 2<sup>nd</sup> International Symposium on Therapeutic Ultrasound.* Seattle, 2002. P. 108.
  61. Han S.T. High Intensity Focused Ultrasound: a new treatment method of liver cancer // *Proceedings of the 7<sup>th</sup> International Symposium on Therapeutic Ultrasound.* Seoul, 2007. P. 32.
  62. Li C.X., Xu G.L., Jiang Z.Y. et al. Analysis of clinical effect of high-intensity focused ultrasound on liver cancer // *World J. Gastroenterol.* 2004. V. 10. № 15. P. 2201–2204.
  63. Ming R.O., Kennedy J.E., Wu F. et al. Preliminary experience using high-intensity focused ultrasound for the treatment of kidney and liver tumours // *Br. J. Cancer.* 2004. V. 91. Suppl. P. S21.
  64. Kennedy J.E., ter Haar G.R., Wu F. et al. Contrast-enhanced ultrasound assessment of tissue response to high-intensity focused ultrasound // *Ultrasound Med. Biol.* 2004. V. 30. № 6. P. 851–854.
  65. Illing R.O., Kennedy J.E., Wu F. et al. The safety and feasibility of extracorporeal high-intensity focused ultrasound (HIFU) for the treatment of liver and kidney tumours in a Western population // *Br. J. Cancer.* 2005. V. 93. № 8. P. 890–895.

66. Shu H., Zhou K., Zhang L. et al. High Intensity Focused Ultrasound therapy for treatment of hepatocellular carcinoma close to main vessels // Proceedings of the 7<sup>th</sup> International Symposium on Therapeutic Ultrasound. Seoul, 2007. P. 33.
67. Curran D., van Dongen J.P., Aaronson N.K. et al. Quality of life of early-stage breast cancer patients treated with radical mastectomy or breast-conserving procedures: results of EORTC Trial 10801. The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), Breast Cancer Cooperative Group (BCCG) // Eur. J. Cancer. 1998. V. 34. № 3. P. 307–314.
68. Gianfelice D.C., Hail M., Lepanto L. Initial treatment protocol for breast neoplasms with MR-guided focused ultrasound ablation (MR-FUS) apparatus: works in progress // Proceeding of the 86<sup>th</sup> Meeting of RSNA. Chicago, 2000. P. 273.
69. Wu F., Wang Z.B., Cao Y.D. et al. A randomised clinical trial of high-intensity focused ultrasound ablation for the treatment of patients with localized breast cancer // Br. J. Cancer. 2003. V. 89. № 12. P. 2227–2233.
70. Okuno T., Ganaha F., Lee C.O. et al. Feasibility of extracorporeal HIFU using Chongqing Haifu-knife as an adjunct to the endovascular therapy for breast conservation particularly in patients with recurrent breast carcinoma // Proceedings of the 4<sup>th</sup> International Symposium on Therapeutic Ultrasound. Kyoto, 2004. P. 95.
71. Chen W.Z., Zhou K. High-intensity focused ultrasound ablation: a new strategy to manage primary bone tumors // Curr. Opin. Orthop. 2005. V. 16. P. 404–500.
72. Vallancien G., Chartier-Kastler E., Bataille N. et al. Focused extracorporeal pyrotherapy // Eur. Urol. 1993. V. 23. Suppl. 1. P. 48–52.
73. Susani M., Madersbacher S., Kratzik C. et al. Morphology of tissue destruction induced by focused ultrasound // Eur. Urol. 1993. V. 23. Suppl. 1. P. 34–38.
74. Koehrmann K.U., Michel M.S., Fruhauf J. et al. High-intensity focused ultrasound for noninvasive tissue ablation in the kidney, prostate and uterus // J. Urol. 2000. V. 163. № 4. Suppl. P. 156.
75. Jung S.E., Hahn S.T., Cho S.H. et al. High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU) for inoperable pancreatic cancer // Proceedings of the 7<sup>th</sup> International Symposium on Therapeutic Ultrasound. Seoul, 2007. P. 35.
76. Jin C.B., Zhu H., Zhang L. HIFU plus metallic biliary stent insertion in the treatment of pancreatic carcinoma: primary clinical observation // Proceedings of the 7<sup>th</sup> International Symposium on Therapeutic Ultrasound. Seoul, 2007. P. 32.
77. Madersbacher S., Pedevilla M., Vingers L. et al. Effect of high-intensity focused ultrasound on human prostate cancer in vivo // Cancer Res. 1995. V. 55. № 15. P. 3346–3351.
78. Beerlage H.P., van Leenders J.L., Oosterhof G.O. et al. High-intensity focused ultrasound (HIFU) followed after one to two weeks by radical retropubic prostatectomy: results of a prospective study // Prostate. 1999. V. 39. № 1. P. 41–46.
79. Beerlage H.P., Thuroff S., Debruyne F.M. et al. Transrectal high-intensity focused ultrasound using the Ablatherm device in the treatment of localized prostate carcinoma // Urology. 1999. V. 54. № 2. P. 273–277.
80. Chaussy C., Thuroff S., Zimmermann R. Localized prostate cancer treated by transrectal high-intensity focused ultrasound (HIFU). Outcome of 150 patients after 3 years // J. Urol. 1999. V. 161. Suppl. P. 331.
81. Vallancien G., Guillonneau B., Desgrandchamps F. et al. Local control of prostate cancer by transrectal high-intensity focused ultrasound therapy (HIFU): preliminary results of European study // J. Urol. 1999. V. 161. № 4. Suppl. P. 330.
82. Chaussy C., Thuroff S. High-intensity focused ultrasound in prostate cancer: results after 3 years // Mol. Urol. 2000. V. 4. № 3. P. 179–182.
83. Gelet A., Chapelon J.Y., Bouvier R. et al. Transrectal high-intensity focused ultrasound: minimally invasive therapy of localized prostate cancer // J. Endourol. 2000. V. 14. № 6. P. 519–528.
84. Chaussy C., Thuroff S., Lacoste F., Gelet A. HIFU and prostate cancer: the European experience // Proceedings of the 2<sup>nd</sup> International Symposium on Therapeutic Ultrasound. Seattle, 2002. P. 55.
85. Murat F.J., Blana A., Thuroff S. et al. Long-term results with HIFU in 140 patients with localized prostate cancer // Proceedings of the 7<sup>th</sup> International Symposium on Therapeutic Ultrasound. Seoul, 2007. P. 36.
86. Ravery V. Brachytherapy versus radical prostatectomy // BJU Int. 2001. V. 87. № 2. P. 141–143.
87. Vallancien G., Chartier-Kastler E., Harouni D. et al. Focused extracorporeal pyrotherapy: experimental results // Eur. Urol. 1991. V. 20. P. 211–219.
88. Vallancien G., Harouni M., Guillonneau B. et al. Ablation of superficial bladder tumors with pyrotherapy // Urology. 1996. V. 47. № 2. P. 204–207.
89. Xiong L., Huang X.B., Ye X.J. et al. Unresectable bladder cancer treated with HIFU combined with low dose radiotherapy // Proceedings of the 7<sup>th</sup> International Symposium on Therapeutic Ultrasound. Seoul, 2007. P. 37.
90. Chen W.S., Chen J.Y., Zhang R. et al. High intensity ultrasound for large volume ablation of uterine myomas: a feasibility study // Proceedings of the 7<sup>th</sup> International Symposium on Therapeutic Ultrasound. Seoul, 2007. P. 50.
91. Zhou Y., Nie Y., Li Y. A preliminary study of high intensity focused ultrasound ablation for patients with uterine leiomyoma // Proceedings of the 3<sup>rd</sup> International Symposium on Therapeutic Ultrasound. Lyon, 2003. P. 103.
92. Wang W., Chen J., Tang J. et al. A novel ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound (HIFU) therapeutic process: highly effective and safe ablation therapy for uterine fibroids // Proceedings of the 7<sup>th</sup> International Symposium on Therapeutic Ultrasound. Seoul, 2007. P. 50.
93. Hynynen K., Jolesz F.A. Demonstration of potential noninvasive ultrasound brain therapy through an intact skull // Ultrasound Med. Biol. 1998. V. 24. № 2. P. 275–283.
94. Sun J., Hynynen K. The potential of transskull ultrasound therapy and surgery using the maxi-

- mum available skull surface area // *J. Acoust. Soc. Am.* 1999. V. 105. № 4. P. 2519–2527.
95. Clement G.T., White J., Hynynen K. Investigation of a large-area phased array for focused ultrasound surgery through the skull // *Phys. Med. Biol.* 2000. V. 45. № 4. P. 1071–1083.
96. Prat F., Lafon C., Margonari J. et al. A high-intensity US probe for intraductal tumor destruction: experimental results // *Gastrointest. Endosc.* 1999. V. 50. № 3. P. 388–392.
97. Vaezy S., Martin R.W., Schmiedl U. et al. Liver hemostasis using high-intensity focused ultrasound // *Ultrasound Med. Biol.* 1997. V. 23. № 9. P. 1413–1420.
98. Vaezy S., Martin R., Yaziji H. et al. Hemostasis of punctured blood vessels using high-intensity focused ultrasound // *Ultrasound Med. Biol.* 1998. V. 24. № 6. P. 903–910.

## ***Innovative Method of High Intensity Focused Ultrasound Ablation in Oncology (Literature Review and Case Report)***

*G.I. Nazarenko, A.N. Khitrova, T.V. Krasnova, and E.G. Bogdanova*

Книги Издательского дома Видар-М

Серия “Ультразвуковая диагностика в педиатрии”

под общей редакцией проф. Пыкова М.И.

**“Эхография репродуктивной системы девочки, подростка, девушки”**

*М.И. Пыков, И.А. Озерская*

Книга посвящена ультразвуковой диагностике различных патологических состояний матки, яичников у девочек различных возрастных групп - от периода новорожденности до состоявшегося полового развития. Предварительно приводятся данные об эмбриологии, нормальном развитии половых органов у девочки, возможности эхографии в оценке аномалий развития. Подробно освещается методика исследования, в частности трансабдоминальное, трансректальное и трансвагинальное (в определенных условиях) сканирование. Впервые для педиатрической ультразвуковой диагностики подробно освещены вопросы оценки гемодинамики в сосудах матки и яичников, венах малого таза. На большом количестве эхограмм разбираются вопросы диагностики воспалительных процессов половых органов девочки, эндометриоза, кистозных и опухолевых образований и других патологических состояний. Отдельная глава посвящена ультразвуковому исследованию молочной железы. Книга рассчитана на врачей ультразвуковой диагностики, детских гинекологов, педиатров, детских хирургов.

[www.vidar.ru/catalog/index.asp](http://www.vidar.ru/catalog/index.asp)