

Н.Н. Ефимова, И.Э. Адзериho**, Т.Л. Денисевич*
**ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА ПАРАМЕТРОВ УЛЬТРАЗВУКА И
КОНСТРУКЦИИ ВОЛНОВОДА ДЛЯ ЭФФЕКТИВНОГО
ТРОМБОРАЗРУШЕНИЯ**

**Гомельский государственный медицинский университет, **Белорусская
медицинская академия последипломного образования, РНПЦ «Кардиология»*

Введение.

Несмотря на достижения в лечении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), данная патология продолжает оставаться главной причиной заболеваемости и смертности в мире, ежегодно унося 17 млн жизней. Так, один из 8 мужчин и одна из 17 женщин в мире умирают от ССЗ до 65-летнего возраста. А в России от этих болезней умирают около 1 млн 500 тыс. человек, причем значительная доля случаев приходится на сравнительно молодой возраст. Так, в возрасте 25-64 лет умирают от ССЗ 36 % мужчин и 40,5 % женщин [1]. Аналогичная ситуация наблюдается и в Республике Беларусь: на ССЗ приходится 55,5 % всех случаев смерти. По сравнению с 2005 г. наблюдается рост показателя общей заболеваемости болезнями системы кровообращения: с 2301,0 до 2379,8 на 10000 взрослого населения. При этом, в структуре болезней системы кровообращения отмечается рост уровня заболеваемости ИБС и цереброваскулярной патологией [2]. Они в 91 % случаев являются причинами смертельных исходов от болезней системы кровообращения среди всего населения.

Интервенционные методы являются традиционными при лечении острых ишемических состояний, развивающихся при ишемической болезни сердца, мозга и нижних конечностей. Однако существующие недостатки (невозможность реканализации длинных и тотальных окклюзий, повторные тромбозы) ограничивают их применение [3-6], что свидетельствует о необходимости разработки новых методов восстановления артериальной проходимости. Одним из наиболее перспективных направлений в области интервенционной кардиологии является внутрисосудистое использование низкочастотного (НЧ) высокоинтенсивного (ВИ) ультразвука (УЗ). В многочисленных исследованиях продемонстрирована высокая эффективность разрушения не только тромбов, но и атеросклеротических бляшек с использованием низкочастотного (НЧ) высокоинтенсивного (ВИ) УЗ [7-11].

Однако процедура воздействия НЧ ВИ УЗ на тромб должна строиться с учетом одновременного подбора, как параметров ультразвука, так и конструкции головки волновода. В свою очередь, определение оптимально допустимых параметров ультразвука необходимо строить с учетом эффективности его тромборазрушающего действия и уменьшения риска повреждения сосудистой стенки.

Целью исследования явилось изучить влияние различных параметров ультразвука на эффективность тромборазрушения и степень повреждения артериальной стенки в зависимости от конструкции головки волновода и определить диапазон допустимых параметров и конструкцию головки волновода для эффективного и безопасного тромборазрушения.

Материалы и методы.

В работе использована установка для акустоиндуцированного тромбозиса (РНПЦ «Кардиология», технопарк БНТУ «Метолит», Беларусь), состоящая из ультразвукового генератора, пьезоэлектрического преобразователя и 4-х типов волноводов. Диапазон плавного регулирования частоты генератора позволяет произвести изменения в диапазоне 24 – 26 кГц. Ультразвуковой генератор работает в импульсном режиме со скважностью от 5 до 99 %. Волноводы выполнены из стали марки 12Х18Н10 длиной 23,5 см, имеют сферическую и плоскую головки как с отверстиями (ВСФО и ВПФО), так и без них (ВСФ и ВПФ). Волноводы сконструированы по типу стержневого концентратора, что позволяет без существенных энергетических потерь передавать колебания на дистальный конец волновода. Интенсивность ультразвукового воздействия на выходе волновода находится в диапазоне от 4,2 Вт/см² до 46,2 Вт/см² и составляет в соответствии с делениями калибровочной шкалы прибора 4,2; 8,1; 14,2; 25,1; 46,2 Вт/см².

Оценку эффективности тромборазрушения изучали на модели тромба. Кровь, получали путем пункции периферической вены от здоровых доноров. Тромбы формировали, добавляя к 5 мл донорской крови тромбин (50 НИН) в соотношении 9:1 и инкубируя при 20°C в течение 2 или 24ч. Отделив плазму, сгустки переносили в пробирки, добавляли к ним 1 мл 150 мМ раствора натрия хлорида и подвергали УЗ-воздействию. Затем сгустки высушивали в термостате до постоянного веса при 50 °С. Процент убыли массы сгустка (ΔM , %) рассчитывали по формуле:

рассчитывали по формуле:

$$\Delta M = ((M_k - M_o) / M_k) \times 100,$$

где M_k – масса сухого сгустка в контроле, г; M_o – масса сухого сгустка, г после УЗ воздействия. Контролем служили незвученные сгустки.

Способность волноводов при использовании различного по параметрам УЗ вызывать повреждение интактных сонных артерий, изучалась на экспериментальной модели животных. Исследования проведены на сонных артериях 10 беспородных собак массой 20-40кг. В выделенную хирургическим способом сонную артерию внутрисосудисто вводили волновод и осуществляли УЗ-обработку участка сосуда. После выведения животного из эксперимента сегменты сонных артерий иссекались и фиксировались в 10 % растворе нейтрального формалина. Микропрепараты сосудистой стенки, приготовленные по стандартной методике, окрашенные гематоксилином и эозином по методу Мансона, изучали в тринокулярном микроскопе «Nikon ECLIPSe E-200» (Германия) с увеличением x50-x200. Оценивали степень повреждения сосудистой стенки (размер и глубина очага повреждения).

Результаты и обсуждение.

При изучении влияния скважности пакета импульсов УЗ на степень убыли свежих (2ч) тромбов не получено статистически значимых различий между скважностью 15, 45 и 60% при использовании всех 4-х типов волноводов ($p > 0,05$).

Поэтому дальнейшие исследования касались изучения влияния интенсивности УЗ-воздействия на степень убыли массы тромба в зависимости от конструкции головки волновода (рисунок 1). Установлена прямолинейная зависимость степени убыли тромба от роста интенсивности УЗ, которая была различной для всех 4-х волноводов.

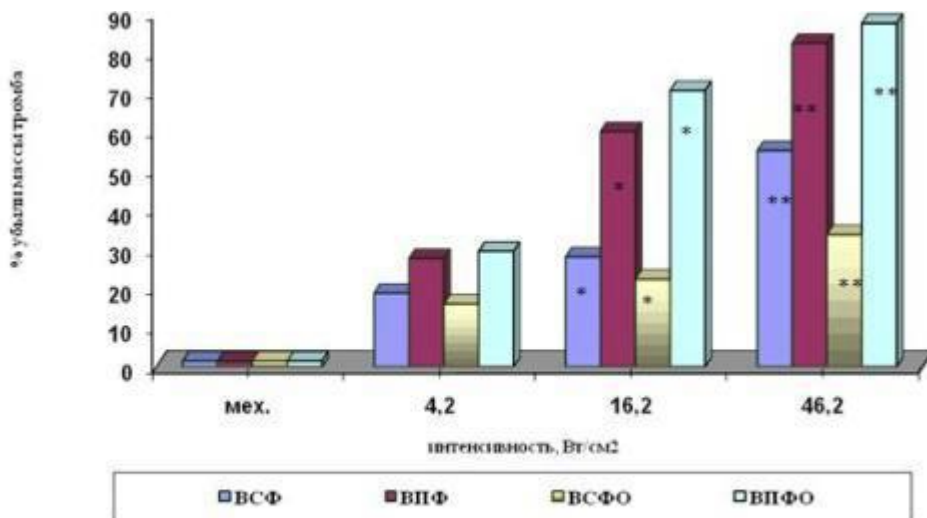


Рисунок 1 - Влияние интенсивности УЗ на степень убыли тромба в зависимости от конструкции головки волновода

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с $I = 4,2$ Вт/см; ** - $p < 0,05$ по сравнению с $I = 16,2$ Вт/см

При озвучивании ВСФО степень убыли тромба была минимальной по сравнению с другими волноводами. Так, при $I = 4,2$ Вт/см² уменьшение массы тромба составило 14,84 (11,36; 19,82)% ($p < 0,05$ по сравнению с контролем), при $I = 16,2$ Вт/см² данный показатель достигал 20 (15,75; 29,07) % ($p < 0,05$ по сравнению с $I = 4,2$ Вт/см²), а при $I = 46,2$ Вт/см² увеличивался до 31,25 (21,03; 66,8)%.

Достоверность различий между группами с различной интенсивностью была статистически значимой ($p < 0,05$).

УЗ-воздействие с использованием ВСФ приводило к большей по сравнению с ВСФО убыли массы тромба. Так, при $I = 4,2$ Вт/см² и $16,2$ Вт/см² данный показатель составил 9,05 (6,8; 12,05)% и 24,46 (16,04; 40,63)%, соответственно. Увеличение интенсивности приводило к снижению остаточной массы тромба, и при озвучивании с $I = 46,2$ Вт/см² степень убыли достигала 54,99 (46,1; 87,8)%. Достоверность различий между группами с различной интенсивностью воздействия была статистически значимой ($p < 0,05$).

При использовании ВПФ, УЗ-воздействие приводило к более выраженному разрушению тромба по сравнению с ВСФ и ВСФО при всех изучаемых интенсивностях: при $I = 4,2$ Вт/см² убыль массы тромба составила 27,09 (18,68; 34,75)% ($p < 0,05$ по сравнению с контролем), при $I = 16,2$ Вт/см² - 57,47 (51,4; 64,27) %, а при воздействии с $I = 46,2$ Вт/см² достигала наибольшего значения - 82,31 (76,19; 86,16) %. Достоверность различий между группами с различной интенсивностью была статистически значимой ($p < 0,05$).

Использование ВПФО приводило к наибольшей убыли массы тромба по сравнению с другими волноводами. Так, если при УЗ-воздействии с $I = 4,2$ Вт/см² данный показатель составил 27,6 (25,14; 33,9) %, то при $I = 46,2$ Вт/см² - 88,48 (81,73; 91,45) %. Достоверность различий между группами с различной интенсивностью была статистически значимой ($p < 0,05$).

Сравнение эффективности разрушения тромбов между волноводами в ряду с одинаковой интенсивностью УЗ-воздействия выявило наличие статистически значимых различий ($p < 0,05$).

Статистически достоверной разницы ($p > 0,05$) в эффективности разрушения «свежих» и суточных тромбов не было получено.

Таким образом, по степени эффективности разрушения «свежих» и суточных тромбов волноводы можно расположить в следующей последовательности: ВПФО > ВПФ > ВСФ > ВСФО.

Выбор параметров ультразвукового воздействия и конструкции головки волновода не возможен без учета их влияния на сосудистую стенку. При анализе влияния скважности пакета импульсов в зависимости от конструкции головки волновода выявлено, что УЗ-воздействие со скважностью от 15 % до 45 %, интенсивностью 16,2 Вт/см² и 25,1 Вт/см² в течение 3 мин не приводило к статистически значимым изменениям ($p > 0,05$) повреждения сосудистой стенки при использовании всех 4-х конструкций волноводов (таблица 1).

Волно-вод	Интенсив-ность, Вт/см ²	Скважность, %			P
		15	30	45	
		1	2	3	
ВСФ	16,2	2 (2; 3)	2 (2; 3)	2 (2; 3)	$P_{1,2} > 0,05$ $P_{2,3} > 0,05$ $P_{1,3} > 0,05$
	25,1	3 (2; 3)	2,5 (2; 3)	3 (3; 4)	
ВСФО	16,2	3 (3; 4)	3 (3; 4)	3,5 (3; 4)	$P_{1,2} > 0,05$ $P_{2,3} > 0,05$ $P_{1,3} > 0,05$
	25,1	5 (4; 5)	4,5 (4; 6)	5 (5; 6)	
ВПФ	16,2	4,5 (4; 5)	4,5 (4; 5)	4,5 (4; 5)	$P_{1,2} > 0,05$ $P_{2,3} > 0,05$ $P_{1,3} > 0,05$
	25,1	5 (5; 6)	6 (5; 6)	6 (5; 6)	
ВПФО	16,2	2 (2; 3)	2,5 (2; 3)	2,5 (2; 3)	$P_{1,2} > 0,05$ $P_{2,3} > 0,05$ $P_{1,3} > 0,05$
	25,1	3 (3; 4)	3 (3; 4)	3,5 (3; 4)	

Таблица 1 – Влияние скважности ультразвука на степень повреждения сосудистой стенки интактной сонной артерии (баллы) при использовании различных конструкций головок волноводов, Me (25 квартиль; 75 квартиль) В то же время, выявлена зависимость степени повреждения сосудистой стенки от интенсивности УЗ-воздействия при использовании всех 4-х типов волноводов. Межгрупповые сравнения не выявили статистически значимых различий между ВСФ и ВПФО в ряду с одинаковой интенсивностью воздействия по степени повреждения сосудистой стенки (таблица 2).

Установлено, что при УЗ-воздействии в течение 3 мин появляются очаги повреждения интимы с одновременным разрывом и распадом ее. Кроме того, наблюдалось расслоение меди с формированием мелких полиморфных полостей, без содержимого в их просвете. Отмечалось изменение структуры мышечных клеток в патологически измененных участках меди, которое проявлялось радиальным или хаотичным расположением, приобретением палочковидной или вытянутой формы. В целом, размер патологического очага повреждения сосудистой стенки составил 2 (2; 2) и 3 (2; 3) балла для ВСФ при интенсивностях 16,2 и 25,1 Вт/см², соответственно и для ВПФО 3 (2; 3) и 3 (3; 4) балла при интенсивностях 16,2 и 25,1 Вт/см², соответственно.

Конструкция волновода	Интенсивность, Вт/см ²	Степень повреждения сосудистой стенки, баллы
ВСФ	16,2	2 (2; 2) †§
	25,1	3 (2; 3) †§‡
ВСФО	16,2	3,5 (3; 4) *†#
	25,1	5 (4; 6) **†#‡
ВПФ	16,2	5 (4; 5) *§#
	25,1	6 (5; 6) **§#‡
ВПФО	16,2	3 (2; 3) †§
	25,1	3 (3; 4) †§‡

Таблица 2 – Влияние интенсивности ультразвука на степень повреждения сосудистой стенки интактной сонной артерии при использовании различных конструкций головок волноводов, Ме (25 квартиль; 75 квартиль)

Примечание:

* - значимость различий ($p < 0,01$) по сравнению с волноводом со сферической формой головки в ряду с одинаковой интенсивностью воздействия; † - значимость различий ($p < 0,01$) по сравнению с волноводом с плоской формой головки в ряду с одинаковой интенсивностью воздействия; § - значимость различий ($p < 0,01$) по сравнению с волноводом со сферической формой головки с отверстием в ряду с одинаковой интенсивностью воздействия; # - значимость различий ($p < 0,01$) по сравнению с волноводом с плоской формой головки с отверстием в ряду с одинаковой интенсивностью воздействия; ‡ - значимость различий ($p < 0,05$) по сравнению с интенсивностью 16,2 Вт/см².

При использовании ВСФО наблюдалось еще большее увеличение очага повреждения сосудистой стенки по сравнению с ВСФ и ВПФО. По результатам морфологического исследования было установлено образование крупного в размере очага повреждения интимы и подлежащей меди. В целом, повреждение сосудистой стенки достигало 3,5 (3; 4) и 5 (4; 6) баллов при интенсивностях 16,2 и 25,1 Вт/см², соответственно. Отмечался разрыв, отрыв фрагментов стенки с расслоением и образованием полиморфных полостей. В перифокальной зоне появлялись сморщенные или лизированные мышечные клетки с ретенцией клеточной оболочки и формированием полостей.

Максимальное повреждение сосудистой стенки наблюдалось при УЗ-воздействии с использованием ВПФ. Изменения характеризовались полным разрушением интимы в месте контакта головки волновода с сосудистой стенкой. Кроме того, наблюдались ее отслоение и фрагментирование. Подлежащий узкий слой меди также повреждался. Выявлялось разволокнение среднего слоя с образованием мелких, щелевидных областей без содержимого в просвете. В данном участке меди структура мышечных клеток была также патологически изменена. Определялась их хаотичность, фрагментация и лизис. Форма большинства мышечных клеток была вытянутой палочковидной или волнистой. Размер повреждения сосудистой стенки в целом составил 5 (4; 5) и 6 (5; 6) баллов при интенсивностях 16,2 и 25,1 Вт/см², соответственно.

Полученные нами результаты согласуются с данными других авторов, которые демонстрировали зависимость степени повреждения сосудистой стенки и

эффективности тромборазрушения от интенсивности УЗ-воздействия [12, 13]. В то же время, данные по влиянию скважности УЗ на повреждение артериальной стенки и убыль массы тромба отсутствуют. Известно, что основе повреждающего действия УЗ лежит акустическая кавитация и ударно-циклическое воздействие головки волновода на ткань. Вследствие акустической кавитации образуется ударная волна высокой интенсивности, которая приводит к механическому разрушению сосудистой стенки и тромбов. Конструкция головки волновода определяет характер кавитационной струи [14]. Поэтому, чем больше кавитационная струя, которая позволяет осуществлять фокусированное воздействие на ткань энергией без значительных потерь, тем больше будет степень повреждения сосудистой стенки и больше степень убыли массы тромба. Таким образом, степень повреждения сосудистой стенки увеличивается с ростом интенсивности ультразвукового воздействия, а также зависит от конструкции головки волновода. Скважность пакета импульсов в диапазоне от 15 до 45 % не оказывает влияния на степень повреждения сосудистой стенки. По степени увеличения размера очага повреждения артериальной сосудистой стенки волноводы располагаются в следующей последовательности:
ВПФО=ВСФ<ВСФО<ВПФ.

Таким образом, с учетом эффективности ультразвукового тромборазрушения и минимальных изменений сосудистой стенки установлено, что диапазоном допустимых параметров ультразвукового воздействия следует считать: интенсивность 16,2 - 25,1 Вт/см², скважность 15 - 45 %, время воздействия – 3 мин при использовании волновода с плоской головкой с отверстием.

Литература

1. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний – реальный путь улучшения демографической ситуации в России / Р. Г. Оганов [и др.] // Кардиология. 2007. № 1. С. 4–7.
2. Государственная программа по формированию здорового образа жизни населения Республики Беларусь [Электронный ресурс]. 2007. Режим доступа: <http://www.minzdrav.by>. Дата доступа: 10.05.2008.
3. Тромбоз стента у пациентов с острым инфарктом миокарда / С. В. Роган [и др.] // Кардиология. 2003. Т. 43, № 2. С. 77–81.
4. Serial intravascular ultrasound assessment of the efficacy of intracoronary gamma-radiation therapy for preventing recurrence in very long, diffuse, in-stent restenosis lesions / J. M. Ahmed [et al.] // Circulation. 2001. Vol. 104, № 8. P. 856–859.
5. The impact of the stent era on the management strategy for acute myocardial infarction: a population-based perspective / H. L. Dauerman [et al.] // Catheter Cardiovasc Interv. 2000. Vol. 11, № 51. P. 255–258.
6. Procedural results and late clinical outcomes after percutaneous interventions using long (> or = 25 mm) versus short (< 20 mm) stents / R. Kornowski [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. 2000. Vol. 35, № 3. P. 612–618.
7. Experimental ultrasonic angioplasty: disruption of atherosclerotic plaques and thrombi in vitro and arterial recanalization in vivo / U. Rosenschein [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. 1990. Vol. 15, № 3. P. 711–717.
8. Ultrasound arterial recanalization in acute myocardial infarction / C. A. Monteverde [et al.] // Circulation. 1990. Vol. 62. P. 2473.

9. Siegel, R. J. Ultrasound augmentation of thrombolysis and tissue perfusion / R. J. Siegel // Clin. Physiol. Funct. Imaging. 2004. Vol. 24. P. 156–163.
10. Effect of 40-kHz ultrasound on acute thrombotic ischemia in a rabbit femoral artery thrombosis model / V. N. Suchkova [et al.] // Circulation. 2000. Vol. 101. P. 2296–2301.
11. Does external ultrasound accelerate thrombolysis / R. Kornowski [et al.] // Circulation. 1994. Vol. 89. P. 339–344.
12. Адзериho, И. Э. Ультразвуковой тромболизис в лечении артериального тромбоза: дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.06 / И. Э. Адзериho. Минск, 2004. 322 л.
13. Рачок, С. М. Ультразвуковое разрушение тромбов в присутствии стрептокиназы: эффективность и влияние на гемокоагуляционный и сосудисто-тромбоцитарный гемостаз (экспериментальное исследование): автореф. ... дис. канд. мед. наук: 14.00.06 / С. М. Рачок; БелМАПО. Минск, 2005. 19 с.
14. Цзяи, Т. Эффективность восстановления проходимости пораженных атеросклерозом артерий ультразвуковыми волноводами различных модификаций in vitro: автореф. ... дис. канд. мед. наук: 14.00.06 / Цзяи Тун; БелМАПО. Минск, 2006. 21 с.