

© Коллектив авторов, 2017
УДК 616.13/.16-08:615.837.3

Н. Н. Петрищев¹, Д. Ю. Семенов¹, А. Ю. Цибин¹, А. Е. Беркович², А. А. Бурсиан²

ПРИМЕНЕНИЕ HIFU-ТЕХНОЛОГИИ В АНГИОЛОГИИ

¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России (ректор — акад. РАН проф. С. Ф. Багненко); ² ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого» (ректор — акад. РАН проф. А. И. Рудской)

Ключевые слова: высокоинтенсивный фокусированный ультразвук, ангиология

N. N. Petrishchev¹, D. Yu. Semyonov¹, A. Yu. Tsibin¹, A. E. Berkovich², A. A. Bursian²

Application of HIFU technology in angiology

¹ I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; ² Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University

Key words: high-intensity focused ultrasound technology, angiology

В настоящее время в различных областях медицины все шире используется высокоинтенсивный фокусированный ультразвук (high-intensity focused ultrasound, HIFU). Впервые феномен локального ультразвукового термического повреждения тканей был описан J. G. Lynn и соавт. в 1942 г. [25]. В 1956 г. А. К. Буров [2] предположил, что ультразвук (УЗ) высокой интенсивности может быть использован для воздействия на злокачественные опухоли у животных и человека. В последующие годы детально изучались биологические эффекты фокусированного УЗ высокой интенсивности, особенности его проведения в различных средах и режимы облучения, приводящие к разрушению клеток [6, 13, 24]. Однако до конца XX в. серьезным препятствием для развития данного метода являлось отсутствие надежных средств наведения УЗ и визуализации объекта воздействия. В конце 1990-х годов, с момента появления первых промышленных установок, лишённых названных недостатков, во многих странах (Германия, Италия, Франция, Япония, Австралия и др.) новая неинвазивная технология, основанная на использовании HIFU, стала применяться в клинической практике, главным образом в онкологии. В 2001 г. было создано Международное общество терапевтического ультразвука, объединяющее онкологов многих стран.

Сравнительно новым направлением является использование HIFU в ангиологии.

УЗ высокой интенсивности обладает уникальным свойством проникать через здоровые ткани, не повреждая их, однако при фокусировке за счет кривизны излучателя в небольшой зоне происходит моментальное повышение температуры, достаточное для развития коагуляционного некроза. Поверхностные и окружающие очаг повреждения ткани при этом остаются интактными.

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 — коагуляционному некрозу. Механические эффекты включают в себя кавитацию, акустические течения в жидкой среде, компрессию [23, 28, 36].

Изменения в стенке сосудов при локальном облучении HIFU были впервые описаны J. T. Fallon и соавт. [12]. Воздействуя сфокусированным УЗ на центральную артерию уха кролика (1 МГц, 25–1500 Вт/см²) авторы выявили нарушения структуры во всех слоях сосудистой стенки. Н. Schultz-Haakh и соавт. [37] в опытах на собаках облучали подкожную вену конечности на глубине около 15 мм (3 МГц, 3–12 кВт/см²) и обнаружили морфологические изменения, характерные для термического повреждения. С. Delon-Martin и соавт. [8] в экспериментальном исследовании на крысах обнаружили, что при воздействии HIFU (7,31 МГц, 167 Вт/см²) на бедренную вену развивалась тромбоокклюзия при отсутствии повреждений окружающих тканей. I. N. Rivens и соавт. [35] продемонстрировали окклюзию бедренной артерии крыс при воздействии HIFU с частотой 1,7 МГц и интенсивностью воздействия 4,6 кВт/см². На модели бедренной артерии крыс было обнаружено, что эффекты воздействия HIFU зависят от частоты ультразвука. Окклюзия достигалась при воздействии на уровне 3 МГц, но не на частоте 1 МГц [14]. Окклюзия пупочной артерии беременных кроликов была успешно осуществлена К. Ichizuka и соавт. [21]: 15 курсов HIFU-воздействий (транскутанно) на пупочную артерию, располагающуюся на глубине 20–30 мм от поверхности кожи, с начальной интенсивностью 1,4 кВт/см². При данной мощности воздействия прекращение кровотока не достигалось, после чего интенсивность была увеличена до 5,5 кВт/см², и выявлено формирование тромба, вакуолярная дегенерация и повреждение эластических волокон в средней оболочке артерии. Окклюзии артерий и вен как эффекты HIFU выявлены и в ряде других экспериментальных исследований [1, 3, 9, 26, 39].

В механизме тромбоза и окклюзии сосудов при воздействии HIFU основное значение имеет **термическое действие**. Ультразвук преобразуется в тепловую энергию в основном через множество процессов молекулярной релаксации. Повышение температуры выше 56 °C в течение нескольких секунд приводит к коагуляционному некрозу тканей вследствие денатурации белка.

Коллаген является важнейшим компонентом средней оболочки и адвентиция сосудов. Нагрев коллагена выше порога денатурации, составляющего 62...67 °C, приводит к раскрытию его спиральной структуры и изоволюметрическому сокращению, вплоть до 60 % первоначальной длины. Эти изменения развиваются менее чем за 1 с. Подобное сжатие сосудов было выявлено *ex vivo*, когда площадь поперечного сечения неперфузируемого сосуда уменьшалась на 96 % [7, 16, 38]. Этот эффект был существенно меньше на перфузируемых сосудах *in vivo* [17, 20]. Данные, полученные в экспериментах, согласуются с теоретической моделью, которая показывает, что сжатие коллагена доминирует в сосудах до наступления некроза при температурах, обычно достигающихся при HIFU [29].

Успешная HIFU-индуцированная окклюзия сосудов развивается в тех случаях, когда температура в фокусе воздействия достигает 64 °C и выше [14, 17, 22], при меньшей температуре имеет место неокклюзирующее повреждение, а при температуре 43 °C повреждения выявляются в интиме и отсутствуют в меди и адвентиции [12, 14, 43]. При HIFU-индуцированной окклюзии сосудов наряду с деструкцией, фрагментацией и набуханием коллагена выявляются нарушения эластической мембраны, что ведет к уменьшению жесткости стенок и склонности к разрыву при многократном воздействии УЗ [27]. 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 [29]. Чем больше диаметр сосуда, давление и скорость кровотока в нем, тем больше требуется энергии HIFU для окклюзии. Артериолы и венулы имеют небольшой просвет, поэтому сжатие коллагена в сочетании с гидратацией клеток приводит к коллапсу сосуда и коагуляции с минимальным сопутствующим повреждением клеток или кровотоком. Даже если после воздействия HIFU окклюзия сосудов не развивалась, происходила фрагментация коллагена и вакуолизация гладких миоцитов.

Повреждение эндотелия и локальная активация системы гемостаза являются ключевыми факторами в формировании тромба при действии HIFU на сосуды. Однако тромбоз лишь способствует формированию HIFU-индуцированной окклюзии сосуда. Отсутствие тромбоза, отмеченное в ряде работ, связано, видимо, с включением физиологических механизмов фибринолиза.

Термические эффекты HIFU менее выражены при сохраненном кровотоке в результате отведения тепла. В связи с этим следует производить облучение сосуда при выключенном кровотоке либо сдвигать (за счет фокусировки) точку максимальной температуры в сторону адвентиции.

Таким образом, изменяя температуру в фокусе воздействия HIFU, можно вызвать повреждения отдельных слоев сосудистой стенки, полную окклюзию сосуда либо

добиться увеличения его жесткости при сохранении проходимости, что может быть полезным, например, при лечении варикозной болезни. Возможности прецизионного теплового воздействия HIFU исключает (по крайней мере, значительно уменьшает) риск нагрева окружающих сосудов тканей.

Одним из механизмов действия HIFU являются **механические эффекты**. Применение импульсного HIFU может вызвать быстрые перепады давления в тканях, описанные как амплитуда максимального разрежения давления. Для каждой ткани есть порог, при котором возникает акустическая кавитация и формируются заполненные газом или жидкостью полости, обычно на границе между тканями или в структурах, заполненных жидкостью. Эти полости колеблются, вызывают напряжение сдвига в окружающих тканях или могут быстро расширяться и уменьшаться, разрушая структуру тканей — гистотрипсию. Описанный механизм не связан с нагреванием тканей [41].

Ультразвук вызывает вибрацию в тканях, при этом молекулярные структуры подвергаются поочередному сжатию и разрежению. В фазу разрежения газ в растворе образует микропузырьки, которые осциллируют в такт с ультразвуковой волной и при достижении резонансной частоты лопаются за счет механических ударов. В процессе коллапса пузырьков акустическое давление составляет несколько тысяч паскалей, температура достигает 2000...5000 °C, что и приводит к деструкции ткани [28].

Дозы HIFU, не вызывающие инерционной акустической кавитации, могут повреждать только эндотелий, но при этом отсутствует воздействие на субэндотелиальный коллаген, что необходимо для инициации первичного гемостаза *in vivo*. Если инерционная кавитация стимулируется ультразвуковыми контрастными агентами, то площадь повреждения эндотелия увеличивается. Однако даже при увеличении повреждения эндотелия для формирования окклюзирующего тромба требовалась повышенная концентрация фибриногена в циркулирующей крови [18].

Механические эффекты HIFU-воздействия зависят от величины **акустической мощности**. Имеются данные о том, что функциональные изменения в артериях, подвергшихся импульсному воздействию HIFU, варьируют в зависимости от акустической мощности (3–18 Вт, 1 МГц), при этом гистологических изменений в стенках сосудов не зафиксировано [42].

Акустическая радиационная сила высокоинтенсивных звуковых волн может создавать локальные течения жидкостей вдали от точки воздействия, часто превосходящие физиологический градиент давления, контролирующий кровоток, что может привести к коллапсу сосуда.

Еще один механический эффект, за счет которого HIFU может прекращать кровоток, — это временная компрессия сосуда. Под влиянием HIFU ткань не успевает отвечать на смену положительного и отрицательного давления, и ее движение выходит из фазы с акустической волной, что приводит к смещению ткани и сдавлению сосудов, вплоть до полного спадения [23].

Среди сосудистых эффектов воздействия HIFU необходимо выделить спазм сосудов. Так, в эксперименте отмечен спазм участков бедренных артерий и вен кроликов, подвергшихся импульсному воздействию HIFU при интенсивности 4,4 и 8,8 кВт/см². Максимальный эффект достигался при интенсивности 5,8 кВт/см² и выше [17].

Транзиторный спазм сосудов отмечали *in vivo* при интенсивностях HIFU как вызывающих, так и не вызывающих трансмуральное повреждение сосудистой стенки. Развитие спазма сосудов не зависит от нагрева ткани [42].

Вазоспазм при воздействии HIFU, вероятно, усиливается в результате ослабления способности сосудов к релаксации вследствие повреждения эндотелия и нарушения его секреторной функции. В серии экспериментов *ex vivo* на сегментах венечных артерий сердца собаки было выявлено, что способность к релаксации утрачивалась именно вследствие повреждения эндотелия и нарушения NO-сигнальных путей. При этом механизмы релаксации в гладких миоцитах не нарушались и могли быть активированы введением донаторов оксида азота, что указывает на роль повреждения эндотелия [11].

Таким образом, в механизме сужения просвета сосудов под действием HIFU вплоть до коллапса имеют значение вазоспазм, уменьшение градиента давления и компрессия. Стойкое необратимое сужение сосудов (прежде всего артерий) связано с развитием структурных изменений в стенке сосуда.

Экспериментальные данные о зависимости компрессии и деформации сосудов от параметров акустического воздействия необходимо учитывать при проектировании систем HIFU, ориентированных на применение в клинической ангиологии.

Активация тромбоцитарно-сосудистого механизма гемостаза рассматривается как одна из причин «акустического гемостаза» и тромбогенеза. В ответ на воздействие HIFU происходит активация гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов и их агрегация даже в отсутствие триггера в виде повреждения эндотелия. Известно, что тромбоциты могут активироваться за счет повышения напряжения сдвига на их поверхности. По данным S.L.Poliachik и соавт. [34], агрегация возникала в ответ на акустическую кавитацию, видимо, в результате микротечений, вызывающих повышение напряжения сдвига на поверхности тромбоцитов. Этого достаточно, чтобы вызвать активацию и агрегацию тромбоцитов. Однако фиксации образовавшегося агрегата не происходило без наличия искусственного коллагенового субстрата или повреждения эндотелия. По мнению авторов, в условиях *in vivo* сформировавшийся тромбоцитарный тромб был бы нестабильным и, учитывая постоянный ток крови, тромбоцитарные агрегаты скорее вызвали бы дистальную эмболию, чем окклюзирующий тромбоз.

Вопрос о том, может ли HIFU вызывать окклюзию сосудов в результате повреждения только эндотелия, остается открытым. В ряде экспериментальных исследований было выявлено, что изолированное повреждение эндотелия *in vivo* приводит к тромбозу только при наличии акустической кавитации и гиперкоагуляции. Более того, механическое повреждение эндотелия, индуцированное кавитацией, рассматривается некоторыми авторами как основной механизм окклюзии под действием HIFU [10]. На наш взгляд, такой подход к объяснению окклюзирующего действия HIFU на сосуды не является исчерпывающим.

Термическое действие HIFU на стенку сосудов вызывает более стойкие изменения, чем только повреждение эндотелия, и при определенных условиях, например, при выключенном кровотоке, они являются малообратимыми. Именно эти изменения и присоединяющееся воспаление лежат в основе ремоделирования стенки сосудов, приво-

дящего к необратимой окклюзии. Тромбообразование лишь способствует этому процессу.

Несмотря на то, что систематическое изучение влияния HIFU на кровеносные сосуды проводится более 20 лет, широкого применения в клинической ангиологии эта технология пока еще не получила. Основываясь на результатах экспериментальных исследований, ряд авторов предлагают использовать HIFU для остановки кровотечений, в том числе гастроинтестинальных [19, 39]. В опытах *in vivo* обнаружено, что при воздействии HIFU в зоне механического повреждения артерий и вен образуется тромб, окклюзирующий сосуд, что и приводит к остановке кровотечений. При незначительном повреждении стенки артерии (пункция) гемостаз развивается и без тромбоза за счет термокоагуляции [31, 44].

Имеются указания на эффективное применение HIFU для остановки острого кровотечения в боевых условиях у военнослужащих в армии США [19]. При обширных онкологических операциях, когда есть опасность повредить крупные сосуды, рекомендуется их HIFU-индуцированная окклюзия во избежание кровотечения.

Перспективным направлением использования УЗ в медицине является сонотромболизис. В многочисленных экспериментах выявлено, что при локальном воздействии УЗ на тромбированный сосуд происходит разрушение тромба вследствие акустической кавитации. Этот эффект рассматривается как своеобразная гистотрипсия, хотя, как нам кажется, правильнее говорить о тромботрипсии. Кроме того, через поры, каналы, образующиеся в тромбе, внутрь него с током плазмы поступают компоненты фибринолитической системы, инициирующие ферментативный тромболизис.

Имеются немногочисленные, но весьма обнадеживающие данные об использовании УЗ для тромболизиса у больных. Так, A.V.Alexandrov и соавт. [4] продемонстрировали, что сочетание системного введения тканевого активатора плазминогена и транскраниального воздействия УЗ (постоянный режим, 2 МГц) лизис тромба в средней мозговой артерии ускорился. С.А.Molina и соавт. [30] предлагают для повышения тромболитического эффекта использовать экзогенные микропузырьки, которые усиливают акустическую кавитацию, что способствует лучшему проникновению в тромб активаторов плазминогена. Рассматривают два варианта использования сонотромболизиса: использование транскорпоральных источников УЗ (например, транскраниальное воздействие УЗ на тромб в сосудах головного мозга) и малоинвазивное интраваскулярное воздействие УЗ с использованием миниатюрных пьезоэлектрических преобразователей в сочетании с артериальным катетером, через который поступают активаторы плазминогена.

Селективная окклюзия артерий и вен, вызванная HIFU, продемонстрированная в экспериментальных исследованиях [9, 21, 26], нашла применение в клинике при сосудистых аномалиях. Так, описан случай успешного лечения с помощью HIFU сосудистой мальформации нижней конечности. Больному в области мальформации производилось воздействие УЗ в пяти точках (4×4×8 мм) продолжительностью 8,2–18,3 с. По данным MR-термометрии, температура в фокусе воздействия достигала 62...86 °С, что достаточно для термокоагуляции структур сосудистой стенки. Положительный эффект лечения сохранялся на протяжении 15 мес [40].

Известен ряд заболеваний (синдром обратной артериальной перфузии, фето-фетальной трансфузии и др.), при которых пренатальная окклюзия аномальных сосудов может

улучшить прогноз. В 2013 г. Т.Окай и соавт. [32] продемонстрировали успешный клинический случай неинвазивного применения HIFU для полной окклюзии сосудов. Женщине, беременной двойней, был поставлен диагноз TRAP-синдром. Целью воздействия HIFU являлось неинвазивное прекращение кровоснабжения близнеца с отсутствующим сердцем. Воздействие HIFU осуществляли при сроке беременности 13½ нед (интенсивность около 2,3 кВт/см², экспозиция 10 с). Результатом такого воздействия явилось ослабление кровоснабжения близнеца с отсутствующим сердцем. При сроке беременности 17½ нед осуществляли повторное воздействие УЗ с мощностью 4,6 кВт/см². После двух серий воздействия HIFU достигнуто прекращение кровотока.

HIFU-индуцированная окклюзия сосудов рассматривается как перспективный, неинвазивный метод лечения варикозно-расширенных вен пищевода, желудка и варикозной болезни вен нижних конечностей [15, 16, 45]. В 1989 г. Н. Schultz-Haakh и соавт. [37] впервые применили HIFU для лечения варикозной болезни. Под местным обезболиванием (лидокаин) в зоне прохождения большой подкожной вены производилось многократное облучение нескольких точек (3 МГц). Гистологически подтверждено термическое повреждение стенки сосудов и образование тромба.

Группой французских авторов [5, 33] 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 происходит уплотнение стенки вены (термическое действие УЗ), уменьшение ее просвета и создаются более благоприятные условия для функционирования венозных клапанов. Таким образом, с помощью HIFU достигается не окклюзия вены, а ее стойкое сужение, при этом кровоток сохраняется. Авторы назвали этот метод External ultrasound valvuloplasty и планировали использовать его в клинике. Однако пока результаты испытания этого метода в клинических условиях не опубликованы.

Д.Р. Деерика и соавт. [10] подробно описали преимущества использования HIFU для лечения варикозно-расширенных вен в сравнении с другими методами. Авторы считают, что оптимальным является режим воздействия УЗ, обеспечивающий преимущественный механический эффект, связанный с кавитацией (механическая УЗ-терапия). Время процедуры меньше, чем при других методах лечения, побочных эффектов выявлено не было, кроме того, метод безболезненный и косметически выгодный, что очень важно для пациентов. К сожалению, авторы не анализируют конкретный клинический материал, не приводят полного описания используемой методики воздействия HIFU и отдаленных результатов, что затрудняет оценку результатов лечения.

На основании анализа опубликованных данных об использовании HIFU в ангиологии, задачи дальнейших исследований в этой области мы видим в оптимизации соотношения термического и механического эффектов HIFU, обеспечивающей эффективное воздействие на коллагеносодержащие структуры и эндотелий стенки сосудов, приводящее к ремоделированию и стойкой окклюзии.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ (соглашение о предоставлении субсидии № 14.578.21.0081 от 28.11.2014 г.).

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCE]

1. Беркович А.Е., Бурсиан А.А., Сенчик К.Ю. и др. Лабораторный стенд для исследования воздействия фокусированного ультразвука высокой интенсивности на сосуды // Медицинская техника. 2016. № 2. С. 16–19. [Berkovich A.E., Bursian A.A., Senchik K.Yu. et al. Laboratornyi stend dlya issledovaniya vozdeistviya fokusirovannogo ul'trazvuka vysokoi intensivnosti na sosudy // Meditsinskaya tekhnika. 2016. № 2. P. 16–19.]
2. Буров А.К. Получение ультразвуковых колебаний высокой интенсивности для воздействия на злокачественные опухоли у животных и человека // Доклады Академии наук СССР. 1965. Т. 106. С. 239–241. [Burov A.K. Poluchenie ul'traakusticheskikh kolebaniy vysokoi intensivnosti dlya vozdeistviya na zlokachestvennye opukholi u zhivotnykh i cheloveka // Doklady Akademii nauk SSSR. 1965. Vol. 106. P. 239–241.]
3. Петрищев Н.Н., Цибин А.Ю., Семенов Д.Ю., Беркович А.Е. и др. Применение фокусированного ультразвука высокой интенсивности для облитерации вен в эксперименте // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2016. Т. 60, № 1. С. 89–93. [Petrishchev N.N., Tsibin A.Yu., Semenov D.Yu., Berkovich A.E. et al. Primenenie fokusirovannogo ul'trazvuka vysokoi intensivnosti dlya oblitteratsii ven v eksperimente // Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya. 2016. Vol. 60, № 1. P. 89–93.]
4. Alexandrov A.V., Molina C.A., Grotta J.C., Garami Z. et al. Ultrasound-enhanced thrombolysis for acute ischemic stroke // N. Engl. J. Med. 2004. Vol. 351. P. 2170–2178.
5. Angel Y.C., Pichardo S., Salomir R. et al. Testing of a HIFU probe for the treatment of superficial venous insufficiency by using MRI // Conf. Proc. Eng. Med. Biol. Soc. 2006. Vol. 1. P. 3533–3536. (USA). (doi: 10.1109/IEMBS.2006.260559).
6. Bamber J.C., Hill C.R. Ultrasonic attenuation and propagation speed in mammalian tissues as a function of temperature // Ultrasound Med. Biol. 1979. Vol. 5. P. 149–157.
7. Chen S.S., Wright N.T., Humphrey J.D. Heat-induced changes in the mechanics of a collagenous tissue: isothermal free shrinkage // J. Biomech. Eng. 1997. Vol. 119. P. 372–378.
8. Delon-Martin C., Vogt C., Chignier E. et al. Venous thrombosis generation by means of high-intensity focused ultrasound // Ultrasound Med. Biol. 1995. Vol. 21. P. 113–119.
9. Denbow M.L., Rivens I.H., Rowland I.J. et al. Preclinical development of noninvasive vascular occlusion with focused ultrasonic surgery for fetal therapy // Amer. J. Obstet. Gynecol. 2000. Vol. 182. P. 387–392.
10. Deepika P.D., Mohan J., Biju Shalvin Y.J. Ultrasound therapy for varicose vein // Int. Res. J. Med. Sci. 2013. Vol. 1, № 10. P. 22–25.
11. Discigil B., King R.M., Pearson P.J. et al. High-frequency ultrasonic waves cause endothelial dysfunction on canine epicardial coronary arteries // Rev. Bras. Cir. Cardiovasc. 2008. Vol. 13. P. 190–196.
12. Fallon J.T., Stehens W.E., Eggleton R.C. Effect of ultrasound on arteries // Arch. Pathol. 1972. Vol. 94. P. 380–388.
13. Frizzell L.A. Threshold dosages for damage to mammalian liver by high-intensity focused ultrasound // IEEE Trans Ultrason Ferroelect Freq Cont. 1988. Vol. 35. P. 578–581.
14. Fujiwara R., Sasaki K., Ishikawa T. et al. Arterial blood flow occlusion by high intensity focused ultrasound and histologic evaluation of its effect on arteries and surrounding tissues // J. Med. Ultrasonics. 2002. Vol. 29. P. 85–90.
15. Goertz D.E. An overview of the influence of therapeutic ultrasound exposures on the vasculature: high intensity ultrasound and microbubble-mediated bioeffects // Int. J. Hyperthermia. 2015. Vol. 31, № 2. P. 134–144 (doi: 10.3109/02656736.2015.1009179).

16. Henderson P.W., Lewis G.K., Shaikh N. et al. A portable high-intensity focused ultrasound device for noninvasive venous ablation // *J. Vasc. Surg.* 2010. Vol. 51. P. 707–711.
17. Hynynen K., Colucci V., Chung A., Jolesz F. Noninvasive arterial occlusion using MRI-guided focused ultrasound // *Ultrasound Med. Biol.* 1996. Vol. 22, № 8. P. 1071–1077.
18. Hwang J.H., Vaezy S., Martin R.W. et al. High-intensity focused US : a potential new treatment for GI bleeding // *Gastrointest Endosc.* 2003. Vol. 58. P. 111–115.
19. Hwang J.H., Zhou Y., Warren C., Brayman A.A. et al. Targeted venous occlusion using pulsed high-intensity focused ultrasound // *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 2010. Vol. 57. P. 37–40.
20. Ichihara M., Sasaki K., Umemura S.-I. et al. Blood flow occlusion via ultrasound image-guided high-intensity focused ultrasound and its effect on tissue perfusion // *Ultrasound Med. Biol.* 2007. Vol. 33. P. 452–459.
21. Ichizuka K., Ando S., Ichihara M. et al. Application of high-intensity focused ultrasound for umbilical artery occlusion in a rabbit model // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2007. Vol. 30. P. 47–51.
22. Ishikawa T., Okai T., Sasaki K., Umemura S. et al. Functional and histological changes in rat femoral arteries by HIFU exposure // *Ultrasound Med. Biol.* 2003. Vol. 29. P. 1471–1477. (doi: org/10.1016/S0301-5629(03)00951-7).
23. Kim Y., Rhim H., Choi J. et al. High-intensity focused ultrasound therapy : an overview for radiologists // *Korean J. Radiol.* 2008. Vol. 9, № 4. P. 291–302.
24. Linke C.A., Carstensen E.L., Frizzell L.A. et al. Localized tissue destruction by high-intensity focused ultrasound // *Arch. Surg.* 1973. Vol. 107, № 6. P. 887–891 (doi: 10.1001/archsurg.1973.01350240053015).
25. Lynn J.G., Zwemer R.L., Chick A.J. A new method for the generation and use of focused ultrasound in experiment biology // *J. Gen. Physiol.* 1942. Vol. 26. P. 179–193.
26. Mahoney K., Martin H., Hynynen K. Focused ultrasound effects on blood vessels in vivo limits for vascular interventions // *Ultrasonics Symposium, 2000; San Juan, Puerto Rico.* Vol. 2. P. 1405–1408. (doi: 10.1109/ULTSYM.2000.921585).
27. Martin R.W., Vaezy S., Kaczowski P., Keilman G. et al. Hemostasis of punctured vessels using Dopplerguided high-intensity ultrasound // *Ultrasound Med. Biol.* 1999. Vol. 25. P. 985–990.
28. Mason T.J. A sound investment // *Chemistry and Industry.* 1998. Vol. 21. P. 878–882.
29. Malietris G., Monzon L., Hana J. et al. High-intensity focused ultrasound advances in technology and experimental teals support enhanced utility of focused ultrasound surgery in oncology // *Brit. J. Radiol.* 2013. Vol. 86. P. 30–44.
30. Molina C.A., Ribo M., Rubiera M., Montaner J. et al. Microbubble administration accelerates clot lysis during continuous 2-MHz ultrasound monitoring in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator // *Stroke.* 2006. Vol. 37, № 2. P. 425–429.
31. Nizard J., Pessel M., De Keersmaecker B. et al. High-intensity focused ultrasound in the treatment of postpartum hemorrhage : an animal model // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2004. Vol. 23. P. 262–266.
32. Okai T., Ichizuka K., Hasegawa J. et al. First successful case of non-invasive in-utero treatment of twin reversed arterial perfusion sequence by high-intensity focused ultrasound // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2013. Vol. 42. P. 112–114.
33. Petrusca L., Salomir R., Miller R. et al. Experimental investigation of thermal effects in HIFU-based external valvuloplasty with a nonspherical transducer, using high-resolution MR thermometry // *Phys. Med. Biol.* 2009. Vol. 54, № 17. P. 5123–5138 (doi: 10.1088/0031-9155/54/17/004).
34. Poliachik S.L., Chandler W.L., Mourad P.D. et al. Activation, aggregation and adhesion of platelets exposed to highintensity focused ultrasound // *Ultrasound Med. Biol.* 2001. Vol. 27. P. 1567–1576.
35. Rivens I.H., Rowland I.J., Denbow M. et al. Vascular occlusion using focused ultrasound surgery for use in fetal medicine // *Eur. J. Ultrasound.* 1999. Vol. 9. P. 89–97.
36. Shaw C.J., ter Haar G.R., Rivens I.H., Giussani D.A., Lees C.C. Pathophysiological mechanisms of highintensity focused ultrasound-mediated vascular occlusion and relevance to non-invasive fetal surgery // *J. R. Soc. Interface* 11: 20140029. (doi: org/10.1098/rsif.2014.0029).
37. Schultz-Haakh H., Li J.K., Welkowitz W., Rosenberg N. Ultrasonic treatment of varicose veins // *Angiology.* 1989. Vol. 40. P. 129–137.
38. Tokarczyk A., Rivens I., van Bavel E. et al. An experimental system for the study of ultrasound exposure of isolated blood // *Phys. Med. Biol.* 2013. Vol. 58, № 7. P. 2281–2304.
39. Vaezy S., Martin R., Kaczowski P. et al. Use of high-intensity focused ultrasound to control bleeding // *J. Vasc. Surg.* 1999. Vol. 29, № 3. P. 533–542.
40. Van Breugel J.M., Nijenhuis R.J., Ries M.G. et al. Non-invasive magnetic resonance-guided high intensity focused ultrasound ablation of a vascular malformation in the lower extremity : a case report // *J. Therapeutic. Ultrasound.* 2015. Vol. 3. P. 23 (doi: 10.1186/s40349-015-0042-7).
41. Winterroth F., Xu Z., Wang T.Y. et al. Examining and analyzing subcellular morphology of renal tissue treated by histotripsy // *Ultrasound Med. Biol.* 2011. Vol. 37, № 1. P. 78–86.
42. Yang F., Chiu W. Focused Ultrasound-Modulated Glomerular Ultrafiltration Assessed by Functional Changes in Renal Arteries // *PLoS ONE.* 2013. Vol. 8, № 1. P. 54034. (doi: org/10.1371/journal.pone.0054034).
43. Yang F.Y., Chiu W.H., Liu S.H. et al. Functional changes in arteries induced by pulsed high-intensity focused ultrasound // *Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control.* 2009. Vol. 56. P. 2643–2649.
44. Zderic V., Keshavarzi A., Noble M.L. et al. Hemorrhage control in arteries using high-intensity focused ultrasound : a survival study // *Ultrasonics.* 2006. Vol. 44. P. 46–53.
45. Zhou Y., Zia J., Warren C. et al. Targeted long-term venous occlusion using pulsed high-intensity focussed ultrasound combined with a pro-thrombotic inflammatory agent // *Ultrasound Med. Biol.* 2011. Vol. 37. P. 1653–1658 (doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2011.06.007).

Поступила в редакцию 28.04.2017 г.

Сведения об авторах:

Петрищев Николай Николаевич (e-mail: lasmed@yandex.ru), д-р мед. наук, проф., руководитель центра лазерной медицины;
Семенов Дмитрий Юрьевич (e-mail: semenov_du@mail.ru), д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой общей хирургии; Цубин Андрей Юрьевич (e-mail: autsibin@yandex.ru), канд. мед. наук, доцент той же кафедры; Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И. П. Павлова, 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6–8;

Беркович Александр Ефимович (e-mail: aeberkovich@yandex.ru), зав. лаб. «Медицинская ультразвуковая аппаратура»;
Бурсиан Андрей Арнольдович (e-mail: bursian@mail.ru), главный конструктор той же лаб.,
Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, 195251, Санкт-Петербург, Политехническая ул., 2.