

Выводы

1. Получены зависимости индексов гомогенности *HI* дозы в пределах мишени от технологии облучения больных для четырех нозологий РШМ, РЛ, РПЖ, РМЖ.

2. Учитывая прогностический потенциал *HI* для безрецидивной выживаемости, необходимо для каждого плана и технологии облучения оценивать индекс гомогенности. Чем меньше *HI*, тем выше гомогенность.

3. Показано, что при облучении РШМ пригодны технологии 3DCRT и IMRT. При раке легкого преимуществами обладает технология RapidArc.

При раке предстательной железы также доминирует технология RapidArc. При раке молочной железы доминирует технология 3DCRT на конвенциональных ускорителях.

Работа выполнена при поддержке Программы повышения конкурентоспособности НИЯУ МИФИ (Договор № 02.а03.21.0005).

Список литературы:

1. Беликова А.А., Герасимов В.А., Иванов С.А. и др. Факторы риска локального и дистального прогрессирования у больных немелкоклеточным раком легкого и молочной железы после облучения всего объема головного мозга // Медицинская физика. 2021. № 2 (90). С. 29-38.
2. Лебедево И.М., Быкова Ю.Б., Болдырева В.А. и др. Оценка распределения дозы в планируемом объеме мишени с применением индекса гомогенности // Медицинская физика. 2017. № 1 (73). С. 34-38.
3. Лебедево И.М., Кравец О.А., Быкова Ю.Б. и др. Количественная оценка качества планирования дистанционной составляющей лучевой терапии больных раком шейки матки // Вопросы онкологии. 2016. № 6. С. 827-830.
4. Lebedenko I.M., Romanova E.A., Belova A.A. et al. Quantitative assessment of the quality of treatment planning for patients with advanced cervical cancer // Biomedical Engineering. 2018. № 52 (4). PP. 263-266.

5. International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, Recording and Reporting Photon-Beam Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT). ICRU Report 83. 2010 / <https://www.fnkv.cz/soubory/216/icru-83.pdf>.

Ирина Матвеевна Лебедево,
д-р биол. наук, ст. научный сотрудник,
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Минздрава России,

профессор,

кафедра медицинской физики,

Национальный исследовательский ядерный

университет МИФИ,

Юлия Александровна Кудашкина,

медицинский физик,

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Минздрава России,

Елена Вячеславовна Громушкина,

зам. директора,

Инженерно-физический институт биомедицины,

Национальный исследовательский ядерный

университет МИФИ,

Анастасия Юрьевна Захаркив,

ст. преподаватель,

кафедра медицинской физики,

и.о. начальника учебного отдела,

Инженерно-физический институт биомедицины,

Национальный исследовательский ядерный

университет МИФИ,

г. Москва,

e-mail: imlebedenko@mail.ru

А.Ю. Цибин, А.Е. Беркович, А.А. Бурсиан, З.М. Улимбашева, М.Ш. Вахитов

Экспериментальное обоснование применения HIFU-технологии в лечении варикозной болезни нижних конечностей

Аннотация

Представлено экспериментальное исследование, показывающее воздействие неинвазивного высокоэнергетического фокусированного ультразвука – HIFU (high-intensity focused ultrasound) на венозную стенку при лечении варикозной болезни. Основные механизмы действия HIFU включают в себя термические и механические эффекты. Для изучения воздействия на вены было проведено несколько острых и хронических экспериментов, в результате которых были показаны параметры, при которых достигается облитерация вены без повреждения прилежащих структур.

Введение

Принципиально новым подходом в лечении варикозной болезни можно считать использование неинвазивного воздействия высокоэнергетическим фокусированным ультразвуком – HIFU (high-intensity focused ultrasound), в основе действия которого лежит формирование очага коагуляционного некроза в точно заданной точке организма без повреждения здоровых прилежащих тканей и структур, располагающихся по ходу ультразвуковой волны.

Впервые феномен локального ультразвукового термического повреждения тканей был описан J.G. Lynn с соавт. в 1942 году [1]. В 1956 году А.К. Буров [2] предположил, что ультразвук (УЗ) высокой интенсивности может быть использован для воздействия на злокачественные опухоли у животных и че-

ловека. В последующие годы детально изучались биологические эффекты фокусированного УЗ высокой интенсивности, особенности его проведения в различных средах и режимы облучения, приводящие к разрушению клеток [3]. Однако до конца XX века серьезным препятствием для развития данного метода являлось отсутствие надежных средств наведения УЗ и визуализации объекта воздействия.

Основные механизмы действия HIFU включают в себя термические и механические эффекты. Термическое воздействие подразумевает локальное нагревание тканей выше 60 °С, что ведет к разрушению клеток – коагуляционный некроз. Механические эффекты включают в себя кавитацию, акустические течения в жидкой среде, компрессию.

Нагревание вызывает развитие коагуляционного некроза ткани и может приводить к окклюзии сосудов диаметром до

0,5 мм. При целенаправленном воздействии HIFU может коагулировать сосуды диаметром 0,5...2,5 мм и неэффективен на сосудах мягких тканей диаметром более 2,5 мм [4].

Использование механизма акустической кавитации вызывает быстрые перепады давления в тканях. Формируются заполненные газом или жидкостью полости, колебание которых вызывает напряжение сдвига в окружающих тканях, разрушая структуру тканей, – гистотрипсию. Теоретически моделирование термического повреждения сосудистой стенки предполагает, что первоначальные изменения сосудов вызваны тепловой денатурацией, повреждением эндотелия и усадкой коллагеновых волокон, а целостность сосуда поддерживается адвентицией и гладкомышечным слоем [5].

В механизме облитерации сосудов при воздействии HIFU основное значение имеет термическое действие. Повышение температуры выше 56 °С в течение нескольких секунд приводит к коагуляционному некрозу тканей вследствие денатурации белка и клеточной деструкции.

Коллаген является основным компонентом средней оболочки и адвентиции сосудов. Нагрев коллагена выше порога денатурации, составляющего 62...67 °С, приводит к раскрытию его спиральной структуры и изоволюметрическому сокращению вплоть до 60 % от первоначальной длины и уменьшению площади поперечного сечения неперфузируемого сосуда на 96 %. Этот эффект значительно менее выражен в перфузируемых сосудах [6]. Нагревание коллагена, превышающее этот порог, ведет к гиалинизации и нарушению его структуры, что способствует развитию жесткости и склонности к разрыву [4].

При использовании HIFU карбонизация маловероятна, так как по такой ткани ультразвук не может распространяться, и дальнейшее нагревание за этой точкой не происходит. Успешная окклюзия происходит при диапазоне рабочих температур 73...87 °С, в то время как температура ниже 54 °С не вызывает структурные изменения коллагена [7].

В механизме окклюзии сосудов важную роль играет образование сшивок между денатурированными и частично денатурированными волокнами коллагена, за счет которых происходит соединение («сплавление») различных слоев сосудистой стенки, подвергшейся действию HIFU. Этому способствует компрессия со стороны окружающих тканей, сосуд при этом механически сдавливается вплоть до полного закрытия просвета [8]. Чем больше диаметр сосуда, давление и скорость кровотока в нем, тем больше требуется энергии HIFU для окклюзии.

Повреждение эндотелия и локальная активация системы гемостаза являются ключевыми факторами в формировании тромба при воздействии HIFU на сосуды. Однако тромбоз лишь способствует формированию HIFU-индуцированной окклюзии сосуда.

Группой французских авторов [3], [9] обоснован новый подход к использованию HIFU при лечении венозной недостаточности и варикозной болезни вен нижних конечностей – локальное нагревание стенки вен по периметру клапанов. При этом создаются более благоприятные условия для функционирования венозных клапанов. Авторы назвали этот метод External ultrasound valvuloplasty.

Материалы и методы

Для воздействия на вены HIFU нами был использован лабораторный стенд, представляющий собой комплекс устройств, реализующих функции фиксации и позиционирования объекта исследования, ультразвукового сканирования, прицеливания, дозированного воздействия HIFU.

В опытах использовалось напряжение питания генератора силового излучателя 25 В, частота силового излучения от 1,55 до 2,0 МГц, интенсивность ультразвука в фокальном пятне составляла приблизительно от 8,8 до 13,6 кВт/см².

Эксперименты проводились в НИЦ и на кафедре оперативной хирургии ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, морфологические исследования выполнялись в лаборатории патоморфологии НИЦ ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова.

Для изучения воздействия HIFU на вены было проведено несколько серий острых и хронических экспериментов. Эксперименты были выполнены на кроликах породы шиншилла (масса тела 2,5...3,0 кг). Животные содержались в стандартных условиях вивария.

Сначала мы проводили опыты на наиболее доступных сосудах кроликов: бедренных венах и венах ушей. В дальнейшем в наших экспериментах в качестве модели большой подкожной вены использовалась задняя каудальная вена (ЗКВ) кроликов.

Для создания модели отключенного сосуда выделяли заднюю каудальную вену в нужном нам участке (с диаметром сосуда не менее 6...7 мм), проводили необходимые экспериментальные действия, затем обработанный участок сосуда прошивали на 1/3 просвета на протяжении 1...1,5 см. Таким образом, обработанная стенка сосуда была выключена из кровотока, а перфузия по ЗКВ сохранялась. Кровоток по оставшейся части ЗКВ был достаточен, и венозной недостаточности нижних конечностей и органов таза у кролика не возникло. Подвергнутые воздействию HIFU участки сосудов с окружающими тканями иссекали для гистологического исследования.

Острые эксперименты

Острые эксперименты с воздействием на ЗКВ были проведены на 7 кроликах. После экспозиции около 1 ч кролика выводили из эксперимента и забирали поврежденный сосуд вместе с окружающими тканями. Вену обрабатывали HIFU на сохраненном кровотоке (5 кроликов) и через слой собственного жира 1 см (2 кролика). Макроскопически облученные участки сосуда беловатые, видимых поверхностных дефектов, перфораций и кровотечений не наблюдалось.

При гистологическом исследовании установлены структурные изменения во всех слоях стенки вен. В интиме наблюдаются как участки десквамации эндотелия, так и участки с сохраненным эндотелием. Эти изменения можно оценить как проявление острого повреждения (острый фасцит). В прилегающих к сосудам жировой клетчатке также имеет место отек и липолиз, диапедезные кровоизлияния, лейкоцитарная инфильтрация.

У трех кроликов производилось УЗ-воздействие на заднюю каудальную вену при выключенном кровотоке. При гистологическом исследовании установлено, что в вене эндотелий сосуда полностью слущен, субэндотелиальный слой отсутствует. В просвете сосуда наблюдаются разрушенные эритроциты, слущенные эндотелиоциты и незначительное количество нейтрофилов и моноцитов. Гладкие миоциты средней оболочки непосредственно контактируют с кровью. Цитоплазма гладких миоцитов гомогенизирована, границы клеток не выявляются. Коллагеновые волокна подвержены коагуляционному некрозу, они выглядят набухшими, дезорганизованными, разволокненными и слившимися. В адвентиции отек и фрагментация коллагеновых структур.

Полученные нами данные указывают на то, что примененная технология воздействия HIFU обеспечивает повышение температуры в зоне облучения, достаточную для денатурации коллагена и развития воспалительной реакции, которая может привести к облитерации вены.

Хронические эксперименты

В хронических экспериментах мы обрабатывали HIFU участок ЗКВ до отключения кровотока (10 кроликов) и после отключения кровотока (2 кролика) с выведением кроликов через неделю и через месяц (соответствует 1 и 2 фазам раневого процесса).

Через неделю после воздействия HIFU (опыты на двух кроликах) в той части вены, в которой кровоток не был нарушен, эндотелий был сохранен, гладкие миоциты меди и адвентиция не повреждены.

В изолированном после облучения участке вены наблюдались частичная деэндотелизация, разрушение миоцитов средней

оболочки, дезорганизация и консолидация коллагеновых пучков в адвентициальной оболочке. Несмотря на очевидные проявления повреждения интимы, тромбоз не развивался.

Через месяц после воздействия HIFU на ЗКВ все 8 кроликов также оставались живы. В участке вены с сохраненным кровотоком эндотелий и базальная мембрана были восстановлены, медиа была представлена двумя слоями гладких миоцитов без признаков нарушения. Коллагеновые волокна в адвентиции были без видимых признаков дезорганизации.

В участке вены с прекращенным кровотоком через месяц после воздействия HIFU эндотелий и базальная мембрана также были сохранены, структура гладких миоцитов медиа была нарушена. В адвентиции определялась незначительная дезорганизация коллагеновых волокон. Несмотря на наличие признаков повреждения и спавшиеся стенки сосуда, облитерации вены не наблюдалось.

У двух кроликов HIFU-обработка участка вены проводилась после отключения кровотока. При выведении через 4 недели спаечный процесс в области сосуда выражен значительно больше. Вена на одном из участков стенки прошита нитками и формирует складку. В зоне складки просвет облитерирован, эндотелий отсутствует, мышечный слой не прослеживается, адвентиция резко утолщена, однако признаков дезорганизации коллагеновых волокон не выявлено. Отмечается расширение «vasa vasorum». В остальных участках (с сохраненным кровотоком) стенки сосуда без патологических изменений: эндотелий сохранен, гладкомышечные клетки медиа расположены преимущественно в один слой, адвентиция обычной организации.

Все сказанное позволяет сделать вывод, что необходимо проводить процедуру при отключенном кровотоке, лучше даже при пережатом сосуде.

Обсуждение

Таким образом, в остром периоде после воздействия HIFU на заднюю каудальную вену кролика мы, как и другие авторы, наблюдали характерные структурные изменения во всех слоях стенки сосуда. Учитывая режим и параметры HIFU-воздействия, а также характер повреждения коллагена, можно полагать, что в наших опытах доминировал термический эффект HIFU.

Термическое действие HIFU на вены вызывает более стойкие изменения, чем только повреждение эндотелия, и при определенных условиях, например при выключенном кровотоке, они являются мало обратимыми. Именно эти изменения и присоединяющееся воспаление лежат в основе ремоделирования стенки вен, приводящего к окклюзии. Тромбообразование лишь способствует этому процессу. Сужение и уплотнение вены после воздействия HIFU может создать более благоприятные условия для функционирования венозных клапанов.

Сохранность кровотока влияет на степень выраженности структурных изменений в стенке вен после воздействия высокоинтенсивного фокусированного ультразвука. В изолированном от кровотока участке вены признаки повреждения миоцитов и дезорганизации коллагеновых волокон выявлялись через 4 недели после облучения. Компрессия вен, по-видимому, необходима для развития облитерации при использовании HIFU-технологии.

В наших экспериментах мы показали, что повреждается только та ткань, которая находится в зоне облучения. Повреждения тканей вокруг зоны воздействия нет.

Выводы

Метод HIFU является полностью неинвазивным, нетравматичным, выполняется под постоянным УЗ-контролем, без повреждения кожных покровов и прилежащих структур. В наших опытах доминировал термический эффект HIFU.

При применении HIFU очень важны наведение и фиксация излучателя и объекта, а также проведение воздействия на выключенном кровотоке и компрессия вены после воздействия.

Список литературы:

1. Ichizuka K., Hasegawa J., Nakamura M., Matsuoka R., Sekizawa A., Okai T., Umemura S. High-intensity focused ultrasound treatment for twin reversed arterial perfusion sequence // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2012. № 40. PP. 476-478.
2. Clarke R.L., ter Haar G.R. Temperature rise recorded during lesion formation by high-intensity focused ultrasound // *Ultrasound Med. Biol.* 1997. № 23. PP. 299-306.
3. Hwang J.H., Zhou Y., Warren C., Brayman A.A., Crum L.A. Targeted venous occlusion using pulsed high-intensity focused ultrasound // *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 2010. № 57. PP. 37-40.
4. Martin R.W., Vaezy S., Kaczkowski P., Keilman G., Carter S., Caps M., Beach K., Plett M., Crum L. Hemostasis of punctured vessels using Doppler-guided high-intensity ultrasound // *Ultrasound Med. Biol.* 1999. № 25. PP. 985-990.
5. Agah R., Pearce J.A., Welch A.J., Motamedi M. Rate process model for arterial tissue thermal damage: Implications on vessel photocoagulation // *Lasers Surg. Med.* 1994. № 15. PP. 176-184.
6. Hynynen K., Colucci V., Chung A., Jolesz F. Noninvasive arterial occlusion using MRI-guided focused ultrasound // *Ultrasound Med. Biol.* 1996. № 22. PP. 1071-1077.
7. Martinot V.L., Mordon S.R., Mitchell V.A., Pellerin P.N., Brunetaud J.M. Determination of efficient parameters for argon laser-assisted anastomoses in rats: Macroscopic, thermal, and histological evaluation // *Lasers Surg. Med.* 1994. № 15. PP. 168-175.
8. Discigil B., King R.M., Pearson P.J., Capellini V.K., Rodrigues A.J., Schaff H.V., Eyora P.R.B. High-frequency ultrasonic waves cause endothelial dysfunction on canine epicardial coronary arteries // *Rev. Bras. Cir. Cardiovasc.* 2008. № 23. PP. 190-196.
9. Burks S.R., Ziadloo A., Hancock H.A., Chaudhry A., Dean D.D., Lewis B.K., Frenkel V., Frank J.A. Investigation of cellular and molecular responses to pulsed focused ultrasound in a mouse model // *PLoS ONE.* 2011. № 6. E24730.

Андрей Юрьевич Цибин,
канд. мед. наук, доцент,

кафедра общей хирургии с клиникой,
ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
Александр Ефимович Беркович,
зав. лабораторией,
Андрей Арнольдович Бурсиан,
гл. конструктор,
лаборатория «Медицинская ультразвуковая
аппаратура»,

ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский
политехнический университет Петра Великого»,
Залина Муазиновна Улимбаева,
канд. мед. наук, ст. научный сотрудник,
научно-исследовательский центр
сердечно-сосудистой хирургии,

НИИ хирургии и неотложной медицины,
ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
Мавлет Шакирович Вахитов,
д-р мед. наук, профессор,

кафедра общей хирургии с клиникой,
ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
г. С.-Петербург,
e-mail: zalyaul@mail.ru