

Ультразвук-ассистированная внутрисосудистая терапия: история вопроса и перспективы развития

А.И. Аналеев, С.П. Семитко[✉], И.Е. Чернышева, Н.В. Беликов, И.В. Хайдукова, А.С. Борде, Д.Г. Иоселиани, П.С. Тимашев, В.В. Фомин

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Первое применение ультразвука в лечении сосудистой патологии относится к 1976 г. За прошедшее время опубликовано большое количество оригинальных работ, предлагающих различные концепции его использования. Разработан и с разным успехом использовался ряд технических решений, некоторые из которых получили развитие в современной медицине. В статье рассмотрены вопросы развития ультразвуковых терапевтических технологий в лечении сосудистой патологии. Освещена история методик, представлены доступные данные по перспективным направлениям дальнейшего развития, дана информация по существующим методикам и устройствам.

Ключевые слова: тромболитизис, микропузырьки, литотрипсия, катетер

Для цитирования: Аналеев А.И., Семитко С.П., Чернышева И.Е., Беликов Н.В., Хайдукова И.В., Борде А.С., Иоселиани Д.Г., Тимашев П.С., Фомин В.В. Ультразвук-ассистированная внутрисосудистая терапия: история вопроса и перспективы развития. Consilium Medicum. 2024;26(1):12–19. DOI: 10.26442/20751753.2024.1.202586

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Ultrasound-assisted intravascular therapy: history and future perspectives of development. A review

Anton I. Analeev, Sergey P. Semitko[✉], Irina E. Chernysheva, Nikita V. Belikov, Irina V. Khaydukova, Anna S. Borde, David G. Ioseliani, Peter S. Timashev, Victor V. Fomin

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

The first use of ultrasound in treating vascular disorders dates back to 1976. Since then, numerous original studies have been published, offering various concepts of its use. Many technical solutions have been developed and used with variable success, some of which have been developed in modern medicine. This article discusses the development of ultrasound therapeutic technologies in treating vascular disorders. The history of methods is described, available data on promising future areas are presented, and information on existing methods and devices is given.

Keywords: thrombolysis, microbubbles, lithotripsy, catheter

For citation: Analeev AI, Semitko SP, Chernysheva IE, Belikov NV, Khaydukova IV, Borde AS, Ioseliani DG, Timashev PS, Fomin VV. Ultrasound-assisted intravascular therapy: history and future perspectives of development. A review. Consilium Medicum. 2024;26(1):12–19. DOI: 10.26442/20751753.2024.1.202586

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Семитко Сергей Петрович** – д-р мед. наук, проф. каф. интервенционной кардиоангиологии Института профессионального образования, дир. Научно-практического центра интервенционной кардиоангиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: semitko_s_p@staff.sechenov.ru

Аналеев Антон Игоревич – мл. науч. сотр. лаб. технических инноваций в кардиоангиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: analeev_a_i@staff.sechenov.ru

Чернышева Ирина Евгеньевна – канд. мед. наук, зам. дир. по лечебной работе Научно-практического центра интервенционной кардиоангиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: chernysheva_i_e@staff.sechenov.ru

Беликов Никита Владимирович – канд. техн. наук, ст. науч. сотр. лаб. технических инноваций в кардиоангиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: belikov_n_v@staff.sechenov.ru

Хайдукова Ирина Витальевна – канд. техн. наук, мл. науч. сотр. лаб. технических инноваций в кардиоангиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: khaydukova_i_v@staff.sechenov.ru

Борде Анна Сергеевна – канд. техн. наук, ст. науч. сотр. лаб. технических инноваций в кардиоангиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: borde_a_s@staff.sechenov.ru

[✉]**Sergey P. Semitko** – D. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: semitko_s_p@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-1268-5145

Anton I. Analeev – Res. Assist., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: analeev_a_i@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-8500-5569

Irina E. Chernysheva – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: chernysheva_i_e@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-9707-0691

Nikita V. Belikov – Cand. Sci. (Techn.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: belikov_n_v@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0001-6564-6441

Irina V. Khaydukova – Cand. Sci. (Techn.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: khaydukova_i_v@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0003-4591-5506

Anna S. Borde – Cand. Sci. (Techn.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: borde_a_s@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0001-8359-1819

История вопроса

Медицина традиционно считалась консервативной специальностью. До последнего времени многие научные открытия медленно прокладывали себе путь к практическому применению в диагностике и лечении больных. Судьба диагностического и лечебного ультразвука (УЗ) не исключение.

Открытие братьями Пьером и Жаком Кюри (Pierre, Paul-Jacques Curie) пьезоэлектрического эффекта в 1880 г. положило начало практическому использованию ультразвуковых волн [1]. Прошло несколько десятков лет, и после трагедии «Титаника» в 1912 г. первый ультразвуковой сонар [2] применили для предотвращения столкновения судов с айсбергами, хотя сам термин «сонар» вошел в обиход намного позже [2]. На театре Первой мировой войны к подобным устройствам прибегали для обнаружения подводных лодок [2]. Позже советский ученый Сергей Яковлевич Соколов предложил способ использования УЗ для поиска дефектов в металле на производстве [3].

История диагностического УЗ в медицине началась в 1940-х годах с попыток сканировать головной мозг австрийским неврологом Карлом Теодором Дюссигом (Karl Theodore Dussick) [4]. К сожалению, полученные им изображения не имели серьезной диагностической ценности. Кроме того, энтузиазм авантюристов и захватившая всех мода на использование механических свойств УЗ привели к его безудержному использованию в физиотерапии, далеко за рамками академической медицины, что серьезно подорвало доверие к методу. Прошло еще более десяти лет, прежде чем в 1952–1956 гг. рядом исследователей (в первую очередь Дугласом Хоури, Douglass Howry) получены первые изображения (сомаграммы), пригодные для использования в клинической медицине [4]. По иронии судьбы это произошло практически одновременно с началом применения диагностического УЗ в ветеринарии. Первая публикация на эту тему датирована 1956 г. Авторы использовали «Somascoper», разработанный Д. Хоури, для оценки упитанности коров [5]. Спустя несколько лет, в 1962 г. появился первый коммерчески доступный диагностический ультразвуковой аппарат [4].

Хорошо известное на тот момент свойство УЗ разрыхлять и разрушать ткани привело к идее использовать УЗ для разрушения тромба. В 1976 г. G. Trubestein и соавт. описали успешное применение внутрисосудистого волновода в тромбированной бедренной артерии собаки [6]. Публикация не получила широкой известности, но, возможно, все могло бы пойти по-другому, если бы об этом узнал Чарльз Доттер (Charles T. Dotter), который в это же время экспериментировал с внутрисосудистым тромболитизисом [7].

Серьезный толчок к исследованию терапевтического внутрисосудистого УЗ дали разработка и накопление опыта использования тромболитической фармакотерапии. Тромболитизис, впервые описанный для лечения ишемического инсульта (ИИ) Бернардом Сассманом (Bernard

Sussman) и Томасом Фитчем (Thomas Fitch) в 1958 г. [8], быстро проложил свой путь к внутрисосудистому селективному использованию. Пионерские работы Евгения Ивановича Чазова (1976 г.) продемонстрировали эффективность интракоронарного тромболитизиса при остром инфаркте миокарда (ИМ) [8], как и работы Ч. Доттера (1974 г.), незадолго до этого применившего селективный тромболитизис для лечения тромбозов периферических артерий [7].

Быстрое накопление опыта по использованию системной и селективной регионарной тромболитической терапии и стремительное развитие ангиографических технологий привели к появлению первых исследований совместного применения УЗ и фибринолитика – S. Olsson и соавт., A. Hong и соавт., H. Luo и соавт., C. Lauer и соавт. [6].

Так, S. Olsson и соавт. [9] продемонстрировали *in vitro*, что усиление эффекта стрептокиназы УЗ с частотой 1 МГц приводит к двукратному (на 49%) укорочению времени реперфузии, измеренному как время от начала введения тромболитика до полной резорбции тромба в проточной экспериментальной модели. Использование частоты 170 кГц уменьшало время полного растворения тромба на 65%! Сходные данные получили D. Nagraz и соавт. [10], работавшие с источником ультразвуковых волн частотой 0,5 МГц. Ускорение естественного лизиса тромба (без использования тромболитика) при воздействии низкочастотного УЗ с частотой 20 кГц продемонстрировано в работах U. Rosenschein и соавт., M. Ariani и соавт. [11, 12].

В 1997 г. С. Hamm и соавт. [13] опубликовали сообщение о первом успешном опыте использования внутрисосудистого ультразвукового датчика для тромболитизиса при остром ИМ. В том же году U. Rosenschein и соавт. опубликовали результаты исследования ACUTE (Analysis of Coronary Ultrasound Thrombolysis Endpoints), основанные на серии клинических наблюдений пациентов, для лечения которых использовалось экспериментальное устройство ACULYSIS System, Angiosonics [14]. Результаты, опубликованные авторами, были многообещающими, однако не превосходили по эффективности общепринятые на тот момент методики эндоваскулярного лечения.

В то же время предприняты первые попытки внешнего неинвазивного использования УЗ для усиления эффекта системной тромболитической терапии. Так, H. Luo и соавт. в 1993 г. продемонстрировали *in vitro* ускорение действия тромболитизиса при неинвазивном использовании УЗ частотой 1 МГц [15]. В 1996 г. появилось новое исследование, в котором авторы указывали на усиление тромболитического эффекта при ультразвуковом воздействии более низкого частотного диапазона около 25 кГц [16]. В том же году коллектив авторов под руководством H. Luo публикует исследование на животных, демонстрирующее не только возможность усиления тромболитического эффекта методом чрескожного воздействия УЗ на животных моделях, но и отсутствие значимого повреждения тканей при используемых режимах [17].

Иоселиани Давид Георгиевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., почетный дир. Научно-практического центра интервенционной кардиоангиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: davidgi@mail.ru

Тимашев Петр Сергеевич – д-р хим. наук, проф., науч. рук. Научно-технологического парка биомедицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: timashev_p_s@staff.sechenov.ru

Фомин Виктор Викторович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., проректор по инновационной и клинической деятельности, зав. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), гл. внештатный специалист общей врачебной практики Департамента здравоохранения г. Москвы. E-mail: fomin_v_v_1@staff.sechenov.ru

David G. Ioseliani – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: davidgi@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6425-7428

Peter S. Timashev – D. Sci. (Chem.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: timashev_p_s@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0001-7773-2435

Victor V. Fomin – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: fomin_v_v_1@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-2682-4417

В 2000 г. А. Alexandrov и соавт. публикуют наблюдение, которое задало тон попыткам практического использования УЗ для улучшения результатов тромболитической терапии при ИИ [18]. В опубликованной статье они приводят данные, полученные при лечении 40 пациентов с острым ИИ, которым на фоне выполнения системной тромболитической терапии непрерывно проводили транскраниальную доплерографию. Продемонстрировано, что в группе воздействия УЗ частота полного восстановления либо улучшения не менее чем на 10 баллов (по шкале NIHSS) через 1 сут вдвое превосходила таковую при традиционном подходе (40% против 27% по данным исследования NINDS rt-PA). Частота улучшения не менее чем на 4 балла в приведенном исследовании также значительно выше: 62,5% против 47%. Авторы отметили, что средняя тяжесть поражения по шкале NIHSS в основной группе была достоверно ниже, чем в группе сравнения: 14 баллов против 19 баллов. В небольшом исследовании J. Eggers и соавт. [19] также доказан благоприятный эффект ультразвуковой ассистенции при системной тромболитической терапии острого ИИ, хотя и отмечено увеличение частоты геморрагической трансформации в очаге ишемического поражения.

К сожалению, в последующем большом многоцентровом исследовании CLOTBUST, опубликованном в 2007 г., не удалось достичь сравнимых по эффективности результатов [20]. При этом авторы подчеркивали высокую зависимость метода от опыта оператора, что было лимитирующим фактором данной корпоративной работы. В целом отсутствие акустического окна в проекции средней мозговой артерии для волн мегагерцовой частоты по данным соответствующего времени встречается достаточно часто, особенно у женщин – до 27% [21], что накладывает свои ограничения на объективный анализ эффективности данной методики. Позднее попытки разработки метода, свободного от этого ограничения, в проекте CLOTBUST Hands Free, несмотря на предложение использовать оригинальное многообещающее устройство, также не были столь успешными, как пионерские работы [22]. Другое направление развития методики ультразвуковой ассистенции с использованием ультразвукового контрастного препарата (см. далее), рассмотренное в исследовании TUCSON (2009 г.), продемонстрировало определенный тренд в сторону улучшения исходов, но не сумело продемонстрировать значительного превосходства над общепринятой методикой [23].

Следует отметить, что во многих исследованиях с непонятной для нас настойчивостью использовался исключительно мегагерцовый диапазон ультразвукового воздействия, несмотря на результаты целого ряда работ, продемонстрировавших *in vitro* достоверное превосходство более низких частот. Возможно, использование низких частот ограничивалось результатами ряда первых исследований, в которых отмечена связь низкочастотного воздействия с развитием ряда побочных эффектов. Так, попытка использования частот менее 40 кГц в исследовании TRUMBI (Transcranial Low-Frequency Ultrasound-Mediated Thrombolysis in Brain Ischemia, 2005 г.) была прекращена из-за непереносимого шума в ушах испытуемых (тиннитуса), а частота 300 мГц оказалась ассоциирована с высокой (до 36%) частотой развития внутричерепных кровоизлияний. При этом авторы не только описывали развитие геморрагий в зоне эпицентра инфаркта мозга, но и отмечали наличие субарахноидальных, внутрижелудочковых кровоизлияний и кровоизлияний в паренхиме мозгового вещества, не связанного с бассейном ишемического повреждения [24].

Параллельно с разработкой темы ультразвуковой ассистенции тромболитической терапии велась работа в направлении тромболитической при остром коронарном синдроме. Так, в пилотном исследовании М. Cohen и соавт. (2003 г.) на 25 пациентах продемонстрирована эффективность транс-

торакального низкочастотного УЗ для усиления эффективности системной тромболитической терапии [25].

В 2010 г. опубликовано масштабное (396 пациентов) двойное слепое рандомизированное исследование PLUS (Perfusion by ThromboLytic and UltraSound) [26]. В исследовании использовали устройство, разработанное Timi3 Systems, закрепляющееся на груди пациента и обеспечивающее ультразвуковое воздействие с частотой 28,3 кГц на протяжении 60 мин. Контрольная группа в качестве плацебо получала то же лечение, но к генератору подключался неработающий sham-датчик. Ангиограммы и записи электрокардиографии больных направляли для анализа в единый референсный центр. Исследование не сумело продемонстрировать эффективность ультразвуковой ассистенции ни по клиническим показателям (летальность и частота повторных инфарктов), ни по данным ангиографии (суррогатная оценка качества кровотока по шкале TIMI, качество перфузии миокарда по шкале TIMI frame count и по шкале MBG). Единственным достоверно лучшим показателем стала более высокая частота резолуции сегмента ST на электрокардиографии через 90 мин в группе ультразвукового воздействия.

Механизмы усиления тромболитического действия препаратов при помощи УЗ

Непосредственное воздействие УЗ на ткани и тромб реализуется целым рядом эффектов. Наиболее очевидный из них – термический, который не проявил себя в значительной степени ни в исследованиях *in vitro*, ни *in vivo*. Гораздо большее значение имеют другие механизмы и эффекты:

- физическое смещение и фрагментация тромба;
- кавитация;
- акустический поток (acoustic streaming).

Физическое смещение фрагментов тромба, описанное в исследованиях С. Wright и соавт. (2012 г.) и V. Frenkel и соавт. (2006 г.) напрямую зависело от силы акустического излучения [27, 28]. Работа К. Bader и соавт. (2015 г.) продемонстрировала прямую зависимость скорости лизиса тромба от измеренной среднеквадратичной скорости смещения под воздействием излучения субмегагерцовой частоты [27].

Акустическое течение, или акустический поток (acoustic streaming), – эффект, наблюдаемый в виде формирования потоков жидкости, окружающей тромб, способствующих лучшему проникновению тромболитического препарата в толщу тромба. С. Francis и соавт. (1995 г.) описывают обусловленное этим эффектом ускорение проникновения в тромб частиц rt-PA, помеченных радиоактивным изотопом [29]. В исследовании D. Sakharov и соавт. (2000 г.) отмечается, что ускорение лизиса тромба при перемешивании раствора сопоставимо с воздействием на жидкость УЗ с частотой 1 мГц, что также объясняется эффектом формирования потоков жидкости, индуцированных ультразвуковым воздействием [30].

Эффект кавитации, возможно, имеет наибольшее значение в реализации механизма усиления эффективности тромболитической терапии под действием УЗ из всех перечисленных. Различают два вида кавитации – гидродинамический и акустический. При воздействии УЗ наблюдается именно акустическая кавитация. Важной особенностью акустической кавитации является наличие двух ее типов – инерционной и неинерционной, или стабильной. Оба типа можно наблюдать как отдельно, так и в совокупности. Механизмы их воздействия на тромб имеют различия. Инерционная кавитация представляет собой образование в жидкости парогазовых полостей вследствие растяжения жидкости во время отрицательного полупериода колебаний в акустической волне. После наступления полупериода сжатия эти полости схлопываются, или имплозируются, вызывая образование ударной волны, высвобождение световой

энергии (так называемый эффект сонолюминесценции, представляющий собой отдельный любопытный физический феномен) и образование свободных радикалов, по данным P. Riesz и соавт., 1992 г. [31]. При формировании и схлопывании кавитационного пузырька на границе жидкости и тромба формируется так называемый джет – струя жидкости, направленная в сторону тромба и достигающая скорости 1 км/с [32]. По данным H. Weiss и соавт. (2013 г.), эти струи, направленные в сторону тромба, не только способствуют распространению препарата в толщу тромба, но и приводят к его деформации и разрушению [33].

Формирование и разрушение пузырьков по механизму инерционной кавитации приводит к появлению широкополосного акустического сигнала. Y. Chuang и соавт. (2010 г.) продемонстрировали положительную корреляцию между появлением соответствующего сигнала и тромболитической активностью *in vitro* [34]. Тем не менее исследование J. Wu и соавт. (2014 г.) показало неоднозначные результаты, возможно, свидетельствующие об обратном ослаблении тромболитического эффекта при избыточном нарастании интенсивности кавитации [35].

Неинерционная, или стабильная, кавитация характеризуется возникновением длительно существующих стабильных пузырьков, по периферии которых за счет акустического течения возникают достаточно мощные потоки жидкости, значительно увеличивающие тромболитическую активность. Важным отличием неинерционной кавитации является возможность ее возникновения при воздействии УЗ достаточно низкой мощности [36].

Возникновение и формирование кавитации в значительной степени потенцируется наличием исходных неоднородностей среды, в качестве которых могут быть с успехом использованы ультразвуковые контрастные вещества – так называемые микропузырьки.

Микропузырьки

Микропузырьки (microbubbles) – принятый в англоязычной литературе термин для обозначения пузырьков с типичным размером 1–10 мкм, используемых в медицине, как правило, в качестве ультразвуковых контрастных препаратов. T. Porter и соавт. в 1996 г. продемонстрировали усиление тромболитического эффекта УЗ при введении в кровь ультразвукового контраста с 24 до 43% *in vitro* [37]. В опубликованной в 1997 г. подробной работе T. Nishioka и соавт. на серии экспериментов *in vitro* и *in vivo* продемонстрировали, что чрескожное применение низкочастотного (20–24 кГц) УЗ в сочетании с введением ультразвукового контрастного препарата (EchoGen) значительно ускоряет процесс лизиса тромба даже без использования тромболитика [38]. Введение EchoGen в экспериментах на животных моделях (бедренная артерия кролика) с ангиографическим контролем значительно усиливала литическое действие УЗ. Авторы продемонстрировали, что применение одного только УЗ (24 кГц) привело к реканализации артерии через 60 мин (до уровня TIMI 2) лишь в 1 случае из 11, тогда как введение контраста обеспечило восстановление кровотока до уровня TIMI 3 в 7 случаях из 11 и до уровня TIMI 1–2 еще в 2 случаях, доведя суммарную эффективность воздействия до 9 случаев из 11. Следует отметить однако, что использованная мощность датчика была достаточно высокой и приводила к выраженной местной реакции в области применения и к развитию участков локального некроза сосудистой стенки по данным гистологического исследования материала [38].

В 2009 г. опубликовано первое значительное исследование TUCSON, изучавшее эффект совместного воздействия УЗ, ультразвукового контрастного препарата и тромболитика при ИИ. Авторы продемонстрировали безопасность подхода и заметный тренд на ускорение реперфузии и улучшение клинических исходов при использовании

комбинированного подхода [23]. Сходные результаты продемонстрировало опубликованное годом ранее небольшое исследование A. Alexandrov и соавт. [39].

Поскольку ультразвуковой контраст представляет собой микропузырьки, активно кавитирующие под воздействием УЗ, перспективной является идея селективного транспорта с их помощью тромболитического средства (алтеплазы или урокиназы), активирование высвобождения лекарства непосредственно в целевой области. G. Shaw и соавт. опубликовали в 2009 г. исследование *in vitro*, продемонстрировавшее способ нагрузки препаратом микропузырьков и значительное увеличение тромболитической активности при подобном подходе по сравнению с конвенционным использованием тромболитика либо с использованием микропузырьков с лекарственным препаратом без внешнего воздействия УЗ [40]. *In vivo*, на животной модели, этот вывод подтвердили работы S. Laing и соавт. в 2011 г. [41].

Еще одной перспективой развития стала возможность создания так называемых таргетированных микропузырьков с тропностью к различным рецепторам, например к гликопротеиновым рецепторам P_{IIb}/P_{IIIa}. Такие микропузырьки получили название *immunobubbles*. Принцип их создания и эффект *in vivo*, на животной модели, продемонстрировали X. Wang и соавт. в работах, опубликованных в 2016 г. [42].

Не менее перспективным представляется дальнейший вектор развития технологии таргетированных, или целенаправленных, микропузырьков, содержащих лекарственный препарат, например цитостатик или тромболитик. Эта идея исследована *in vitro* X. Hua и соавт. в 2010 г. [43]. В 2014 г. под его же руководством группа исследователей продемонстрировала работоспособность концепции микропузырьков как целенаправленных носителей лекарственных препаратов на животной модели. В работе показано, что, хотя эффективность подобной терапии не превосходила эффективность системного введения тромболитика с ультразвуковым усилением и использования ненагруженных нетаргетированных микропузырьков, необходимая доза тромболитика для достижения реперфузии была меньше на порядок – 0,06 мг/кг против 0,9 мг/кг [44]. В 2016 г. Y. Zhu и соавт. в подобных исследованиях успешно использовали урокиназу вместо алтеплазы [45]. X. Zhu и соавт. и упоминавшиеся ранее H. Luo и соавт. выполняли опыты с другими препаратами для нагрузки микросфер, например паклитакселом. X. Zhu и соавт. в 2016 г. продемонстрировали эффективность этого подхода в виде значительного снижения пролиферации неоинтимы на животной модели – подвздошной артерии кролика [46].

Следующим любопытным направлением развития идеи микропузырьков можно считать работы M. de Saint Victor и соавт. (2017 г.), продемонстрировавшие на потоковой модели (*in vitro*) принципиальную возможность создания и управления магнитными частицами [47]. Насколько нам известно, хотя подобная концепция и не нова, она еще не была испытана *in vivo*.

Рядом авторов в качестве относительного недостатка микропузырьков отмечается их сравнительно низкая стабильность и малое время полужизни, измеряемое минутами, и относительно большой размер частиц (1–10 мкм), что в совокупности снижает их эффективность и способность к проникновению в тромб. D. Rajek и соавт. в 2014 г. опубликовали исследование, демонстрирующее эффективность следующего поколения микропузырьков, названного микрокаплями (англ. – *phase-change nanodroplets*) перфлюорокарбона (перфлюоропентана и перфлюорогексана) [48]. Исследование S. Guo и соавт. в 2019 г. продемонстрировало высокую способность микрокапель к индукции кавитации и к уменьшению размеров фрагментов тромба, получаемых при реперфузии [49].

Необходимо учитывать совершенствующую практику оказания эндоваскулярной помощи больным с острыми сосудистыми тромбозами. В небольших (до 100 пациентов) рандомизированных исследованиях М. Aguiar и соавт. (2020 г.) и Н. Chiang (2023 г.) показали положительное влияние УЗ в сочетании с микропузырьками на динамику восстановления функции левого желудочка у больных, получивших первичное чрескожное вмешательство по поводу острого ИМ с подъемом сегмента ST [50, 51].

К сожалению, несмотря на накопленный массив многообещающих данных, их практическая реализация затруднена отсутствием доказательной базы. У скептического читателя может сложиться впечатление, что история УЗ-ассистированного тромболитика – это затянувшаяся серия неудачных экспериментов. И это был бы абсолютно неверный вывод. Зачастую определяющим является финансовая перспектива внедрения того или иного метода или устройства с учетом объема предполагаемого рынка. Тем не менее одно техническое решение все же дошло до практической медицины, где успешно себя зарекомендовало.

УЗ-ассистированный катетерный тромболитик. Система EKOS

Как сказано выше, внутрисосудистый ультразвуковой катетер для разрушения тромба впервые описан и применен на животной модели еще в 1976 г. (G. Trubestein и соавт.), с тех пор техническая мысль не останавливалась. К 1997 г. зарегистрирована ультразвуковая интракоронарная система ACULYSIS System (Angiosonics) и опубликованы первые исследования [14]. Стремительное развитие технологии изготовления стентов, баллонных и аспирационных техник отклонило вектор развития практического применения УЗ-ассистированных методик. В 2004 г. получила разрешение Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration) первая модель катетера EKOS – EKOS EndoWave [52]. Это трехкомпонентное устройство, состоящее из генератора, катетера с порами для доставки препарата (5,2 Fr, 106 см) и ультразвукового сердечника с тремя трансдюсерами (рис. 1).

Рабочая частота ультразвуковых датчиков составляет 2 мГц. Регулировка мощности осуществляется автоматически согласно данным, получаемым с размещенных на катетере термопар. С 2005 г. данное устройство применяют для лечения артериальных тромбозов нижних конечностей. Т. McNamara и соавт. (2005 г.) опубликовали исследование по результатам лечения 51 пациента с 54 окклюзированными сосудами [52]. Успех вмешательства с использованием системы EKOS EndoWave в виде полной резорбции тромба отмечался в 85,2% случаев, частичная резорбция тромба отмечалась в 7,4%. Среднее время введения тромболитика составило 17,3 ч, при этом сообщалось всего об одном случае развития клинически значимого геморрагического осложнения. В 2007 г. С. Wissgott и соавт. опубликовали результаты исследования PARES [53], в котором использовали систему EKOS Lysus для лечения 25 пациентов со 100% успехом вмешательства при среднем времени введения тромболитика 16,8 ч и средней дозе препарата (t-PA – рекомбинантный тканевой активатор плазминогена) 17 мг. В двух случаях дополнительно применяли тромбоаспирацию, отметили один эпизод кровотечения по причине непреднамеренного удаления интродьюсера.

В обоих исследованиях использование катетера EKOS значительно увеличивало эффективность лечения по сравнению с методикой прямого катетерного тромболитика. Так, в большом (246 пациентов) исследовании TOPAS (1998 г.) катетерный тромболитик (без ультразвуковой ассистенции) приводил к полной реканализации артерии лишь в 67,9% случаев, и частичной реканализации – в 11,8%. При этом среднее время введения препарата, которое требо-

Рис. 1. Первая модель катетера EKOS – EKOS EndoWave.

Приводится с разрешения С. Owens [52].



валось для достижения эффекта, составляло более 1 сут (24,4 ч) при частоте кровотечений 12,5% [54].

Успех применения УЗ-ассистированных методик в периферических артериях привел к распространению подхода на лечение венозных тромбозов. R. Raabe в 2006 г. опубликовал данные об успешном применении EKOS EndoWave у 45 пациентов, из которых в 71% случаев достигнута полная реперфузия и в 20% – частичная. Среднее время введения препарата составило 24,7 ч, частота геморрагических осложнений – 4,4% [52]. Эффективность использования УЗ-ассистированного тромболитика значительно превосходила эффективность прямого транскатетерного тромболитика: по данным National Venous Thrombosis Registry, при катетерном тромболитике полная реканализация отмечалась менее чем у 1/3 больных [52].

Следующим перспективным направлением, в котором использование EKOS достигло успеха, стала тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА). В 2014 г. N. Kucher и соавт. опубликовали данные рандомизированного исследования ULTIMA, демонстрирующего превосходство EKOS над антикоагулянтной терапией у больных с ТЭЛА промежуточного риска [55]. EKOS показал значительное превосходство в отношении улучшения функции правого желудочка через 1 сут и через 90 дней при сопоставимом профиле безопасности. Успешное применение устройства у больных с ТЭЛА промежуточного риска дало возможность распространить методику на группу более тяжелых пациентов. Уже в 2015 г. G. Piazza и соавт. опубликовали результаты исследования SEATTLE II, полученные при лечении 150 пациентов с массивной (31 пациент) и субмассивной (119 пациентов) ТЭЛА [56]. Согласно авторам, использование катетера EKOS привело к значительному и достоверному улучшению функции правого желудочка (снижение соотношения диаметров правого и левого желудочков с 1,55 до 1,13), к снижению давления в легочной артерии (51,4 мм рт. ст. против 36,9 мм рт. ст.). Авторы сообщили о 10 геморрагических осложнениях, один случай оказался тяжелым (гематома области доступа). Во всех случаях использовали низкие (20–24 мг) дозы алтеплазы и длительное 12–24-часовое ультразвуковое воздействие.

В 2018 г. исследование OPTALYSE продемонстрировало возможность снижения дозы тромболитика и времени ультразвукового воздействия (до 4–12 мг и 2–6 ч соответственно) у 101 пациента с субмассивной ТЭЛА с сохранением высокой эффективности и безопасности такого под-

Рис. 2. Катетер EKOS+ (изображение от производителя устройства – Boston Scientific).

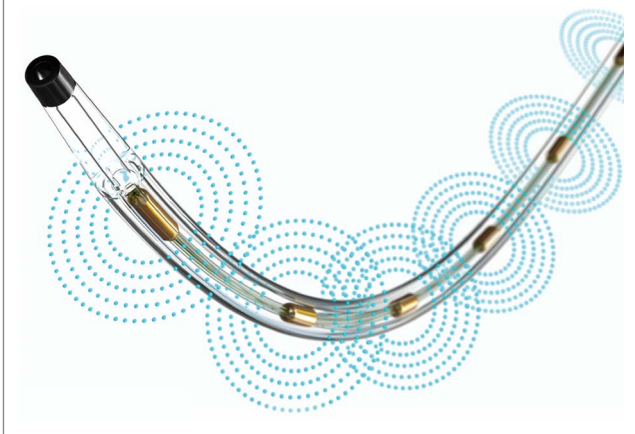


Рис. 3. Устройство Shockwave (изображение от производителя устройства Shockwave Medical).



хода [57]. Эти же выводы на базе почти 1,5 тыс. больных подтвердило исследование KNOCOUT, результаты которого опубликованы в 2021 г. [58].

В настоящее время проводится рандомизированное многоцентровое исследование НИ-РЕИТНО, которое нацелено на дальнейшее расширение доказательной базы метода инвазивного УЗ-ассистированного тромболитика у больных с субмассивной и массивной ТЭЛА [59].

В 2021 г. выпущен обновленный вариант катетера – EKOS+ (рис. 2), с увеличенной на 50% мощностью. J. Vock (2023 г.) сообщает, что за счет увеличения мощности реперфузия и клинический эффект наступают быстрее, что особенно важно в случаях тяжелой массивной тромбоэмболии [60].

Основными недостатками системы EKOS, к сожалению, являются как высокая стоимость, так и высокотехнологичная инвазивная методика, то есть необходимость установки катетера рентген-операционной бригадой опытных специалистов.

Внутрисосудистая литотрипсия. Система SHOCKWAVE

Головокружительная скорость развития техники коронарных вмешательств оставила внутрисосудистый ультразвуковой катетер для тромболитика, использованный в ряде исследований конца 1990-х годов, за пределами пристального внимания рынка. На данном этапе развития

более простые и дешевые инструменты обеспечивают высокоэффективную борьбу с коронарным тромбозом для восстановления антеградного кровотока в инфаркт-связанной артерии. Однако борьба за качество миокардиальной реперфузии не перестала быть актуальной, что гарантирует ренессанс интереса к дополнительным ультразвуковым методам повышения эффективности лечения на следующем витке развития.

Так, например, неожиданный новый толчок к развитию получил метод внутрисосудистой ультразвуковой литотрипсии в 2009 г., когда о себе заявила технология Shockwave, соединившая преимущества хорошо известной баллонной технологии внутрисосудистого ремоделирования с ультразвуковым воздействием – но не на тромб, а на атерокальциноз, представляющий собой серьезную проблему для эффективного восстановления нормального просвета как коронарных, так и периферических артерий.

Современное устройство Shockwave является трехкомпонентной системой, состоящей из генератора, устройства управления и полуконформного баллонного катетера длиной 12 мм и диаметром от 2,5 до 4 мм в коронарном исполнении и длиной 60 мм и диаметром от 3,5 до 8 мм в исполнении для периферических артерий (рис. 3). Внутри баллона расположены два ультразвуковых излучателя – трансдюсера.

Устройство предполагает раздувание баллона небольшим (до 4 атм) давлением в зоне ригидного циркулярного кальцинированного поражения артерии и проведения одного и более циклов ультразвукового воздействия, состоящих из серии 10 последовательных ультразвуковых импульсов с частотой 60–120 Гц (1 или 2 импульса в секунду).

Значительное число исследований (DISRUPT-CAD I-IV, DISRUPT-PAD I-III, DISRUPT-BTK I-II), проведенных производителем, продемонстрировали безопасность и эффективность устройства в коронарном и периферическом артериальном русле. Эффект использования устройства в виде контролируемой фрагментации циркулярно залегающего в стенке артерии кальция демонстрировали с помощью методов внутрисосудистой визуализации: оптической когерентной томографии (С. Salazar и соавт., J. Vainer и соавт., U. Carillo и соавт., 2019 г.) и внутрисосудистого УЗ в работе J. Yeoh и соавт., 2019 г. [61]. Единственным специфическим осложнением, отличным от осложнений стандартной баллонной ангиопластики, была выраженная эктопическая активность во время ультразвукового воздействия, описанная S. Wilson и соавт. [62]. Внятного патофизиологического объяснения этому феномену пока не получено, и его клиническая значимость остается неясной.

В 2021 г. E. Messas и соавт. опубликовали первое проведенное на людях (first-in-human) исследование эффекта трансторакального использования ультразвукового датчика Valvosoft® (Cardiawave) у больных с тяжелым аортальным стенозом, которых по различным причинам (коморбидность, отсутствие сосудистого доступа) не рассматривали в качестве кандидатов на хирургическое либо эндоваскулярное протезирование аортального клапана [63]. Исследование продемонстрировало статистически незначимое увеличение площади раскрытия аортального клапана и снижение трансортального градиента давления. В конце 2023 г. исследователи дополнительно сообщили, что количество больных, получивших лечение устройством Valvosoft®, достигло 40 человек [64].

Направленное ультразвуковое воздействие имеет очевидные широкие научные и практические перспективы применения как с целью изменения характеристик, так и с целью разрушения патологических тканей и структур не только в области лечения сосудистой патологии, но и в нейропатологии, онкологии и многих других направлениях медицины. В заключение обзора счи-

таем необходимым подчеркнуть, что внутрисосудистые ультразвуковые терапевтические методики непрерывно развиваются, находя все новые области применения и ринкарнируя старые в условиях открывающихся технологических возможностей.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

- Manbachi A, Cobbold RS. Development and application of piezoelectric materials for ultrasound generation and detection. *Ultrasound*. 2011;19(4):187-96. DOI:10.1258/ult.2011.011027
- Zimmerman D. Paul Langevin and the discovery of active sonar or asdic. *The Northern Mariner*. 2002;12(1):39-52. DOI:10.25071/2561-546572
- Соколов С.Я. Ультразвуковые колебания и их применение. *Заводская лаборатория*. 1935;(5):527-38 [Sokolov S. Ya. Ul'trazvukovye kolebaniia i ikh primenenie. *Zavodskaja laboratorija*. 1935;(5):527-38 (in Russian)].
- Kapoth-Joslin KA, Nicola R, Dogra VS. The History of US: From Bats and Boats to the Bedside and Beyond: RSNA Centennial Article. *Radiographics*. 2015;35(3):960-70. DOI:10.1148/rg.2015140300
- Stouffer JR. History of ultrasound in animal science. *J Ultrasound Med*. 2004;23(5):577-84. DOI:10.7863/jum.2004.23.5.577
- Siegel RJ, Luo H. Ultrasound thrombolysis. *Ultrasonics*. 2008;48(4):312-20. DOI:10.1016/j.ultras.2008.03.010
- Payne MM. Charles Theodore Dotter. The father of intervention. *Tex Heart Inst J*. 2001;28(1):28-38.
- Кесов П.Г., Рейтблат О.М., Сафуллина З.М., Шалаев С.В. Эволюция тромболитической терапии в лечении инфаркта миокарда. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2014;10(5):554-8 [Kesov PG, Reytblat OM, Safullina ZM, Shalaev SV. Evolution of thrombolytic therapy in the treatment of myocardial infarction. *Ration Pharmacother Cardio*. 2014;10(5):554-8 (in Russian)].
- Olsson SB, Johansson B, Nilsson AM, et al. Enhancement of thrombolysis by ultrasound. *Ultrasound Med Biol*. 1994;20(4):375-82. DOI:10.1016/0301-5629(94)90006-x
- Harpaz D, Chen X, Francis CW, et al. Ultrasound enhancement of thrombolysis and reperfusion in vitro. *J Am Coll Cardiol*. 1993;21(6):1507-11. DOI:10.1016/0735-1097(93)90331-t
- Ariani M, Fishbein MC, Chae JS, et al. Dissolution of peripheral arterial thrombi by ultrasound. *Circulation*. 1991;84(4):1680-8. DOI:10.1161/01.cir.84.4.1680
- Rosenschein U, Bernstein JJ, DiSegni E, et al. Experimental ultrasonic angioplasty: disruption of atherosclerotic plaques and thrombi in vitro and arterial recanalization in vivo. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15(3):711-7. DOI:10.1016/0735-1097(90)90651-5
- Hamm CW, Steffen W, Terres W, et al. Intravascular therapeutic ultrasound thrombolysis in acute myocardial infarctions. *Am J Cardiol*. 1997;80(2):200-4. DOI:10.1016/s0002-9149(97)00318-4
- Rosenschein U, Roth A, Rassin T, et al. Analysis of coronary ultrasound thrombolysis endpoints in acute myocardial infarction (ACUTE trial). Results of the feasibility phase. *Circulation*. 1997;95(6):1411-6. DOI:10.1161/01.cir.95.6.1411
- Luo H, Steffen W, Cercek B, et al. Enhancement of thrombolysis by external ultrasound. *Am Heart J*. 1993;125(6):1564-9. DOI:10.1016/0002-8703(93)90741-q
- Luo H, Nishioka T, Berglund H, et al. Effect of External Ultrasound Frequency on Thrombus Disruption in Vitro. *J Thromb Thrombolysis*. 1996;3(1):63-6. DOI:10.1007/BF00226413
- Luo H, Nishioka T, Fishbein MC, et al. Transcutaneous ultrasound augments lysis of arterial thrombi in vivo. *Circulation*. 1996;94(4):775-8. DOI:10.1161/01.cir.94.4.775
- Alexandrov AV, Demchuk AM, Felberg RA, et al. High rate of complete recanalization and dramatic clinical recovery during tPA infusion when continuously monitored with 2-MHz transcranial doppler monitoring. *Stroke*. 2000;31(3):610-4. DOI:10.1161/01.str.31.3.610
- Eggers J, Koch B, Meyer K, et al. Effect of ultrasound on thrombolysis of middle cerebral artery occlusion. *Ann Neurol*. 2003;53(6):797-800. DOI:10.1002/ana.10590
- Tsivgoulis G, Alexandrov AV. Ultrasound-enhanced thrombolysis in acute ischemic stroke: potential, failures, and safety. *Neurotherapeutics*. 2007;4(3):420-7. DOI:10.1016/j.nurt.2007.05.012
- Hoksbergen AW, Legemate DA, Ubbink DT, Jacobs MJ. Success rate of transcranial color-coded duplex ultrasonography in visualizing the basal cerebral arteries in vascular patients over 60 years of age. *Stroke*. 1999;30(7):1450-5. DOI:10.1161/01.str.30.7.1450
- Barreto AD, Alexandrov AV, Shen L, et al. CLOTBUST-Hands Free: pilot safety study of a novel operator-independent ultrasound device in patients with acute ischemic stroke. *Stroke*. 2013;44(12):3376-81. DOI:10.1161/STROKEAHA.113.002713
- Molina CA, Barreto AD, Tsivgoulis G, et al. Transcranial ultrasound in clinical sonothrombolysis (TUCSON) trial. *Ann Neurol*. 2009;66(1):28-38. DOI:10.1002/ana.21723
- Daffertshofer M, Gass A, Ringleb P, et al. Transcranial low-frequency ultrasound-mediated thrombolysis in brain ischemia: increased risk of hemorrhage with combined ultrasound and tissue plasminogen activator: results of a phase II clinical trial. *Stroke*. 2005;36(7):1441-6. DOI:10.1161/01.STR.0000170707.86793.1a
- Cohen MG, Tuero E, Blugermann J, et al. Transcutaneous ultrasound-facilitated coronary thrombolysis during acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2003;92(4):454-7. DOI:10.1016/s0002-9149(03)00666-0
- Hudson M, Greenbaum A, Brenton L, et al. Adjunctive transcutaneous ultrasound with thrombolysis: results of the PLUS (Perfusion by ThromboLytic and UltraSound) trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010;3(3):352-9. DOI:10.1016/j.jcin.2009.11.020
- Goel L, Jiang X. Advances in Sonothrombolysis Techniques Using Piezoelectric Transducers. *Sensors (Basel)*. 2020;20(5):1288. DOI:10.3390/s20051288
- Frenkel V, Oberoi J, Stone MJ, et al. Pulsed high-intensity focused ultrasound enhances thrombolysis in an in vitro model. *Radiology*. 2006;239(1):86-93. DOI:10.1148/radiol.2391042181
- Francis CW, Blinc A, Lee S, Cox C. Ultrasound accelerates transport of recombinant tissue plasminogen activator into clots. *Ultrasound Med Biol*. 1995;21(3):419-24. DOI:10.1016/0301-5629(94)00119-x
- Sakharov DV, Hekkenberg RT, Rijken DC. Acceleration of fibrinolysis by high-frequency ultrasound: the contribution of acoustic streaming and temperature rise. *Thromb Res*. 2000;100(4):333-40. DOI:10.1016/s0049-3848(00)00319-4
- Riesz P, Kondo T. Free radical formation induced by ultrasound and its biological implications. *Free Radic Biol Med*. 1992;13(3):247-70. DOI:10.1016/0891-5849(92)90021-8
- Brujan EA, Ikeda T, Matsumoto Y. Jet formation and shock wave emission during collapse of ultrasound-induced cavitation bubbles and their role in the therapeutic applications of high-intensity focused ultrasound. *Phys Med Biol*. 2005;50(20):4797-809. DOI:10.1088/0031-9155/50/20/004
- Weiss HL, Selvaraj P, Okita K, et al. Mechanical clot damage from cavitation during sonothrombolysis. *J Acoust Soc Am*. 2013;133(5):3159-75. DOI:10.1121/1.4795774
- Chuang YH, Cheng PW, Chen SC, et al. Effects of ultrasound-induced inertial cavitation on enzymatic thrombolysis. *Ultrason Imaging*. 2010;32(2):81-90. DOI:10.1177/016173461003200202
- Wu J, Xie F, Kumar T, et al. Improved sonothrombolysis from a modified diagnostic transducer delivering impulses containing a longer pulse duration. *Ultrasound Med Biol*. 2014;40(7):1545-53. DOI:10.1016/j.ultrasmedbio.2014.01.015
- Bader KB, Holland CK. Gauging the likelihood of stable cavitation from ultrasound contrast agents. *Phys Med Biol*. 2013;58(1):127-44. DOI:10.1088/0031-9155/58/1/127
- Porter TR, Xie F, Li S, et al. Increased ultrasound contrast and decreased microbubble destruction rates with triggered ultrasound imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 1996;9(5):599-605. DOI:10.1016/s0894-7317(96)90054-1
- Nishioka T, Luo H, Fishbein MC, et al. Dissolution of thrombotic arterial occlusion by high intensity, low frequency ultrasound and dodecafluoropentane emulsion: an in vitro and in vivo study. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(2):561-8. DOI:10.1016/s0735-1097(97)00182-4
- Alexandrov AV, Mikulik R, Ribo M, et al. A pilot randomized clinical safety study of sonothrombolysis augmentation with ultrasound-activated perflutren-lipid microspheres for acute ischemic stroke. *Stroke*. 2008;39(5):1464-9. DOI:10.1161/STROKEAHA.107.505727
- Shaw G, Meunier JM, Huang SL, et al. Ultrasound-enhanced thrombolysis with tPA-loaded echogenic liposomes. *Thromb Res*. 2009;124(3):306-10. DOI:10.1016/j.thromres.2009.01.008
- Laing ST, Moody M, Smulevitz B, et al. Ultrasound-enhanced thrombolytic effect of tissue plasminogen activator-loaded echogenic liposomes in an in vivo rabbit aorta thrombus model – brief report. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31(6):1357-9. DOI:10.1161/ATVBAHA.111.225938
- Wang X, Gkanatsas Y, Palasubramaniam J, et al. Thrombus-Targeted Theranostic Microbubbles: A New Technology towards Concurrent Rapid Ultrasound Diagnosis and Bleeding-free Fibrinolytic Treatment of Thrombosis. *Theranostics*. 2016;6(5):726-38. DOI:10.7150/thno.14514
- Hua X, Liu P, Gao YH, et al. Construction of thrombus-targeted microbubbles carrying tissue plasminogen activator and their in vitro thrombolysis efficacy: a primary research. *J Thromb Thrombolysis*. 2010;30(1):29-35. DOI:10.1007/s11239-010-0450-z

44. Hua X, Zhou L, Liu P, et al. In vivo thrombolysis with targeted microbubbles loading tissue plasminogen activator in a rabbit femoral artery thrombus model. *J Thromb Thrombolysis*. 2014;38(1):57-64. DOI:10.1007/s11239-014-1071-8
45. Zhu Y, Guan L, Mu Y. Combined Low-Frequency Ultrasound and Urokinase-Containing Microbubbles in Treatment of Femoral Artery Thrombosis in a Rabbit Model. *PLoS One*. 2016;11(12):e0168909. DOI:10.1371/journal.pone.0168909
46. Zhu X, Guo J, He C, et al. Ultrasound triggered image-guided drug delivery to inhibit vascular reconstruction via paclitaxel-loaded microbubbles. *Sci Rep*. 2016;6:21683. DOI:10.1038/srep21683
47. De Saint Victor M, Carugo D, Barnsley LC, et al. Magnetic targeting to enhance microbubble delivery in an occluded microarterial bifurcation. *Phys Med Biol*. 2017;62(18):7451-70. DOI:10.1088/1361-6560/aa858f
48. Pajek D, Burgess A, Huang Y, Hynynen K. High-intensity focused ultrasound sonothrombolysis: the use of perfluorocarbon droplets to achieve clot lysis at reduced acoustic power. *Ultrasound Med Biol*. 2014;40(9):2151-61. DOI:10.1016/j.ultrasmedbio.2014.03.026
49. Guo S, Guo X, Wang X, et al. Reduced clot debris size in sonothrombolysis assisted with phase-change nanodroplets. *Ultrason Sonochem*. 2019;54:183-91. DOI:10.1016/j.ultsonch.2019.02.001
50. Aguiar MOD, Tavares BG, Tsutsui JM, et al. Sonothrombolysis Improves Myocardial Dynamics and Microvascular Obstruction Preventing Left Ventricular Remodeling in Patients With ST Elevation Myocardial Infarction. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2020;13(4):e009536. DOI:10.1161/CIRCIMAGING.119.009536
51. Chiang HP, Aguiar MOD, Tavares BG, et al. The Impact of Sonothrombolysis on Left Ventricular Diastolic Function and Left Atrial Mechanics Preventing Left Atrial Remodeling in Patients With ST Elevation Acute Myocardial Infarction. *J Am Soc Echocardiogr*. 2023;36(5):504-13. DOI:10.1016/j.echo.2022.12.010
52. Owens CA. Ultrasound-Enhanced Thrombolysis: EKOS EndoWave Infusion Catheter System. *Semin Intervent Radiol*. 2008;25(1):37-41. DOI:10.1055/s-2008-1052304
53. Wissgott C, Richter A, Kamusella P, Steinkamp HJ. Treatment of critical limb ischemia using ultrasound-enhanced thrombolysis (PARES Trial): final results. *J Endovasc Ther*. 2007;14(4):438-43. DOI:10.1177/152660280701400402
54. Ouriel K, Veith FJ, Sasahara AA. A comparison of recombinant urokinase with vascular surgery as initial treatment for acute arterial occlusion of the legs. Thrombolysis or Peripheral Arterial Surgery (TOPAS) Investigators. *N Engl J Med*. 1998;338(16):1105-11. DOI:10.1056/NEJM199804163381603
55. Kucher N, Boekstegers P, Müller OJ, et al. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation*. 2014;129(4):479-86. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005544
56. Piazza G, Hohlfelder B, Jaff MR, et al; SEATTLE II Investigators. A Prospective, Single-Arm, Multicenter Trial of Ultrasound-Facilitated, Catheter-Directed, Low-Dose Fibrinolysis for Acute Massive and Submassive Pulmonary Embolism: The SEATTLE II Study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8(10):1382-92. DOI:10.1016/j.jcin.2015.04.020
57. Tapson VF, Sterling K, Jones N, et al. A Randomized Trial of the Optimum Duration of Acoustic Pulse Thrombolysis Procedure in Acute Intermediate-Risk Pulmonary Embolism: The OPTALYSE PE Trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11(14):1401-10. DOI:10.1016/j.jcin.2018.04.008
58. Goldhaber S, Konstantinides SV, Meneveau N, et al. International EkoSonic Registry of the Treatment and Clinical Outcomes of Patients with Pulmonary Embolism Prospective Cohort 3-month Data Release. Available at: <https://www.bostonscientific.com/content/dam/bostonscientific/pi/portfolio-group/vascular-surgery/ekos/campaign/clinical-evidence/ekos-knockout-data-summary.pdf.coredownload.pdf>. Accessed: 12.09.2023
59. Klok FA, Piazza G, Sharp ASP, et al. Ultrasound-facilitated, catheter-directed thrombolysis vs anticoagulation alone for acute intermediate-high-risk pulmonary embolism: Rationale and design of the HI-PEITHO study. *Am Heart J*. 2022;251:43-53. DOI:10.1016/j.ahj.2022.05.011
60. Bock J. Treating pulmonary embolism with EKOSTM Endovascular System: A clinician's perspective. *Digital Insert Endovascular Today*. 2023;22(9):1-3.
61. Forero MNT, Daemen J. The Coronary Intravascular Lithotripsy System. *Interv Cardiol*. 2019;14(3):174-81. DOI:10.15420/icr.2019.18.R1
62. Wilson SJ, Spratt JC, Hill J, et al. Incidence of „shocktopics“ and asynchronous cardiac pacing in patients undergoing coronary intravascular lithotripsy. *EuroIntervention*. 2020;15(16):1429-35. DOI:10.4244/EIJ-D-19-00484
63. Messas E, IJsselmuiden A, Goudot G, et al. Feasibility and Performance of Noninvasive Ultrasound Therapy in Patients With Severe Symptomatic Aortic Valve Stenosis: A First-in-Human Study. *Circulation*. 2021;143(9):968-70. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050672
64. Messas E, IJsselmuiden A, Trifunović-Zamaklar D, et al. Treatment of severe symptomatic aortic valve stenosis using non-invasive ultrasound therapy: A cohort study. *Lancet*. 2023;402(10419):2317-25. DOI:10.1016/S0140-6736(23)01518-0

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.01.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 18.03.2024



OMNIDOCTOR.RU