

DOI: 10.17650/1683-3295-2023-25-2-140-147



ТРАНСКРАНИАЛЬНЫЙ ФОКУСИРОВАННЫЙ УЛЬТРАЗВУК В НЕЙРОХИРУРГИИ: ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В.И. Скворцова¹, В.В. Белоусов¹, В.М. Джафаров¹, И.В. Сенько¹, В.В. Крылов¹⁻³¹ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10;²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;³ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 129090 Москва, Б. Сухаревская пл., 3**Контакты:** Виджай Маисович Джафаров vidzhaid@gmail.com

Введение. Современным технологиям удалось обойти костный барьер с помощью ультразвуковых волн, и арсенал нейрохирургических инструментов пополнился транскраниальным фокусированным ультразвуком (ФУЗ). Сочетание этого метода с магнитно-резонансной томографией (МРТ) позволяет выполнять операции под непосредственным контролем расположения очага деструкции и степени ее выраженности во время процедуры.

Цель работы – представить обзор литературы по современному применению метода ФУЗ-МРТ в нейрохирургии. На протяжении десятилетий ультразвук (УЗ) в медицине используется преимущественно в диагностических целях. Современные технологии привели к появлению возможности применять УЗ в нейрохирургии с лечебной целью без открытого вмешательства. Сегодня транскраниальный ФУЗ-МРТ – инновация в медицине, расширяющая горизонты малоинвазивной хирургии. Проведенные исследования применения метода ФУЗ доказывают эффективное лечение тремора и ряда других патологий, а многие научные проекты представляют собой перспективные направления.

Заключение. Применение метода ФУЗ-МРТ открывает широкие перспективы.

Ключевые слова: фокусированный ультразвук, тремор, болезнь Паркинсона, эссенциальный тремор, ультразвук, магнитно-резонансная томография

Для цитирования: Скворцова В.И., Белоусов В.В., Джафаров В.М. и др. Транскраниальный фокусированный ультразвук в нейрохирургии: терапевтические возможности и экспериментальные исследования. Нейрохирургия 2023;25(2):140–7. DOI: 10.17650/1683-3295-2023-25-2-140-147

Transcranial focused ultrasound in neurosurgery: therapeutic possibilities and experimental studies

V.I. Skvortsova¹, V.V. Belousov¹, V.M. Dzhabarov¹, I.V. Senko¹, V.V. Krylov¹⁻³¹Federal Center of Brain Research and Neurotechnology; Bld. 10, 1 Ostrovitianova St., Moscow 117342, Russia;²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;³N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow Healthcare Department; 3 Bolshaya Sukharevskaya Sq., Moscow 129090, Russia**Contacts:** Vidzhai Maisovich Dzhabarov vidzhaid@gmail.com

Introduction. Since modern technologies have managed to bypass the bone barrier for ultrasound waves, the arsenal of neurosurgical instruments has been replenished with transcranial focused ultrasound (FUS). The combination of this method with magnetic resonance imaging (MRI) allows you to perform operations under the direct control of the location of the focus of destruction and the degree of its severity during the procedure.

Aim. To present a review of the literature on the modern application of the focused ultrasound under MRI control (MRgFUS) method in neurosurgery.

Ultrasound has been used in medicine mainly for diagnostic purposes for decades. Modern technologies have led to the possibility of using ultrasound in neurosurgery for therapeutic purposes without open intervention. Today transcranial MRgFUS is an innovation in medicine, expanding the horizons of minimally invasive surgery. The conducted studies of the focused ultrasound method prove the effective treatment of tremor and a number of other pathologies, and many scientific projects represent promising areas.

Conclusion. The use of the MRgFUS method opens up broad prospects.

Keywords: focused ultrasound, tremor, Parkinson's disease, essential tremor, ultrasound, magnetic resonance imaging

For citation: Skvortsova V.I., Belousov V.V., Dzhafarov V.M. et al. Transcranial focused ultrasound in neurosurgery: therapeutic possibilities and experimental studies. *Neurosurgery* 2023;25(2):140–7. DOI: 10.17650/1683-3295-2023-25-2-140-147

ВВЕДЕНИЕ

Продолжительное время ультразвук (УЗ) в медицине применялся в диагностике различных патологий (доплерография, УЗ-навигация в хирургии) и имел узкое применение в лечебных целях (литотрипсия, офтальмохирургия). Попытки применения УЗ в нейрохирургии были исторически unsuccessful, поскольку кости черепа являлись основным барьером для прохождения ультразвуковых (УЗ-) волн. Были описаны случаи проведения УЗ-деструкции в лечении психиатрических заболеваний с выполнением трепаниации [1]. На сегодняшний день УЗ прочно занял место в диагностике внутричерепной гипертензии через роднички у детей, в доплерографии при наличии соответствующего темпорального «окна» и в интраоперационной УЗ-навигации различных гематом, опухолей и других патологий.

Современные разработки позволили УЗ пройти через костный барьер без необходимости выполнения краниотомии. Открылась возможность использовать его в нейрохирургии не только в диагностике, но и в лечении. К настоящему времени технологии привели к созданию минимальной инвазивной УЗ-хирургии, состоящей из 2 компонентов: высокодозированного фокусированного ультразвука (HIFU – ФУЗ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ). Такое сочетание позволяет визуализировать нужную область с точностью до 1 мм и проводить УЗ-деструкцию с одновременным скринингом температуры ткани без выполнения какой-либо инвазии. Уже проведен ряд исследований, которые доказывают, что ФУЗ-МРТ эффективно устраняет тремор, положительно влияет на симптомы обсессивно-компульсивного расстройства и уменьшает нейропатическую боль. Многие научные проекты находятся в стадии разработки, применение этого метода открывает широкие перспективы в будущем. Авторами выполнен обзор литературы о современном применении ФУЗ в нейрохирургии.

ПРОЦЕДУРА ВЫСОКОДОЗИРОВАННОГО ФОКУСИРОВАННОГО УЛЬТРАЗВУКА И МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ

Транскраниальный ФУЗ – инновационная технология, позволяющая выполнять контролируемые стереотаксические деструктивные вмешательства на головном мозге с использованием синхронно работающих МРТ и УЗ-трансдюсера [2]. С помощью ФУЗ стало возможным выполнение деструкции в веществе головного мозга размером в 1–6 мм. Технология операции повторяет практические маневры стереотакси-

ческой нейрохирургии (надевание базового кольца стереотаксической рамы, проведение МРТ/КТ для создания трехмерной модели, стереотаксическое планирование) для проведения операций на глубинных отделах головного мозга. Используется устройство ФУЗ Exablate Neuro 4000 (Insightec, Израиль), которое синхронизировано с аппаратом МРТ мощностью 3 Тл.

Перед операцией голова пациента должна быть полностью выбрита для предотвращения ожога кожи за счет поглощения энергии УЗ. Стереотаксическая рама фиксируется на голове под местной анестезией. Силиконовая мембрана с центральным отверстием накладывается на голову пациента для герметизации пространства между головой и трансдюсером. Это пространство в последующем заполняется прохладной дегазированной водой, чтобы уменьшить нагревание кожи во время сеанса подачи энергии (соникация). Стереотаксическая рама жестко прикрепляется к столу с установленным на нем трансдюсером для предотвращения движений пациента головой. Выполняется серия диагностических МРТ-сканирований для установки мишени и ее стереотаксических координат, проверки возможных погрешностей. Вся процедура обычно не требует анестезии, пациент находится в постоянном контакте с персоналом.

После нескольких проверок всей системы проводят соникацию. Сначала используется предварительная УЗ-деструкция при нагреве тканей до 40–45 °С в течение 10–15 с, которая позволяет подтвердить точность наведения УЗ с помощью МРТ. После каждой соникации пациенту проводят неврологический контроль для оценки эффективности и исключения побочных эффектов. Появившийся клинический результат на этом этапе обратим, и, как правило, уже через несколько минут отмечается возвращение симптоматики. В дальнейшем мощность УЗ повышают, пока заданная температура не достигнет 54 °С и выше за счет увеличения длительности соникации и энергии воздействия. В результате достигают некроза клеток и, соответственно, стойкого клинического эффекта.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ФОКУСИРОВАННОГО УЛЬТРАЗВУКА

Термоабляция

Абляция путем нагрева тканей является основным лечебным механизмом действия в клинической практике [2–4]. Термоабляция происходит в результате поглощения биологическими тканями УЗ-волн, сконцентрированных в определенной области мозга. Для этого используется трансдюсер с частотой 650 кГц. Аппарат состоит из расположенных в нем 1024 элементов

в виде полусферы для формирования УЗ-волн, которые проходят через костные структуры. Волны, преломляясь через градиент плотности кости, фокусируются на выбранной области мозга.

Разработаны специальные математические алгоритмы для концентрации УЗ в данной области для предупреждения диффузного рассеивания волн при прохождении костей черепа. Именно трансдюсер в виде полусферы с большим количеством источников УЗ, который затем концентрируется в определенной области в глубинных отделах мозга, позволил преодолеть костный барьер. МР-термометрия выполняется в непрерывном режиме для контроля необходимой температуры нагрева. Проведение деструкции мозговой ткани при температуре 40–50 °С позволяет вызывать обратимые процессы. В случае недостаточного клинического ответа или появления побочных эффектов нейрохирург может проводить репозицию области деструкции. Благодаря знанию анатомии и окружающих мишень структур врач может перемещать очаг деструкции в желаемую область для достижения необходимого эффекта без увеличения рисков осложнений.

Клинический эффект в виде уменьшения тремора проявляется уже непосредственно в ходе самой процедуры. При достижении необходимого клинического ответа от пробной деструкции и отсутствии нежелательных явлений несколько раз проводят окончательную деструкцию с нагревом тканей выше 55–60 °С. Таким образом, возникает некроз клеток с развитием перифокального отека [5].

Кавитация

Механизм кавитации основан на влиянии УЗ-волн на пузырьки газа в результате создаваемого ими градиента давления [2–4]. Эти пузырьки в кровеносном русле временно изменяются в размерах, то увеличиваясь, то уменьшаясь, что приводит к перерастяжению стенок эндотелия и волокон межклеточного вещества. При достаточном воздействии происходит повреждение мембран, временно увеличивается локальная проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), что делает возможным проникновение фармакологических препаратов при лечении различных патологий. Данное направление с механизмом кавитации в настоящее время относится к области научных исследований. Для проникновения через ГЭБ необходим модуль ФУЗ с частотой 250 кГц, который применяется гораздо реже, чем терапевтический.

ЛЕЧЕНИЕ ЭКСТРАПИРАМИДНЫХ НАРУШЕНИЙ

Стереотаксические мишени для фокусированного ультразвука

ФУЗ-МРТ позволяет проводить операции precisely с точностью до 1 мм и локально вызывать некроз группы клеток определенных ядер таламуса, блед-

ного шара (medial globus pallidus), субталамического ядра (subthalamic nucleus) или трактов белого вещества [2–4]. Таким образом, можно выполнить деструкцию именно в той области, которая необходима для достижения лечебного эффекта без вовлечения окружающих функциональных структур и, соответственно, без каких-либо осложнений. В настоящее время активно применяются такие стереотаксические мишени, как вентральное промежуточное (ventral-intermediate, VIM) ядро таламуса при лечении тремора, внутренний сегмент бледного шара, субталамическое ядро для терапии лекарственно-индуцированных дискинезий, брадикинезии, паллидоталамический тракт (pallidothalamic tract, PPT) в случае развернутых стадий болезни Паркинсона (БП).

Самой первой мишенью, которую одобрило Управление по контролю за продуктами питания и лекарствами США (Food and Drug Administration, FDA), было VIM-ядро для лечения фармакорезистентного тремора. Решение о возможности использования ФУЗ-МРТ при эссенциальном треморе (ЭТ) принято в 2016 г., БП – в 2018 г., деструкции GPi – в ноябре 2021 г.

Эссенциальный тремор

В 2013 г. W. Elias и соавт. впервые опубликовали опыт лечения 15 пациентов с ЭТ методом ФУЗ-МРТ [6]. Полученные данные свидетельствовали о значительном купировании тремора и улучшении качества жизни при 12-мес контроле за больными. N. Lipsman и соавт. пролечили 4 больных [7], в результате чего тремор при 3-мес наблюдении уменьшился в среднем на 81 %. M. Gallay и соавт. представили удовлетворительные результаты аблации церебеллоталамических трактов у 21 больного [8].

В 2016 г. появились данные рандомизированного исследования W. Elias и соавт. при ЭТ с использованием односторонней деструкции VIM-ядра таламуса у 76 больных [9]. При годовом наблюдении за пациентами оказалось, что тремор регрессировал по клинической шкале оценки тремора (Clinical rating scale for tremor, CRST) на 7,2 балла.

В метаанализе, выполненном N. Mohammed и соавт., по результатам лечения ЭТ методом ФУЗ-МРТ были обобщены результаты 9 исследований с включением 160 пациентов [10]. В 8 исследованиях в качестве мишени использовалось VIM-ядро, в одном – церебеллоталамический тракт. Шесть исследований носили ретроспективный характер, 2 – проспективный и 1 было рандомизированным. Результаты метаанализа показали снижение тремора по CRST в среднем на 62 %.

Предпринимаются первые попытки по проведению двусторонней таламотомии для лечения ЭТ методом ФУЗ-МРТ. Так, результаты исследования BEST-FUS ($n = 10$) показали, что профиль безопасности, сопоставимый с односторонней таламотомией, у поэтапной

двусторонней ФУЗ-МРТ-таламотомии уменьшает тремор и улучшает качество жизни пациентов с ЭТ [11]. Проведение повторных процедур ФУЗ-МРТ также возможно [12].

Болезнь Паркинсона

При БП (как и при ЭТ) наиболее изученной мишенью при проведении ФУЗ-МРТ является VIM-ядро таламуса. A. Magaga и соавт. первыми в 2014 г. описали результаты паллидоталамотомии на 13 больных с помощью ФУЗ-МРТ [13]. Авторы отметили снижение двигательной симптоматики по унифицированной шкале оценки болезни Паркинсона (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS) на 60,9 % и шкале Global Symptom Relief (GSR) на 56,7 %. В 2015 г. I. Schlesinger и соавт. использовали VIM-таламотомию у 7 пациентов для коррекции выраженного тремора [14].

A. Bond и соавт. провели двойное слепое рандомизированное исследование с включением 27 больных с тремор-доминантной формой БП (20 из них рандомизированы в группу лечения, 7 — в группу имитации лечения) и длительностью наблюдения 12 мес [15]. Через 3 мес после операции тремор уменьшился в среднем на 62 %. По шкале UPDRS улучшение отмечено в среднем на 8 баллов [15].

Проводились также исследования с использованием других мишеней. Так, в рандомизированном исследовании R. Martínez-Fernández и соавт. с включением 40 больных с БП использовалась субталамотомия. Результаты исследования выявили снижение по моторной части шкалы UPDRS в среднем с 19,9 до 9,9 балла [16].

В настоящее время проводится исследование по возможности выполнения двусторонней таламотомии (ClinicalTrials.gov: NCT03964272), а также использования в качестве мишени PPT (ClinicalTrials.gov: NCT04728295). Деструкция данной мишени эффективна не только в отношении тремора, но и других моторных симптомов БП. В ретроспективном исследовании M. Galla и соавт. показано, что билатеральные операции с деструкцией PPT способствовали уменьшению ригидности, брадикинезии и тремора на 67, 54 и 91 % соответственно [17]. Операции выполнены 10 больным с интервалом между сторонами в год. За все время наблюдения существенно не изменились нарушения ходьбы и постуральная неустойчивость. Боль уменьшилась на 89 %, а доза леводопы снижена в среднем до 580 мг/сут.

Исследования с длительным наблюдением больных

На данный момент опубликовано небольшое количество работ с долгосрочной оценкой результатов ФУЗ-МРТ при ЭТ и БП.

В результатах 3-летнего наблюдения С.Н. Halpern и соавт. за 75 пациентами после ФУЗ-МРТ показано снижение тремора по шкале CRST на 38–50 %, в том

числе постурального на 50–75 %, а также улучшение качества жизни на 27–42 %. Различия между показателями шкалы тремора до проведения операции и через 36 мес были высоко достоверными ($p < 0,0001$) [18].

В Корее в течение 4 лет Y. Park и соавт. проводили систематическое наблюдение за 12 больными с ЭТ после ФУЗ-МРТ [19] и отметили, что выраженность тремора уменьшилась на 56 %. По их мнению, 12-мес результат может быть маркером дальнейшей динамики.

Накопленные доказательства эффективности послужили основанием в 2019 г. для включения метода ФУЗ-МРТ в доказательный обзор методов лечения ЭТ, опубликованный Международным обществом болезни Паркинсона и двигательных расстройств (The International Parkinson and Movement Disorder Society) [20].

В 2022 г. опубликованы данные длительного наблюдения за 26 пациентами с БП после ФУЗ-МРТ-абляции VIM-ядра (длительность наблюдения от 1 до 5 лет, медиана 36 мес). Сразу после операции у 23 пациентов отмечено снижение тремора на 100 % и у 3 уменьшение на 90 %. Также зафиксировано значимое уменьшение тремора ног у 15 пациентов, подбородка у 2, головы у 1 больного. К 5-му году наблюдения улучшение по показателям среднего балла шкалы CRST и шкалы UPDRS (общего балла и балла, отражающего симптомы на контралатеральной стороне) было статистически значимым по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,0001$). У 2 пациентов тремор вернулся полностью, у 8 — частично. Нежелательные явления исчезли в течение 3 мес [21].

Поскольку симптомы при ЭТ прогрессируют медленнее, чем БП, вероятность рецидива тремора в группе больных БП выше.

Осложнения

Y. Xu и соавт. в систематическом обзоре проанализировали вопрос об эффективности и безопасности использования ФУЗ при БП [22]. В обзор включено 11 работ с 80 пациентами. Никаких нейропсихологических отклонений большинство тестов не обнаружило. А большая часть имеющихся моторных осложнений имела временный и мягкий характер. Вместе с тем описаны и долгосрочные нежелательные эффекты. В работе A. Fasano и соавт. отмечалось развитие стойкой гемиатаксии и гемигипестезии [23]. A. Bond и соавт. описали развитие неблагоприятных явлений среди 20 пациентов с БП в виде неглубокого гемипареза у 2 (8 %) больных, парестезий в лице у 4 (20 %), в пальцах у 1 (5 %) и атаксии у 1 пациента (5 %) [15].

В исследовании W. Elias и соавт. спектр нежелательных эффектов у пациентов с ЭТ при деструкции VIM-ядра непосредственно после операции был представлен атаксией (36 % случаев), парестезиями или онемением (38 %) [9]. При наблюдении в течение 1 года подобные нежелательные явления сохранились у 9 и 14 % больных соответственно. Метаанализ

N. Mohammed и соавт. показал, что наиболее частыми осложнениями ФУЗ-МРТ при лечении больных с ЭТ были атаксия (33 % случаев) и парестезии (25 %), которые сохранялись через 3 мес после операции [10]. При дальнейшем наблюдении к 12 мес единственным осложнением, которое сохранилось у 15 % больных, была только парестезия.

По результатам рандомизированного исследования субталамотомии R. Martínez-Fernández и соавт. сообщили о появлении дискинезий у 22 % больных в раннем периоде [16]. Через 4 мес симптоматика регрессировала и наблюдалась только у 11 % больных. Слабость в конечностях появилась у 19 % больных с постепенным восстановлением в динамике. Нарушение речи диагностировано у 56 % пациентов. Через год после операции дизартрия сохранялась только в 1 случае. Нарушение походки после операции наблюдалось у 48 % больных с последующим восстановлением практически у всех. У 1 пациента отмечена сомноленция, которая разрешилась на утро следующего дня. При билатеральных процедурах у пациентов с БП на паллидоталамических трактах нарушения и инициации речи, гипофония нарастали в среднем на 58 % [17].

A. Sinai и соавт. к 5-летнему опыту наблюдения за пациентами с БП осложнений не описывают [21]. Y. Park и соавт. также утверждают об отсутствии стойких осложнений после операции у пациентов с ЭТ при 4-летнем наблюдении [19].

Подтверждением безопасности метода может служить публикация об опыте проведения ФУЗ-МРТ у 2 пациентов с ЭТ в возрасте старше 90 лет [24].

Сравнение ФУЗ-МРТ с другими методами хирургии

Современный арсенал нейрохирургов в решении экстрапирамидных патологий включает стереотаксическую радиочастотную термоабляцию, гамма-нож, имплантацию систем глубокой стимуляции мозга и ФУЗ. Несмотря на очевидные преимущества того или иного метода лечения, каждый из них имеет определенные недостатки. Операции с радиочастотной деструкцией проводятся пациентам только с одной стороны (имеющим преимущественно одностороннюю симптоматику), имеют инвазивный характер, контролируемый, необратимый и мгновенный результат. У глубокой стимуляции мозга также инвазивный и более объемный характер процедуры в виду необходимости имплантации всех компонентов системы стимуляции. Результат полностью контролируем и обратим. При применении гамма-ножа отсутствует инвазия вмешательства, но результат бывает отсроченным. Развитие побочных эффектов предупредить невозможно, как и отсутствие контролируемости результата.

Проведен системный обзор с метаанализом Y. Altinel и соавт. по сравнению с методом глубокой стимуляции мозга (deep brain stimulation, DBS) с деструктивными

методиками, включая ФУЗ-МРТ [25]. Проанализировано 15 работ с включением 1508 больных. Значимых отличий в эффективности, изменения качества жизни и когнитивных нейропсихических функций не отмечено. Но при сравнении только DBS и ФУЗ-МРТ качество жизни оказалось лучше при использовании ФУЗ-МРТ.

M. Nagay и соавт. опубликовали результаты сравнения 2 исследований по применению DBS и ФУЗ-МРТ [26]. Характеристика пациентов была практически идентична, за исключением более молодого возраста и более выраженного тремора у пациентов с DBS. Обе методики доказали одинаковую эффективность в снижении тремора и улучшении качества жизни при годовом наблюдении за больными. Группа больных с ФУЗ-МРТ имела больше стойких неврологических нарушений, а группа пациентов с DBS — больше хирургических (в том числе со стороны имплантируемых устройств) и геморрагических осложнений.

Систематический обзор по сравнению DBS и ФУЗ-МРТ выполнен M. Giordano и соавт. [27]. Авторы собрали 45 статей за 1995–2019 гг. Суммарно получилось, что 1202 пациента было пролечено с помощью DBS и 477 — с ФУЗ-МРТ. Результаты лечения тремора были лучше при применении DBS, качество жизни — в группе с ФУЗ-МРТ.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящее время в Северной Америке и Европе разрешено использовать ФУЗ-МРТ в лечении только моторных симптомов экстрапирамидных нарушений. В отдельных странах есть возможность применять ФУЗ-МРТ при нейропатической боли и обсессивно-компульсивном расстройстве. Однако с момента появления в 2001 г. первого аппарата ФУЗ-МРТ предпринимались попытки увеличения проницаемости ГЭБ с помощью данного метода. ГЭБ является одним из самых сложных барьеров для проникновения множества терапевтических препаратов. ФУЗ-МРТ может временно (до 24 ч) увеличить проницаемость ГЭБ путем осцилляций микропузырьков или кавитации [28–31]. Спустя сутки барьер возвращается в стабильное состояние. За это время увеличивается концентрация препаратов в пораженной области, предотвращая их чрезмерное попадание в другие области мозга. Открыть ГЭБ можно в различных отделах головного мозга: в коре, гиппокампе, стволе мозга, стриатуме [32–34]. Поскольку возможности терапевтического действия ФУЗ ограничены небольшой областью в центре черепа диаметром около 3 см, для открытия ГЭБ применяется трансдьюсер ФУЗ с рабочей частотой 220 кГц [2]. В связи с этим в настоящее время проводятся несколько десятков различных исследований (см. таблицу).

На моделях животных выявлено, что при внутривенном введении метотрексата здоровым кроликам с помощью ФУЗ можно достичь в 13 раз большей

Исследования безопасности и эффективности транскраниального фокусированного ультразвука в нейрохирургии по данным Реестра клинических испытаний (ClinicalTrials.gov)

List of completed and ongoing trials for focused ultrasound under magnetic resonance imaging control according to the Register of Clinical Trials (ClinicalTrials.gov)

Завершенные работы Completed trials	Продолжающиеся исследования Active trials
Эссенциальный тремор Essential tremor (NCT01304758*, NCT02037217, NCT019324638)	Болезнь Паркинсона Parkinson's disease (NCT04692116*, NCT03319485, NCT03964272)
Депрессия Depression (NCT02348411)	Доброкачественные опухоли головного мозга центральной локализации Benign brain tumors of central localization (NCT03028246)
Обсессивно-компульсивное расстройство Obsessive-compulsive disorder (NCT01986296)	Нейропатическая боль Neuropathic pain (NCT03111277, NCT04649554)
Болезнь Паркинсона Parkinson's disease (NCT02912871, NCT01772693)	Тригеминальная невралгия Trigeminal neuralgia (NCT04579692)
	Метастазы головного мозга Brain metastases (NCT03714243)
	Болезнь Альцгеймера Alzheimer's disease (NCT03671889, NCT03739905)
	Эссенциальный тремор Essential tremor (NCT03465761, NCT03253991)
	Эпилепсия Epilepsy (NCT03417297, NCT02804230)
	Глиобластома и ее рецидив Glioblastoma and its recurrence (NCT04845919, NCT04440358, NCT04417088, NCT03712293, NCT03551249, NCT04998864, NCT04667715, NCT03616860)
	Онкологическая боль Oncological pain (NCT03894553)

*Регистрационный номер клинического испытания в Реестре ClinicalTrials.gov.

*Registration number of the clinical trial in the Registry ClinicalTrials.gov.

концентрации препарата в мозге, чем обычно [35]. На моделях с глиомой концентрация доксорубина была в 14 раз больше [36]. В настоящее время проводится несколько исследований, посвященных использованию ФУЗ для лечения опухолей головного мозга у человека: сонодинамическая терапия, открытие ГЭБ

с внутривенным введением карбоплатина, темодала. Одно из исследований с системным введением темодала 5 больным с глиомой высокой степени злокачественности показало безопасность и хорошую переносимость этого метода [37].

Ведутся исследования относительно применения ФУЗ и при болезни Альцгеймера. Есть гипотезы о возможной доставке необходимых при этой болезни препаратов в специфические области головного мозга. В одном из исследований на 5 пациентах проводили соникации размером 5 × 10 × 7 мм в правой лобной доле, после чего выполняли МРТ с контрастированием [38]. По данным МРТ выяснилось, что данная область мозга имела повышенную проницаемость без каких-либо побочных эффектов. Следующим этапом исследований станет аналогичное открытие ГЭБ совместно с использованием препаратов для лечения болезни Альцгеймера. При боковом амиотрофическом склерозе есть предпосылки для использования технологии ФУЗ: доставка клеточных моделей, генов, факторов роста в первичную моторную кору. В 1 исследовании транзиторно открывали ГЭБ у 4 больных [39]. Данная методика позволила остаться 2 больным на прежних схемах терапии. Стоит отметить, что соникации в области моторной зоны не вызывали осложнений и не оказывали побочных эффектов.

Эпилепсия стала еще одним направлением для исследований. Поскольку около 30 % больных имеют фармакорезистентность, им показано хирургическое лечение. Некоторые структурные поражения требуют локальной резекции, и здесь ФУЗ может быть использован в лечении дисплазий, гамартом, поражений при туберозном склерозе (ClinicalTrials.gov: NCT02804230). Это направление в будущем может стать доказанным методом лечения и быть востребованным у определенных категорий больных, например у пациентов с множественными поражениями, коморбидным состоянием или отказывающихся от открытых оперативных вмешательств.

Т. Yamaguchi и соавт. описывают случай использования ФУЗ у пациента с гипоталамической гамартомой [40]. Пациенту 26 лет с геластическими приступами, которые вызывались данным образованием размерами 2,5 × 2 × 1,5 см, проводилось 6 терапевтических соникаций для выполнения дисконнекции гамартоты головного мозга. Операция прошла успешно, никаких побочных эффектов не выявлено. За 12 мес наблюдения ни приступов, ни патологической активности при ЭЭГ не отмечалось.

Сонотромболизис ФУЗ также является одним из научных перспективных направлений в мире [41]. Многим пациентам с острыми нарушениями мозгового кровообращения проводится терапия тромболизисом или тромбэкстракцией. ФУЗ может стать дополнением или адьювантным методом лечения при неэффективности обычных методов или отсутствии возможности

их проведения. Осцилляции микропузырьков под воздействием УЗ приводят к частичному разрушению тромба [42–45]. Результатами некоторых исследований доказано, что с помощью ФУЗ частота тромболизиса улучшается и достигает 58–95 % [45–48]. Это дает возможность значительно уменьшить размеры области инфаркта, достигая лучших клинических исходов, но требует дальнейших исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С тех пор как современным технологиям удалось обойти костный барьер, в арсенал нейрохирургических инструментов добавился транскраниальный ФУЗ. Соче-

тание этого метода с МРТ позволяет выполнять операции под непосредственным контролем расположения очага деструкции и степени ее выраженности во время процедуры. Проведенные исследования высокой степени доказанности позволили ФУЗ-МРТ уверенно закрепиться в лечении моторных проявлений экстрапирамидных нарушений. Малоинвазивность, эффективность и контролируемость результатов операции являются наиболее перспективными характеристиками ФУЗ-МРТ в сравнении с другими хирургическими методами. Ведутся многочисленные исследования, которые позволяют открывать новые приоритетные возможности в лечении целого спектра неврологических заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Lindstrom P. Prefrontal ultrasonic irradiation – a substitute for lobotomy. *Arch Neurol Psychiatry* 1954;72(4):399. DOI: 10.1001/archneurpsyc.1954.02330040001001
- Meng Y., Hynynen K., Lipsman N. Applications of focused ultrasound in the brain: from thermoablation to drug delivery. *Nat Rev Neurol* 2020;17(1):7–22. DOI: 10.1038/s41582-020-00418-z
- Quadri S., Waqas M., Khan I. et al. High-intensity focused ultrasound: past, present, and future in neurosurgery. *Neurosurg Focus* 2018;44(2):e16. DOI: 10.3171/2017.11.focus17610
- Jung N., Chang J. Magnetic resonance-guided focused ultrasound in neurosurgery: taking lessons from the past to inform the future. *J Korean Med Sci* 2018;33(44). DOI: 10.3346/jkms.2018.33.e279
- Wintermark M., Druzgal J., Huss D. et al. Imaging findings in MR imaging-guided focused ultrasound treatment for patients with essential tremor. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013;35(5):891–6. DOI: 10.3174/ajnr.A3808
- Elias W., Huss D., Voss T. et al. A pilot study of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *N Engl J Med* 2013;369(7):640–8. DOI: 10.1056/nejmoa1300962
- Lipsman N., Schwartz M., Huang Y. et al. MR-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: a proof-of-concept study. *Lancet Neurol* 2013;12(5):462–8. DOI: 10.1016/s1474-4422(13)70048-6
- Gallay M., Moser D., Rossi F. et al. Incisionless transcranial MR-guided focused ultrasound in essential tremor: cerebellothalamic tractotomy. *J Ther Ultrasound* 2016;4(1). DOI: 10.1186/s40349-016-0049-8
- Elias W., Lipsman N., Ondo W. et al. A randomized trial of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *N Engl J Med* 2016;375(8):730–9. DOI: 10.1056/nejmoa1600159
- Mohammed N., Patra D., Nanda A. A meta-analysis of outcomes and complications of magnetic resonance-guided focused ultrasound in the treatment of essential tremor. *Neurosurg Focus* 2018;44(2):e4. DOI: 10.3171/2017.11.focus17628
- Iorio-Morin C., Yamamoto K., Sarica C. et al. Bilateral focused ultrasound thalamotomy for essential tremor (BEST-FUS Phase 2 Trial). *Mov Disord* 2021;36(11):2653–62. DOI: 10.1002/mds.28716
- Weidman E.K., Kaplitt M.G., Strybing K., Chazen J.L. Repeat magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound thalamotomy for recurrent essential tremor: case report and review of MRI findings. *J Neurosurg* 2019;67(7):1–6.
- Magara A., Bühler R., Moser D. et al. First experience with MR-guided focused ultrasound in the treatment of Parkinson's disease. *J Ther Ultrasound* 2014;2:11. DOI: 10.1186/2050-5736-2-11
- Schlesinger I., Eran A., Sinai A. et al. MRI guided focused ultrasound thalamotomy for moderate-to-severe tremor in Parkinson's disease. *Parkinsons Dis* 2015;2015:219149. DOI: 10.1155/2015/219149
- Bond A., Shah B., Huss D. et al. safety and efficacy of focused ultrasound thalamotomy for patients with medication-refractory, tremor-dominant Parkinson disease: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2017;74(12):1412. DOI: 10.1001/jamaneurol.2017.3098
- Martínez-Fernández R., Máñez-Miró J., Rodríguez-Rojas R. et al. Randomized trial of focused ultrasound subthalamotomy for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2020;383(26):2501–13. DOI: 10.1056/nejmoa2016311
- Gallay M., Moser D., Magara A. et al. Bilateral MR-guided focused ultrasound pallidothalamic tractotomy for Parkinson's disease with 1-year follow-up. *Front Neurol* 2021;12:601153. DOI: 10.3389/fneur.2021.601153
- Halpern C.H., Santini V., Lipsman N. et al. Three-year follow-up of prospective trial of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *Neurology* 2019;93(24):e2284–93. DOI: 10.1212/WNL.00000000000008561
- Park Y., Jung N., Na Y., Chang J. Four-year follow-up results of magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *Mov Disord* 2019;34(5):727–34. DOI: 10.1002/mds.27637
- Ferreira J.J., Mestre T.A., Lyons K.E. et al.; MDS task force on tremor and the MDS evidence based medicine committee. MDS evidence-based review of treatments for essential tremor. *Mov Disord* 2019;34(7):950–8. DOI: 10.1002/mds.27700
- Sinai A., Nassar M., Sprecher E. et al. Focused ultrasound thalamotomy in tremor dominant Parkinson's disease: long-term results. *J Parkinsons Dis* 2022;12(1):199–206. DOI: 10.3233/JPD-212810
- Xu Y., He Q., Wang M. et al. Safety and efficacy of magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound neurosurgery for Parkinson's disease: a systematic review. *Neurosurg Rev* 2019;44(1):115–27. DOI: 10.1007/s10143-019-01216-y
- Fasano A., De Vloot P., Llinas M. et al. Magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound thalamotomy in Parkinson tremor: reoperation after benefit decay. *Mov Disord* 2018;33(5):848–9. DOI: 10.1002/mds.27348
- Paff M., Boutet A., Neudorfer C. et al. Magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy to treat essential tremor in nonagenarians. *Stereotact Funct Neurosurg* 2020;98(3):182–6. DOI: 10.1159/000506817
- Altinel Y., Alkhalaf F., Qiao N. et al. Outcomes in lesion surgery versus deep brain stimulation in patients with tremor: a systematic review and meta-analysis. *World Neurosurg* 2019;123:443–52.e8. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.11.175

26. Harary M., Segar D., Hayes M. et al. Unilateral thalamic deep brain stimulation versus focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *World Neurosurg* 2019;126:e144–52. DOI: 10.1016/j.wneu.2019.01.281
27. Giordano M., Caccavella V., Zaed I. et al. Comparison between deep brain stimulation and magnetic resonance-guided focused ultrasound in the treatment of essential tremor: a systematic review and pooled analysis of functional outcomes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020;91(12):1270–8. DOI: 10.1136/jnnp-2020-323216
28. Nation D., Sweeney M., Montagne A. et al. Blood-brain barrier breakdown is an early biomarker of human cognitive dysfunction. *Nat Med* 2019;25(2):270–6. DOI: 10.1038/s41591-018-0297-y
29. Kovacs Z., Kim S., Jikaria N. et al. Disrupting the blood-brain barrier by focused ultrasound induces sterile inflammation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016;114(1):e75–84. DOI: 10.1073/pnas.1614777114
30. McDannold N., Arvanitis C., Vykhodtseva N. et al. Temporary disruption of the blood-brain barrier by use of ultrasound and microbubbles: safety and efficacy evaluation in rhesus macaques. *Cancer Res* 2012;72(14):3652–63. DOI: 10.1158/0008-5472.can-12-0128
31. Okada K., Kudo N., Niwa K. et al. A basic study on sonoporation with microbubbles exposed to pulsed ultrasound. *J Med Ultrason* 2005;32(1):3–11. DOI: 10.1007/s10396-005-0031-5
32. Jordão J., Ayala-Grosso C., Markham K. et al. Antibodies targeted to the brain with image-guided focused ultrasound reduces amyloid- β plaque load in the TgCRND8 mouse model of Alzheimer's disease. *PLoS One* 2010;5(5):e10549. DOI: 10.1371/journal.pone.0010549
33. Thévenot E., Jordão J., O'Reilly M. et al. Targeted delivery of self-complementary adeno-associated virus serotype 9 to the brain, using magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound. *Hum Gene Ther* 2012;23(11):1144–55. DOI: 10.1089/hum.2012.013
34. Alli S., Figueiredo C., Golbourn B. et al. Brainstem blood brain barrier disruption using focused ultrasound: A demonstration of feasibility and enhanced doxorubicin delivery. *J Control Release* 2018;281:29–41. DOI: 10.1016/j.jconrel.2018.05.005
35. Mei J., Cheng Y., Song Y. et al. Experimental study on targeted methotrexate delivery to the rabbit brain via magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound. *J Ultrasound Med* 2009;28(7):871–80. DOI: 10.7863/jum.2009.28.7.871
36. Park J., Aryal M., Vykhodtseva N. et al. Evaluation of permeability, doxorubicin delivery, and drug retention in a rat brain tumor model after ultrasound-induced blood-tumor barrier disruption. *J Control Release* 2017;250:77–85. DOI: 10.1016/j.jconrel.2016.10.011
37. Mainprize T., Lipsman N., Huang Y. et al. Blood-brain barrier opening in primary brain tumors with non-invasive MR-guided focused ultrasound: a clinical safety and feasibility study. *Sci Rep* 2019;9(1). DOI: 10.1038/s41598-018-36340-0
38. Lipsman N., Meng Y., Bethune A. et al. Blood-brain barrier opening in Alzheimer's disease using MR-guided focused ultrasound. *Nat Commun* 2018;9(1):2336 DOI: 10.1038/s41467-018-04529-6
39. Abrahao A., Meng Y., Llinas M. et al. First-in-human trial of blood-brain barrier opening in amyotrophic lateral sclerosis using MR-guided focused ultrasound. *Nat Commun* 2019;10(1):4373. DOI: 10.1038/s41467-019-12426-9
40. Yamaguchi T., Hori T., Hori H. et al. Magnetic resonance-guided focused ultrasound ablation of hypothalamic hamartoma as a disconnection surgery: a case report. *Acta Neurochir (Wien)* 2020;162(10):2513–7. DOI: 10.1007/s00701-020-04468-6
41. Bader K., Bouchoux G., Holland C. Sonothrombolysis. *Adv Exp Med Biol* 2016:339–62. DOI: 10.1007/978-3-319-22536-4_19
42. Phenix C., Togtema M., Pichardo S. et al. High intensity focused ultrasound technology, its scope and applications in therapy and drug delivery. *J Pharm Pharm Sci* 2014;17(1):136–53. DOI: 10.18433/j3zp5f
43. Pajek D., Burgess A., Huang Y. et al. 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
44. Chen X., Leeman J., Wang J. et al. New insights into mechanisms of sonothrombolysis using ultra-high-speed imaging. *Ultrasound Med Biol* 2014;40(1):258–62. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2013.08.021
45. Wright C., Hynynen K., Goertz D. *In vitro* and *in vivo* high-intensity focused ultrasound thrombolysis. *Invest Radiol* 2012;47(4):217–25. DOI: 10.1097/rli.0b013e31823cc75c
46. Westermarck S., Wiksell H., Elmqvist H. et al. Effect of externally applied focused acoustic energy on clot disruption *in vitro*. *Clin Sci (Lond)* 1999;97(1):67–71. DOI: 10.1042/cs19980379
47. Rosenschein U., Furman V., Kerner E. Ultrasound imaging-guided noninvasive ultrasound thrombolysis. *Circulation* 2000;102(2):238–45. DOI: 10.1161/01.cir.102.2.238
48. Maxwell A., Cain C., Duryea A. et al. Noninvasive thrombolysis using pulsed ultrasound cavitation therapy – histotripsy. *Ultrasound Med Biol* 2009;35(12):1982–94. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2009.07.001

Вклад авторов

В.И. Скворцова: разработка концепции исследования, дизайна;

В.В. Белоусов: научное редактирование;

В.М. Джафаров: написание текста, поиск материала;

И.В. Сенько: поиск и обработка материала, редактирование;

В.В. Крылов: научное редактирование.

Authors' contributions

V.I. Skvortsova: development of the concept of research, design;

V.V. Belousov: scientific editing;

V.M. Dzhafarov: writing a text, searching for material;

I.V. Senko: material search and processing, editing;

V.V. Krylov: scientific editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.И. Скворцова / V.I. Skvortsova: <https://orcid.org/0000-0003-2815-280X>

В.В. Белоусов / V.V. Belousov: <https://orcid.org/0000-0001-6637-8098>

В.М. Джафаров / V.M. Dzhafarov: <https://orcid.org/0000-0002-5337-8715>

И.В. Сенько / I.V. Senko: <https://orcid.org/0000-0002-5743-8279>

В.В. Крылов / V.V. Krylov: <https://orcid.org/0000-0001-5256-0905>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was conducted without sponsorship.

Статья поступила: 22.06.22. **Принята к публикации:** 26.01.2023.

Article submitted: 22.06.22. **Accepted for publication:** 26.01.2023.