

УДК 577.3

МЕТОД РЕГИСТРАЦИИ ПОВЕРХНОСТНОГО РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ТЕМПЕРАТУРЫ КОЖИ КАК БЕЗОПАСНЫЙ И ЭРГОНОМИЧНЫЙ СПОСОБ ДИАГНОСТИКИ И НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ДИНАМИКОЙ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

© 2019 г. **Л.М. Клюкин**, **В.А. Намиот***, **С.Н. Удальцов****

ООО «Современная компьютерная медицинская техника», 129336, Москва, ул. Стартовая, 21/1, оф. 69

*Институт ядерной физики Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, 119991, Москва, Ленинские горы, 1

**Институт физико-химических и биологических проблем почвоведения РАН, 142290, Пущино Московской области, ул. Институтская, 2

E-mail: vnamiot@gmail.com

Поступила в редакцию 03.05.2018 г.

После доработки 12.06.2018 г.

Принята к публикации 13.12.2018 г.

Обсуждаются актуальные результаты по ранней безопасной диагностике рака молочной железы с помощью отечественного аппарата ДОТ (диаграфа объемного теплового), осуществляющего регистрацию и анализ пространственного распределения температуры кожи в районе нахождения опухоли. Для анализа получаемого массива данных оказывается возможным использовать методы искусственного интеллекта, что позволяет осуществлять на доклиническом этапе развития рака молочной железы, эффективный выбор стратегии лечения (в том числе и за счет подбора оптимальной терапии).

Ключевые слова: рак молочной железы, тепловой объемный томограф.

DOI: 10.1134/S0006302919030232

Создатель отечественной маммологии, академик РАН, профессор Л.Д. Линденбратен с соавторами в 1997 г. высказал критерии успешного решения проблемы рака молочной железы: «Своевременное выявление рака молочной железы обеспечивает сохранение жизни женского населения. Необходимы органосберегающие способы лечения и сокращение затрат на диагностику и терапию. Необходимы национальная и региональные программы массовых проверочных обследований, создание федерального и региональных регистров лиц, прошедших скрининг и больных раком молочной железы» [1]. Однако эти критерии не реализованы в существующей ныне клинике в силу того, что имеющиеся сегодня на вооружении медицины лучевые методы – компьютерная томография, совмещенная с компьютерной томографией позитронно-эмиссионная томография, рентгеновская маммография, а также ультразвуковая диагностика и магниторезо-

нансная томография не обеспечивают ранней и безопасной диагностики [2,3].

Обычно при подобных методах диагностики упускается время доклинической стадии развития заболевания, составляющее порядка $\frac{3}{4}$ цикла развития опухоли от одной клетки до летального исхода [4]. Сам пациент в доклинической стадии заболевания не может обнаружить рак молочной железы (РМЖ), поскольку заболевание в этой стадии не сопровождается болевыми симптомами. Метод позитронно-эмиссионной томографии работает в доклинической стадии, но имеет два недостатка: 1) он опасен, поскольку пациенту вводят в железу радиоактивный агент, а молочная железа (МЖ) имеет повышенную радиочувствительность; 2) диагностика сопровождается высокими затратами и дефицитом дорогостоящего оборудования.

К настоящему времени появились публикации и патенты по созданию новых средств «раннего» обнаружения рака молочной железы, которые основаны на применении матриц температурных датчиков, встроенных в эластичную основу (тка-

Сокращения: МЖ – молочная железа, РМЖ – рак молочной железы, ДОТ – диаграф объемный тепловой.

невую или латексную) бюстгальтера [5–7]. Такие бюстгальтеры для обнаружения РМЖ необходимо носить в течение часов или даже дней при скрининге заболевания. Неотъемлемым их свойством является резко повышенное значение инерции температурного датчика, что снижает его температурную чувствительность и искажение режима теплообмена молочной железы (МЖ) из-за введенного слоя материала между телом и окружающей средой, а это приводит к повышенному потоотделению, искажающему обследование. Однако решающим фактором непригодности таких изделий является игнорирование недавно обнаруженного эффекта нестационарности температурного рельефа в МЖ со сравнительно высокой частотой [8], обеспечивающей нивелирование результатов обследования из-за большей длительности тепловой экспозиции по сравнению со скоростью изменения упомянутого температурного рельефа на коже МЖ (получается белый шум из температурных следов).

Первостепенным фактором успешности излечения от РМЖ является методика обследования, которое должно быть абсолютно безопасным и обеспечивать экспрессное обнаружение заболевания на доклиническом уровне. Диагностическая аппаратура должна не только предоставлять достаточное время для успешного излечения, но и давать возможность оперативного наблюдения динамики лечения и, следовательно, при скрининге обеспечить подбор оптимальной терапии в процессе лечения или при реабилитации этого заболевания. Всем этим требованиям удовлетворяет «Диаграф объемный тепловой» (ДОТ) (ООО «Современная компьютерная медицинская техника», Москва), использующий метод объемной тепловой диаграммы.

ПРИНЦИП РАБОТЫ ДОТ И МОДЕЛИ, ИСПОЛЬЗОВАННЫЕ В РАБОТЕ

Теоретическое обоснование и принципы применения ДОТ-методики в клинике основано на выявлении заболеваний в теле человека путем сканирования кожной температуры МЖ одним датчиком температуры, помещенным в автономной и портативной головке прибора, с погрешностью порядка 10^{-3} °С. Сканирование производится через регулярные отверстия в одежде на грудь эластичной маске, на что затрачивается от пяти до восьми минут на обе МЖ в зависимости от размера бюста, после чего по кабелю данные измерений передают от головки ДОТ-аппарата в компьютер. После компьютерной обработки монитор отображает в цвете маммограмму в виде двумерного рельефа градиентов температурного поля на коже МЖ, соответствующего либо «нор-

ме», либо наличию объемного образования. Этот рельеф отображает результаты возмущения внутреннего теплового потока пациента вследствие наличия помехи в виде раковой опухоли на его пути. Опухоль можно представить как малое тело, помещенное в полупространство на каком-то расстоянии от его поверхности.

Впервые решение подобной задачи при стационарном потоке тепла изнутри на границу полупространства массивного тела и рассеивании тепла с его границы конвекцией в атмосферу при ее фиксированной температуре было опубликовано в работе [9], а позднее оно было предложено, развито и проверено в клинике для теплокровного объекта в работах [10–17].

Во Франции в институте Пастера профессор М. Gautherie провел клиническое исследование РМЖ для большой базы пациенток (85 тысяч). Обследования проводили с целью исследования параметров развития РМЖ погружением тонкой иглы – термопары – в опухоль. Температура измерялась термопарой, а координаты погружения контролировали рентгенографически [18]. Этот метод имеет ряд недостатков – он опасен [19,20], не рекомендован к использованию до достижения возраста пациенток в 40 лет [21]. Однако объем проведенных исследований и достоверность данных позволяют использовать полученные М. Gautherie результаты в ДОТ-методике, как более безопасной, экспрессной и эргономичной по сравнению со стандартными методами. Метод ДОТ рекомендован Минздравом России для обследования МЖ пациенток любого возраста, в том числе для работы на доклиническом этапе этого заболевания, где он не дает ложно положительных или ложноотрицательных показаний [22].

Метод ДОТ имеет ряд преимуществ и по сравнению с дистанционным тепловидением:

- 1) существенно более низкая стоимость оборудования;
- 2) прибор не требует внешнего питания, портативен, допускает реперную корректировку по абсолютной температуре при исследовании;
- 3) погрешность при измерении градиента температуры составляет 10^{-3} °С;
- 4) тепловизор исключает возможность визуализации опухолей, характерный размер которых не определяется при их залегании на более чем на половину их размера;
- 5) оценка температуры с помощью тепловизора зависит от угла наклона кожи относительно директрисы наклона наблюдаемого участка тела;
- 6) оценка температуры с помощью тепловизора зависит также от состояния кожи, ее волоси-

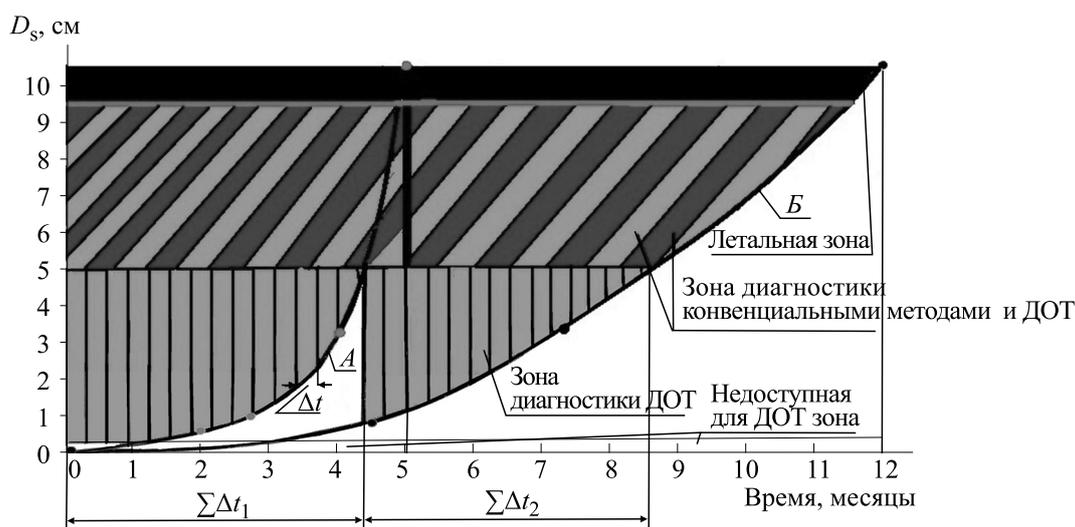


Рис. 1. Рост раковой опухоли во времени в зависимости от времени удвоения. Время удвоения для кривой *A* ≤ времени удвоения для кривой *B*, D_s — диаметр опухоли.

стои выделения пота и степени излучательной способности, варьирующей от значения 0,24 до 0,9.

Результаты ДОТ-обследований в сочетании с последующей цифровой обработкой на компьютере можно сравнить с томограммой, но с меньшим пространственным разрешением. Они пригодны для работы на доклиническом этапе развития РМЖ, дающем возможность отработать адекватную терапию для любого возраста пациентки и со значительным резервом времени.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИНТЕРПРЕТАЦИЯ ПОЛУЧЕННЫХ ПРИ ОБСЛЕДОВАНИЯХ ДАННЫХ

Ранее было показано, что время удвоения клеток у конкретного пациента Δt_u при РМЖ является неизменным в течение заболевания РМЖ и колеблется индивидуально в диапазоне от нескольких недель до 400 суток [23,24]. Рост раковой опухоли характеризуется экспонентой, начиная с появления раковой клетки, диаметр которой составляет порядка 10 мкм, и соответственно описывается следующей закономерностью:

$$V_t = V_0 2^{t/\Delta t_u}, \quad (1)$$

где V_t — конечный объем опухоли, V_0 — ее первоначальный объем, t — время, а $t/\Delta t_u$ — количество делений клетки. Рост объема опухоли зависит от времени t , времени удвоения Δt_u и, поскольку время удвоения индивидуально, на рис. 1 приведены кривые роста опухоли для двух значений времени удвоения (кривые *A* и *B*).

Из выражения (1) следует, что объем опухоли в зависимости от t может определен как

$$V_t = \frac{\pi D_s^3}{6} = \frac{\pi D_0^3}{6} \exp(kt) \quad (2)$$

где D_0 — начальный диаметр, а $k = (\Delta t_u)^{-1}$. Введем обозначения: D'_s — летальный размер, $\Sigma \Delta t$ — время достижения этого размера. Из выражения (2) следует:

$$k = 3 \ln \left(\frac{D'_s}{D_0} \right) / (\Sigma \Delta t) \quad (3)$$

При известной величине диаметра раковой клетки (10 мкм) и при $D'_s = 10$ см имеем для двух значений k (см. рис. 1): $k_A = 0,27$ (суток) $^{-1}$, $k_B = 0,11$ (суток) $^{-1}$. Оба эти значения характеризуют бурный и агрессивный рост РМЖ в 20% случаев в отличие от среднего темпа развития РМЖ, когда на развитие опухоли размером в 1 см уходит от пяти до семи лет [2].

Основной смысл приведенного на рис. 1 графика заключается в возможности использования достоинств метода ДОТ как полностью безопасного при диагностике МЖ на доклиническом этапе РМЖ, обозначенном на рис. 1 в диапазоне значений D_s от 0,3 до 0,5 см, допускающим скрининговое обследование с любой разумной частотой [25], во избежание маскирующего влияния не стационарности поля температурных градиентов [8]. Особенностью данного подхода является учет характера теплообмена именно на доклиническом этапе, когда еще не происходит выраженный процесс метастазирования, а раковая опу-

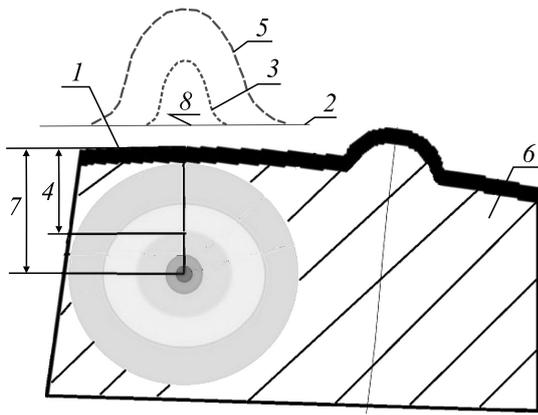


Рис. 2. Схема изменения градиента максимума в полюсе с ростом раковой опухоли: 1 – МЖ, 2 – рельеф градиента в норме, 3 – градиент при верхней границе опухоли в процессе роста, 4 – промежуточный размер опухоли, 5 – максимум градиента при ее обнаружении, 6 – ткань МЖ в норме, 7 – глубина залегания минимальной опухоли, 8 – отрицательный градиент при достижении опухолью кожи МЖ.

холь сохраняет свои координаты. С ростом опухоли скрининг обнаруживает деградацию максимума теплового потока по интенсивности положительного температурного градиента, как показано на рис. 2. В связи с тем, что опухоль, не меняя координаты Z , увеличивает свой размер, величина положительного градиента спадает в силу ухудшающейся теплопроводности ткани в раковой опухоли: 0,451 Вт/(м град) вместо 0,532 Вт/(м град) в «норме», т.е. изменяется в худшую сторону на 15% [25].

На схеме, представленной на рис. 2, отображены стадии развития раковой опухоли при мини-

мальном ее размере в доклинической стадии обнаружения.

$$Z = \sqrt{2T^2 / (T^2 - T_0^2)} \quad (4)$$

где Z – глубина залегания центра обнаруженной горячей раковой опухоли, T_0 – величина градиента температуры в полюсе соответствующей изомере, T – текущее значение температуры, взятое от соответствующего полюса по данным из полярных координат на коже МЖ [10].

Эффект изменения отображения градиента на коже МЖ можно трактовать ухудшением роли подачи тепла от нижней стенки опухоли при одновременной экранировке потока тепла от перекрываемого растущим сечением опухоли потока тепла в «норме». При соприкосновении верхней границы опухоли с кожей МЖ поток «нормы» в точке касания на ее поверхность исчезает, так как в полюсе появляется температура с нулевым градиентом, а при дальнейшем росте опухоли из-за кожной упругости верхняя граница опухоли плющится, отодвигая на периферию роль ткани в «норме» и создавая тем самым отрицательный температурный градиент в том же полюсе изомер, поскольку рост раковой опухоли отодвигает нижнюю стенку паталогического образования, как показано на рис. 2. Это хорошо видно на примере двух снятых последовательно во времени (с интервалом в один месяц) ДОТ-маммограмм пациентки Л., 56 лет (рис. 3). В нижнем меню маммограмм указана средняя температура паталогического образования, его форма и в какой МЖ оно обнаружено. В верхнем меню маммограммы дана таблица (рис. 4), где приводятся обработанные массивы температур, переданных от головки

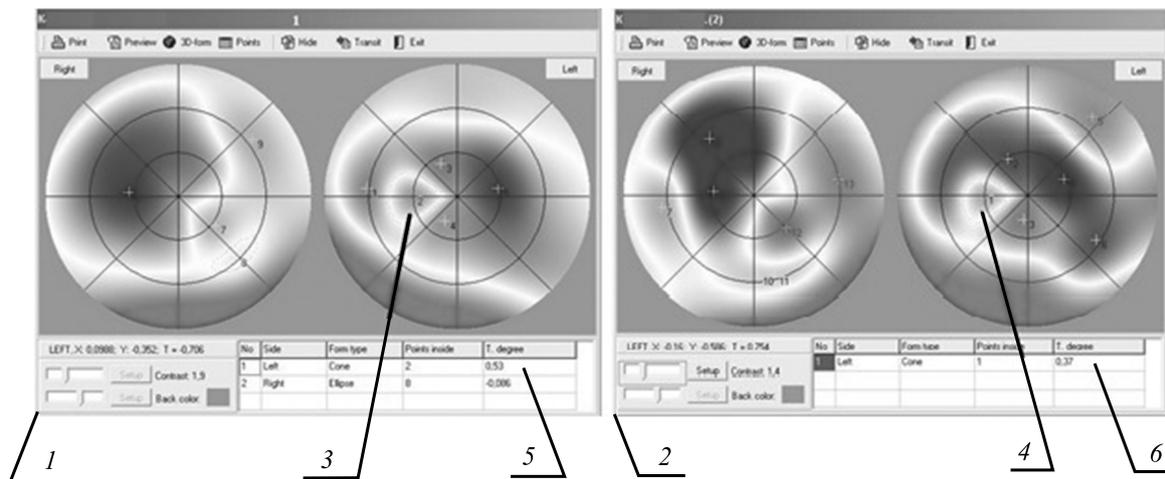


Рис. 3. Две ДОТ-маммограммы, снятые последовательно с интервалом в один месяц, демонстрирующие деградацию раковой опухоли на доклиническом этапе.

No	Side	Center	Angle	Z	T center	T average	Size
1	Left		180 deg.	0,16	1,1 deg.	0,53 deg.	2,4% (38x32)
2	Left	28%	117 deg.	0,33	-1,3 deg.	-0,63 deg.	6,3% (76x46)
3	Left	21%	243 deg.	0,33	-1 deg.	-0,52 deg.	7,1% (62x34)
4	Left	31%	11 deg.	0,42	-1,7 deg.	-0,87 deg.	30% (140x90)
5	Right	37%	175 deg.	0,45	-2,3 deg.	-1,2 deg.	33% (140x116)

No	Side	Center	Angle	Z	T center	T average	Size
1	Left	34%	180 deg.	0,15	0,75 deg.	0,37 deg.	1,9% (34x26)
2	Left	32%	119 deg.	0,57	-1,7 deg.	-0,86 deg.	8,4% (76x46)
3	Left	19%	261 deg.	0,48	-1,2 deg.	-0,58 deg.	5,6% (54x48)
4	Left	30%	24 deg.	0,4	-1,9 deg.	-0,96 deg.	18% (130x62)
5	Left	77%	50 deg.	0,38	1,4 deg.	0,71 deg.	8,4% (78x52)

Рис. 4. Таблицы верхних меню ДОТ-маммограмм, представленных на рис. 3: 1 – данные по температурным градиентам, 2 – данные по площади проекции градиента на кожу МЖ.

ДОТ. В такой таблице в цифровой форме имеются сведения обо всех патологических областях и, в частности, о площади отображения градиента на кожу МЖ.

Как видно из приведенных маммограмм и таблиц на рис. 4, данные градиентов и областей проекций (4 и 3 на рис. 2; соответственно 0,537 и 0,37°C и 6,5 и 1,9%) хорошо коррелируют и укладываются в теорию, описывающую развитие РМЖ [26].

Процедура диагностирования рака молочной железы и стоимость ее проведения намного меньше как по времени, так и по затрачиваемым средствам по сравнению с тем, что предусмотрено, например, действующим стандартом США [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метод ДОТ имеет ряд преимуществ по сравнению с общепринятыми в клинике конвенциональными методами диагностики. Он:

- обеспечивает однозначность анализа роста раковой опухоли в доклинической стадии ее развития;

- дает возможность оценки времени удвоения опухоли благодаря длительному периоду доклинической стадии, тем самым с помощью безопасного способа скрининга можно оценить длительность возможного цикла заболевания;

- в доклиническом этапе становится возможным, благодаря его длительности, путем скрининга подобрать адекватную терапию и наблюдать деградацию опухоли, что менее затратно для лечения пациента на более поздних стадиях, об-

наруживаемых с помощью конвенциональных методов диагностики;

- поскольку аппарат ДОТ портативен, абсолютно безопасен и относительно дешев, а его обслуживание при обследовании не требует специалистов высокой квалификации, он может быть полезным в качестве помощника врача;

- метод ДОТ допускает использование искусственного интеллекта при автоматическом анализе полученного массива цифровых данных;

- малое время диагностики дает все предпосылки для использования ДОТ-методики в целях профилактики РМЖ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Л. Д. Линденбрaten, Л. М. Бурдина и Е. Г. Пинхосевич, *Маммография (учебный атлас)* (ВИДАР, Москва, 1997).
2. Л. М. Ключин, в сб. *Материалы XX международной заочной конференции «Развитие науки в XXI веке»* (НИЦ «Знание», Харьков, 2016), т. 3, сс. 21–32.
3. A. M. Maffione, M. Piva C. S. Stamata, et al., *Arch. Gynecol. Obstetric* **280** (4), 521 (2009).
4. R. Shah, K. Rosso, and S. D. Natanson, *World J. Clinic Oncol.* **5** (3), 283 (2014).
5. Л. М. Ключин и С. Ю. Морозов, Патент РФ № 2537762 от 12.11.2014 г. с приоритетом от 15.01.2013 г.
6. Дж. П. Канту, <https://tehnoobzor.com/hi-tech-news/1194-podrostok-izobrel-byustgalter-diagnostiruyuschiy-rak.html>.
7. https://www.google.ru/search?q=itbra&newwindow=1&rlz=1C1AONY_ruRU724RU731&tbm=isch&tbo=

- u&source=univ&sa=X&ved=0ahUKEwj9iJGOqYLaAh-WkF5oKHR6sDUoQsAQIOA&biw=1280&bih=911.
8. L. M. Klukin and V. A. Namiot, *Biophysics* **60** (1), 138 (2015).
 9. Л. М. Клюкин и В. А. Намиот, *Письма в ЖЭТФ* **6** (10), 615 (1980).
 10. Л. М. Клюкин и В. А. Намиот, *Наука и техника в России*, № 2–3, 10 (2001).
 11. Л. М. Клюкин и В. А. Намиот. *Международ. мед. журн.*, № 2, 170 (2001).
 12. L. M. Klukin, US Patent 7,214,194 B2, May 8, 2007.
 13. L. M. Klukin and V. A. Namiot, *Phys. Lett. A* **288**, 115 (2001).
 14. Л. М. Клюкин, Патент РФ № 2622362 от 14.06.2017 г. с приоритетом от 19.06.2015 г.
 15. L. M. Klukin and V. A. Namiot, *Biophysics* **46** (3), 500 (2001).
 16. Л. М. Клюкин и В. П. Игумнов, *Радиология – практика*, № 3, 56 (2003).
 17. Л. М. Клюкин, *Наука и техника в России*, № 2–3, 24 (2005).
 18. M. Gautherie, *Biomed. Thermol.* **107**, 21 (1982).
 19. *Annu. Meet. of Radiological Society of North America* (2009), vol. 30.
 20. С. К. Терновой и А. Б. Абдураимов, *Лучевая маммология* (ИГ «ГЭОТАР-Медиа», 2007).
 21. Скрининговая экспресс-диагностика и мониторинг опухолевых новообразований в молочных железах безопасным методом контактной термографии. Разрешение МЗ РФ ФС № 2010/258 от 01.07.2010 г.
 22. V. P. Collins, R. K. Loeffler, and H. Tiivey, *Am. J.* **76** (5), 988 (1956).
 23. N. E. Davidson, *Cancer* **97** (3), 825 (2003).
 24. J.-V. D. Valde, G. De Bock, M. Greuter, et al., In *Abstr. Book of 95th Scientific Assembly and Annual Meeting of Radiological Society of North America* (2009), vol. 30, RO 22–24.
 25. Л. Розенфельд. *Основы клинической дистанционной термодиагностики* (Здоровье, Киев, 1988).
 26. Я. Тюрюмина и А. А. Незнанов, в сб. *Мат-лы 39-й междисциплинарной школы-конференции «Информационные технологии и системы»* (Springer, 2015), сс. 38–51.
 27. J. C. Keen, *National Comprehensive Cancer Network* **4** (5), 480 (2006).

Method for Registrating the Surface Temperature Distribution of the Skin as a Safe and Ergonomic Approach to Diagnosis and Monitoring of the Dynamics of Breast Cancer

L.M. Klyukin*, **V.A. Namiot****, and **S.N. Udaltsov*****

**Limited Liability Company «Modern Computer Medical Equipment», ul. Startovaya, 21/1, room 69, Moscow, 129336 Russia*

***Institute of Nuclear Physics, Lomonosov Moscow State University, Leninskie Gory 1, Moscow, 119991 Russia*

****Institute of Physicochemical and Biological Problems in Soil Science, Russian Academy of Sciences, ul. Institutskaya 3, Pushchino, Moscow region, 142290 Russia*

The paper discusses relevant results on the early detection of breast cancer, the safety and diagnostic accuracy using thermal volume tomography device of domestic production. This device allows for registration and analysis of the spatial temperature distribution on the skin in the tumor region. For the analysis of the obtained data set, it is possible to use the methods of artificial intelligence that enables the effective choice of the treatment strategy by selecting the optimal therapy in the pre-clinical phase of breast cancer development.

Keywords: breast cancer, thermal volume tomography device