



МЕНЕДЖМЕНТ В РАДІОЛОГІЇ

УДК 616-073.7:615.478.6(045)

УЛЬТРАЗВУКОВА ЕЛАСТОГРАФІЯ: ТЕОРІЯ І ПРАКТИКА СТВОРЕННЯ НАВЧАЛЬНОГО ТРЕНАЖЕРА

Динник О.Б.¹, Жайворонок М.М.², Кобиляк Н.М.³, Харченко М.С.⁴

¹ ДЗ «Медичний центр телемедицини МОЗ України», м. Київ,

² Медичне науково-практичне об'єднання «МедБуд», м. Київ,

³ ДУ «Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця», м. Київ

⁴ Department of Obstetrics and Gynecology, Health Center Ozalj, Zagreb, Croatia

Вступ. Ультразвукова (УЗ) еластографія (або соноеластографія) на сьогоднішній день являє собою сімейство технологічно неоднорідних методів візуалізації механічних пружних властивостей біологічних об'єктів і має значні розбіжності за фізичними принципами формування зображення [2, 12, 22-24]. Загалом на еластозображення в області інтересу (ОІ) виносять пікселі зі значенням кольорів, кодованих за визначеною шкалою пружності (діапазон «жорстке—м'яке») у відносних одиницях для компресійної (КЕ) чи в абсолютних одиницях модуля Юнга в кілопаскалях (кПа) для зсувнорильової еластографії (ЗХЕ). У випадку еластометрії апарат визначає жорсткість за швидкістю розповсюдження зсувних хвиль (ЗХ) у тілі в метрах на секунду або обчислює на цій основі абсолютні значення модуля Юнга в кПа. Еластографія є інстру-

ментальним етапом історичного розвитку клінічних методів дослідження механічних властивостей тканин та органів (перкусія, пальпація рукою чи УЗ-датчиком). На даному етапі еластографію можна класифікувати таким чином (рис. 1) [6, 18, 24].

Важливо надати насамперед дефініції категоріям з розділу класичної фізики – «теорія пружності», що стосуються методу еластографії, і бажано вживати їх у клінічній УЗ-діагностиці. Основним фізичним параметром тканин, що визначає цей метод, є пружність (близькі, по суті, терміни «еластичність» та менш широкі й універсальні поняття «жорсткості», «стисливості» та «м'якості»). Англійським аналогом пружності є термін «elasticity», для визначення величини якої використовують терміни «soft», «mild», «compressible» та відповідні антоніми: «hard», «stiffness», «rigid». Еластичність

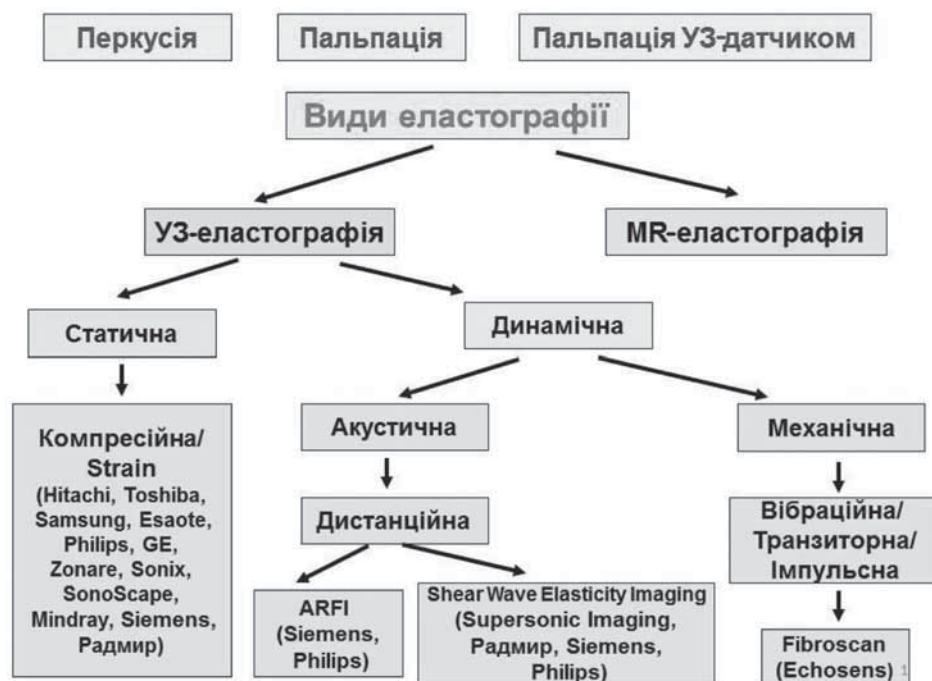


Рис. 1. Сучасна класифікація видів клінічної та інструментальної еластографії



походить від лат. *elasticus* – «пружний», чи др. – грецького *ελαίνω* – «гоною» або українською «пружність».

Пружність - це здатність тканин до деформації під дією зовнішнього навантаження (або напружень) та повернення до вихідної форми й об'єму після усунення дії навантаження. Жорсткість і м'якість визначають більшу або меншу стійкість тканин до деформації під дією зовнішньої сили. Під час деформації всередині тіла виникають пружні сили, що повертають тіло до висхідних розмірів та форми. Сила пружності має електромагнітну природу і є проявом міжмолекулярної та міжатомарної взаємодії. Деформація – відносна величина взаємного переміщення точок об'єкта в результаті його деформування [1, 4, 16, 17].

У теорії опору матеріалів вводять деякі гіпотези щодо їх структури і властивостей, а також характеру деформацій. Зокрема, це гіпотези про суцільність матеріалу, однорідність та ізотропність, а також про ідеальну пружність матеріалу, малість деформацій відносно розміру зразка та про лінійну залежність між деформацією і навантаженням для малих деформацій. Звісно, що в практиці акустичного дослідження деформацій реальних живих біологічних об'єктів ці умови не витримуються. Загалом це також може бути джерелом хибних даних під час виконання еластографії [15].

У природі не існує твердих тіл, що не можна було б деформувати (змінити їх форму за допомогою зсувних деформацій або об'єм шляхом об'ємного стискання). Порівняно з твердими тілами рідини відносно легко деформуються (наприклад, при проходженні ультразвукових хвиль), але не мають сталої форми завдяки відсутності зсувної жорсткості та низькій в'язкості. Ця властивість пояснює, чому при еластографії, яка використовує зсувні деформації і хвилі, вода та інші рідини не дають

самостійного сигналу (еластонегативні, еласто-від'ємні).

При пружній деформації після припинення дії сили розміри і форма твердого тіла відновлюються, а у стадії пластичної деформації – не відновлюються до висхідного стану. Пластичність – це здатність матеріалу без руйнування зберігати залишкову деформацію.

Метод еластографії працює тільки в діапазоні пружних деформацій [4, 16, 17].

Слід зазначити, що у фізиці термін «тверде тіло» – це абстракція, і така механічна властивість тіла, як «твердість» (*hardness*), хоча і має пряме відношення до пружності, але нею визначають, як правило, спроможність матеріалу чинити опір впровадженню в нього іншого, більш твердого матеріалу – індентора. Тобто твердість є спроможність одного тіла лишати слід від вдавнення чи подряпини на іншому тілі. Ще зауважимо, що термін «густина» або більш вживаний у медицині термін «щільність» (*density*) прямо не стосуються пружності. Густина/щільність означає відношення маси тіла до займаного цим тілом об'єму або площі його поверхні. У медицині, а саме в пропедевтиці хвороб, часто категорії пружності (діапазон відчуттів «жорстке-м'яке») хибно підміняються термінами «тверде» та «щільне» або «ущільнення».

Пружність є найбільш загальною категорією для фізики твердого тіла, а еластичність зазвичай використовують для характеристики деформації полімерів (гумоподібних речовин), якими здебільшого і є тканини тіла людини. У простому випадку вільного стиснення/розтягу (*compression/extension* або *stress/stretch*) твердого тіла, наприклад у формі циліндра, сила пружності спрямована протилежно зміщенню частинок цього тіла–*strain* (рис. 2). Чим більша жорсткість зразка, тим менша зміна його розмірів, і навпаки [1, 15-17].

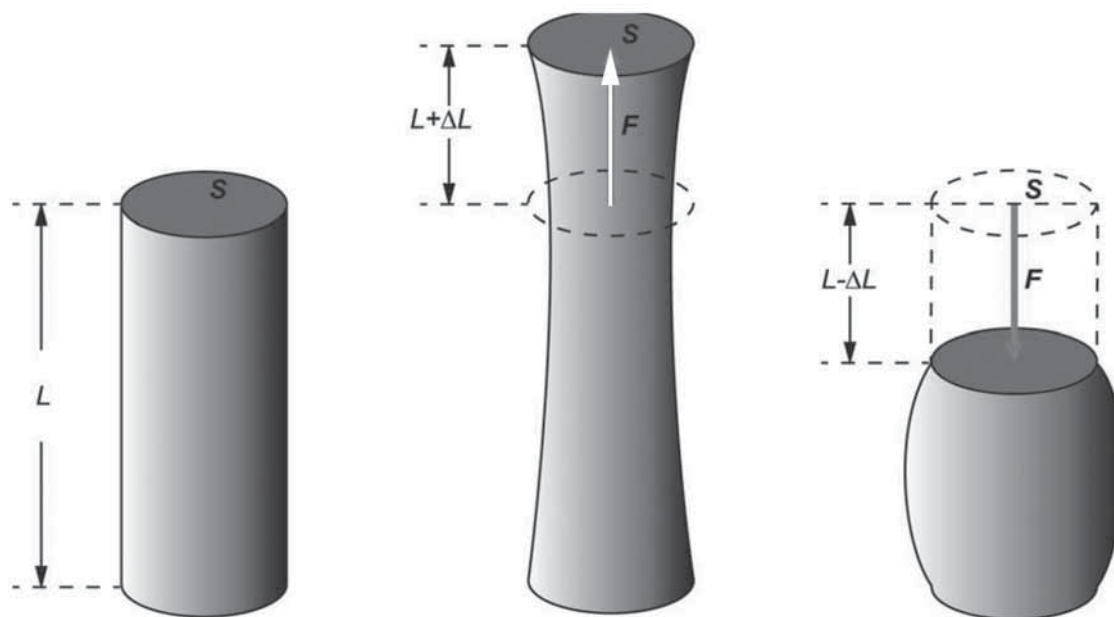


Рис.2. Деформація: **а** – вихідний стан; **б** – розтягута; **в** – стиснення циліндра. F – сила дії; S – площа циліндра, на яку діє сила; L – висота циліндра; Δ – зміна довжини циліндра, як результат, деформації на додану силу.



Еластичність при такому виді деформації стиснення/розтягу носить відносний характер і її розраховують за формулою модуля пружності Юнга для деформації вільного стиснення/розтягу [1, 16]:

$E = \text{Напруження (Stress)}/\text{Відносна деформація (Strain)}$

$$\text{Відносна деформація (Strain)} = (L_1 - L_0)/L_0 = \Delta L/L_0$$

$$\text{Напруження (Stress)} = F/S$$

$$E = F/S/\Delta L/L_0 = F \cdot L_0/S \cdot \Delta L, \text{ де}$$

E – модуль пружності Юнга (Па),
 F – сила, яка діє на переріз тіла (Н),
 S – площа перерізу, на яку діє сила (м^2),
 L_0 – вихідна довжина/висота тіла (м),
 L_1 – довжина/висота тіла при деформації (м),
 ΔL – зміна довжини як результат деформації під дією сили (м).

Модуль пружності – загальна назва кількох фізичних величин, що характеризують здатність твердого тіла (матеріалу, речовини) пружно (тобто непостійно) деформуватися при дії на нього сили. В області пружної деформації модуль Юнга тіла в загальному випадку залежить від напруження і визначається похідною напруження від деформації. Модуль Юнга (один із модулів пружності) – фізична величина, що характеризує властивості матеріалу чинити опір вільному розтягуванню / стисненню [1, 16, 17]. У Міжнародній системі одиниць (СИ) модуль Юнга вимірюється в ньютонках (сила, Н, $\text{кг} \cdot \text{м}/\text{с}^2$) на метр у квадраті (площу, на яку діє сила, м^2) або в Паскалях (Па).

Ця формула лежить в основі такого різновиду еластографії, як компресійна (КЕ) чи стрейнова соноеластографія [2, 12, 18, 24]. КЕ реєструє локальні переміщення тканин одним з УЗ доплерівських методів або методом спекл-трекінгу (speckle-tracking). У методі спекл-трекінгу деформацію тка-

нин відслідковують при натисканні за переміщенням (ΔL) спекл-шумів (зернистості) звичного УЗ В-зображення. Джерелом сили тиску при КЕ можуть бути рухи УЗ-датчика рукою оператора або власні рухи тіла (heartbeat чи пульсація судин).

Другим різновидом еластографії є еластографія на основі поперечних зсувних хвиль (ЗХ). Деформація зсуву виникає у випадку, коли на межі тіла діють сили, що дотичні до поверхні тіла, внаслідок чого виникають так звані зсувні напруження. Величина переміщення кожної точки тіла при дії сили зростає в напрямку, перпендикулярному до напрямку переміщення (рис. 3).

У цьому виді деформації важливу роль може відігравати ще й така фізична характеристика тіла, як зсув на в'язкість. В'язкість (внутрішнє тертя) – властивість тіл чинити опір переміщенню одного їх шару відносно іншого. Ось чому, наприклад, у випадку досліджень за технологією ЗХЕ часто зазначають, що вивчають, по суті, інтегральні в'язко-пружні властивості живих тканин, а не тільки сутопружність [2, 19, 20, 21, 24]. ЗХ, що деформують тіло, рухаються через нього з певною швидкістю, яку можна просто обчислити по часу запізнення, з яким хвиля приходить у точку з заданою координатою. Залежність між швидкістю розповсюдження ЗХ і жорсткістю тіла описана формулою для визначення модуля зсувної жорсткості μ , який для м'яких тканин пов'язаний із модулем Юнга простим співвідношенням [1, 2, 19, 20, 23]:

$$E = 3 \mu = 3 \cdot \rho \cdot C_2^2, \text{ де}$$

E – модуль Юнга (Па),
 μ – модуль зсувної жорсткості (Па),
 C_2 – швидкість розповсюдження ЗХ (м/с),
 ρ – густина тіла ($\text{кг}/\text{м}^3$).

Густина/щільність людських тканин дорівнює у середньому $1,036 \text{ кг}/\text{м}^3$ (крім кісткової тканини) і мало різниться, що дозволяє знехтувати цією

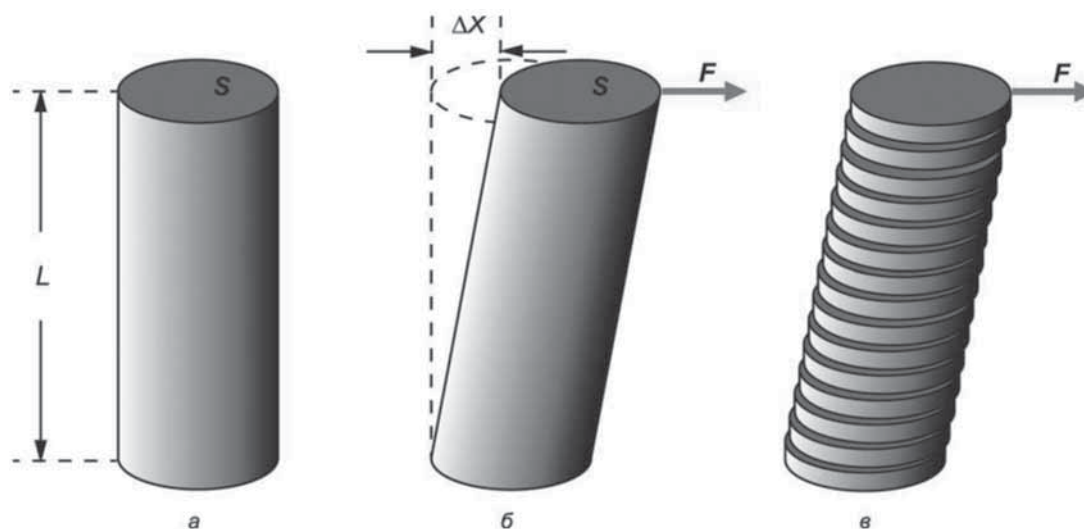


Рис. 3. Деформація зсуву: **а** – вихідний стан; **б** – зсув: ΔX – зсув зразка; F – сила зсуву; S – межа зразка, до якої докладена сила; **в** – в'язкість – зміщення шарів зразка при дії сили F .



величиною у формулі модуля зсувної жорсткості. Тож терміну «щільність» не місце в категоріях соноеластографії [12].

За останні 5-7 років в ультразвуковій діагностиці (УЗД) еластографія стала провідним інноваційним напрямком. Значні темпи розвитку та розмаїття технологій реалізації, а ще й бажання завоювати широкі сфери клінічного застосування призвели, як це вже відбувалось традиційно з іншими діагностичними модальностями, до «хвороб зростання». Радіологи отримали цілу низку цікавих інструментів, але з поки що не до кінця опрацьованими прийомами візуалізації стосовно різних типів тканин та органів в цілому, клінічної інтерпретації еластозображень та визначення еластосеміотики [2, 9, 12, 14]. Відсутні на сьогоднішній день чіткі показання та стандартні протоколи застосування методу та опису патернів просторового розподілу жорсткості. Тобто сьогодні, як бачимо, ще не усталений категоріальний апарат та прийоми ідентифікації й уникнення еластоартефактів, що пов'язані з фізикою та індивідуальними особливостями акустики кожного пацієнта [9, 13, 18].

Світовий та особистий досвід дозволив авторам виділити та систематизувати 3 головні групи факторів, що впливають на клінічну ефективність методу: пацієнт-залежні, апаратзалежні та оператор-залежні [9, 13]. Їх знання та володіння практичними навичками еластосканування є запорукою успішного використання та уникнення дискредитації цього відносно «молодого», але перспективного методу УЗД. У попередніх наших роботах було показано значну внутрішньооператорську відтворюваність на прикладі еластографії/еластометрії печінки [3, 7]. Міжоператорська відтворюваність еластографії була дещо нижчою [25].

Як для інших технологій УЗД, так і для еластографії з'ясувалось, що найбільшу роль в якості еластовізуалізації і її клінічній інтерпретації відіграє все той же горезвісний фактор оператор-залежності УЗ методу. Слід відразу зауважити, що для кожного виду еластографії (зсувнохвильової — ЗХЕ чи компресійної — КЕ) можуть мати значення різні навички і знання оператора УЗ-прилада.

Таким чином, впровадження в клінічну практику УЗ-еластографії дозволить забезпечити масовість виконання при дифузних захворюваннях і вогнищевій патології органів та тканин. У зв'язку з цим особливу актуальність набуває питання підготовки фахівців з методик еластографії на спеціалізованих фантомах-тренажерах [5, 10, 11].

Метою роботи стала розробка теоретичних принципів та технічне втілення конструкції доступного тренажера для освіти та самоосвіти з формування фізичних основ методу та практичних навичок виконання різновидів еластографії (зсувнохвильової та компресійної) у спеціалістів з УЗД, а також еластоконтрольованої інтервенції.

Матеріали та методи

Запропонований нами пристрій фантом-тренажер для еластографії конструктивно являє собою камеру з пластику у формі циліндра чи паралелепі-

педа, що заповнений спеціальним (акустично узгодженим) середовищем. Верхня площа його відкрита для безпосереднього акустичного контакту УЗ-датчика з наповнювачем. Дно камери являє собою гофровану під кутами 30-60 градусів хвилясту поверхню для уникнення акустичних реверберацій та відлунь, що можуть вносити додаткові похибки при визначенні модуля Юнга і, відповідно, додаткові спотворення еластозображення.

У якості наповнювача камери фантома було обрано колоїдні дисперсні системи, в яких дискретні часточки дисперсної фази (крохмалю, крохмальові містні часточки та гранул) розподілені в дисперсійному середовищі – воді. Запропоновано низку різноманітних крохмаль — (целюлоза) вмісних водних розчинів різної концентрації і калібру зерен (клейстер, каші різних фракцій з різних круп, макаронні вироби, борошно тощо). Традиційний підхід з використанням желатину в якості наповнювача камери фантома себе не виправдав [10, 11]. Досліджено в режимах еластографії різні водні розчини і полімерні пружні матеріали для середовища наповнювача фантома і тест-об'єкти. Розроблено та запропоновано корисну модель фантома-тренажера для еластографії/еластометрії оригінальної конструкції [10].

Дослідження зі створення універсального еластографічного тренажера-фантома були виконані свідомо на УЗ-апаратах різних фірм та різних видів еластосканування. Випробування еластофантома проводили на апаратах для КЕ — MyLabClassC® (Esaote, Італія) та S2® (SonoScape, Китай) і для ЗХЕ — Aixplorer® (Supersonic Imaging SA(SSI), Aix-en-Provence, Франція) та Ultima PA Expert® (Радмир, Україна). Використовували широкосмугові УЗ-датчики різного формату сканування (лінійні, конвексні, кавітальні) в діапазоні частот від 1 до 14 МГц.

У режимі КЕ виконували кольорове еластокартування (КЕК) в області інтересу (OI). Відпрацьовували силу, амплітуду та частоту руху руки оператора для збудження УЗ-датчиком компресійних механічних коливань-деформацій у середовищі фантома. Контроль адекватності проводили візуально по спеціальному графіку-маркеру на екрані УЗ-прилада. Визначали візуально механічну гомогенність або неоднорідність середовища, його анізотропію в аксіальному та латеральному напрямках. Звертали увагу на розподіл карт жорсткості в ближній та дальній відносно датчика зонах для визначення впливу глибини залягання на патерн КЕК (рис. 4, а, б).

Виміряли гістограми розподілу кольорових пікселів жорсткості та вираховували відношення контрольних і аномальних зон фантома (тобто наповнювач/тест-об'єкт). Цей відносний кількісний показник КЕ виражається в числових значеннях коефіцієнта жорсткості (коефіцієнта деформації) — elastic strain ratio (ESR), що є відношенням жорсткості проблемної зони до аналогічного показника контрольної/референтної зони (зони порівняння) (рис. 4, б).

У режимі ЗХЕ також проводили КЕК OI (рис. 4, в, г). Вивчали вплив вибору діапазону шкали в кПа на патерн КЕК. Проводили аналіз картування залежно від напрямку збудження ЗХ — з одного боку чи з

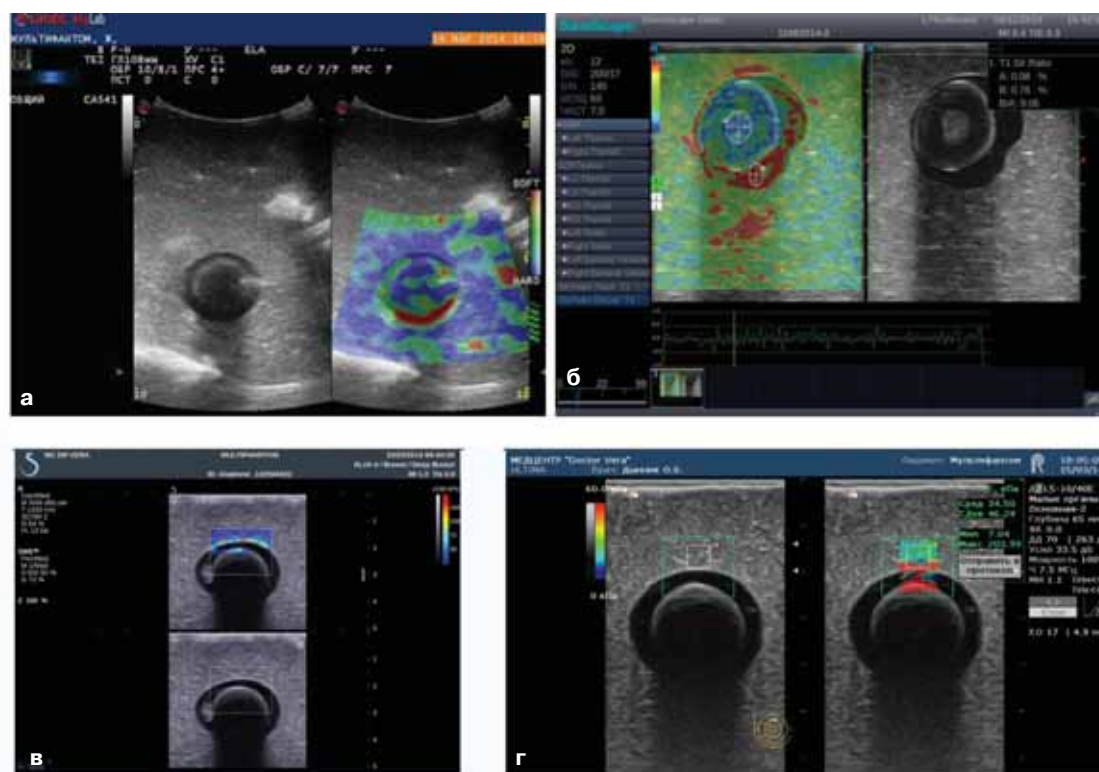


Рис. 4. Кольорове еластокартування (КЕК) тотожного об'єкта (варене яйце перепела) при різних типах еластографії та апаратній реалізації:

- а) стрейн-еластографія MyLabClass^С (Esaote, Італія) – конвексний датчик,
 б) стрейн-еластографія S2[®] (SonoScape, Китай), ESR – лінійний датчик,
 в) ЗХ-еластографія Aixplorer[®] (Supersonic Imaging SA, Франція) – лінійний датчик,
 г) ЗХ-еластографія Ultima PA Expert[®] (Радмир, Україна) – лінійний датчик.

обох боків ОІ. У контрольному об'ємі (КО) проводили кількісне визначення жорсткості в кПа. Оцінювали вплив принципів вибору позиції КО та його розмірів на точність еластометрії. Принциповим було застосування кольорового картування сигми (ККС) для навігації КО в апараті Ultima PA Expert. У цьому режимі в якості величини, що картується, використовується похибка δ , яка є оцінкою частки шумової складової в сигналі переміщення тканин при визначенні жорсткості тканини (модуля Юнга або швидкості ЗХ) (рис. 5) [9].

Для всіх видів еластографії вивчали модифікації картування та вимірів жорсткості на межі середовище/тест-об'єкт (аксіально та латерально) для КЕ та ЗХЕ (рис. 5) [9, 13, 18].

Важливим аспектом навчання було уникнення оператором еластоартефактів. Особливо цікаві артефакти, що виникають унаслідок спотворення УЗ-променів (збуджуючого та зондуємого) при їх розповсюдженні в гетерогенному середовищі та артефакти, обумовлені спотворенням самих ЗХ при ЗХЕ (рис. 6, 7) [9, 13, 18].

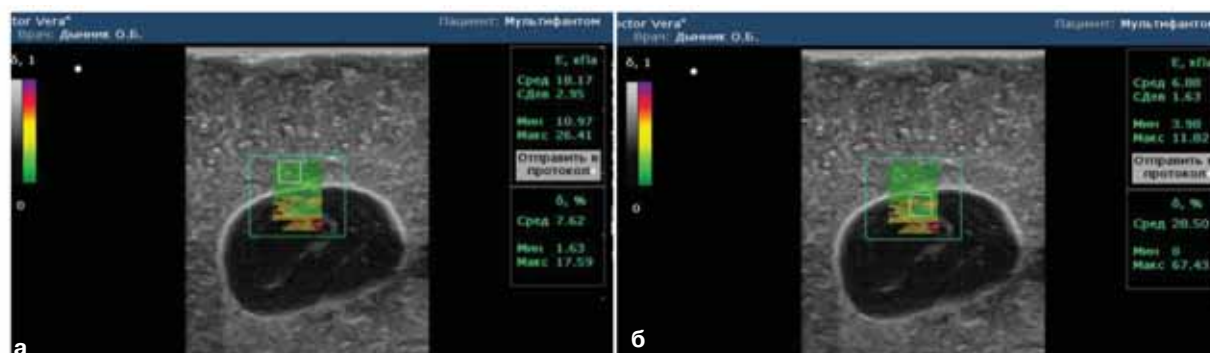


Рис. 5. Кольорове картування сигми (ККС) для навігації КО поза зоною артефакту в апараті Ultima PA Expert: **а** — середовище фантома більш жорстке – 18,2 кПа; **б** — желе як тест-об'єкт еластонегативний, але виглядає м'яким за рахунок артефакту реверберації позаду межі – 6,9 кПа



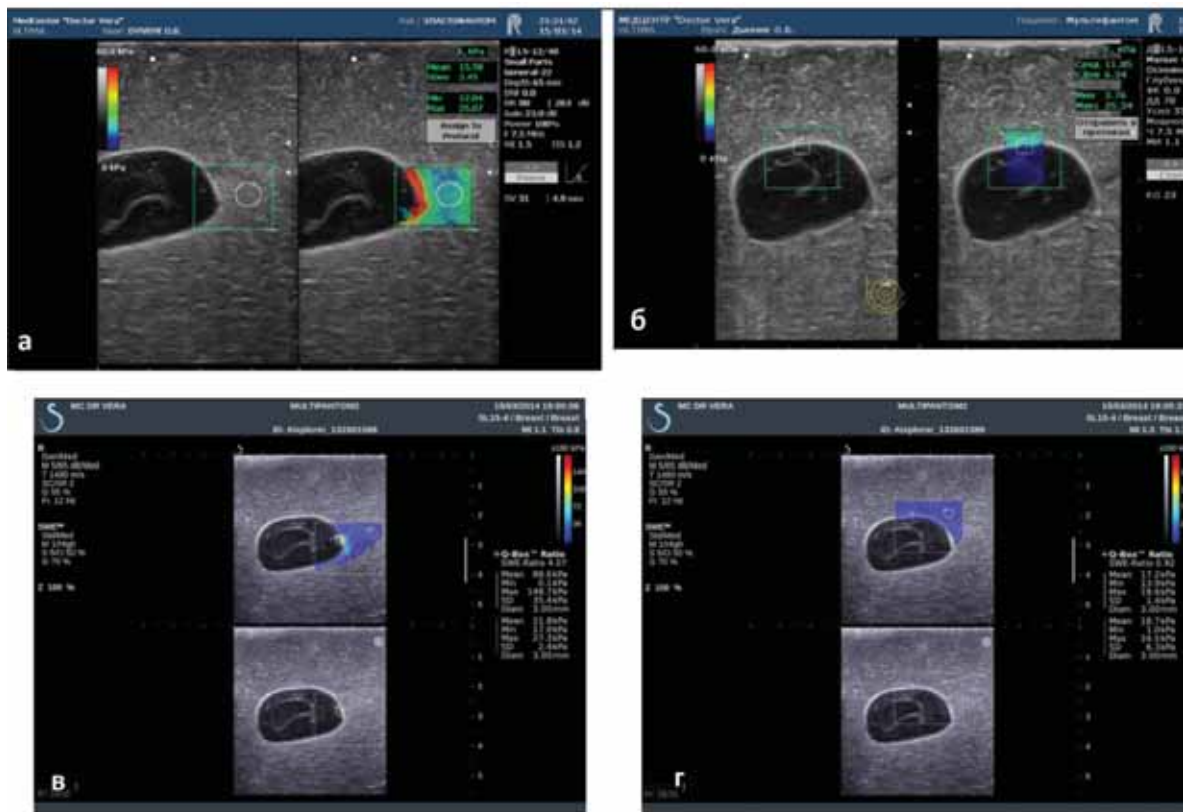


Рис. 6. Ефекти підсилення сигналу ЗХЕ на межах м'якого об'єкту на апаратах Ultima PA Expert (Радмир, а, б) та Aixplorer (SSI, в, г). Привертає увагу артефакт вираженого латерального підсилення жорсткості (а, в), а не аксіального.

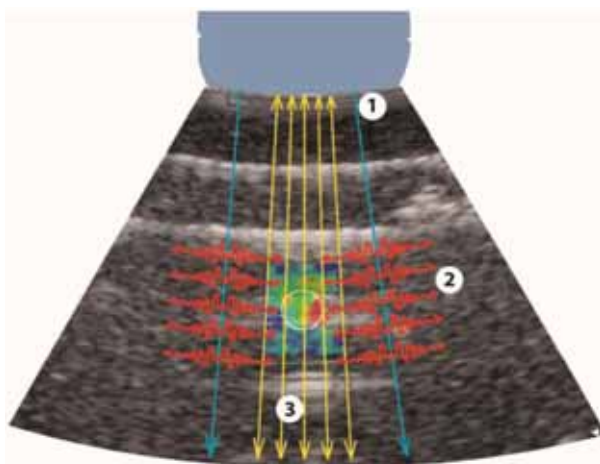


Рис. 7. Схема шляхів розповсюдження УЗ-променів та поперечного руху ЗХ при ЗХЕ: 1 – УЗ-промінь, що збуджує ЗХ (промінь «накачки»); 2 – напрямок поперечного руху самих ЗХ та їх затухання; 3 – зондуєчий УЗ-промінь реєстрації ЗХ

Результати та їх обговорення. Отримані дані з вивчення пружних властивостей різних тест-об'єктів та наповнювачів дозволили запропонувати головні фізичні принципи створення фантома та проведення навчального еластосканування.

Оператор має знати, що в камері фантому можна зустріти відлуння УЗ-променів від бічних стінок. Відлуння акустично забруднюють простір фантома і вкрай утруднюють сприйняття корисного сигналу оператором, що вчиться. Тому еластосканування поблизу від стінок камери фантома не бажані.

Отримано методом ЗХЕ дані по серіях вимірів жорсткості наповнювача – 0,8-120 кПа. Жорсткість наповнювача 0,8-3,5 кПа було змодельовано водними розчинами крохмалю в серіях різних фантомів. Жорсткість наповнювача залежала від концентрації крохмалю (вагові відношення — 1 частка крохмалю, 49 часток води, температура кипіння 100° С, час кипіння — 1-2 хвилини, час вистигання 120-180 хвилин). Цим було модельовано тканини – некротичні, дистрофічні та запальні розм'якшення, як це буває у паренхімі щитоподібної залози, печінки, селезінки, підшлункової залози і кори нирок.

Вищі значення жорсткості наповнювача 4-120 кПа було модельовано водними сумішами круп (манна, ячнева, рисова та кукурудзяна січка або цільнозернова) та сумішами різних пропорцій з водними розчинами крохмалю. Межі досягнення жорсткості ваговими пропорціями крупа/вода наведені в таблиці 1. Температура кипіння 100° С, час кипіння круп — 5-10 хвилин, час вистигання — 180-240 хвилин. Цим було модельовано тканиноподібні середовища, аналогічні нормальній паренхімі щитоподібної залози, печінки, селезінки, підшлункової залози і кори нирок.



Пропорції фаза/середовище еластофантома

Наповнювач	Пропорції наповнювач/вода, г/л	Жорсткість наповнювача, кПа
Крохмаль	30-45	0,8-1,5
Крохмаль	50-60	2-3
Манна крупа	60-70	4-5
Манна крупа	100-130	7-9
Кукурудзяна січка	40-50	10-25
Рис	80-90	100-120

Крупнозернисті властивості наповнювача (часточки, що періодично повторюються розміром 2-5 мм) варіювали застосуванням макаронних виробів різних форм чи зернових круп у суміші з водою чи сумішей води з манною крупою. Цим було модельовано середовища, подібні жировій клітковині, дифузним ураженням у фіброгландулярній тканині молочної залози чи паренхімі щитоподібної залози, дифузну патологію печінки – фіброз та цироз, гемобластози для селезінки і дифузні ураження паренхіми нирок. Досягали значення жорсткості наповнювача 10-350 кПа водними сумішами круп (манна, ячнева, рисова та кукурудзяна січка або цільнозернова) та сумішами різних пропорцій із водними розчинами крохмалю. Температура кипіння — 100° С, час кипіння круп — 5-10 хвилин, час вистигання — 180-240 хвилин).

Нашарування плоско-паралельних поверхневих шарів застиглої до стану плівки манної суміші імітували сильні відбивачі УЗ-променів (накачки та зондуючого) за рахунок передлежачих тканин і виникнення артефакту реверберації, що характерно як для В-сканування, так і для ЗХЕ. Ознайомлення оператора з цим феноменом дозволяє уникати в зонах еластометрії отримання хибних, аномально високих значень жорсткості, наприклад печінки (рис.8). Реверберація додавала в цьому прикладі додатковий приріст жорсткості в 2-10 кПа.

Модельування послідовним нашаруванням різних за текстурою та жорсткістю шарів наповнювачів дозволило імітувати не тільки шари шкіри та стінок тулуба (грудної та черевної порожнин), що генерують еластореверберації, а також зональне ураження крупних паренхіматозних органів, наприклад ураження печінки при алкогольній чи неалкогольній (цукровий діабет) жировій хворобі.

Внесення в наповнювач різноманітних за розмірами, поверхнею та внутрішньою структурою жорсткості тест-об'єктів дозволило змодельувати вогнищеву патологію будь-яких органів та систем.

В якості тест-об'єктів служили традиційно [11]: 1) варені круто яйця курки чи перепела (жовток — висока жорсткість до 100-150 кПа з УЗ-еластотінню, а от згорнутий білок, подібно до води і желатину, — еластопрозорий), рис. 4, 5; 2) набряклі круп

і сухофрукти, фрукти з кісточками — жорсткі об'єкти (імітують ракові вогнища, «блакитні карциноми»); 3) засолені фрукти та овочі (оливи, огірки, горох/боби і т.п.) імітували гетерогенні об'єкти; 4) гумовий тонкостінний балон з рідиною або капсульовані препарати (оліметин, аевіт, риб'ячий жир тощо), що вміщують рідину, імітували кісти, колектори рідини; 5) локальні об'єкти з желатину або агар-агару імітували еластопрозорі ділянки (рис. 6) [10].

З практики і теорії еластографії обох різновидів (ЗХЕ та КЕ) відомо, що скупчення рідини в організмі не продукують еластографічного сигналу (еластовід'ємні чи еластонегаивні зони). Для імітації кіст та рідинних колекторів ми застосовували латексні та тонкостінні поліетиленові балони з різними наповнювачами: стерильна вода, розчини фармацевтичних кристалоїдів та колоїдів, водні розчини білка, рідкі жири – оливи, олії, фармакопейні жирові форми в капсулах різної товщини. Для імітації затікань, карманів рідини в шарах тканин та ходів фістул застосовували ін'єкції наведених вище різновидів розчинів безпосередньо у наповнювач фантома [8]. Цікавим є виявлений факт еластонегаивних властивостей пальпаторно досить жорстких желе з агар-агару та желатину (наприклад, желейні цукерки, рис. 6) та коагульованого яєчного білка (рис. 4, 5). Досить низька просторова роздільна здатність КЕК на сьогоднішній день часто призводить до артефакту «затікання» кольору з зон високої жорсткості в зони еластонегаивні (рис. 4, 5).

Важливим патерном є наявність артефакту еластотіні (рис. 9). У природних умовах вона виникає за акустичними перешкодами: газовими скупченнями, кістками, вогнищами пухлин високої жорсткості. У режимі ЗХЕ акустична тінь може виникати під час перешкод на шляхах розповсюдження усім трьом хвилям разом чи парціально: 1) повздовжньому УЗ-променю «накачки», що розповсюджується перпендикулярно поверхні УЗ-датчика та власне генерує ЗХ; 2) поперечному пробігу самої ЗХ у середовищі до точки зустрічі з 3) повздовжнім зондуючим УЗ-променем, що реєструє факт проходження ЗХ у просторі об'єкта (рис. 7).

Стосовно еластотіні в режимі КЕ (в якому зондуючий УЗ-промінь розповсюджується перпенди-



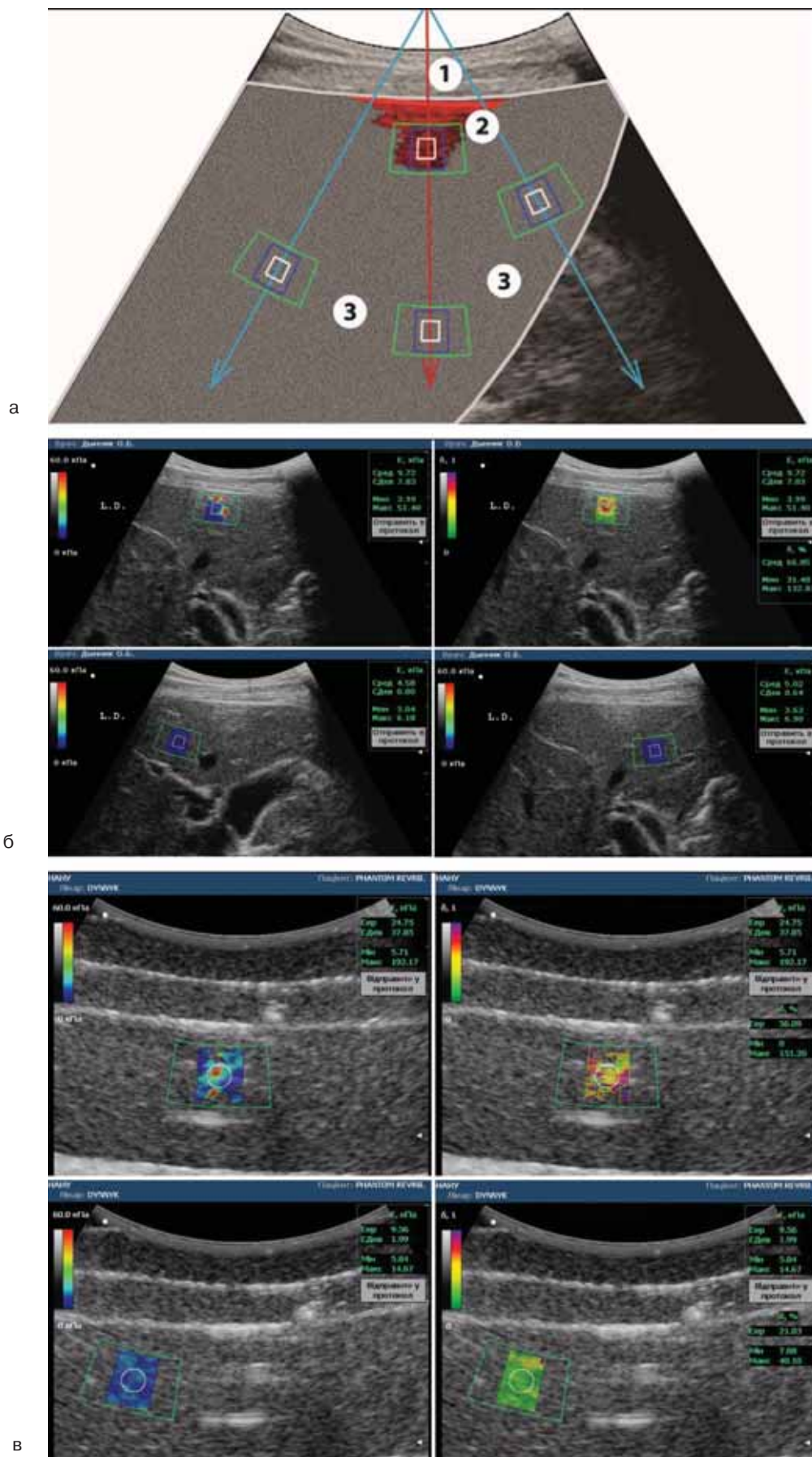


Рис. 8. Схема (а) виникнення артефакту еласторевберсації: 1 – ортогональний УЗ-промінь генерує реверберацію (2) при проходженні перпендикулярно передлежачих плоско-паралельних шарів. Положення ОІ в зонах УЗ-променів, що проходять втялом під гострими кутами до передлежачих шарів (3), дозволяє уникнути цього артефакту і у пацієнта (б), і на фантомі (в). ККС дозволяє прийняти рішення оператору про хибні виміри при розміщенні ОІ в зоні реверберації.





кулярно поверхні УЗ-датчика, а деформація тканини виникає і реєструється тільки в тому ж напрямку). Цікаво, але еластотінь від того ж самого об'єкта була значно слабшою і затінену зону можна було легше візуалізувати в еласторезимі Strain Elasto проти ЗХЕ. В онкології такі патерни описані як «блакитні карциноми» (рис. 9, а, б).

Варто зазначити, що шкала КЕК жорсткості у приладів для КЕ традиційно від піонера методу фірми Hitachi (Японія) має синій колір як жорстке, а червоний – м'яке (рис. 9, а, б). Навпаки, у виробників приладів з ЗХЕ шкала КЕК жорсткості традиційно від піонера методу фірми Supersonic Imaging SA (Франція) має синій колір як м'яке, а червоний – жорстке (рис. 9, в, г).

Діагностично важливим феноменом для інтерпретації обох режимів еластосканування (ЗХЕ та КЕ) були артефакти підсилення жорсткості на межах розподілу середовищ різної жорсткості (рис. 4, 5, 6). Характерно, що ці артефакти меж виникали в одних і тих же об'єктах на різних напрямках відносно УЗ-датчика. Для режиму ЗХЕ аномально високе значення (в КЕК та еластометрії) було визначено на бічних межах об'єктів. Це саме напрямком поперечного розповсюдження ЗХ, що деформують середовище з боків (рис. 6, 7). Найчастіше в ОІ увесь об'єкт не входив і артефакт бічного підсилення межі виникав з боку УЗ-променя «накачки». В апараті можли-

во оператором задати 3 варіанти «накачки» ЗХ: з правого чи лівого країв ОІ або ж з обох країв.

Для режиму КЕ аномально високе значення при КЕК визначено на ближній до УЗ-датчика межі об'єкта, що пов'язано з повздовжнім розповсюдженням сили деформації (stress). Тут напрямки сили деформації і зонduючого УЗ-променя співпадають. Дальня межа жорсткого об'єкта не завжди презентувала підсилення. Ми це пояснюємо згаданим і сили деформації, й атенуацією зонduючого УЗ-променя.

Навпаки, і ближня, і дальня межі м'якого об'єкта чи об'єкта, що вміщує рідину, презентували цей артефакт постійно. Артефакт еластопозитивного підсилення меж треба з пересторогою клінічно інтерпретувати у випадках оцінки компресії перинодальних тканин, перипухлинної десмопластичної реакції чи перифокального запального валу. Підвищена перинодальна жорсткість у цих випадках може бути просто еластоартефактом. На нашу думку, тут може стати в пригоді поліпозиційне еластосканування вогнища з різних напрямків з урахуванням різниці у формуванні артефакту для різних видів еластографії. Важливо зазначити, що для свободи вибору оператором з метою всебічного дослідження жорсткості локальних вогнищ на практиці оптимально мати в одному УЗ-сканері обидва різновиди еластографії: і ЗХЕ, і КЕ.

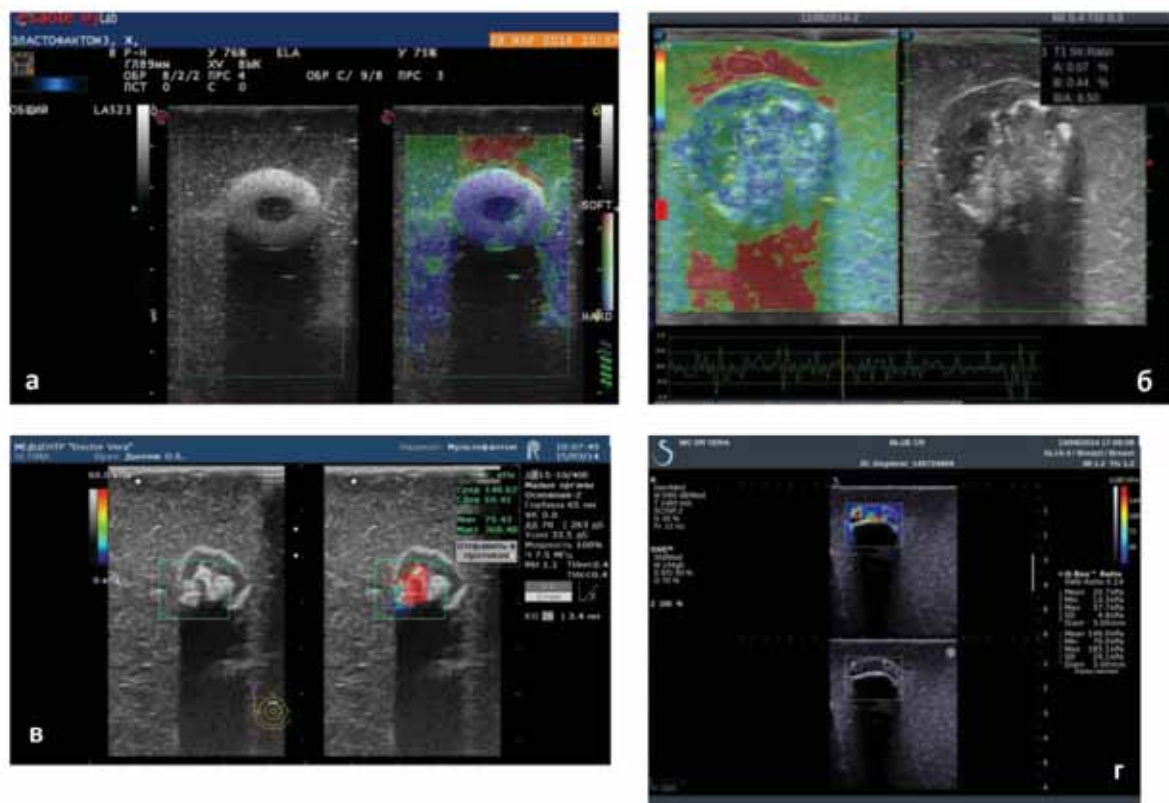


Рис. 9. Феномен еластотіні при різних типах об'єктів та апаратів:
а) стрейн-еластографія MyLabClassC® (Esaote, Італія) – тінь від оливи без кісточки;
б) стрейн-еластографія S2® (SonoScape, Китай) – тінь від огірка;
в) ЗХ-еластографія Ultima PA Expert® (Радмир, Україна) – тінь від кісточок винограду;
г) ЗХ-еластографія Aixplorer® (Supersonic Imaging SA, Франція) – тінь від кісточки сливи.



Артефакт несущільного заповнення ОІ кольором. Для ЗХЕ це пов'язано зі швидкими рухами руки оператора відносно об'єкта або у живому організмі із рухами його тканин (рухи скелетних м'язів, тремор, дихання, розмова, ковтання, серцебиття, пульсація судин, перистальтика порожнистих органів черевної порожнини). Зменшення площі ОІ та глибини зондування, що підвищує частоту кадрів, затування подиху, зручна поза дозволяють оптимізувати умови кольорового картування і подальші кількісні виміри в КО при ЗХЕ. У деяких приладах варто звернути увагу на попереднє режиму ЗХЕ ввімкнення режиму penetрації УЗ-хвиль (зниження частоти УЗ) та рівень налаштування кольорової шкали КЕК (підсилення, діапазон кПа).

У режимі КЕ адекватне картування ОІ залежить також від напрямку, амплітуди та частоти рухів руки оператора для надання деформуючої компресії (stress). Саме фантом дозволяє оператору відпрацювати правильні рухи рукою при компресії в режимі КЕ, створити стійкий стереотип маніпуляції та уникнути помилок еластовізуалізації. У більшості виробників апаратів з КЕ режим надто чутливий до високоамплітудних рухів датчиком. Оптимальними є рухи руки оператора на кшталт низькоамплітудної вібрації чи тремору або навіть нерухомий стан УЗ датчика. В останньому випадку картування відбувається за рахунок рухів самого тіла пацієнта (пульсація артерій та серця, дихальні рухи та перистальтика).

При ЗХЕ на відміну від КЕ вкрай шкодить надлишкова компресія датчиком при контакті з тілом пацієнта. Вона підвищує аномально (штучно) жорсткість тканин. Інколи — в рази. Цей факт може бути діагностично впливовим. Так може відбутись при еластографії/еластометрії поверхнево розташованих утворів та органів: молочної, щитоподібної та лімфатичних залоз, а також передміхурової залози та внутрішніх статевих органів у жінок.

Окремим розділом застосування еластовізуалізації є інтервенція з діагностичною та лікувальною метою. Фантом-тренажер дозволяє засвоїти вплив на жорсткість тканин на шляху проходження інтервенційного інструменту (голки, троакара, стилета, скальпеля), зрушення та деформації цільного об'єкта залежно від його власних еластичних властивостей та ступеня фіксації у навколишніх тканинах (злуки, рідина, зв'язки тощо). Введення голок змінювало КЕК як траєкторію каналу у середовищі, так і в самих об'єктах мети [8].

Важливим моментом є еластовізуалізація змін жорсткості під час деформації і моменту проходження капсули утвору.

Наявність вогнищ дозволила проводити еластоконтрольовану інтервенцію. Особливо це було зручно при використанні методу КЕ. ОІ при КЕ має значно більшу площу, що охоплює об'єкт і прилеглу нормальну тканину. Це дозволяє оператору краще орієнтуватись у топографо-анатомічних взаємовідносинах. Процедура еластоконтрольованої інтервенції імітувала вибір цільної зони із заданою жорсткістю. Найбільш жорстка тканина в організмі, як правило, презентує пухлинну проліферацію чи десмопластичну реакцію і є найбільш репрезента-

тивною з огляду на взяття матеріалу для цитологічного/морфологічного дослідження. М'яка тканина у вогнищі свідчить про некроз чи дегенеративні і літичні реакції у пухлинах чи запальних фокусах [8].

Показано перевагу режиму КЕ для кольорового картування великих областей інтересу на відміну від ЗХЕ. Однак для КЕ виявлено нерівномірність картування жорсткості гомогенного середовища фантома залежно від глибини. При КЕ значно нівелювався на жорстких тест-об'єктах феномен УЗ еластотіні, що дозволяло отримувати картування позаду об'єкта. Подібно ЗХЕ при КЕ також відзначені аномально високі значення еластометрії на межах розділу середовищ. Фантом дозволив оператору відпрацювати правильні рухи рукою при компресії в режимі КЕ й усунути помилки візуалізації.

Висновки

1. Фантомізація еластографії — шлях до підвищення майстерності лікарів УЗД і правильної клінічної інтерпретації еластовізуалізації.
2. Фантомне моделювання дозволяє оператору ідентифікувати й усунути еластоартефакти.
3. Еластоконтрольована інтервенція дає нову інформацію про фізичні властивості шляху проходження інструменту і деформації цільного об'єкта.
4. Запропонований еластофантом-тренажер є дешевим, доступним для самостійного виготовлення й універсальним для усіх видів еластографії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Анурьев В.И. Справочник конструктора-машиностроителя в 3 т. Т. 1, 1/8-е изд. / Под ред. И.Н. Жестковой. — М.: Машиностроение, 2001. — 34 с.
2. Баранник Е.А., Дынный О.Б., Линская А.В., Марусенко А.И. Ультразвуковая эластография: вчера, сегодня, завтра // Променева діагностика, променева терапія. — 2012. — №1. — С. 72-77.
3. Боднар П.М., Михальчишин Г.П., Динник О.Б., Кобиляк Н.М. Оцінка діагностичної ефективності еластографії хвилі зсуву у хворих на цукровий діабет типу 2 з неалкогольним стеатогепатозом // Ендокринологія. — 2012. — Т. 17, № 3. — С. 38 – 48.
4. Державний стандарт України «Розрахунки та випробування на міцність. Терміни та визначення основних понять». ДСТУ 2825-94. / Затверджено та введено в дію наказом Держстандарту України №260 від 31 жовтня 1994. — К.: УкрНДІССТ, 1995. — 40 с.
5. Динник О.Б., Мишанич О.М. НПТ "Ескулап-УЗТ". Медичний фантом-модель тренажер для доплерівської візуалізації різних варіацій судинної архітеконики. Патент на корисну модель № 12534 від 15.02.2006 р. Бюл. 2.
6. Динник О.Б., Кобиляк Н.М., Мишанич О.М. та ін. Ультразвукова еластографія: різноманітність та пастки // IV конгрес української асоціації фахівців ультразвукової діагностики, 14-16 трав. 2012 р.: Тези доп. — Севастополь, 2012. — С. 133-134.
7. Динник О.Б., Топкунова Т.В., Кобиляк Н.М. Ультразвукова зсувнохвильова еластографія оцінки жорсткості печінки у хворих на вірусний гепатит С – можливості і обмеження // Науково-практична конференція з міжнародною участю "Актуальні проблеми парентеральних інфекцій", 24-25 жовтня, 2013 р.: Мат. конференції. — Харків, 2013. — С. 46-47.
8. Динник О.Б., Кобиляк Н.М., Березовський В.Я. Ін'єкція, як біофізичний вплив на жорсткість тканини печінки свині за даними зсувнохвильової еластографії // Міжнародний симпозиум "Актуальные проблемы биофизической медицины" 14-17 мая 2014 р.: Мат. конференції., К. — С. 43-44.

9. Дынник О.Б., Линская А.В., Кобыляк Н.Н. Сдвигово-волновая эластография и эластометрия паренхимы печени (методические аспекты) // *Променева діагностика, променева терапія*. — 2014. — №1-2. — С.73-82.
10. Дынник О.Б., Харченко М.С., Жайворонок М.Н., Кобыляк Н.Н. Фантомизация эластографии // *Матеріали і тези наукового симпозиуму «Новітні напрямки в ультразвуковій діагностиці: еластографія, контрастне підсилення, телерадіологія»*, Трускавець, 24-26 червня 2014 р. — С.75-76.
11. Зубов А.Д. Фантом для навчання техніці виконання мінімально інвазивних втручань під контролем ехографії та комп'ютерної томографії // *Променева діагностика, променева терапія*. — 2008. — №1. — С.86-89.
12. Зыкин Б.И., Постнова Н.А., Медведев М.Е. Эластография: анатомия метода // *Променева діагностика, променева терапія*. — 2012. — № 2-3. — С. 107-113.
13. Линская А.В., Баранник Е.А., Дынник О.Б., Марусенко А.И. Артефакты в режиме сдвигово-волновой эластографии // *Матеріали і тези наукового симпозиуму «Новітні напрямки в ультразвуковій діагностиці: еластографія, контрастне підсилення, телерадіологія»*, Трускавець, 24-26 червня 2014 р. — С.103-105.
14. Медведев В.Е., Яцишин В.М. Предварительные результаты применения режима эластографии // *Тези доповідей та матеріали науково-практичної конференції «Актуальні проблеми ультразвукової діагностики»*, Судак, 23-27 травня 2011 р. — С.117-119.
15. Писаренко Г.С., Квітка О.Л., Уманський Е.С. Опір матеріалів: Підручник / За ред. Г.С. Писаренка. — К.: Вища школа, 1993. — 655 с.
16. Седов Л.И. Механика сплошной среды. Т. 1, 2. — СПб.: Лань, 2004. — 528 с./560 с.
17. Старовойтов Э.И. Сопротивление материалов. — М.: Физматлит, 2008. — С. 384.
18. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Ultrasound Elastography. Part 1: Basic Principles and Technology. Bamber I J., Cosgrove D., Dietrich C.F. et al. // *J. Ultraschall in Med.* — 2013. — N 34. — P. 169-184.
19. Barannik E.A., Girnyk S.A., Tovstiak V.V., Marusenko A.I., Volokhov V.A., Emelianov S.Y., Sarvazyan A.P. The influence of viscosity on the shear strain remotely induced by focused ultrasound in viscoelastic media // *J. Acoust. Soc. Am.* — 2004. — 115, N5, Pt. 1. — P. 2358-2364.
20. Girnyk S.A., Barannik A.E., Tovstiak V.V., Barannik E.A., Marusenko A.I., Volokhov V.A. The estimation of Elasticity and Viscosity of Soft Tissues in vitro Using the Data of Remote Acoustic Pulpation // *Ultrasound in Medicine and Biology*. — 2006. — 32, N2. — P. 211-219.
21. Muller M., Gennisson J. — L., Deffieux T., Tanter M. and Fink M. Quantitative viscoelasticity mapping of human liver using supersonic shear imaging: preliminary in vivo feasibility study. // *J. Ultrasound in Med. & Biol.* — 2009. — Vol. 35 (N. 2). — P. 219-229.
22. Ophir J., Céspedes I., Ponnekanti H. et al. Quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. // *Elastography: Vol.1/Issue-3/Jul-Sep.2010 "Ultrasonic Imaging, vol. 13, no. 2, pp. 111-134, (1991).*
23. J. Ophir, S. K. Alam, B.Garra, et al. Elastography: ultrasonic estimation and imaging of the elastic properties of tissues. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H.// J.Eng. Med.* — 1999. — Vol. 213 (N. 3). — P. 203-233.
24. Sarvazyan A., Hall T.J., Urban M.W. et al. An overview of elastography – an emerging branch of medical imaging // *Curr Med Imaging Rev.* — 2011. — N 7(4). — P. 255-282.
25. Virchenko O., Kobyljak N., Bodnar P., Dynnnyk O., Mykhalchyshyn G. Diagnostic accuracy of new elastographic method (Share Wave™ Elastography Imaging) in the non-invasive assessment of non-alcoholic steatosis in patients with type 2 diabetes // *48th annual meeting of the European Association for the Study of the Liver «International Liver Congress™»*, April 24-28, 2013: thesis. — Amsterdam // *J. Hepatology.* — Vol. 58, Supl. 1. — P. 536.

Подяка за допомогу при підготовці статті:
професору Бараннику Євгену Олександровичу, кафедра біологічної і медичної фізики фізико-технологічного факультета Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна, м. Харків;
професору Бобиру Миколі Івановичу, директор Механіко-машинобудівного інституту Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут», м.Київ.

РЕЗЮМЕ. Метою роботи стала розробка теоретичних принципів та технічне втілення конструкції доступного тренажера для освіти та самоосвіти з формування фізичних основ методу та практичних навичок виконання різновидів еластографії (зсувнохвильової та компресійної) у спеціалістів з УЗД, а також еластоконтрольованої інтервенції.

Запропонований пристрій фантом-тренажер для еластографії конструктивно являє собою камеру з пластику у формі циліндра чи паралелепіпеда. Верхня площина його відкрита для безпосереднього акустичного контакту УЗ-датчика з наповнювачем. Дно камери зроблено гофрованим для уникнення акустичних реверберацій та відлунь, що можуть вносити додаткові шуми в еластозображення. У якості наповнювача камери фантома було обрано колоїдні системи, в яких дискретні частинки дисперсної фази (крохмалю, крохмальвмісних часточок та гранул) розподілені в дисперсійному середовищі – воді. Запропоновано низку різноманітних крохмаль (целюлоза) — вмісних водних розчинів різної концентрації і калібру зерен (клейстер, каші різних фракцій із різних круп, макаронні вироби, борошно тощо). Традиційний підхід з використанням желатину в якості наповнювача камери фантома себе не виправдав, бо, як і вода, не породжує хвиль зсуву (X3) і стрейн-деформацій. Випробування еластофантома проводили на апаратах для KE — MyLabClassC® (Esaote, Italy) та S2® (SonoScape, Китай), а для 3XE — Aixplorer® (Supersonic Imaging SA, Aix-en-Provence, Франція), Ultima PA Expert® (Радмир, Україна). Досліджені феномени еластоанізотропії та еластоартефактів (еластореверберацій, еластотіні та підвищення значень жорсткості на межах середовищ). Тест-об'єкти імітували кістки, пухлини, колектори з рідини, набряк.

Висновки. Фантомізація еластографії — шлях до підвищення майстерності лікарів УЗД і правильної клінічної інтерпретації еластовізуалізації. Фантомне моделювання дозволяє оператору ідентифікувати й усунути еластоартефакти. Еластоконтрольована інтервенція дає нову інформацію про фізичні властивості шляху проходження інструменту і деформації цільового об'єкта. Запропонований еластофантом-тренажер є дешевим, доступним для самостійного виготовлення й універсальним для усіх видів еластографії.

РЕЗЮМЕ. Целью работы стала разработка теоретических принципов и техническое воплощение конструкции доступного тренажера для образования и самообразования по формированию физических основ метода и практических навыков выполнения разновидностей эластографии (сдвигово-волновой – СВЭ и компрессионной – КЭ) у специалистов УЗИ, а также эластоконтролируемой интервенции.

Предлагаемое устройство фантом-тренажер для эластографии конструктивно представляет собой камеру из пластика в форме цилиндра или параллелепипеда. Верхняя плоскость его открыта для непосредственного акустического контакта УЗ-датчика с наполнителем. Дно камеры выполнено гофрированным во избежание акустических ревербераций и отражений, которые могут вносить дополнительные шумы в эластоизображение. В

качестве наполнителя камеры фантома были избраны коллоидные системы, в которых дискретные частицы дисперсной фазы (крахмала, крохмалсодержащих частиц и гранул) распределены в дисперсионной среде – воде. Предложен ряд различных крахмал (целлюлоза) — содержащих водных растворов различной концентрации и калибра зерен (клейстер, каши различных фракций из разных круп, макаронные изделия, мука и т.д.). Традиционный подход с использованием желатина в качестве наполнителя камеры фантома себя не оправдал, потому что, как и вода, не порождает волн сдвига и стрейн-деформаций.

Испытания эластофантома проводили на аппаратах для КЭ — MyLabClassC® (Esaote, Италия) и S2® (SonoScape, Китай), а для СВЭ — Aixplorer® (Supersonic Imaging SA, Aix-en-Provence, Франция), Ultima PA Expert® (Радмир, Украина).

Исследованы феномены эластоанизотропии и эластоартефактов (эласторевербераций, эластотени и повышения уровня жесткости на границах сред). Тест-объекты имитировали кисты, опухоли, коллекторы из жидкости, отек.

Выводы. Фантомизация эластографии — путь к повышению мастерства врачей УЗИ и правильной клинической интерпретации эластовизуализации. Фантомное моделирование позволяет оператору идентифицировать и устранить эластоартефакты. Эластоконтролируемая интервенция дает новую информацию о физических свойствах пути следования инструмента и деформации целевого объекта. Предложенный эластофантом-тренажер является дешевым, доступным для самостоятельного изготовления и универсальным для всех видов эластографии.

SUMMARY. The aim of the work was the development of the theoretical principles of design and technical implementation of the simulator available for education and self-education

on the formation of the physical methods and practical skills of performing varieties elastography (shear wave – SWE and compression — CE) by the ultrasound specialists, as well as intervention controlled by the elastography.

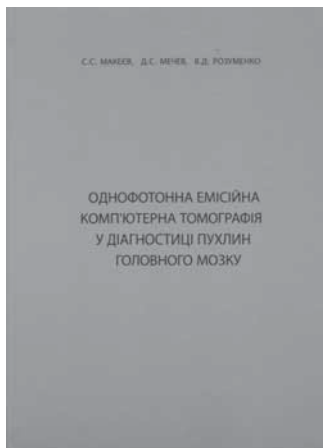
The proposed device phantom simulator for elastography is designed as a plastic chamber in the form of a cylinder or parallelepiped. Upper plane it is open to direct acoustic contact ultrasonic probe with filler. The bottom of the camera holds avoid acoustic reverberations and reflections which can make additional noise in elastoimages. As the filler of the phantom's camera were selected colloidal systems in which the discrete particles of the dispersed phase (starch-comprising granular particles) dispersed in the dispersing agent —water. A number of different starch (cellulose) — containing aqueous solutions of different concentrations and size of grains (paste, porridge of various fractions of different cereals, pasta, flour, etc.). The traditional approach of using gelatin as an filler of the phantom camera has not justified because, as the water does not generate shear waves and strain.

The properties of the elasto-phantom was tested by US apparatus: for CE — MyLabClassC® (Esaote, Italy), S2® (SonoScape, China) and for SWE — Aixplorer® (Supersonic Imaging SA, Aix-en-Provence, France), Ultima PA Expert® (Radmir, Ukraine).

Investigated phenomena of the elasto-anisotropy and elasto-artefacts (elasto-reverberation, elasto-shadow and increase stiffness at the boundary around of the test-objects). Test-objects simulated cysts, tumors, collectors of fluid, oedema.

Conclusions. Phantomization of the elastography is a way to increase of the sonographer's skill and proper clinical interpretation elastovisualisation. Phantom modeling allows the operator to identify and eliminate elasto-artifact itself. Intervention under elastocontrol provides new information about the physical properties of the tool trassa and deformation targeted object. Proposed elastophantom simulator is affordable, accessible to independent production and someself versatile for all types of elastography.

НОВІ КНИГИ



С.С. МАКЕЕВ, Д.С. МЕЧЕВ, В.Д. РОЗУМЕНКО ОДНОФОТОННА ЕМІСІЙНА КОМП'ЮТЕРНА ТОМОГРАФІЯ У ДІАГНОСТИЦІ ПУХЛИН ГОЛОВНОГО МОЗКУ

Автори: доктор медичних наук С.С. Макеев, доктор медичних наук, професор Д.С. Мечев, доктор медичних наук, професор В.Д. Розуменко

Рецензенти: академік Національної академії медичних наук України, заступник директора з наукової роботи ДУ "Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Роданова НАМН України", доктор медичних наук, професор В.І. Цимбалюк; завідувач відділу ядерної медицини Національного інституту раку, доктор медичних наук, професор О.І. Солодяннікова

Монографія присвячена визначенню ролі ОФЕКТ у діагностиці мозкових пухлин, диференційній діагностиці пухлин різного ступеня злоякісності, пухлин і непухлинних утворень мозкової локалізації, у динамічному спостереженні за перебігом захворювання, оцінці результатів хірургічного і консервативного лікування нейроонкологічних пацієнтів, у діагностиці продовженого росту та малігнізації початково доброякісних пухлин. Поєднання ОФЕКТ головного мозку та сцинтиграфії всього тіла в багатьох випадках може уточнити характер мозкових патологічних вогнищ та діагностувати вогнища немозкової локалізації. Мультимодальні зображення за участю ОФЕКТ дозволяють отримувати важливу інформацію про патофізіологічні особливості новоутворень.

Монографія розрахована на радіологів, нейрохірургів, онкологів, лікарів загальної практики, слухачів академій, інститутів та факультетів післядипломної освіти.

Рекомендована до видання Вченою радою Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (протокол № 7 від 14 вересня 2011 року).

Замовити книги можна за телефоном: +38044 503-04-39