www.sulfakrilat.ru

УДК 618.19–006.55

ЛАЗЕРИНДУЦИРОВАННАЯ СКЛЕРОТЕРАПИЯ КИСТ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

С.С. Ануфриева, В.Н. Бордуновский, Е.Л. Куренков
ЧелГМА, г. Челябинск

Для больных с фиброзно-кистозной болезнью молочных желез разработан новый способ склерозирования кист с использованием высокоинтенсивного лазерного излучения (ВИЛИ). Проведенный сравнительный анализ эффективности лазериндуцированной склеротерапии кист молочной железы и традиционных методов склерозирования (этанол, «Сульфакрилат») выявил, что частота рецидива кисты зависит от объема кистозной полости и значительно снижается при использовании ВИЛИ в лечении фиброзно-кистозной болезни молочных желез.

Ключевые слова: молочная железа, фиброзно-кистозная болезнь, диодный лазер.

Дисгормональные изменения молочных желез относятся в настоящее время к наиболее распространенным заболеваниям у женщин. Они включают различные по клиническим и морфологическим признакам процессы. Наиболее часто на практике приходится сталкиваться с диффузными формами фиброзно-кистозной болезни молочных желез. В значительном проценте случаев кистозные образования молочных желез размером более 1,5 см носят множественный и рецидивирующий характер, что ставит под сомнение обоснованность выполнения секторальной резекции молочной железы в условиях отсутствия подозрения на малигнизацию процесса.

Интеграция методов интервенционной радиологии в практическую маммологию привела к появлению новых малоинвазивных хирургических вмешательств, выполняемых под контролем ультрасонографии, МРТ и рентгенографии, позволяющих произвести удаление или разрушение узловых образований с минимальной травматизацией окружающих тканей. С этой целью используются клеевая и этаноловая склеротерапия кист, вакуумбиопсия, фокусированный ультразвук, высокоинтенсивное лазерное излучение [1–4].

Высокоинтенсивное лазерное излучение (ВИЛИ), генерируемое диодными лазерами с длиной волны 805–980 нм, с 80-х гг. XX в. активно используется в зарубежных клиниках для лазерной деструкции опухолевых узлов рака молочной железы, размеры которых не превышают 2 см, в качестве самостоятельного органосохранного метода лечения рака. В основу данного метода лечения положены фототермические и абляционные эффекты лазерного излучения, заключающиеся в необратимых (коагуляция и денатурация) изменениях тканей в диапазоне температур 43–70 °С, приводящих к формированию зоны некроза, с последующим ее замещением соединительной тканью [5–8].

Отсутствие в литературе данных об использовании высокоинтенсивного лазерного излучения в лечении кист молочных желез побудило нас к проведению данного исследования, целью которого явился сравнительный анализ разработанного нами способа лазериндуцированной склеротерапии кист с традиционными способами склерозирования.

Материал и методы исследования. Клиническое исследование выполнено на кафедре хирургических болезней и урологии ГОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия Росздрава», в ЦОСМП «ЧГИЛХ» ЮУНЦ РАМН и в отделении ультразвуковой диагностики НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Челябинск» ОАО РЖД с 2005–2009 гг. Под динамическим наблюдением после проведенного склерозирования кист молочной железы с использованием высокоинтенсивного лазерного излучения по разработанной нами методике находятся 40 пациенток в возрасте 22–48 лет с фиброзно-кистозной болезнью молочных желез (основная группа больных). Всем пациенткам помимо общеклинического обследования производили ультразвуковое сканирование молочных желез с доплерографией, тонкоигольную аспирационную биопсию со срочным цитологическим исследованием полученного содержимого. Пациенткам старше 40 лет на первом этапе обследования выполняли маммографическое исследование по стандартной методике. В качестве контрольных групп исследовали группы женщин аналогичного возраста, склерозирование кист у которых выполнялось путем введения в кистозную полость 96 % этанола (группа А, n = 35) и клея «Сульфакрилат» (группа Б, n = 32). Критерии включения в исследование: первичные, рецидивные простые и многокамерные кисты молочных желез размером более 1,5 см в диаметре без признаков малигнизации, атипии и дисплазии эпителия выстилки кисты.

www.sulfakrilat.ru

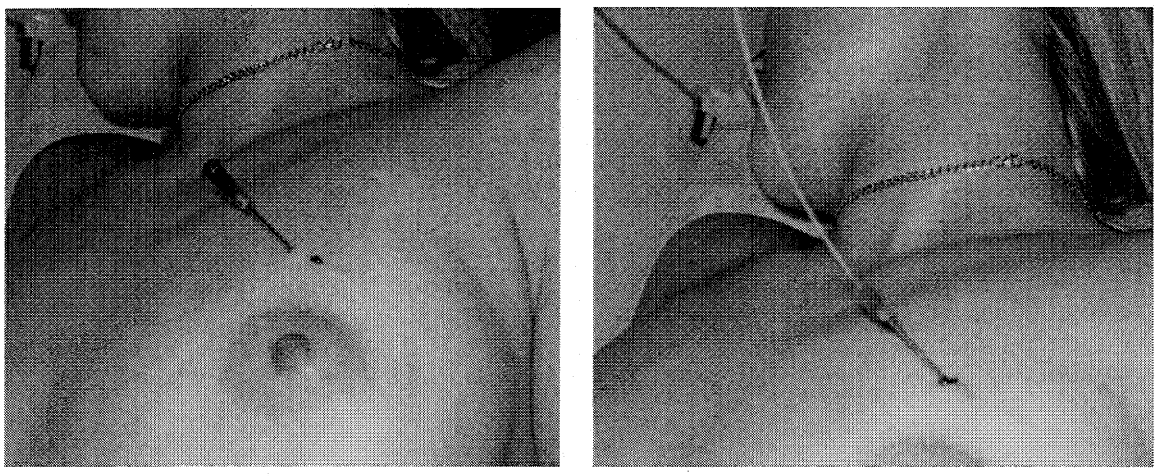
Все инвазивные вмешательства на молочной железе производились после комплексного обследования. Склерозирование кистозной полости с использованием ВИЛИ производилось по следующей методике (патент РФ № 2319469). В условиях операционного кабинета отделения ультразвуковой диагностики с соблюдением правил асептики и антисептики под местной анестезией 0,5 % раствором новокаина и ультразвуковым контролем в режиме реального времени, осуществляемым при помощи аппаратов Acuson Aspen и SonoScape, укомплектованных линейным датчиком 7,5–10 МГц, производили пункцию кисты иглой 14 G. Полученную жидкость отправляли на экспресс-цитологическое исследование. При отсутствии атипии эпителия выстилки кисты по игле-проводнику в остаточную полость вводили кварцевый световод диаметром 600 мкм диодного лазера Sharplan с длиной волны 805 нм (см. рисунок).

ности излучения 2 Вт в каждой зоне лазерного воздействия, после чего иглы и световод извлекали из тканей.

В контрольной группе А после опорожнения кист в остаточную полость вводили 96 %-ный этанол в количестве 1/5 от объема полученной жидкости с последующей аспирацией спирта через 5–10 минут. В контрольной группе Б в остаточную полость вводили клей «Сульфакрилат» в объеме 1/3 от объема кисты.

Контрольные осмотры и УЗИ молочных желез пациенток всех клинических групп проводили на 7, 14, 30 сутки и через 6–12–24 месяца от момента вмешательства. Основным критерием оценки эффективности проведенного лечения мы считали отсутствие рецидива кисты.

Кроме того, учитывая в ряде случаев негативное влияние различных физических факторов на ткани человека и отсутствие данных об изменени-



а б

Склерозирование кистозной полости с использованием ВИЛИ: а – пунктирование образования под УЗИ контролем, б – введение в иглу-проводник кварцевого световода склерозирования

Выбор данной лазерной установки основан на результатах ранее проведенных нами экспериментальных исследований, свидетельствующих об оптимальных параметрах лазерного излучения, позволяющих добиться полноценной деструкции выстилки кисты молочной железы с минимальным повреждением окружающих тканей (не более 400 мкм).

Количество необходимых игл-проводников зависело от объема остаточной кистозной полости и рассчитывалось с учетом проведенных нами ранее экспериментальных данных по формуле

$$\text{Количество зон лазерного воздействия} = \frac{\text{V остаточной кистозной полости, см}^3}{0{,}8\ \text{см}^3}.$$

Деструкцию эпителия мы осуществляли в течение 5–8 минут в непрерывном режиме при мощ-

ях пролиферативной активности эпителия молочной железы под воздействием лазерного излучения, генерируемого диодными лазерами, нами был изучен уровень экспрессии аргирофильных белков, ассоциированных с областями ядрышковых организаторов (NORAPs), относящихся к маркерам скорости клеточной пролиферации и пролиферативной активности клеток в целом.

Для решения данной задачи мы производили под ультрасонографическим контролем трепанобиопсию тканей молочных желез под местной анестезией раствором новокаина 0,5 % иглой GBL 14 G из зоны лазерного воздействия сразу после операции и спустя 6 месяцев от момента вмешательства. Полученные препараты молочных желез фиксировали в 10 %-ном растворе нейтрального формалина, проводили по спиртам возрастающей плотности, после чего изготавливали парафиновые блоки. Гистологические срезы толщиной 5–7 мкм для световой микроскопии окрашивали гематок-

www.sulfakrilat.ru

силином и эозином, пикрофуксином по ван Гизону для выявления коллагеновых волокон. С целью выявления кислых протеинов, ассоциированных с районами ядрышковых организаторов (NORAPs) в эпителиальных клетках, входящих в состав альвеол и протоков молочной железы, количественный и качественный состав которых отражает степень напряженности рибосомального синтеза в клетке, депарафинированные гистологические срезы импрегнировались коллоидным раствором серебра, состоящим из 2 %-ного раствора желатины, 1 %-ной водной муравьиной кислоты и 50 %-ного водного раствора нитрата серебра, и инкубировались в темноте во влажной камере 30 минут при температуре 37 °С. После инкубации срезы отмывали в дистиллированной воде, дегидратировали и заключали в бальзам. Учет реакции, выявляющей NORAPs, производили в 50 эпителиальных клетках при увеличении 100×8×1,5 с масляной иммерсией и зеленым светофильтром. Подсчет NORAPs в эпителии осуществляли раздельно для клеток различных типов, описанных J. Crocker et al. (1989). В эпителиоцитах первого типа, как правило, выявлялись аргентафинные внутриядрышковые включения, реже – диффузно окрашенные ядрышки. Для этих клеток рассчитывали их процентное содержание, среднее количество ядрышек, среднее количество аргентафинных включений на одно ядро. В эпителиоцитах второго типа визуализировались не только целиком окрашенные ядрышки и включения внутри них, но и свободно диспергированные по ядру NORAPs. Для клеток этого типа также вычисляли их процентное содержание, среднее количество ядрышек, среднее количество NORAPs, диспергированных по ядру, и общее количество аргентафинных включений на ядро клетки.

Изучение гистологических срезов и морфометрическое исследование полученных препаратов производили на микроскопе «DMRXA» (фирма «LEICA», Германия). Документирование и оценка результатов исследования выполнялись с помощью компьютерной программы анализа изображения «ДиаМорф Cito-W» (Россия), совмещенной с микроскопом. Обработку полученных данных осуществляли методом вариационной статистики путем определения критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение. В ходе сравнительного анализа эффективности разработанной методики склерозирования кисты молочной железы с использованием ВИЛИ и рутинных методов склерозирования (96 %-ный этанол, клей «Сульфакрилат») было установлено, что частота рецидива кист зависит от объема кистозной полости и снижается при использовании ВИЛИ в лечении фиброзно-кистозной болезни молочных желез. Результаты исследования зависимости частоты рецидива кист молочных желез в основной и контрольных группах от размеров образования приведены в табл. 1.

Таблица 1

Частота рецидива кист в клинических группах в зависимости от способа склерозирования и объема кистозной полости

Объем кисты, $см^3$	Частота рецидива кисты (кол-во б-ых / %)		
	Основная группа (n = 40)	Группа А (n = 35)	Группа Б (n = 32)
1,5–2	–	–	–
2–4	–	2 (5,7 %)	–
4–8	–	6 (17,2 %)	1 (3,125 %)
Свыше 8	1 (2,5 %)	15 (42,8 %)	1 (3,125 %)
Итого	1 (2,5 %)	23 (65,7 %)	2 (6,25 %)

Как следует из табл. 1, наиболее часто рецидив кисты наступает после склерозирования 96 %-ным этанолом, что ставит под сомнение целесообразность использования данной методики в клинической практике.

Склерозирование кист клеем «Сульфакрилат» по методике В.П. Харченко, Н.И. Рожковой, С.П. Прокопенко (1998) было эффективно у 93,75 % пациенток в группе Б. Рецидив кисты отмечен у 2 больных, который связан, по всей видимости, с большим объемом кистозной полости 8–10 $см^3$. Кроме того, в этой группе пациенток у одной больной в зоне введения клея сформировалась гранулема, впоследствии трансформировавшаяся в участок гиалиноза, клинические проявления которого были сходны с фиброаденомой диаметром 15 мм, что явилось показанием к секторальной резекции молочной железы. Данное наблюдение, на наш взгляд, можно расценивать как индивидуальную реакцию организма на введение инородного вещества – клея «Сульфакрилат».

Эффективность склерозирования кист молочных желез с использованием ВИЛИ составила 97,5 %. Рецидив кисты наступил лишь у 1 (2,5 %) пациентки с объемом кистозной полости 50 $см^3$, которая через 1 месяц была прооперирована в связи с неэффективностью лечения. При морфологическом исследовании констатировано отсутствие эпителиальной выстилки кисты, ее замещение зрелой грануляционной тканью. Воспалительная ре-

www.sulfakrilat.ru

Таблица 2

Показатели количественного и качественного состава ядрышковых организаторов в эпителиальных клетках молочных желез в ближайшие и отдаленные сроки после воздействия лазера с длиной волны 805 нм

Параметры, характеризующие активность ядрышковых организаторов на одну эпителиальную клетку	Через 3 мин после воздействия лазера, M ± m % (n = 34)	Через 6 мес. после воздействия лазера, M ± m % (n = 32)
Количество ядрышек	1,7 ± 0,22 %	1,69 ± 0,42 %
Количество интрануклеолярных включений	4,48 ± 1,13 %	4,41 ± 1,05 %
Количество экстрануклеолярных включений	1,02 ± 0,98 %	1,0 ± 0,87 %
Сумма интрануклеолярных и экстрануклеолярных включений	5,5 ± 1,24 %	5,41 ± 1,39 %
Клетки первого типа	35,76 ± 13,53 %	36,48 ± 12,94 %
Клетки второго типа	14,24 ± 13,87 %	13,52 ± 11,85 %

акция окружающих зону лазерного воздействия тканей была невыраженной.

Динамическое исследование уровня экспрессии аргирофильных белков, ассоциированных с областями ядрышковых организаторов, в эпителиоцитах долек и протоков молочных желез не выявило повышения в них пролиферативной активности ($p > 0,05$), что свидетельствует об отсутствии канцерогенного воздействия данного вида излучения на ткани молочной железы. Показатели количественного и качественного состава ядрышковых организаторов в эпителиальных клетках молочных желез непосредственно после воздействия лазерного излучения и спустя 6 месяцев приведены в табл. 2.

Заключение. Суммируя вышеизложенное, можно констатировать, что разработанная нами технология склерозирования кист молочной железы с использованием ВИЛИ имеет клинические перспективы, отличаясь от имеющихся в арсенале врачей стандартных методик склерозирования простотой выполнения и высокой эффективностью за счет полноценной деструкции эпителия выстилки кисты и отсутствия наличия инородных химических веществ в тканях железы, вызывающих асептическое воспаление. Кроме того, использование лазерных установок ближнего инфракрасного диапазона с длиной волны 805 нм не ведет к повышению пролиферативной активности эпителиоцитов молочной железы, т. е. не обладает канцерогенным действием на ткани органа.

Литература

1. Венков, А.А. Лазерная гипертермия: теория и практика / А.А. Венков, А.О. Барчук, Ф.В. Баллюзек // 6-я школа-семинар «Лазеры для медицины, биологии, экологии». – СПб., 1998. – С. 8.

2. Лазериндуцированная гипертермия, методическое и техническое обеспечение / Ф.В. Баллюзек, А.А. Венков, А.Д. Иванов, С.Н. Кузьмин // Сб. науч. тр. Сев.-Зап. РО РАМТН. – СПб., 2001. – С. 44–49.

3. Русанов, К.В. Лазерная интерстициальная термотерапия: современное состояние и перспективы использования для лечения новообразований молочной железы (обзор) / К.В. Русанов // Маммология. – 1997. – № 1. – С. 9–18.

4. Харченко, В.П. Лучевая диагностика заболеваний молочной железы, лечение, реабилитация: Практическое руководство / В.П. Харченко, Н.И. Рожкова. – М.: Стром, 2000. – Вып. 3. –166 с.

5. Interventional MR-mammography: manipulator-assisted large core biopsy and interstitial laser therapy of tumors of the female breast / S.O. Pfleiderer, J.R. Reichenbach, S. Wurdinger et al. // Journal Medical Physics. – 2003. – V. 3. – P. 198–202.

6. Magnetic resonance imaging guidance for laser photothermal therapy/ Y. Chen, S.C. Gnyawali, F. Wu et al. // Journal Biomedical Optics. – 2008. – V. 13, № 4. – P. 33–44.

7. Bloom, K.J. Pathologic changes after interstitial laser therapy of infiltrating breast carcinoma / K.J. Bloom, K. Dowlat, L. Assad // American Journal Surgery. – 2001. – V. 182, № 4. – P. 384–388.

8. Volumetric evaluation of liver metastases after thermal ablation: long-term results following MR-guided laser-induced thermotherapy / T.J. Vogl, N.N. Naguib, K. Eichler et al. // Radiology. – 2008. – V. 249, № 3. – P. 865–871.

Поступила в редакцию 27 ноября 2009 г.