



Кулак А.И.¹, Чур С.Н.²✉, Адзерихо И.Э.³, Минченя В.Т.⁴, Антиперович О.Ф.²

¹ Институт общей и неорганической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

³ Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета, Минск, Беларусь

⁴ Белорусский национальный технический университет, Минск, Беларусь

Использование высокоинтенсивного низкочастотного внутрисосудистого ультразвука в улучшении эластических свойств артериальной стенки при атеросклерозе и диабетической ангиопатии в эксперименте

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Кулак А.И. – концепция и дизайн исследования, компьютерная обработка данных эксперимента; Чур С.Н. – написание текста, статистические расчеты; Адзерихо И.Э. – редактирование текста; Минченя В.Т. – редактирование текста; Антиперович О.Ф. – написание текста.

Финансирование. Данная экспериментальная работа проведена в рамках научно-исследовательской работы «Разработать и внедрить метод эндоваскулярной ультразвуковой абляции с использованием акустической системы в комплексном лечении пациентов с синдромом диабетической стопы» Государственной научно-технической программы «Новые методы оказания медицинской помощи» подпрограммы «Болезни системы кровообращения» (Республика Беларусь). Работа проводилась при финансировании из республиканского бюджета с привлечением внебюджетного финансирования ГУО «Белорусская медицинская академия последиplomного образования» (ныне – Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета).

Этическое заявление. При выполнении работы в обязательном порядке выполнялись требования статьи 32 Закона Республики Беларусь от 18 июня 1993 г. «О здравоохранении» в редакции от 11 декабря 2020 г. № 94-3. Проведения заседания этической комиссии по данному вопросу не требовалось.

Подана: 10.08.2023

Принята: 11.12.2023

Контакты: serchur@rambler.ru

Резюме

Введение. Результат рентгенэндоваскулярного лечения окклюзионно-стенотического поражения магистральных артерий нижних конечностей зависит не только от практических навыков хирурга и технической возможности используемого ангиографа, но и от эластических свойств сосуда. Изменение биомеханических свойств артериальной стенки у пациентов с атеросклерозом и диабетической ангиопатией позволит выполнить им рентгенэндоваскулярное вмешательство с меньшим риском развития послеоперационных осложнений, уменьшит вероятность развития повторного тромбоза в зоне операции.

Цель. Оценить влияние внутрисосудистой ультразвуковой обработки на изменение эластичности артериальной стенки и определить эффективные и безопасные параметры внутрисосудистого ультразвука для улучшения эластических свойств артериальной стенки с имеющимся медиакальцинозом (диабетическая ангиопатия).



Материалы и методы. Объектом исследования были участки магистрального артериального сосуда нижней конечности, взятые путем препарации ампутированной конечности через 30–60 мин. после операции. Сегменты погружались в 0,9%-ный физиологический раствор. Дальнейшее исследование проводилось в условии лаборатории не позднее 3 часов после изъятия. Нами был разработан компрессионный метод *in vitro*, основанный на измерении деформации сосуда при воздействии внешней статической нагрузки с помощью специальной созданной установки, состоящей из двух пластин толщиной по 1 мм, между которыми помещался исследуемый образец, и грузов кратностью 1 грамм. На первом этапе исследования определялась эластичность стенки сосудистого фрагмента. Затем, перед повторным помещением в установку, артериальные сегменты подвергались внутрисосудистой ультразвуковой обработке различными мощностными и временными параметрами. После проведенного озвучивания (син. ультразвуковая обработка) и повторного определения эластичности выполнялось гистологическое и морфологическое исследование опытных образцов.

Результаты. Представлена методика определения изменений эластичности атеросклеротически измененной артериальной стенки магистрального сосуда нижней конечности до и после применения низкочастотного высокоинтенсивного внутрисосудистого ультразвука. Выявлена зависимость изменений эластических свойств артериального сосуда в зависимости от различных мощностных характеристик. Выявлены наиболее типичные виды изменения и повреждений в различных слоях сосудистой стенки в зоне озвучивания.

Заключение. Полученные результаты экспериментального исследования позволяют дополнить имеющиеся знания в изменении биомеханических свойств под воздействием внутрисосудистого ультразвука и разработать метод рентгенэндоваскулярного лечения окклюзионно-стенотических поражений магистральных артерий нижних конечностей у пациентов с атеросклерозом и диабетической ангиопатией в клинических условиях.

Ключевые слова: атеросклероз, диабетическая ангиопатия, низкочастотный высокоинтенсивный ультразвук, окклюзия и стеноз магистральных артерий, рентгенэндоваскулярное лечение, медиакальциноз

Anatoly I. Kulak¹, Sergey N. Chur²✉, Ihor E. Adzeriho³, Vladimir T. Minchenya⁴,
Oleg F. Antiperovich²

¹ Institute of General and Inorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

³ Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

⁴ Belarusian National Technical University, Minsk, Belarus

The Use of High-Intensity Low-Frequency Intravascular Ultrasound in Improving the Elastic Properties of the Arterial Wall in Atherosclerosis and Diabetic Angiopathy in the Experiment

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Anatoly I. Kulak – research concept and design, computer data processing; Sergey N. Chur – text writing, statistical computations; Ihor E. Adzeriho – text editing; Vladimir T. Minchenya – text editing; Oleg F. Antiperovich – text writing.

Funding. This experimental work was carried out as part of the research work "Develop and implement a method of endovascular ultrasound ablation using an acoustic system in the complex treatment of patients with diabetic foot syndrome" of the State Scientific and Technical Program "New Methods of Providing Medical Care" of the subprogram "Diseases of the circulatory system" (Republic of Belarus). The work was carried out with funding from the republican budget with the involvement of extrabudgetary funding from the State Educational Institution "Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education" (now – Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University).

Ethics statement. When performing work, the requirements of Article 32 of the Law of the Republic of Belarus dated June 18, 1993 "On Health Care" as amended on December 11, 2020 No. 94-3 were complied with without fail. A meeting of the ethical commission on this issue was not required.

Submitted: 10.08.2023

Accepted: 11.12.2023

Contacts: serchur@rambler.ru

Abstract

Introduction. The result of X-ray endovascular treatment of occlusive-stenotic lesions of the main arteries of the lower extremities depends not only on the practical skills of the surgeon and the technical capabilities of the angiograph used, but also on the elastic properties of the vessel. Changes in the biomechanical properties of the arterial wall in patients with atherosclerosis and diabetic angiopathy will make it possible to perform X-ray endovascular intervention with less risk for the patient, reduce the number of postoperative complications and the risk of recurrent thrombosis in the surgical area.

Purpose. To assess the effect of intravascular ultrasound exposure on changes in the elasticity of the arterial wall. To determine the effective and safe parameters of intravascular ultrasound to improve the elastic properties of the arterial wall with existing medial calcinosis (diabetic angiopathy).

Materials and methods. The object of the study were sections of the main arterial vessel of the lower limb, taken by preparation of the amputated limb 30–60 minutes after the operation. The segments were immersed in 0.9% saline. Further research was carried out in a laboratory condition no more than 3 hours after withdrawal. An in vitro compression method has been developed based on measuring the deformation of a vessel under the influence of an external static load using a specially created setup consisting of two plates



1 mm thick, between which the test sample was placed, and weights with a multiplicity of 1 gram. At the first stage of the study, the elasticity of the wall of the vascular fragment was determined. Then, before re-placement in the installation, the arterial segments were subjected to intravascular ultrasonic treatment with various power and time parameters. After scoring and re-determination of elasticity, a histological and morphological study of the prototypes was performed.

Results. A method for determining changes in the elasticity of an atherosclerotically altered arterial wall of the main vessel of the lower limb as a result of the use of low-frequency high-intensity intravascular ultrasound is presented. The dependence of changes in the elastic properties of the arterial vessel depending on various power characteristics was revealed. The most typical types of changes and damages in different layers of the vascular wall in the sonication zone were revealed.

Conclusion. The obtained results of the experimental study will supplement the existing knowledge on changes in biomechanical properties under the influence of intravascular ultrasound and develop a method of X-ray endovascular treatment of occlusive-stenotic lesions of the main arteries of the lower extremities in patients with atherosclerosis and diabetic angiopathy in clinical conditions.

Keywords: atherosclerosis, diabetic angiopathy, low-frequency high-intensity ultrasound, occlusion and stenosis of the main arteries, X-ray endovascular treatment, medial calcinosis

■ ВВЕДЕНИЕ

Достижение высококачественного результата хирургического лечения окклюзионно-стенотических поражений магистральных артерий нижних конечностей возможно только с учетом эластичности сосудистой стенки. Причем это касается как атеросклеротического поражения, так и сахарного диабета [2, 3]. Эффективность рентгенэндоваскулярного лечения напрямую зависит от биомеханических свойств стенок артерии.

Высокая жесткость артериальной стенки не позволит выполнить полноценную ангиопластику, а стентирование этого сегмента будет иметь высокий риск послеоперационного рестеноза [1, 5, 6]. Это, в свою очередь, сделает такой малоинвазивный рентгенэндоваскулярный способ реваскуляризации неэффективным, и хирург, вероятнее всего, отдаст предпочтение более травматичному шунтированию артериального русла [4]. Таким образом, изменение биомеханических свойств артериальной стенки в сторону увеличения эластичности и снижения жесткости сосуда у пациентов с кальцинозом артериальной стенки позволит выполнить рентгенэндоваскулярное вмешательство с меньшим риском для пациента, снизит количество послеоперационных осложнений и риск повторного тромбоза в зоне операции.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить влияние внутрисосудистой ультразвуковой (УЗ) обработки на изменение эластичности артериальной стенки и определить эффективные и безопасные параметры внутрисосудистого ультразвука для улучшения эластических свойств артериальной стенки с имеющимся медиакальцинозом (диабетическая ангиопатия).

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальная часть работы включала изучение воздействия ультразвука на артериальную стенку (внутрисосудисто). Используемый в эксперименте ультразвуковой волновод имел трубчатую структуру, что позволяло пропускать по внутреннему просвету его физиологический раствор во время работы ультразвукового генератора для создания на конце волновода кавитационной струи. Обязательной задачей было определение жесткости артериальной стенки до и после проведения УЗ-обработки.

Для этого мы использовали разработанный нами компрессионный метод, основанный на измерении деформации сосуда при воздействии внешней статической нагрузки с помощью оригинальной установки (рис. 1). Установка состояла из 2 пластин толщиной по 1 мм и грузов кратностью 1 грамм (рис. 1).

Образцы поперечно срезанных артерий шириной 5 мм помещали между пластинами, на которые устанавливали гири различного веса. Весовую нагрузку на образец повышали от 0,01 до 0,2 Н (ньютон) и определяли изменение диаметра сосуда с точностью до 0,05 мм (рис. 2).

После каждого повышения нагрузки фотографировали торцевую сторону сосудистого сегмента. При помощи программы Adobe Photoshop 7.0 на изготовленных фотографиях измеряли диаметр просвета сосуда. Далее проводили озвучивание сегмента, после которого повторно выполняли исследование его упругих свойств. Растяжимость, степень деформации, вызванной нагрузкой, рассчитывали при каждом перемещении путем деления L фактической на L исходную. Изменение жесткости определяли по дельта L . Данные рассчитывали при помощи компьютерной программы Origin 6.0.

Величину относительной деформации ϵ определяли по разности исходного диаметра d_0 сосуда и его диаметра d^* , измененного в результате действия внешней нагрузки: $\epsilon = (d_0 - d^*) / d_0$.

Для сопоставления деформационных характеристик образцов, исходных и подвергавшихся УЗ-обработке, строили графические зависимости диаметра сегмента сосуда либо величины относительной деформации от действующей нагрузки F .

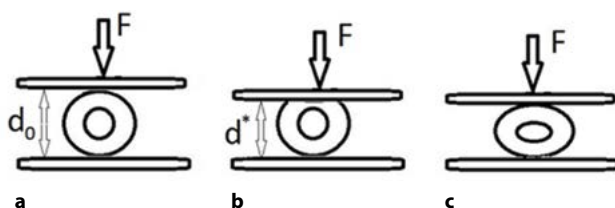


Рис. 1. Схема проведения измерений эластичности сосудистого сегмента компрессионным методом, где: а – исходное состояние (без нагрузки); б – с нагрузкой, вызывающей преимущественную деформацию стенки сосуда; в – с нагрузкой, вызывающей общую деформацию сосуда; F – действующая сила, d_0 – исходный внешний диаметр сосуда, d^* – диаметр сосуда, измененный под действием нагрузки

Fig. 1. Scheme for measuring the elasticity of the vascular segment by the compression method, where: а – initial state (without load); б – with a load that causes predominant deformation of the vessel wall; в – with a load that causes a general deformation of the vessel; F – the acting force, d_0 – the original outer diameter of the vessel, d^* – the diameter of the vessel changed under the action of the load

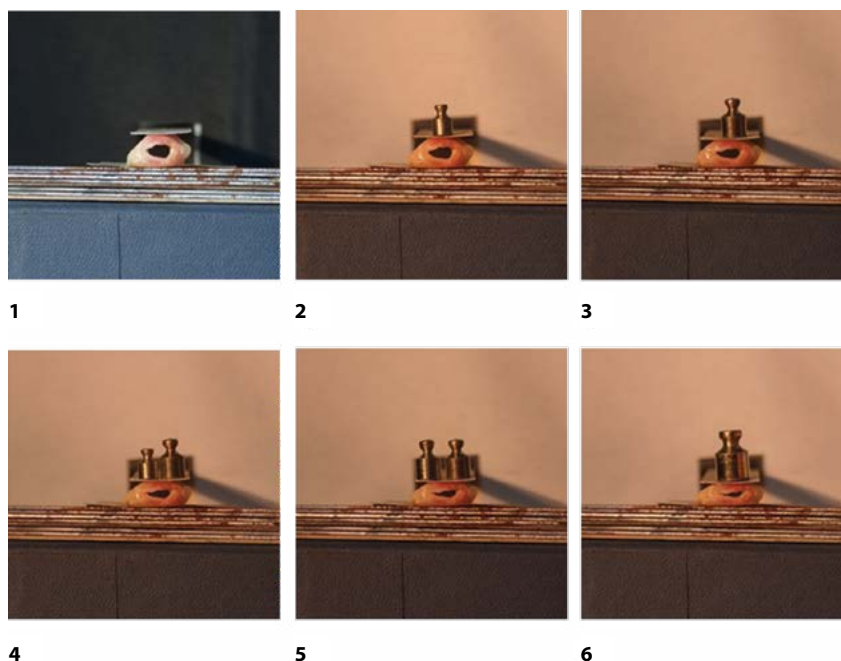


Рис. 2. Компрессионный метод измерения жесткости сосудистой стенки: 1 – 0 группа; 2 – 1-я группа; 3 – 2-я группа; 4 – 3-я группа; 5 – 4-я группа; 6 – 5-я группа
Fig. 2. Compression method for measuring the stiffness of the vascular wall: 1 – 0 group; 2 – 1 group; 3 – 2 group; 4 – 3 group; 5 – 4 group; 6 – 5 group

Некоторая условность в таком определении относительной деформации связана с тем, что в них нагрузка не нормирована на единицу площади, а относится к сегменту сосуда в целом. В связи с этим количественное сопоставление полученных данных по величинам деформации имеет смысл ограничивать либо одним и тем же сосудом (например, подвергавшимся обработке УЗ и исходным), либо сосудами близкого диаметра. Этим обстоятельством определялся выбор образцов для контрольных опытов, а именно для каждого опыта, в котором осуществлялась ультразвуковая обработка сегмента сосуда, вначале проводился контрольный опыт с тем же сегментом. Кроме того, для минимизации неоднозначности в расчетах относительной деформации при сопоставлении деформационных параметров сегментов из разных сосудов осуществлялось нормирование этих параметров на один и тот же радиус сосуда (такая процедура считалась приемлемой, если эти радиусы различались не более чем на 10–15%).

Все эксперименты по изучению влияния эндоваскулярной УЗ-обработки на сосудистую стенку и окклюзирующий субстрат проводили на специально сконструированной системе, состоящей из кюветы, изготовленной из прозрачного оргстекла, и штучеров, изготовленных из нержавеющей стали и располагающихся в боковых стенках кюветы.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Для определения влияния УЗ на жесткость сосудистой стенки в зависимости от амплитуды поперечных колебаний *in vitro* в контрольной группе нами проведен компрессионный тест, результаты которого были следующие. Воздействие УЗ интенсивностью 3,5 Вт/см² и амплитудой поперечных колебаний 10 мкм приводит к незначительному увеличению растяжимости сосудистой стенки по сравнению с ее первоначальным состоянием на $5,0 \pm 0,5\%$ (рис. 3).

При увеличении интенсивности до 8,6 Вт/см² и амплитуды поперечных колебаний до 23 мкм наблюдается еще более значимое ($p < 0,05$) увеличение растяжимости стенки сосуда.

Увеличение интенсивности до 12,9 Вт/см² и выше способствовало еще более выраженному увеличению растяжимости стенки сосуда по сравнению с контролем, при этом прирост растяжимости стенки сосуда составил $7,5 \pm 0,5\%$.

Аналогичные закономерности наблюдали при увеличении амплитуды поперечных колебаний до 56 мкм (рис. 4).

Таким образом, воздействие УЗ на интактную сосудистую стенку имеет дозозависимый эффект улучшения ее биомеханических свойств – снижения жесткости.

Как оказалось, обработка внутренней поверхности сегментов бедренной артерии низкочастотным (26 400 Гц) ультразвуком с использованием трубчатого волновода позволяет существенно снизить жесткость сосудистых стенок как для исходно «мягких», так и для «твердых» сосудов. При этом существует возможность использования внутреннего пространства волновода для подачи физиологического раствора либо иной жидкой среды в виде интенсивной струи микрокапель (кавитационная струя), направленной внутрь сосуда, формирующейся под действием УЗ.

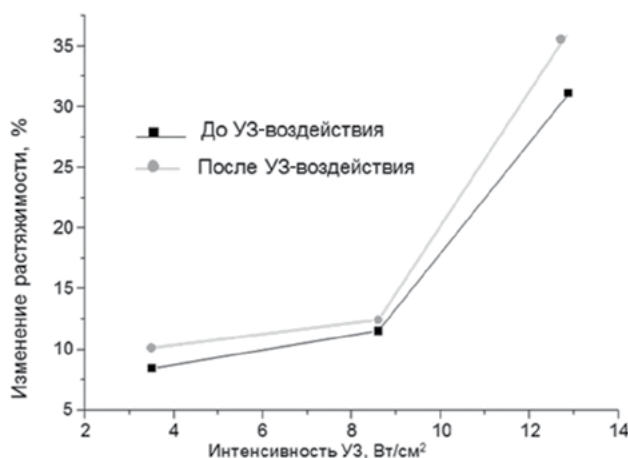


Рис. 3. Влияние интенсивности УЗ на диаметр просвета сосуда по данным компрессионного нагрузочного теста

Fig. 3. Influence of ultrasound intensity on the diameter of the lumen of the vessel according to the compression load test

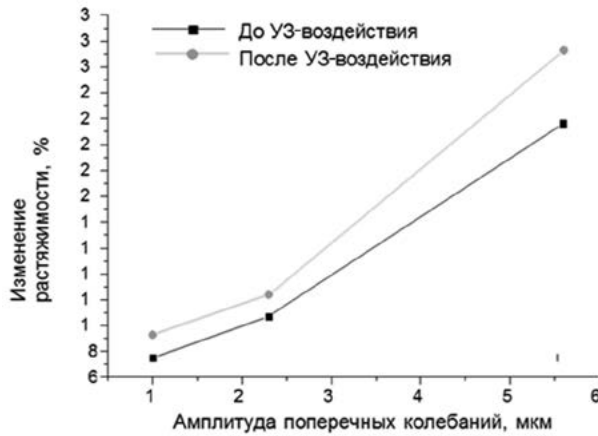


Рис. 4. Влияние амплитуды УЗ на диаметр просвета сосуда по данным компрессионного нагрузочного теста

Fig. 4. Influence of the ultrasound amplitude on the diameter of the lumen of the vessel according to the compression load test

В результате 10-минутной УЗ-обработки происходит повышение относительной деформации сегмента «мягкого» сосуда в 1,3–1,4 раза по сравнению с исходным сосудом. А в результате УЗ-воздействия в течение такого же временного промежутка на сегмент «твёрдого» сосуда степень его деформируемости повышается в 2,3–3,9 раза при нагрузке в 0,01 ньютона и в 1,5 раза при нагрузке 0,2 ньютона. Повышение эластичности сосудов после применения УЗ наиболее выражено для «твёрдых», хрупких, сильно кальцифицированных сосудов, по сравнению с «мягкими» сосудами.

Использование волноводов трубчатого типа позволяет воздействовать на кальцинаты средней оболочки артериальной стенки, не повреждая при этом интиму, причем степень дробления кальцификатов напрямую зависит от мощностных характеристик УЗ-обработки. При увеличении интенсивности до 12,9 Вт/см² и амплитуды до 23 мкм достоверно снижается количество солей кальция, что подтверждается морфометрическими измерениями ($p < 0,05$).

Наиболее эффективными параметрами УЗ-обработки по результатам проведенного исследования были: мощность воздействия 12,9 Вт/см², амплитуда 23 мкм при времени озвучивания 10 минут.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного экспериментального исследования позволяют дополнить имеющиеся знания в изменении биомеханических свойств под воздействием внутрисосудистого низкочастотного высокоинтенсивного ультразвука и разработать метод рентгенэндоваскулярного лечения окклюзионно-стенотических поражений магистральных артерий нижних конечностей у пациентов с атеросклерозом и диабетической ангиопатией в клинических условиях.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Adzeriho I., Chur S. The use of high-intensity ultrasound in improving the biomechanical properties of the arterial wall in patients with DFS. Proceedings of the XV Congress of Surgeons of the Republic of Belarus: topical issues of surgery, Brest, October 16–17, 2014. P. 345. (in Russian)
2. Antsiferov M., Galstyan G., Tokmakova A., Dedov I. Diabetic foot syndrome. *Diabetes mellitus*. 2001;4(2):2–8. (in Russian)
3. Beard J.D. Amputation versus reconstruction for critical lower limb ischaemia. *Angiology and vascular surgery*. 1998;1(4):72–82.
4. Grishin I., Chur N. *Sindrom diabeticheskoy stopy*. Minsk: Tovarischestvo Hata, 2000;171 p. (in Russian)
5. Abbot A.N. et al. Prosthetic above-knee femoropopliteal bypass grafting: Results of a multicenter randomized prospective trial. *Journal of Vascular Surgery*. 1997;25:19–28.
6. Bakken A.M., Saad W.E., Davies M.G. Cryoballoon angioplasty broadens the role of primary angioplasty and reduces adjuvant stenting in complex superficial femoral artery lesions. *Journal of the American College of Surgeons*. 2008;206(3):524–532.
7. Baril M. et al. Outcomes of endovascular interventions for TASC II B and C femoropopliteal lesions. *Journal of Vascular Surgery*. 2008;48:627–33.