

На правах рукописи

**ГАЛИМОВА
РЕЗИДА МАРАТОВНА**

**ФОКУСИРОВАННЫЙ УЛЬТРАЗВУК ПОД КОНТРОЛЕМ МАГНИТНО-
РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ
ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ: АЛГОРИТМЫ ВЕДЕНИЯ
ПАЦИЕНТОВ, БЛИЖАЙШИЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ, НОВЫЕ
ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ РЕШЕНИЯ**

3.1.24. Неврология

3.1.10. Нейрохирургия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва – 2024

Работа выполнена в Федеральном государственном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Научные консультанты:

академик РАН, доктор медицинских наук, профессор Сергей Николаевич Иллариошкин,
доктор медицинских наук Шамиль Махмутович Сафин

Официальные оппоненты:

Богданов Ринат Равильевич – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой неврологии Института усовершенствования врачей федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова»;

Смоленцева Ирина Геннадьевна – доктор медицинских наук, профессор, начальник Лечебно-реабилитационного центра федерального государственного бюджетного учреждения «Клиническая больница» Управления делами Президента Российской Федерации;

Рзаев Джамиль Афетович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нейрохирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный врач федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный центр нейрохирургии» Минздрава России, г. Новосибирск.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное военное учреждение высшего образования Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова.

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2024 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета (24.1.186.01) при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии» по адресу: 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ НЦН по адресу: 125367, город Москва, Волоколамское шоссе, дом 80 и на сайте www.neurology.ru.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук

Кузнецова Полина Игоревна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Лечение двигательных расстройств является одной из важнейших проблем современной неврологии. Двигательные расстройства значительно ухудшают качество жизни, затрудняют самообслуживание и связаны со значительными экономическими потерями в связи с необходимостью ухода за больными. Дополнительным бременем является развивающаяся тяжелая социальная дезадаптация вследствие тремора, резкого ограничения мобильности и других инвалидизирующих проявлений (Kalia L.V., Lang A.E., 2015).

Наиболее частым заболеванием из группы двигательных расстройств является эссенциальный тремор (ЭТ), популяционная распространенность которого составляет в среднем от 0,3 до 22% в зависимости от местности и её жителей, и достигает 8-13% у лиц старше 80 лет (Louis E.D., Ottman R., 2006; Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А., 2011; Говорова Т.Г., Попова Т.Е., 2018). Значительное место среди заболеваний, сопровождающихся экстрапирамидными двигательными расстройствами, принадлежит и болезни Паркинсона (БП), распространенность которой составляет от 120 до 180 на 100 000 населения, а заболеваемость – от 12 до 20 на 100 000 населения (Левин О.С., 2021). По данным созданного в Республике Башкортостан регистра пациентов с БП, распространенность данного заболевания в Республике составляет 68,6 на 100 000 населения (Байтимеров А.Р., 2007; Магжанов Р.В., 2012; Новикова Л.Б., 2017). Различные варианты дистонии занимают в мире третье место по распространенности (после ЭТ и БП) среди всех двигательных расстройств – 16,43 на 100 000, хотя исследования, проведенные на сегодняшний день, показывают, что эта цифра может варьировать в зависимости от конкретного географического региона (Steeves T.D., 2012).

Таким образом, в силу эпидемиологических данных и тяжести клинических проявлений заболеваний, сопровождающихся двигательными расстройствами, высокая социальная значимость данной проблемы не вызывает сомнений.

Лечение двигательных расстройств базируется на лекарственной коррекции развивающихся нейротрансмиттерных нарушений (воздействие на дофаминергическую, норадренергическую, холинергическую системы), применении ботулинотерапии (при фокальных формах дистонии) и других симптоматических подходах (Шток В.Н. и др., 2002; Roewe W. et al., 2017). При неэффективности консервативной терапии применяются хирургические методы – глубинная стимуляция головного мозга (ГСМ) либо абляционные стереотаксические функциональные вмешательства (радиочастотная деструкция, гамма-нож). Однако все эти методы имеют свои ограничения и недостатки, связанные как с необходимостью имплантации в организм сложных и не всегда доступных устройств (ГСМ), так и с высоким риском осложнений, особенно при проведении двусторонних деструктивных вмешательств (Alshaikh J., 2017; Иллариошкин С.Н. и др., 2017).

Инновационным методом абляционного воздействия с целью лечения двигательных расстройств является фокусированный ультразвук под контролем магнитно-резонансной томографии (МР-ФУЗ). Данный метод был одобрен к применению за рубежом в 2016 году, в нашей стране – в 2017 году. Его отличают неинвазивность, отсутствие необходимости разрезов, возможность миллиметрового локального воздействия на мишень в головном мозге с предварительным тестированием правильности выбора точки цели перед проведением необратимого воздействия (Fiani V. et al., 2020; Baek H. et al., 2022).

Первым официально утвержденным показанием для клинического использования МР-ФУЗ стал ЭТ, затем – преимущественно дрожательные фенотипы БП (Abe K. et al., 2021). Высокая эффективность МР-ФУЗ-таламотомии в лечении рефрактерного к консервативной терапии ЭТ показана рядом авторов (Park Y. S. et al., 2019; Giordano M. et al., 2020; Martínez-Fernández R. et al., 2021; Miller W.K. et al., 2022), однако в большинстве работ проводились односторонние вмешательства, и возможность двусторонних деструкций с использованием данного метода нуждается в тщательном изучении. Постепенно расширяются

показания к использованию МР-ФУЗ у пациентов с БП (воздействие на лекарственные дискинезии, мышечную ригидность) (Eisenberg H.M. et al., 2020), в том числе благодаря использованию новых мишеней (например, паллидоталамического тракта – PPT) (Gallay M.N. et al., 2021; Jui-Cheng C. et al., 2023), однако долговременный анализ результатов таких операций пока не представлен. Описаны единичные случаи успешного МР-ФУЗ-лечения дистоний (Horisawa S. et al., 2018), невралгии тройничного нерва (Gallay M. et al., 2019), невропатической боли, эпилепсии (Parker W.E. et al., 2019), депрессии (Martínez-Fernández R. et al., 2021), гамартом гипоталамуса (Tierney T.S. et al., 2022) и других заболеваний, что требует дальнейшего накопления опыта в различных клиниках.

Внедрение технологии МР-ФУЗ в практическую медицину диктует необходимость создания соответствующих алгоритмов ведения пациентов, включая критерии отбора на проведение такого вмешательства и алгоритмы послеоперационного неврологического сопровождения пациентов. Нуждаются в изучении ближайшие и отдаленные результаты, вопросы безопасности одно- или двусторонних операций у пациентов разных возрастных групп. Разработка необходимых новых технологических решений и их постоянное совершенствование являются важнейшими инструментами решения актуальной и значимой проблемы совершенствования высокоспециализированной помощи пациентам с двигательными расстройствами и некоторыми «недвигательными» заболеваниями ЦНС.

Возможность проведения МР-ФУЗ в России появилась с открытием первого центра в нашей стране (Уфа, 2020), опыт работы которого проанализирован и обобщен в настоящем диссертационном исследовании.

Цель исследования

Качественное расширение возможностей неинвазивного лечения заболеваний ЦНС путем внедрения и совершенствования инновационной технологии МР-ФУЗ, включая разработку алгоритмов ведения пациентов, совершенствование критериев их отбора и неврологического сопровождения на всех этапах лечения, улучшение результатов применения МР-ФУЗ и снижение послеоперационных осложнений.

Задачи исследования

1. Разработать и внедрить методику лечения ЭТ методом МР-ФУЗ, предложить новые технологические решения для осуществления двустороннего лечения (в одномоментном и этапном режимах) и оценить результаты.

2. Предложить и обосновать новые технологические решения для проведения МР-ФУЗ с целью купирования тремора, брадикинезии и мышечной ригидности при БП, оценить возможность применения метода при акинетико-ригидных фенотипах заболевания, изучить безопасность, эффективность, а также результаты данного вида лечения.

3. Разработать методологию лечения различных форм дистоний методом МР-ФУЗ, оценить эффективность, безопасность и результаты лечения.

4. Оценить возможность применения метода лечения МР-ФУЗ с целью лечения редких двигательных расстройств, таких как гамартома гипоталамуса и невропатическая боль.

5. Разработать критерии отбора пациентов с различными заболеваниями ЦНС для проведения вмешательств с использованием МР-ФУЗ, а также алгоритмы их неврологического сопровождения на всех этапах лечения.

6. Разработать методологию удаленного экспертного контроля МР-ФУЗ-лечения двигательных расстройств с использованием телемедицинских технологий, оценить эффективность и безопасность программы удаленного экспертного онлайн-контроля проведения вмешательств с применением МР-ФУЗ технологии.

7. Предложить устройства объективной оценки эффективности лечения методом МР-ФУЗ на этапе определения точки воздействия и модель для подбора физических параметров соникации.

8. На основании полученного опыта и созданных алгоритмов разработать способы снижения риска процедуры МР-ФУЗ, внедрить разработанные способы и программы в клиническую практику и оценить их эффективность.

Научная новизна исследования

Показана эффективность МР-ФУЗ-таламотомии для коррекции резистентного к консервативной терапии ЭТ, с уменьшением до 71,4% проявлений дрожания на стороне, контралатеральной проведенному лечению, а также высокий профиль безопасности. Доказана осуществимость эффективной и безопасной реоперации методом МР-ФУЗ в тех случаях, когда оптимальный клинический эффект у пациентов с ЭТ не достигался после первой операции. Впервые в мире проведено успешное одномоментное двустороннее лечение ЭТ с использованием технологии МР-ФУЗ.

Оценены эффективность, безопасность и отдаленные результаты лечения методом МР-ФУЗ преимущественно дрожательных фенотипов БП (в том числе возможность реоперации), со средним уменьшением выраженности симптомов по шкале UPDRS III на 40,1%. Впервые в мире доказаны преимущества одномоментного воздействия на РТТ и вентроинтермедиальное (VIM) ядро таламуса в качестве мишеней при проведении лечения МР-ФУЗ у пациентов с дрожательными фенотипами БП по сравнению со стандартной изолированной абляцией только VIM-ядра. Впервые в стране методом МР-ФУЗ выполнено лечение пациентов с акинетико-ригидными фенотипами БП, с достижением положительных результатов в отношении мышечной ригидности и брадикинезии, а также возможностью сокращения дозы и количества принимаемых препаратов.

Получен первый в стране опыт лечения цервикальной и других форм дистонии методом МР-ФУЗ с использованием комбинации различных мишеней, определяемых на основании характера клинического синдрома, а также первый

опыт проведения диссекции гамартомы гипоталамуса и лечения невропатической боли методом МР-ФУЗ.

Впервые в мире реализована технология лечения методом МР-ФУЗ под удаленным телемедицинским контролем, оценена ее эффективность и безопасность. У пациентов с ЭТ и БП показана сопоставимость результатов лечения в группах самостоятельно проведенных операций и удаленного экспертного контроля с точки зрения частоты осложнений, клинического эффекта и отдаленных результатов.

Впервые разработаны линейная и нейросетевая модели, позволяющие с высокой точностью спрогнозировать температуру в точках воздействия при проведении лечения методом МР-ФУЗ и улучшить результаты лечения.

Теоретическая и практическая значимость работы

Получен первый в Российской Федерации опыт лечения двигательных расстройств с использованием технологии МР-ФУЗ, с оценкой долговременной эффективности и безопасности данных вмешательств. Разработаны алгоритмы отбора и ведения пациентов с двигательными расстройствами с целью проведения лечения с помощью МР-ФУЗ. При ЭТ разработан и успешно апробирован метод выполнения одновременного двустороннего воздействия МР-ФУЗ. Предложено использование одномоментного воздействия на РТТ и VIM методом МР-ФУЗ при преимущественно дрожательных фенотипах БП для уменьшения риска рецидивов тремора. Внедрено использование линейной и нейросетевой моделей для прогнозирования температуры в точках воздействия при проведении лечения методом МР-ФУЗ с учетом особенностей костей черепа пациента и параметров соникации. Разработано устройство, совместимое с оборудованием МРТ, для объективизации выраженности тремора головы во время проведения лечения методом МР-ФУЗ с целью оценки эффективности лечебного воздействия.

Методология и методы исследования

Объектом исследования являлись пациенты с медикаментозно рефрактерным ЭТ, БП, различными формами дистоний, по одному с нейропатической болью и гамартомой гипоталамуса. Пациентам с двигательными расстройствами диагноз был установлен в соответствии с критериями Международного общества болезни Паркинсона и расстройств движений (MDS, 2018). Было получено информированное согласие на участие в исследовании и подписано согласие на обработку персональных данных. Пациентам было проведено лечение с использованием технологии МРФУЗ. Для оценки эффективности процедуры у пациентов с ЭТ использовали клиническую рейтинговую шкалу оценки тремора (Clinical Rating Scale for Tremor, CRST); у пациентов с БП определяли стадию заболевания по функциональной шкале Хен–Яра (Hoehn M.M., Yahr H.D., 1967), а тяжесть клинических проявлений – по Унифицированной шкале оценки БП Международного общества болезни Паркинсона и расстройств движений (MDS-UPDRS); у пациентов с дистонией общую тяжесть симптомов определяли с использованием унифицированной рейтинговой шкалы дистонии (Unified Dystonia Rating Scale, UDRS), выраженность дистонического гиперкинеза – по рейтинговой шкале Бурке–Фана–Марсдена (Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale, BFMDRS), а при цервикальной дистонии использовали шкалу спастической кривошеи Западного Торонто (Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale, TWSTRS); гиперкинез при миоклонус-дистониях оценивали с помощью унифицированной рейтинговой шкалы для миоклонуса (Unified Myoclonus Rating Scale, UMRS).

Положения, выносимые на защиту

1. МР-ФУЗ является эффективным и безопасным методом лечения двигательных расстройств, таких как ЭТ, дрожательные фенотипы БП, различные формы дистоний, резистентных к лекарственной терапии. Успех лечения определяется правильным отбором пациентов, адекватной оценкой предшествующей

фармакотерапии, тщательной оценкой неврологического статуса на каждом этапе проведения лечения.

2. При ЭТ одностороннее воздействие методом МР-ФУЗ на VIM-ядро таламуса приводит к значительному снижению интенсивности тремора на контралатеральной стороне без развития стойких и клинически значимых побочных эффектов. При развитии рецидива тремора после проведенной таламотомии методом МР-ФУЗ у пациентов с ЭТ проведение повторного вмешательства осуществимо с хорошим профилем эффективности и безопасности.
3. Двусторонняя поэтапная и одномоментная таламотомия VIM-ядра методом МР-ФУЗ у пациентов с ЭТ представляет собой эффективный и безопасный метод лечения при условии соблюдения определенных правил проведения ультразвукового воздействия и тщательного отбора пациентов.
4. Лечение методом МР-ФУЗ дрожательных фенотипов БП (при односторонней абляции) является эффективным и безопасным. Использование одномоментного воздействия на РТТ и VIM-ядро таламуса при лечении тремора у пациентов с БП дает лучшие отдаленные результаты в плане частоты возникновения рецидивов тремора. У пациентов с акинетико-ригидной формой БП воздействие на РТТ расширяет показания к применению МР-ФУЗ, с уменьшением ригидности, брадикинезии с возможностью снижения дозы принимаемых противопаркинсонических препаратов.
5. Метод лечения МР-ФУЗ позволяет безопасно и эффективно уменьшить проявления симптомов фокальной, сегментарной, генерализованной дистонии при комбинации различных точек воздействия, таких как РТТ, VIM и VO, с учетом клинической картины и этапов развития заболевания. Повторные воздействия при условии субоптимального клинического эффекта после первого этапа лечения методом МР-ФУЗ реализуемы с хорошим функциональным исходом.

6. Разработанная телемедицинская технология удаленного экспертного онлайн-контроля при запуске и осуществлении лечения с использованием метода МР-ФУЗ осуществима, эффективна и безопасна. При ЭТ и БП использование данной технологии дает сопоставимые результаты в группах удаленного экспертного онлайн-контроля и самостоятельного лечения с точки зрения непосредственного эффекта воздействия, отдаленных результатов лечения и частоты осложнений.
7. Предложенные новые технологические решения для выполнения лечения методом МР-ФУЗ, такие как расширенный хирургический чеклист безопасности, разработанные протоколы отбора и подготовки пациентов, протоколы обеспечения безопасности в МРТ-совместимой операционной, разработанное амагнитное МРТ-совместимое устройство для оценки тремора фиксированной в стереотаксическом шлеме головы и др., позволяют оптимизировать данный вид вмешательства и улучшить ближайшие и отдаленные результаты.
8. Разработанные линейная и нейросетевая модели, позволяют нейрохирургу во время лечения методом МР-ФУЗ спрогнозировать температуру в зависимости от особенностей пациента и параметров соникации в выбранной точке воздействия, с учетом особенностей костной плотности черепа, возраста пациента.

Внедрение полученных результатов

Результаты исследования внедрены в практическую работу ООО «Клиника интеллектуальной нейрохирургии» Международного медицинского центра им. В.С. Бузаева, а также в учебный процесс подготовки студентов, ординаторов и аспирантов в ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет». Предложенное в работе решение задачи телемедицинского запуска метода лечения МР-ФУЗ в нейрохирургии включено в учебные циклы компании производителя оборудования (стола фокусированного ультразвука).

Степень достоверности результатов проведенных исследований

Исследования построено на значительном объеме данных (152 наблюдения); привлечены современные методы обследований, проведена статистическая и математическая обработка для получения достоверных результатов. Степень обоснованности описываемых научных положений и практических рекомендаций соответствуют требованиям принципов достаточного основания.

Апробация

Апробация диссертации состоялась на заседании проблемной комиссии «Психиатрия, наркология и нервные болезни» ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России 12.10.2023 г. Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на международном конгрессе Movement Disorder Society Congress-2021 (виртуальный формат, 2021), 7th International Symposium on Focused Ultrasound (виртуальный формат, 2020), а также на следующих российских конференциях: V Всероссийская научно-практическая конференция «Актуальные вопросы функциональной и ультразвуковой диагностики» (Уфа, 2021); IX Всероссийский съезд нейрохирургов (Москва, 2021); Нейрофорум-2022 и V Национальный конгресс по болезни Паркинсона и расстройствам движений (Москва, 2022); III Конгресс по функциональной и стереотаксической нейрохирургии (Москва, 2023); Нейрофорум-2023 (Москва, 2023); Неврологические чтения-2020 (Пермь, 2020); VIII ежегодная конференция нейрохирургов Северо-Западного Федерального округа (Санкт-Петербург, 2021); Конференция нейрохирургов Приволжского федерального округа (Чебоксары, 2022).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 22 научные работы, в том числе 12 в рецензируемых научных изданиях из перечня ВАК, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук. 20 марта 2023 года подана заявка № 2023103870 на патент

на изобретение, 01.02.2024 года получено решение о выдаче патента на изобретение.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 301 страницах компьютерного набора, построена по традиционному плану. Работа включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов, результаты собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации, указатель литературы, включающий 485 источников, из них 159 отечественных авторов. Текст иллюстрирован 71 рисунками и 14 таблицами.

Соответствие диссертации паспорту научных специальностей

Содержание данной диссертационной работы соответствует Паспортам научных специальностей:

1) **3.1.24. «Неврология»**, предметная область исследования соответствует пункту 1 – Нейрогенетика, наследственные и дегенеративные заболевания нервной системы. Паспорта научных специальностей ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации (Медицинские науки)

2) **3.1.10 Нейрохирургия**, предметная область исследования соответствует пункту: 3 – Теоретическая, экспериментальная и клиническая разработка методов и технологий лечения нейрохирургических заболеваний и травм, внедрение их в клиническую практику. Паспорта научных специальностей ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации (Медицинские науки)

Личный вклад автора

Автором работы произведен сбор и анализ литературы по теме, лично внедрена технология МР-ФУЗ в «Клинике интеллектуальной нейрохирургии» Международного Медицинского Центра им. В.С. Бузаева (г. Уфа). Все пациенты оперированы непосредственно автором работы. На основании полученного практического опыта создан дизайн исследования, предложены новые

технологические решения, представленные в диссертации, определены цель исследования, задачи и научные гипотезы, статистически обработан материал, построены математические модели, проанализированы результаты, сделаны выводы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Пациенты и методы исследования

Дизайн исследования. В когортное проспективное исследование включены все 152 пациента, прошедших лечение с использованием метода МР-ФУЗ в «Клинике интеллектуальной нейрохирургии» Международного Медицинского Центра им. В.С. Бузаева (г. Уфа) с 5 мая 2020 г. по 1 июля 2023 г. В зависимости от поставленных задач, мы выделяли среди них отдельные подгруппы пациентов с проведением контролируемых исследований.

Отбор пациентов на лечение методом МР-ФУЗ проводили по разработанным алгоритмам. Для определения технической возможности осуществления процедуры оценивали коэффициент ультразвуковой проводимости костной ткани (КУПКТ) черепа по данным компьютерной томографии (при значении 0,35 и выше включали в исследование).

В протокол обследования и в научную карту внесены были антропометрические показатели, данные неврологического осмотра, исходные данные для расчета показателей по клиническим шкалам. У пациентов с ЭТ использовали клиническую рейтинговую шкалу оценки тремора (Clinical Rating Scale for Tremor, CRST); у пациентов с БП определяли стадию заболевания по функциональной шкале Хен–Яра (Hoehn M.M., Yahr H.D., 1967), а тяжесть клинических проявлений – по Унифицированной шкале оценки БП Международного общества болезни Паркинсона и расстройств движений (MDS-UPDRS); у пациентов с дистонией общую тяжесть симптомов определяли с использованием унифицированной рейтинговой шкалы дистонии (Unified Dystonia Rating Scale, UDRS), выраженность дистонического гиперкинеза – по рейтинговой шкале Бурке–Фана–Марсдена (Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale, BFMDRS), а при цервикальной дистонии использовали шкалу спастической кривошеи Западного Торонто (Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale, TWSTRS); гиперкинез при миоклонус-дистониях оценивали с помощью

унифицированной рейтинговой шкалы для миоклонуса (Unified Myoclonus Rating Scale, UMRS).

Этапы проведения лечения методом МР-ФУЗ. Лечение проводили на аппарате (ExAblate 4000, Insightec, ver. 7.0.404) с 1024 пьезоэлектрическими генераторами ультразвуковых волн, объединенным с МРТ GE Optima MR450W. Калибровку аппарата фокусированного ультразвука под контролем МРТ проводили перед каждой операцией. У всех пациентов подготовительный этап к проведению лечения методом МР-ФУЗ был по разработанному стандарту. Пациенты находились в сознании на протяжении всей процедуры.

Выбор целевого участка абляции (мишени) проводили в зависимости от диагноза. Первым ультразвуковым воздействием нагревали целевой участок до 40–45°C и проводили анатомическую верификацию с коррекцией точности попадания по смещению нагретого пятна от мишени. Затем осуществляли физиологическую верификацию с подъемом температуры в мишени до 45–50°C («пробная соникация»), когда происходит выключение нейронов без их повреждения на несколько минут; в этот момент проводили оценку неврологического статуса пациента. Если ожидаемого улучшения не было получено или появились побочные эффекты, осуществлялась корректировка мишени. При положительных изменениях в неврологическом статусе переходили к стадии лечения с нагреванием выбранной мишени до температуры 55–60°C. После завершения лечения оценивали результат лечения клинически и по МРТ головного мозга.

Анализ собранных данных. Данные анонимизировали и вносили в таблицы. Одна содержала данные, относящиеся к пациенту с любым видом операции, другие составлялись отдельно для ЭТ, БП, дистоний и анализа отдаленных результатов по Каплану–Мейеру. Количество строк соответствовало количеству пациентов, количество столбцов варьировало в пределах 200, среди столбцов во всех таблицах имелся идентификатор пациента (дата операции), который использовался для объединения данных из разных таблиц. Для анализа расположения мишеней,

термометрии, энергий и мощностей каждой из соникаций был написан скрипт на языке R, позволяющий извлечь журнал операции из архива МР-ФУЗ станции.

Методы статистического анализа. Анализ проводили на платформе x86_64-apple-darwin17.0 под macOS Monterey 12.0.1 в пакете программного обеспечения R версии 4.2.1 (2022-06-23), распространяемого по открытой лицензии. Непрерывные числовые переменные проверяли на нормальность распределения по критерию Шапиро–Уилка. Использовали непараметрические методы и в тексте указывали медиану (квартиль 1, квартиль 3). Сравнения зависимых переменных проводили парным тестом Уилкоксона, независимых – тестом Уилкоксона. При наличии более двух групп использовали метод Крускал–Уоллиса. Корреляционный анализ проводили по Спирману. Для визуального анализа материала строили графики, используя пакет ggplot2 версии 3.3.6. Анализ сроков возврата симптомов оценивали по Каплан–Мейеру в пакетах survival версии 0.4.9 и survminer версии 0.4.9. В нейросетевом моделировании использовали решения задач регрессии; при сложных многофакторных зависимостях использовали библиотеки для машинного обучения производственного уровня TensorFlow версии 2.9.0, Keras 2.9.0. Значимыми считались значения при $p < 0,05$.

Особенности исследованной когорты. Среди 152 пациентов 86 человек были с диагнозом БП (в том числе 82 имели фенотип с преобладанием дрожания и 4 – акинетико-ригидный), 45 пациентов с ЭТ, 19 – с различными формами дистоний, по одному – с невропатической болью и гамартомой гипоталамуса. В литературе описано всего несколько случаев лечения гамартом гипоталамуса и болевых синдромов методом МР-ФУЗ; в связи с крайней ограниченностью мирового опыта мы решили не исключать единичные случаи из нашего исследования. Возраст пациентов в основных группах различался статистически значимо (Крускал–Уоллис $p < 0,001$): БП – средний возраст составил 65 (55; 71) года, ЭТ – 56 (41; 65) лет, дистонии – 46 (39; 53,5). При сравнении возраста мужчин и женщин значимых различий в когорте не наблюдалось ($p=0,33$). Медиана возраста мужчин составила 60 (51; 68) лет, женщин – 59 (49; 64) лет.

Результаты

Медиана продолжительности лечения при проведении МР-ФУЗ составила 98,7 (74,7; 132,6) минут, в том числе в группе БП – 97,2 (73,6; 126,4) минут, в группе ЭТ – 96,1 (72,8; 126,4) минут, в группе дистоний – 117,1 (79,1; 139,2) минут, у пациентов с другими состояниями – 117,8 (92,6; 142,8) минут, различия статистически не значимы ($p=0,53$). Медиана количества соникаций во всех случаях составила 11 (10; 14), при лечении БП – 11 (10; 13), 11 (10; 14), при лечении дистоний – 12 (11; 15), в других случаях – 14 (12; 16), различия статистически не значимы ($p = 0,10$); медиана энергии составила 20035 Дж (14030; 32330).

Эссенциальный тремор

Среди 45 пациентов с ЭТ было 27 мужчин и 18 женщин. Возраст пациентов составил 56 (41; 65) лет (от 21 до 82 лет). Во всех случаях проводили деструкцию вентрально-промежуточного (VIM) ядра таламуса. Одностороннее лечение провели 37 больным, двустороннее этапное воздействие – 5 пациентам, двустороннее одномоментное воздействие – 3 пациентам. Левый таламус был у 29 пациентов; правый таламус – у 8. При оценке эффекта лечения использовали как общую сумму баллов по шкале CRST, так и отдельные фрагменты шкалы для конечностей каждой стороны – справа и слева отдельно.

Из 45 пациентов у 44 мы отметили положительный эффект после лечения посредством МР-ФУЗ. Технология позволила в среднем за 99,3 (75; 132,3) минут снизить выраженность тремора по общей шкале CRST на 37,1% ($V=351$, $p<0,001$), в том числе на оперированной половине – на 71,4% ($V=325$, $p<0,001$), тогда как на стороне контроля различий не было ($V=15$, $p>0,05$). На рисунке 1 представлена динамика состояния пациентов с ЭТ на фоне лечения. Лишь одна пациентка (2,2%) не ответила на 15 попыток верификации, эффективная точка не была найдена, и ее выписали без осложнений.

У 30% больных мы наблюдали послеоперационные нежелательные эффекты, которые исчезли в течение месяца после процедуры: у одного пациента наблюдалось атаксия с нарушением походки (2,2%), у 4 (8,8%) – субъективное

ощущение неустойчивости походки, у 2 (4,4%) – опущение уголка рта, у одного (2,2%) временно нарушалась речь, у 2 (4,4%) возникала слабость в конечностях на соответствующей таламотомии стороне, что можно связать с вовлечением в отек внутренней капсулы. В связи с обратимостью эффектов и характерного времени побочные эффекты мы связываем с нарастающим отеком вокруг мишени. В таблице 1 представлены результаты сразу после применения метода МР-ФУЗ.

Время наблюдения за пациентами после лечения составило 109,0 (53,0; 231,0) дней, наибольшее время наблюдения – 627 дней. В течение года у 6 пациентов произошел частичный рецидив тремора (13%). Из них у 4 не было показаний для повторной операции: процент увеличения выраженности тремора в сравнении с данными по шкале CRST сразу после операции составил 5,3%, 26,3%, 22,2% и 15,4%. У этих пациентов частичный рецидив тремора не отразился на уровне жизни, и они отказались от реоперации. Оставшимся двоим пациентам провели повторное лечение, без осложнений. Мировой опыт повторных воздействий ограничен, и в работе мы представили первый в России опыт эффективного повторного МР-ФУЗ лечения без осложнений.

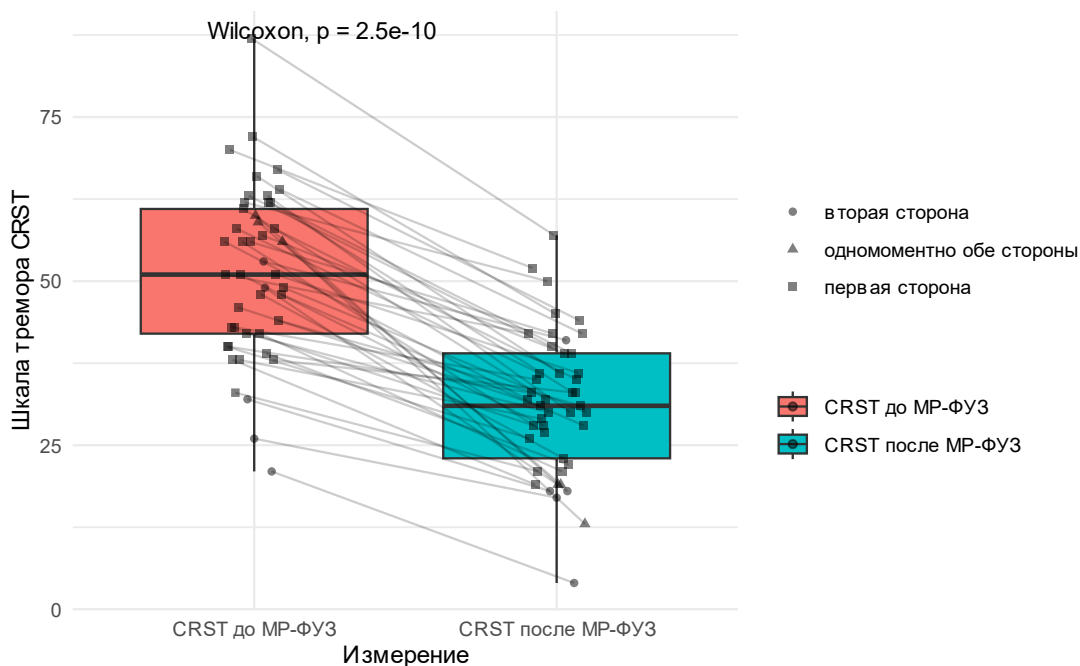


Рисунок 1 – Сумма показателей CRST двух сторон до и после МР-ФУЗ.

Таблица 1 – Результаты оценки по шкале CRST непосредственно после воздействия МР-ФУЗ у пациентов с эссенциальным тремором.

Значение (сумма баллов)	Медиана	Q1	Q3
CRST перед МР-ФУЗ	51	42	61
CRST после МР-ФУЗ	31	23	39
CRST перед МР-ФУЗ на стороне воздействия	19	16	22
CRST после МР-ФУЗ на стороне воздействия	4	3	7
CRST перед МР-ФУЗ на контрольной стороне	17	13	21
CRST после МР-ФУЗ на контрольной стороне	16	10	20
Разница в баллах по общей шкале CRST	19	14	25
Разница CRST на стороне воздействия	12	10	17
Разница CRST на контрольной стороне	0	0	0
Улучшения по общему баллу CRST	37,1%	29,6%	46,8%
Улучшение на оперированной стороне	71,4%	61,1%	83,3%
Улучшение на контрольной стороне	0%	0%	0%

Этапное и одномоментное двустороннее лечение ЭТ с применением МР-ФУЗ. Как и многие другие заболевания с двигательными расстройствами, ЭТ проявляется двусторонними симптомами, поэтому для более значимого улучшения качества жизни важно бывает устранить тремор на обеих сторонах тела. Технические преимущества МР-ФУЗ с возможностью создания микроочага (1 мм) и проведением деструкции только после подтверждения правильной локализации позволяют безопасно проводить двусторонние абляции.

Восьми пациентам с ЭТ мы провели двустороннюю таламотомию. При этом пяти пациентам мы провели двустороннюю таламотомию поэтапно через год после первого вмешательства, а троим – одномоментно. На момент проведения данных воздействий публикаций по двустороннему одномоментному лечению ЭТ в доступной литературе найдено не было. Мишенью воздействия фокусированным ультразвуком во всех случаях было VIM-ядро таламуса. На первой стороне мы создавали очаг диаметром 8 мм, второй очаг смещали на 1 мм в дорсальном

направлении для получения асимметричного воздействия. Мы стремились создать эффективное повреждение, но при этом меньшее по размеру, чтобы уменьшить риск побочных эффектов. Результаты двустороннего лечения сравнивали с результатами односторонних воздействий. В группе пациентов с односторонним лечением были 37 пациентов, с двусторонним лечением – восемь. Изначально показатель по шкале CRST в группе одностороннего лечения составил 56 (43; 63) баллов, в группе двустороннего лечения – 56 (43; 59) баллов, $p = 0,97$. После одностороннего лечения данный показатель составил 33 (28; 39) баллов, а после двустороннего – 18 (16; 19), $p < 0,001$ (рисунок 2). Разность показателей CRST до и после операции составила 21 (14; 24) баллов для одностороннего лечения и 38 (25; 40) баллов для двустороннего ($p < 0,01$).

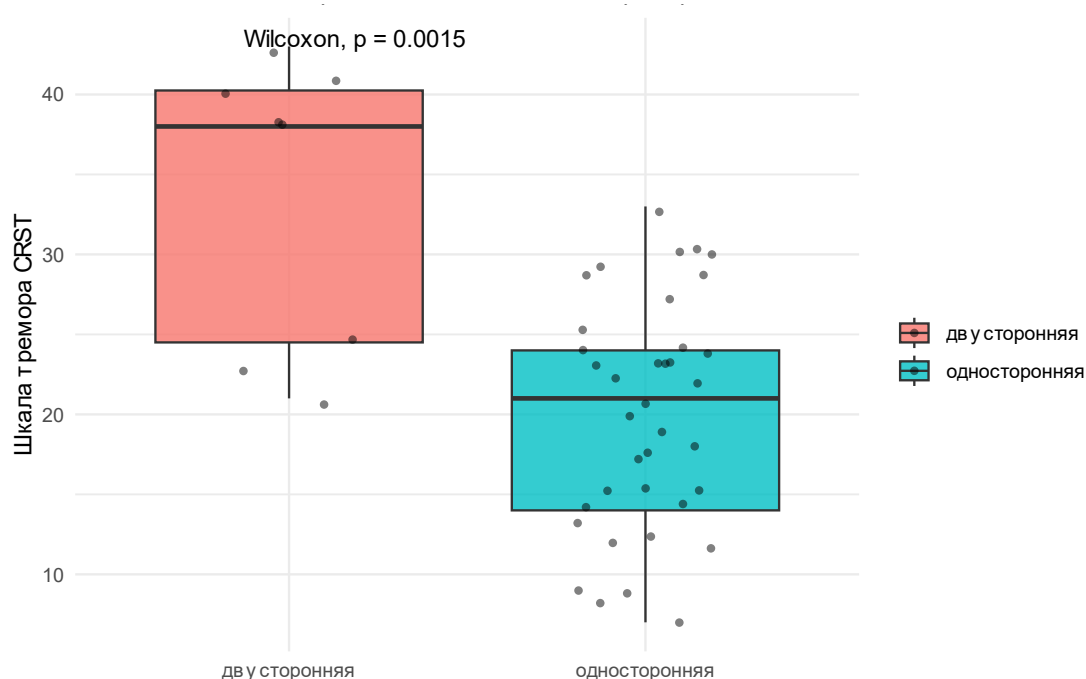


Рисунок 2 – Разница CRST до и после лечения в группах пациентов с ЭТ (односторонняя, двусторонняя лечение абляции).

При проведении двустороннего лечения с помощью МР-ФУЗ не наблюдалось типичных осложнений или побочных эффектов (дизартрия, дисфагия и т.д.), которые ранее при других техниках абляции нередко возникали при двусторонних вмешательствах. Лишь у одного пациента в группе с двусторонним лечением через 6 месяцев сохранялось ощущение горечи на корне языка. Следует отметить также,

что второй этап лечения переносился легче, чем первый. Двустороннее лечение, как указано выше, позволяет добиться статистически значимо более выраженного улучшения по шкале CRST в сравнении с односторонним.

Таким образом, нами показано, что у пациентов с тяжелым, рефрактерным к медикаментозному лечению ЭТ одномоментное лечение с двух сторон возможно выполнить без серьезных осложнений. Наш опыт одномоментной двусторонней МР-ФУЗ таламотомии является мировым приоритетом. Рациональность проведения одномоментного двустороннего лечения следует оценивать в сравнении с этапным, что требует организации многоцентрового рандомизированного исследования.

На основании полученного опыта применения МР-ФУЗ нами разработан алгоритм отбора и ведения пациентов с ЭТ для осуществления такого вида лечения, который представлен на рисунке 3.

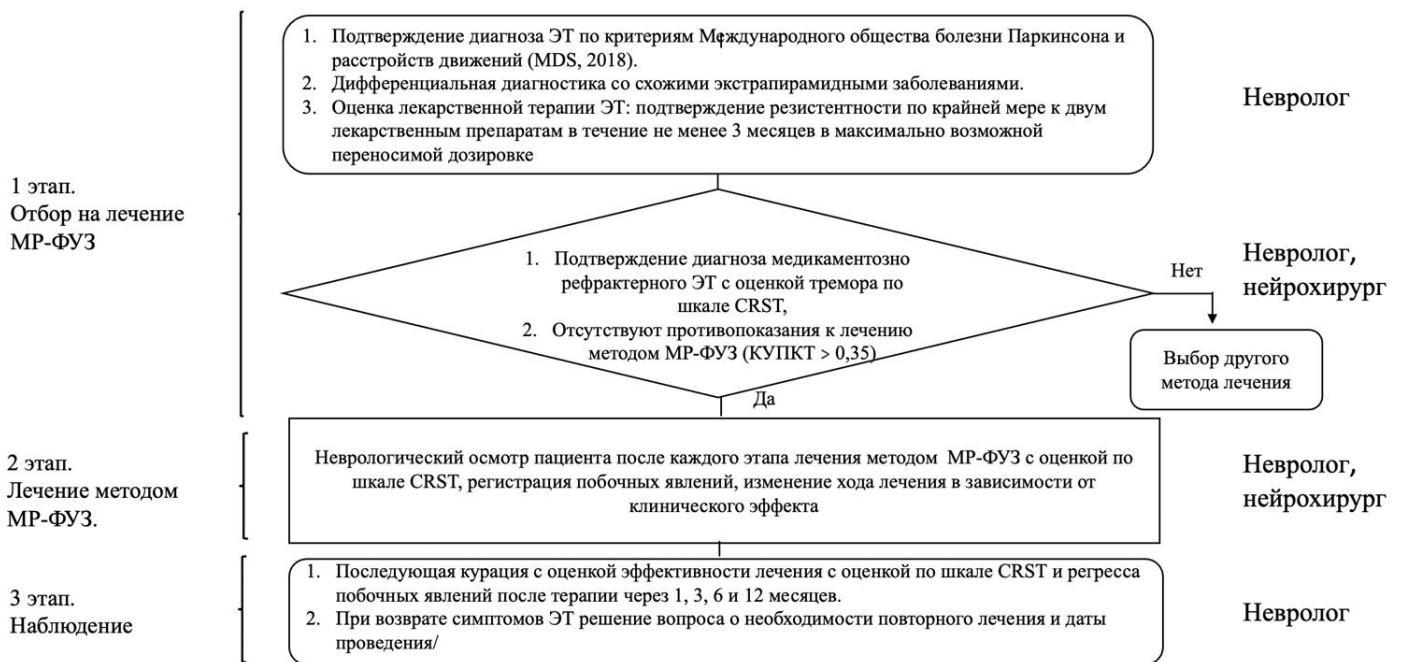


Рисунок 3 – Алгоритм отбора и ведения пациентов с ЭТ при осуществлении лечения методом МР-ФУЗ.

БП с преобладанием дрожания в структуре клинического синдрома

В исследование включены 82 пациента (20 женщин и 62 мужчин) с преимущественно дрожательным фенотипом БП. Средний возраст составил 65 (55;

71) лет, у женщин – 63 (61; 72) года, у мужчин – 65 (53; 70) лет. Распределение пациентов по стадиям функциональной шкалы Хен–Яра: стадия 2 – 37 пациентов, стадия 2,5 – 16 пациентов, стадия 3 – 28 пациентов, стадия 4 – один. Во всех случаях проводили вмешательство только с одной стороны. Первые воздействия были выполнены только на VIM-ядре таламуса. По мере появления публикаций о перспективности в качестве мишени паллидоталамического тракта на уровне полей Фореля Н1 и Н2 (РТТ) эта мишень была добавлена и в настоящее исследование: в итоге изолированное воздействие на РТТ было выбрано в 12 случаях, изолированное воздействие на VIM – в 34 случаях, комбинация VIM и РТТ – в 36 случаях. Воздействие в области левого таламуса было проведено у 51 пациента с БП, правого таламуса – у 31.

Медиана значения UPDRS части III до лечения составила 54 (43; 65) баллов, после МР-ФУЗ – 31 (24; 39) ($p < 0,00001$), медиана разности баллов до и после воздействия – 22 (13; 31), что составило 40,1% (30,2; 51,7) (рисунок 4). У одной пациентки положительный результат не был достигнут в связи с тем, что в процессе воздействия не удалось добиться лечебной температуры (при значении КУПКТ 0,36). На рисунке 5 слева представлена диаграмма распределения результатов, справа – «коробчатая» диаграмма, на которой видно, использование РТТ в качестве мишени ведет к более значимому улучшению показателей UPDRS III в баллах ($p < 0,001$). При сравнении динамики по шкале UPDRS III у пациентов с воздействием на РТТ и без воздействия на РТТ различия между группами оказались статистически значимыми: медиана улучшения UPDRS III в процентах в группе с РТТ составила 47,9% (39,5; 57,6), без РТТ – 31,8% (24,2; 40,2) ($p < 0,001$), в абсолютных значениях медиана улучшения в группе с РТТ составила 29 (21; 34) баллов, а без РТТ – 14 (10; 21) баллов ($p < 0,001$). При этом между группами с использованием одномоментно двух мишеней (РТТ + VIM) и одной мишени (РТТ) статистически значимых различий не было ($p = 0,9$).

Медиана продолжительности наблюдения за пациентами составила 376 дней (108; 612). Частичный возврат тремора (меньшей степени выраженности по

сравнению с состоянием до лечения) возник у 18 пациентов (рисунок 6), в том числе в группе с воздействием на РТТ (РТТ, РТТ+VIM) – у 5, в группе без воздействия на РТТ – у 13. Девяти пациентам из 18 было проведено успешно лечение повторно (все после воздействия только на VIM, 2 женщины, 7 мужчин, медиана возраста 63 (41; 69) лет). Пятерым проведены соникации мишени РТТ, троим – VIM и одному произведена абляция обеих мишеней (РТТ и VIM). В итоге отличный результат после повторной операции был отмечен в 7 случаях, хороший – в двух. У остальных 8 пациентов с рецидивом тремора симптомы были не столь значимыми, чтобы установить показания для повторного лечения, и они были оставлены под наблюдением. Один пациент отказался от повторного вмешательства. На рисунке 6 видно, что одномоментное воздействие на две мишени позволило достичь лучших отдаленных результатов в отношении безрецидивного течения, $p < 0,05$.

У 73 пациентов с преимущественно дрожательными фенотипами операция прошла успешно без побочных эффектов. У остальных пациентов были зарегистрированы следующие побочные эффекты: головная боль с досрочным завершением манипуляции ($n=1$); головная боль, не повлиявшая на длительность операции ($n=1$); гипертонический криз ($n=1$); временное угнетение сознания до оглушения ($n=1$); артериальная гипотензия ($n=1$). В первый месяц после лечения апраксия возникла у 6 из 48 пациентов в группе с воздействием на РТТ и у 2 из 34 в группе без воздействия на РТТ ($p=0,32$); у 2 пациентов отмечалась дизартрия, у 1 – заторможенность речи, у 1 – онемение кончика языка. Как минимум одно осложнение наблюдалось у 9 из 48 пациентов в группе с воздействием на РТТ и у 3 из 34 пациентов без воздействия на РТТ ($p=0,21$). Большинство наблюдавшихся после операции неврологических симптомов уменьшилось к 6 месяцам наблюдения. Через год апраксия в группе с воздействием на РТТ сохранилась у 2 пациентов, в группе без воздействия на РТТ – также у 2.

На рисунке 7 представлен разработанный нами алгоритм отбора, подготовки и ведения больных БП с преобладающим в клинической картине тремором при осуществлении лечения с использованием МР-ФУЗ.

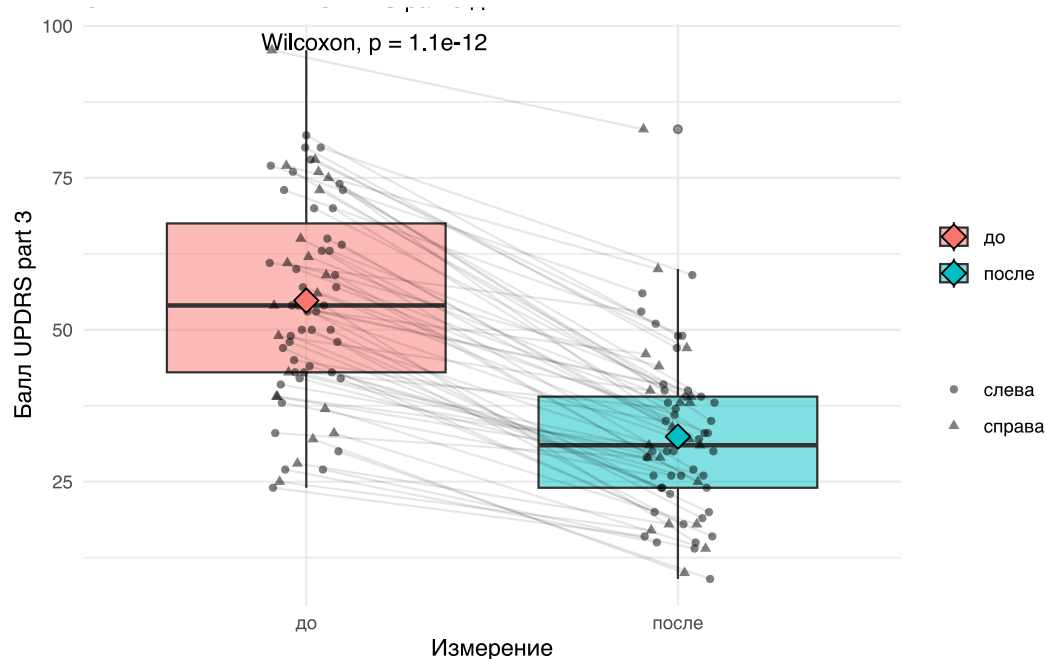


Рисунок 4 – Значение показателей UPDRS (часть III) в баллах до и после применения МР-ФУЗ у пациентов с преимущественно дрожательными фенотипами БП.

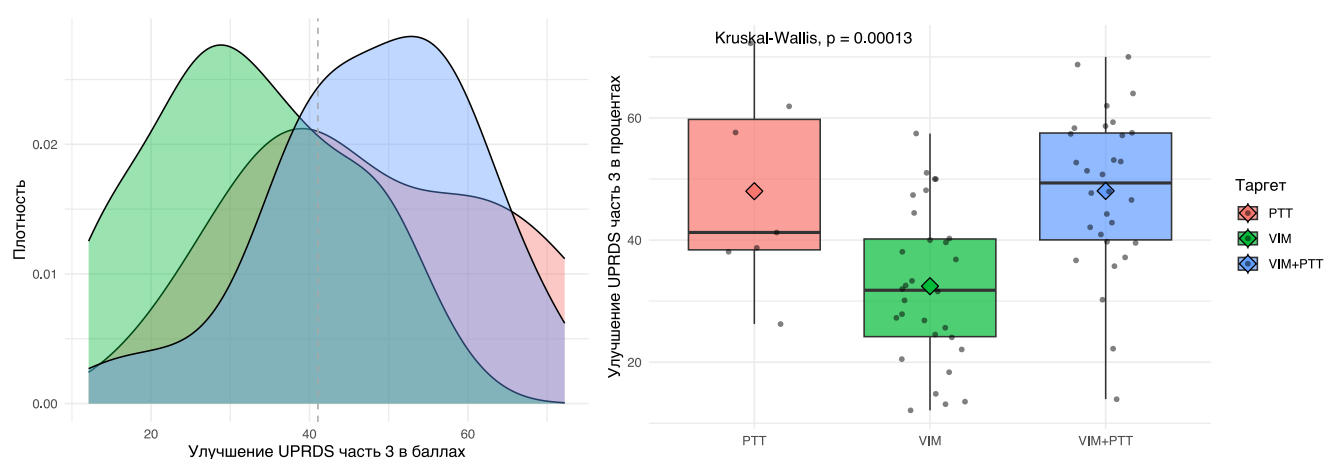


Рисунок 5 – Динамика по шкале UPDRS (часть III) на фоне применения МР-ФУЗ в процентах от исходного уровня в зависимости от мишени (VIM, PTT) у пациентов с преимущественно дрожательными фенотипами БП.

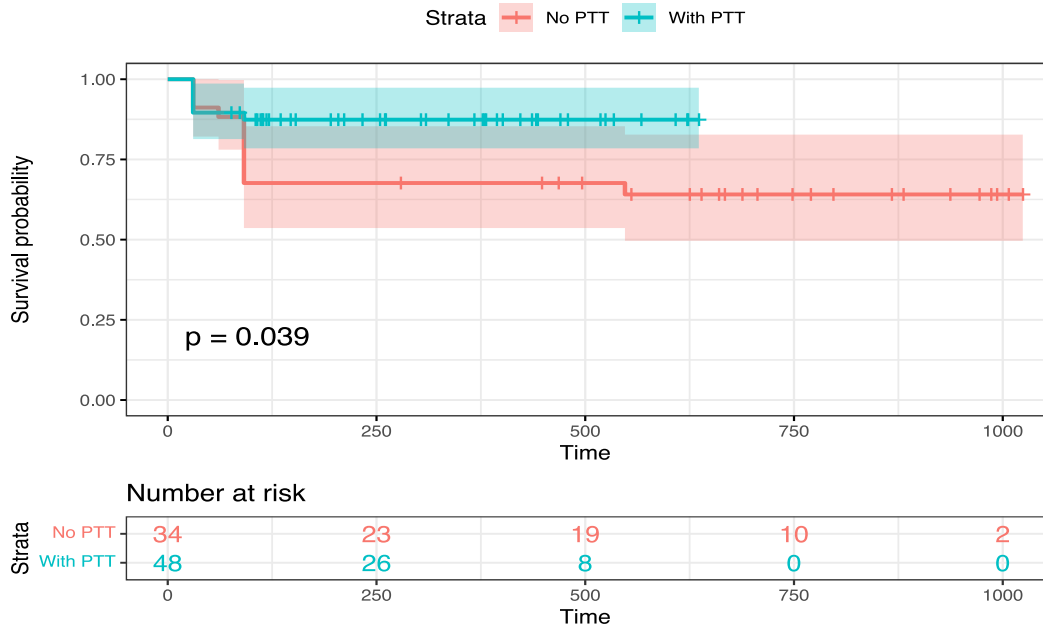


Рисунок 6 – Рецидивы тремора в группах пациентов с БП, оперированных с воздействием и без воздействия на РТТ (кривые Каплана–Майера).

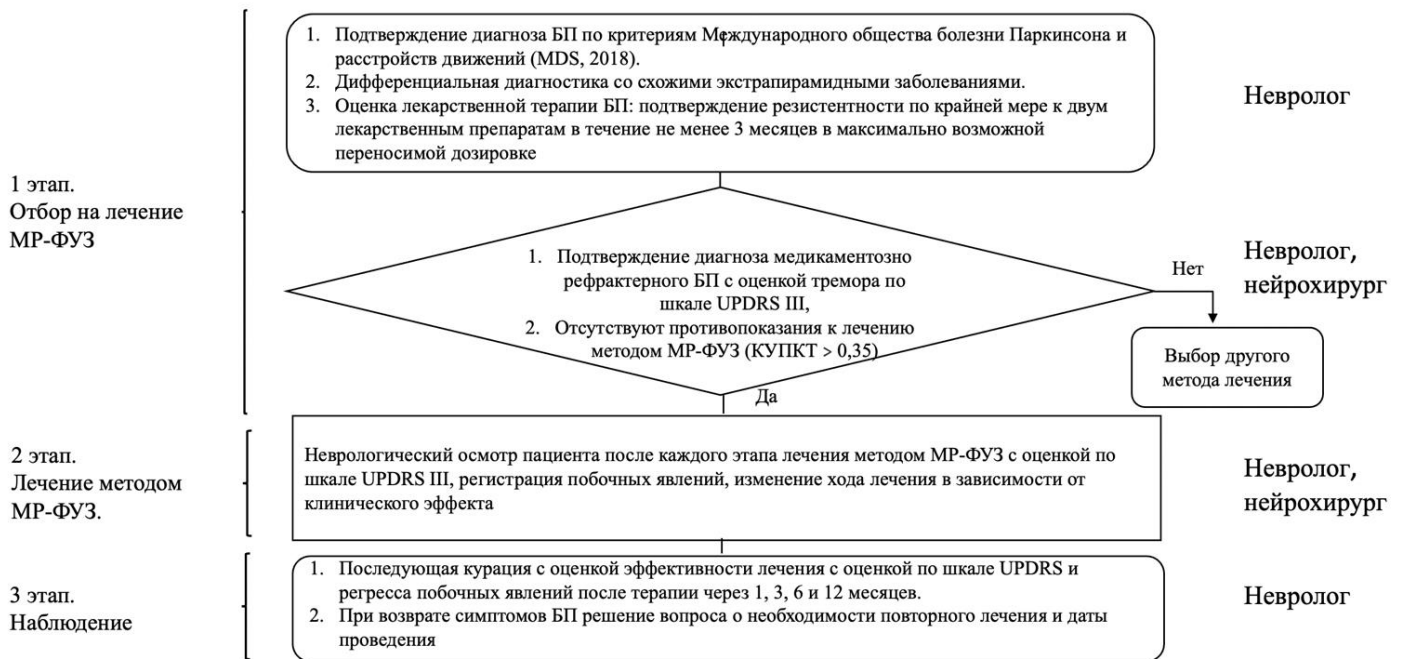


Рисунок 7 – Алгоритм отбора и ведения пациентов с БП (с преобладающим в клинической картине тремором) при осуществлении лечения методом МР-ФУЗ.

Акинетико-ригидная форма БП

Четверым пациентам было проведено лечение по поводу преимущественно акинетико-ригидного фенотипа БП с воздействием на РТТ в качестве мишени. Мы предпочли сохранить субталамическое ядро на случай необходимости проведения глубинной стимуляции мозга в будущем. У оперированных пациентов удалось добиться снижения выраженности двигательных симптомов в периоде «выключения» по шкале UPDRS-III часть (на 21–32 баллов), снижения выраженности двигательных осложнений терапии (на 2–9 баллов по IV части UPDRS), а также уменьшения дозы принимаемых препаратов (леводопа/карбидопа 250+25 мг) – максимально с 11 таблеток (2 750 г леводопы) до (у одного пациента) 2 таблеток (500 г леводопы) в сутки без клинически значимых дискинезий.

Наш первый опыт лечения свидетельствует, что устранение симптомов при акинетико-ригидной форме БП возможно провести без осложнений и с хорошим ближайшим результатом. Однако в настоящий момент мало данных о долгосрочных результатах МР-ФУЗ-лечения пациентов с недрожательными формами БП, поэтому необходимы дальнейшие исследования в этом направлении.

Различные формы дистоний

Лечение с использованием МР-ФУЗ проведено 19 пациентов с различными формами дистоний. Среди них – 13 пациентов с цервикальной дистонией, 3 – с миоклонус-дистонией, по одному – с мультифокальной, тардивной и сегментарной дистонией.

Мы использовали различные комбинации мишеней (VIM, РТТ, VO), подбирая их индивидуально для каждого пациента на основании описанных в литературе результатов радиочастотных абляций и отдельных клинических случаев применения МР-ФУЗ у пациентов с дистониями, поскольку при данной нозологии на сегодня не существует единого стандарта или научного обоснования преимуществ какой-либо мишени. Пробные обратимые воздействия ультразвуком позволяют моделировать эффект воздействия на какую-либо область мозга и находить наиболее эффективную у данного пациента мишень.

Среди 13 пациентов с цервикальной дистонией средняя сумма баллов по шкале TWSTRS составила 22 [16; 25] баллов до лечения методом МР-ФУЗ и 6 [4; 9] баллов в последний доступный период наблюдения. Таким образом, достигнуто улучшение на 70,6 % [55,6; 76,5] (парный критерий Вилкоксона $p = 0,0025$), что показано на рисунке 8.

Шесть пациентов испытали легкие побочные эффекты в виде нарушения походки и постуральной нестабильности, которое полностью разрешилось в течение трех недель. У двух пациентов была отмечена логорея, регрессировавшая в течение месяца на фоне кветиапина (25 мг ежедневно). Двое пациентов женского пола отметили снижение памяти через месяц после применения МР-ФУЗ, с последующим постепенным восстановлением к окончанию первого года наблюдения. У двух пациентов выявлено изменение почерка с развитием незначительной микрографии и постепенным восстановлением в процессе послеоперационного наблюдения в течение года.



Рисунок 8 – Динамика в баллах по шкале TWSTRS до и после применения метода МР-ФУЗ у пациентов с цервикальной дистонией.

У одного пациента с выраженным тремором головы наблюдался возврат гиперкинеза через 6 месяцев после воздействия методом МР-ФУЗ; ему выполнено повторное лечение через 9 месяцев после первого воздействия, и в последующие 6 месяцев наблюдения возобновления симптомов дрожания головы не наблюдалось. Ни у кого из оперированных пациентов возврата проявлений латероколлиса либо тортиколлиса не наблюдалось.

Лечение методом МР-ФУЗ выполнено 3 пациентам с миоклонус-дистонией, из которых одна пациентка имела постгипоксическую миоклонус-дистонию (синдром Ланса–Адамса). При этом было достигнуто значительное улучшение показателей после проведенного вмешательства: после лечения сумма баллов по шкале UDRS уменьшилась с 49 до 29 баллов, по шкале BFMDRS – с 58 до 40 баллов, по шкале UMRS – со 100 до 60 баллов. Были оперированы также по одному пациенту с мультифокальной, сегментарной и тардивной дистониями, с достижением умеренного клинического эффекта в ближайшем послеоперационном периоде. В случае сложных форм дистоний лечение у всех пациентов выполнено в два этапа с разрывом в 12 месяцев для полной оценки результатов после первого этапа и более рациональным выбором мишени для второго вмешательства.

Выполнение МР-ФУЗ при цервикальной дистонии осложняется иммобилизацией головы, что не позволяет в должной мере оценить эффективность вмешательства (объективизировать выраженность гиперкинеза). Для решения этой проблемы нами разработано оригинальное МРТ-совместимое устройство, выполненные в форме пина стереотаксической рамы, в котором используются пьезокристалл и лазер (рис. 9). Оптоволокну выводили из МРТ-комнаты и подключали к компьютеру. Использование этого устройства позволило во время лечения успешно оценить тремор головы и контролировать объем воздействия: в результате было показано, что у пациентов с цервикальной дистонией сумма баллов по шкале TWSTRS статистически значимо уменьшилась с 17 (14; 22) до 5 (4; 6), $p < 0,01$.

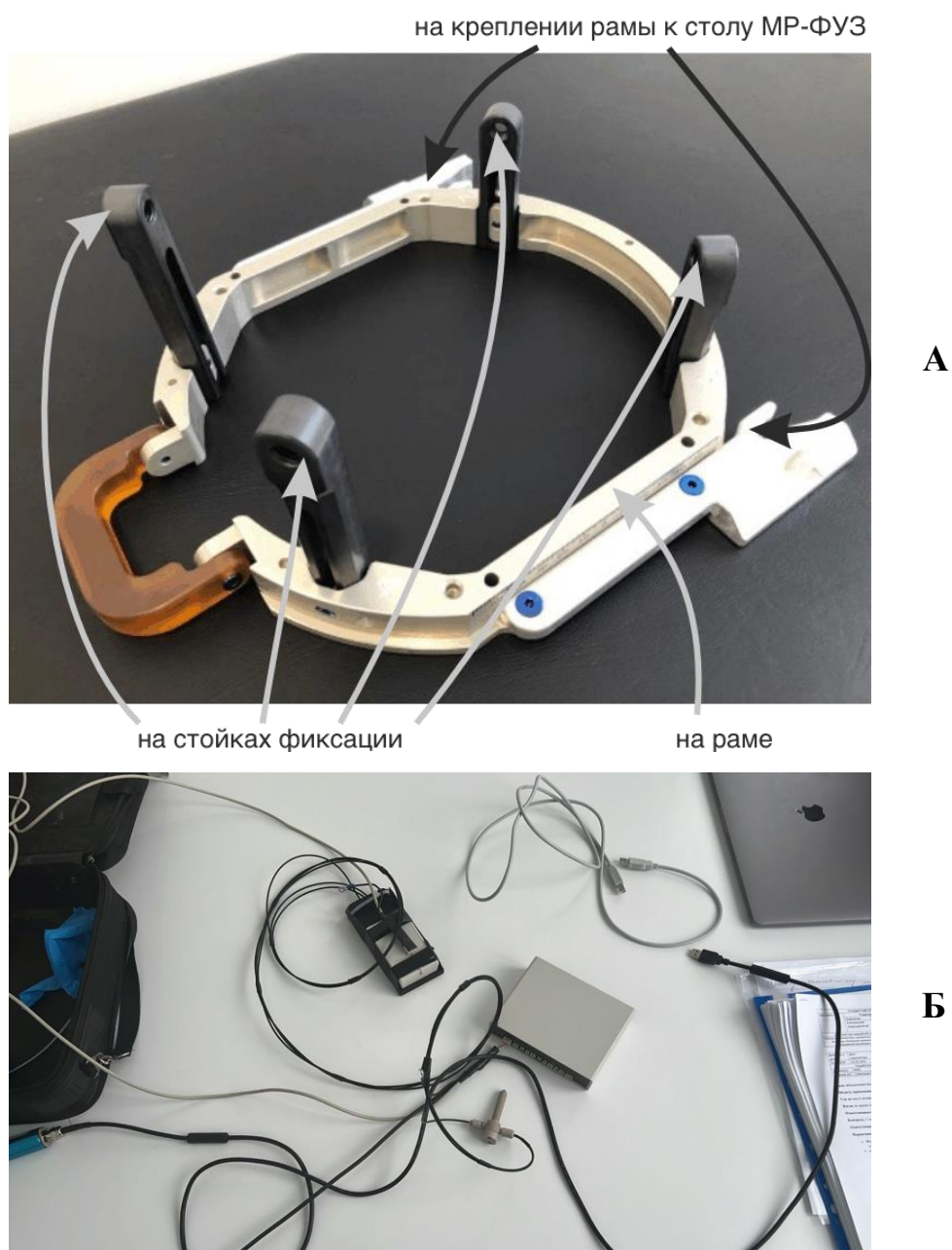


Рисунок 9 – МРТ-совместимое устройство для регистрации гиперкинеза головы у пациентов с цервикальной дистонией.

А – варианты точек крепления разработанного датчика для регистрации тремора головы. Б – набор для измерения тремора головы.

Таким образом, разработанные нами подходы и новые технологические решения позволили показать перспективность использования МР-ФУЗ, как варианта лечения для пациентов с различными формами дистоний. Соответствующий алгоритм отбора и ведения пациентов с дистониями в процессе осуществления лечения методом МР-ФУЗ представлен на рисунке 10.

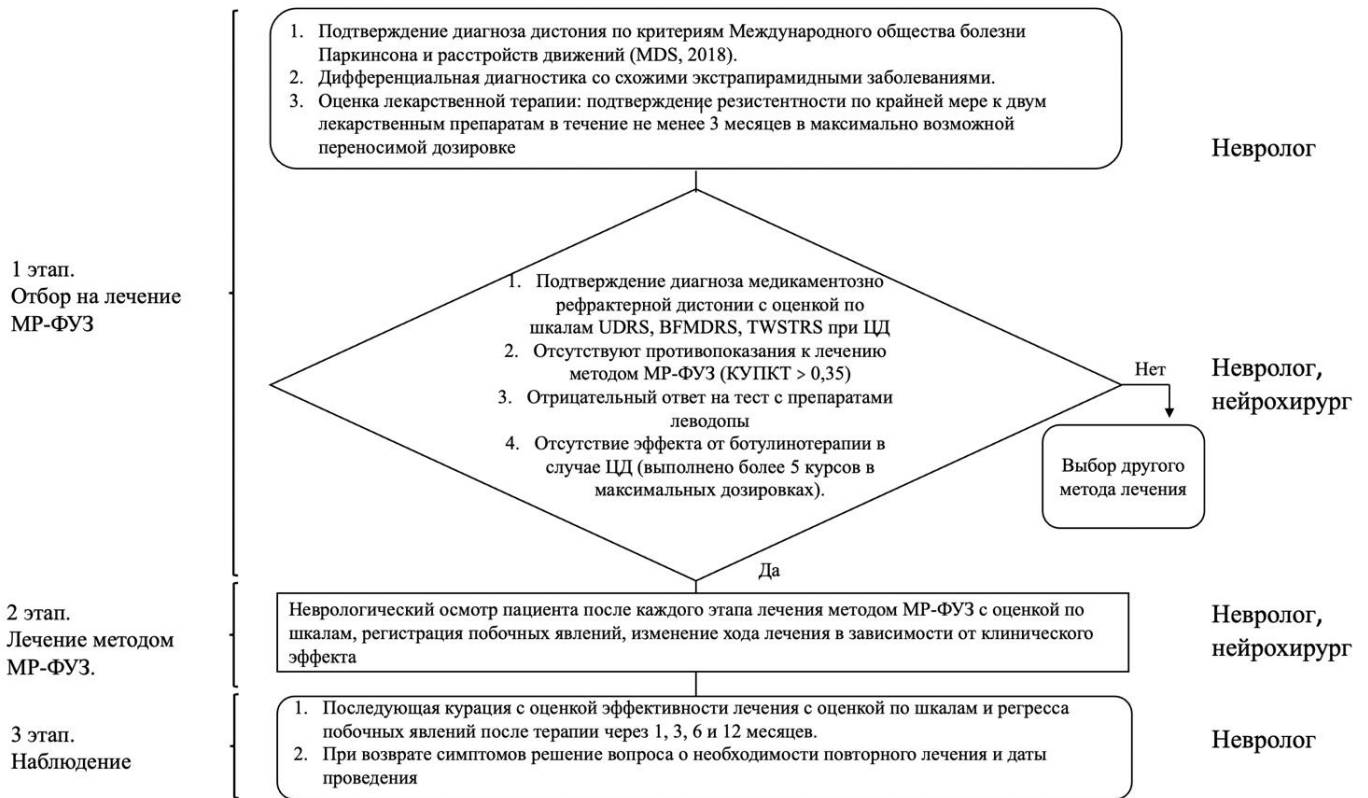


Рисунок 10 – Алгоритм отбора и ведения пациентов с дистониями при проведении лечения методом МР-ФУЗ.

Лечение гамартумы гипоталамуса методом МР-ФУЗ

Нами представлен уникальный клинический случай лечения с использованием МР-ФУЗ пациентки 32 лет, у которой с 3-летнего возраста регистрировались геластические приступы. В 16 лет отмечено учащение приступов с присоединением дакриоцистических, а также развитием билатеральных тонико-клонических приступов. На МРТ-исследовании головного мозга выявлено T2-гиперинтенсивное образование, не накапливающее контрастное вещество, вдоль передней и правой стенки третьего желудочка, размерами $8 \times 8 \times 8$ мм, соответствующее гамартоме гипоталамуса II типа. Несмотря на проводимую терапию (окскарбазепин 1200 мг в сутки, леветирацетам 500 мг в сутки), частота приступов сохранялась высокой: геластические – до 5–6 раз в сутки, фокальные гипомоторные – 2–4 раза в месяц, двусторонние тонико-клонические – один раз в 2 месяца.

Проведено лечение методом МР-ФУЗ, целью которого было выполнение диссекции опухоли от окружающих тканей. При хирургически недоступной гамартоме гипоталамуса технология позволила полностью избавить пациентку от эпилептических приступов, насильственного смеха и плача без каких-либо побочных эффектов (достижение 1А класса по шкале исходов хирургического лечения эпилепсии по J. Engel через 1 год наблюдения). На момент написания работы в мировой литературе найдено только 2 публикации о лечении методом МР-ФУЗ эпилепсии при гамартомах гипоталамуса. Таким образом, наш опыт и единичные аналогичные наблюдения зарубежных авторов показывают, что метод МР-ФУЗ может рассматриваться как альтернатива радиохирургии у пациентов с гамартомами гипоталамуса, что требует дальнейших исследований.

Разработка технологии применения МР-ФУЗ в режиме телемедицины

Ограничения на поездки из-за пандемии COVID-19 стали серьезной проблемой для внедрения новых технологий. В настоящей работе описан первый в мире опыт применения метода МР-ФУЗ под международным дистанционным онлайн-контролем.

Исследование представляет собой когортное одноцентровое контролируемое проспективное исследование без рандомизации. Было выполнено 94 процедуры у 27 пациентов с ЭТ и 67 пациентов с преимущественно дрожательным фенотипом БП, из которых 38 – под телемедицинским онлайн-контролем (группа «Онлайн»), после чего команда была сертифицирована и 56 процедур проведены самостоятельно (группа «Соло») (рисунок 11). Рандомизация была невозможна, поскольку на момент запуска у оперирующей команды не было разрешения на самостоятельную работу. Все пациенты были проинформированы и подписали письменное согласие о методике лечения, количестве выполненных предшествующих процедур и о дистанционном наблюдении зарубежными специалистами.

Для обеспечения безопасности и постоянного визуального контроля за состоянием пациента мы обеспечили защищенную видеотрансляцию в режиме

реального времени в кабинете МРТ во время лечения. Видеопоток с камер транслировали в видеоконференцию Microsoft Teams. При проведении неврологических тестов использовали портативный ноутбук MacBook Pro со встроенной камерой (портативный ноутбук 2 на рисунке 12).

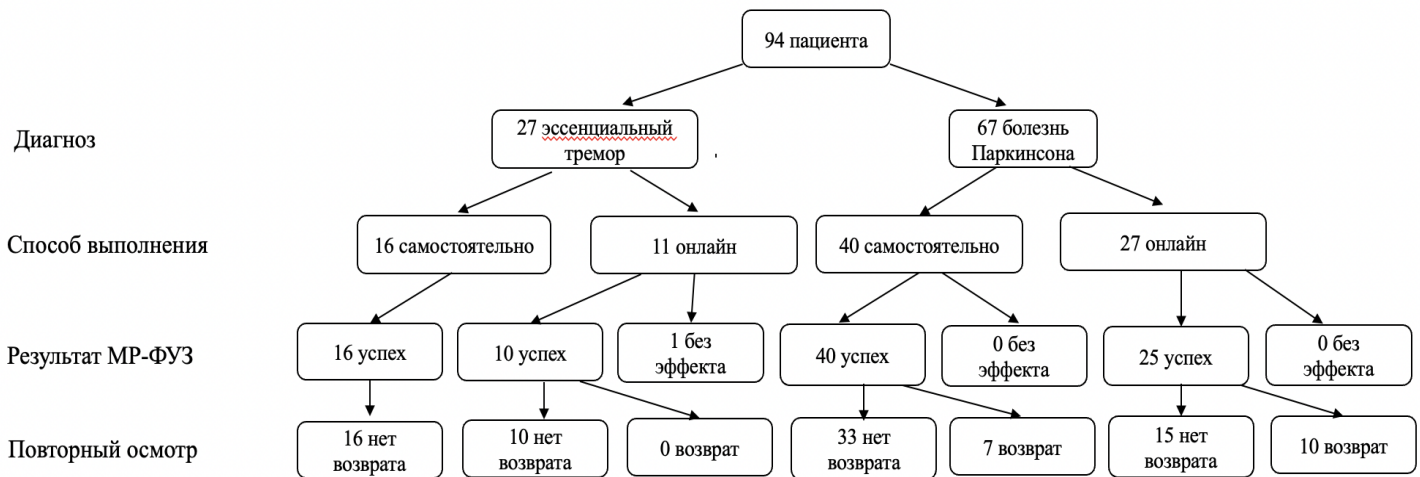


Рисунок 11 – Диаграмма потока исследования.

Передачу телеметрии с оборудования Insightec организовали с использованием технологии Virtual Network Computing (VNC) и Port Address Translation (PAT), с помощью которых нам удалось организовать безопасные сеансы удаленного подключения для экспертов, находящихся в Великобритании, Испании, Израиле и Санкт-Петербурге во время лечения (рисунок 12, 13). Мы обеспечили передачу МРТ-снимков пациента, чтобы международная команда экспертов имела возможность оценивать эффективность лечения и корректировать тактику вместе с нами. МРТ-изображение максимального качества передавалось на МР-ФУЗ консоль в соответствии с заводским протоколом устройства. Затем изображение транслировалось с консоли Insightec экспертам по протоколу VNC. Microsoft Teams использовалась как платформа для видеоконференций между всеми участниками. Консоль рабочей станции Insightec позволяла по протоколу VNC как управлять аппаратом МР-ФУЗ нейрохирургу в Уфе, так и использовать курсор мыши совместно с экспертами компании производителя операционного

стола. Представленная технологическая организация процесса позволила обеспечить необходимый уровень безопасности пациента и провести первое в мире телемедицинское лечение посредством МР-ФУЗ.

Медиана возраста всех оперированных больных составила 62 (50, 68) года (от 21 до 82 лет). Медиана срока наблюдения на момент написания составляет 109 (53; 231) дней, максимум 625 дней.

В группе ЭТ медиана продолжительности лечения от первой до последней соникации составила 115 (81; 132) минут, самая быстрая манипуляция заняла 31 минуту, самая длинная - 189 минут. В подгруппе «Онлайн» (с телемедицинской поддержкой) общий показатель успеха составил 10 из 11 (81,8%), в подгруппе «Соло» – 16 из 16 (100%), $p=0,2$. В обеих указанных подгруппах ЭТ рецидивов тремора не было. Общее снижение тяжести тремора по шкале CRST в обеих подгруппах составило 37,5% ($p < 0,001$), на стороне лечения снижение достигло 64,7% ($p < 0,001$), а на контрольной стороне разница в сумме баллов по шкале CRST до и после лечения (рисунок 14) оказалась незначимой ($p > 0,05$). Различия абсолютного значения суммы баллов по шкале CRST между подгруппами «Онлайн» и «Соло» не были статистически значимыми.

При БП в подгруппе «Онлайн» (с удаленным экспертным контролем) успех процедуры был достигнут у 25 из 27 (92,6%) пациентов, в подгруппе «Соло» – у 40 из 40 (100%), $p=0,08$. Оценка по шкале UPDRS (часть III) после лечения в общей группе снизилась с 54 (43; 65) до 33 (24; 41) баллов ($p < 0,001$). В подгруппе «Соло» в 30 случаях мишенью было ядро VIM, в 25 случаях – РТТ (в том числе в 15 случаях РРТ + VIM). Частота рецидивов в течение года в подгруппе «Онлайн» составила 10 из 25 (40%), а в подгруппе «Соло» статистически значимо меньше – 7 из 40 (17,5%) ($p = 0,04$). У 7 из 30 (23%) пациентов с целевым ядром VIM и у 3 из 25 (12%) пациентов в группе РТТ через год возник рецидив тремора; одному больному успешно проведена реоперация.



Рисунок 12 – Положение камер и вид из операционной.

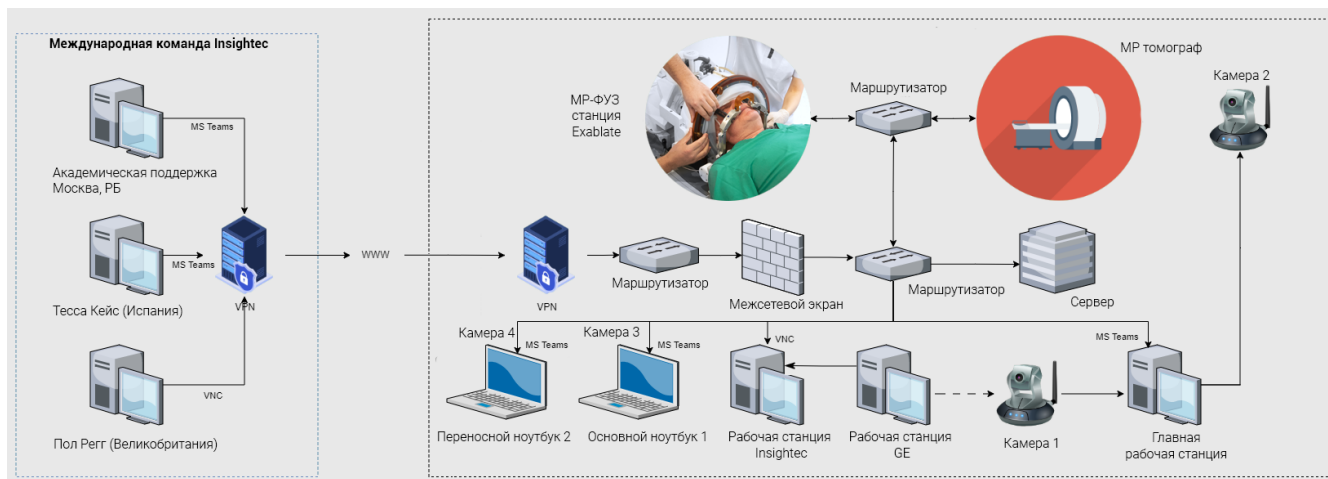


Рисунок 13 – Инфраструктура онлайн-операционной.

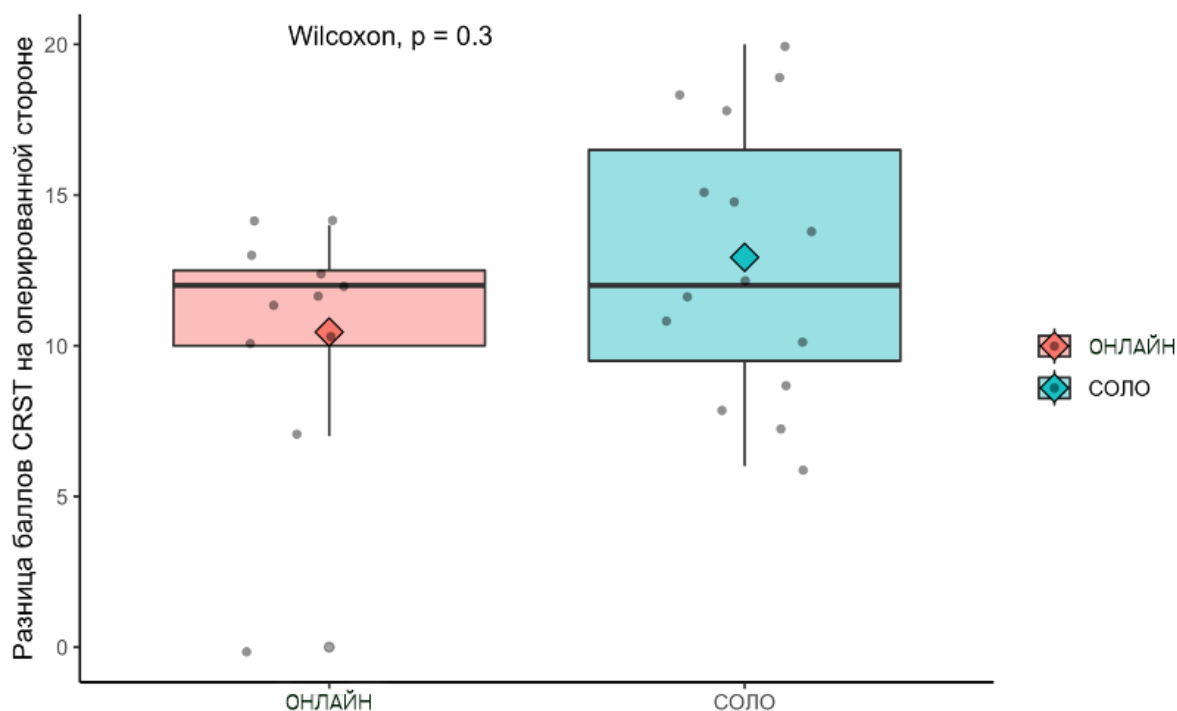


Рисунок 14 – Уменьшение суммы баллов по шкале CRST в подгруппах «Онлайн» и «Соло» у пациентов с ЭТ.

В подгруппе «Онлайн» у пациентов с БП мишень VIM использовалась во всех 27 случаях, при этом ее использование в 2 случаях была неэффективным. В подгруппе «Онлайн» у 5 из 10 пациентов с рецидивом успешно проведена уже самостоятельная повторная операция МР-ФУЗ.

На рисунке 14 представлено снижение (%) суммы баллов по шкале UPDRS (часть III) в подгруппах «Онлайн» и «Соло» у пациентов с БП.

Таким образом, в проведенном нами исследовании показано, что при ведении пациентов с двигательными расстройствами (ЭТ и БП) удаленный экспертный контроль эффективен и безопасен в запуске такой сложной инновационной технологии, как МР-ФУЗ. Реализованный нами телемедицинский удаленный экспертный контроль при инициации процедуры МР-ФУЗ является первым в мировой практике.

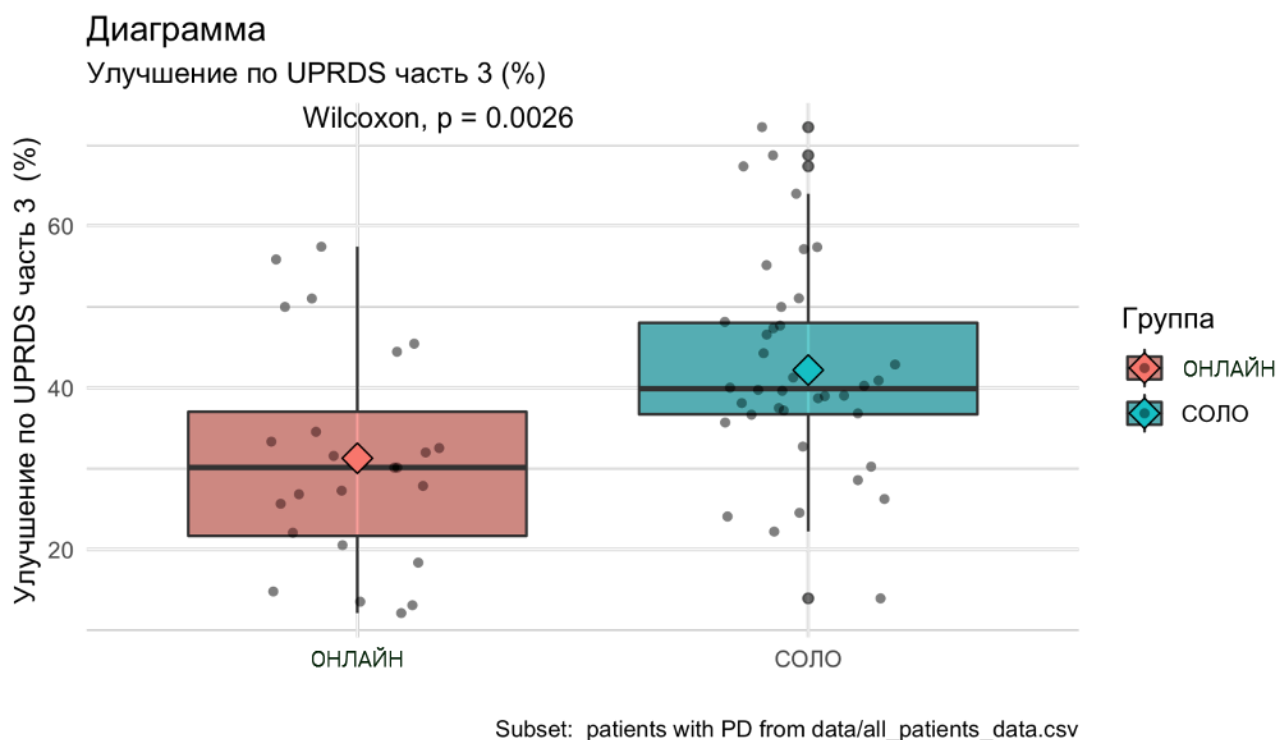


Рисунок 15 – Уменьшение суммы баллов по UPDRS часть III (%) в подгруппах «Онлайн» и «Соло».

Разработанные технологии улучшения эффективности и безопасности процедуры МР-ФУЗ

При проведении соникации во время лечения МР-ФУЗ набор температуры происходит с различной скоростью. Взаимосвязи между параметрами соникации описаны С. Gagliardo с соавторами (2020), но ими не предложена четкая формула расчета энергии нагрева. При проведении МР-ФУЗ нейрохирург использует три взаимосвязанных параметра для регулировки интенсивности нагрева: энергия в Дж, мощность в Вт и время в секундах. От первой к последующим соникациям нейрохирург постепенно увеличивает мощность (начиная от 250 Ватт за 10 секунд, что соответствует отданной энергии 2500 Дж), с необходимостью обеспечить возможность остановки соникации без перешагивания безопасного предела температуры для обратимого воздействия. При этом использование только показателя КУПКТ недостаточно из-за многих других факторов, влияющих на доставку, рассеяние и отражение энергии. Мы создали таблицу, в которую включили: идентификатор пациента, порядковый номер соникации, достигнутую

температуру (°C), мощность (Вт), время соникации (с), досрочную остановку, измеренную энергию (Дж), КУПКТ (ед.), модель КТ. По ответу на первую соникацию можно судить о дальнейшем ответе, поэтому мы фиксировали параметры мощности, времени и энергии первой соникации. Сформированная таблица содержит 1151 строк (по одной на каждую соникацию) и 17 столбцов с факторами. Линейные модели строили в R version 4.2.1 (2022-06-23) штатной командой `lm`.

Финальную модель строили после удаления незначимо влияющих параметров. После обучения медиана остатков была равна 0,05. Модель в большей степени ошибалась в пользу занижения температуры (макс. 17,8°C). На тестовой выборке средняя абсолютная ошибка (MAE) = 2,2; среднеквадратичная ошибка (RMSE) = 3,1; частота ошибок = 6%; максимальная ошибка = 14,9°C; на тренирующей выборке MAE = 2,3, RMSE = 3,1. Отсутствие различий RMSE на обучающей и тестовой выборке исключает возможность того, что модель переобучена. Во всей когорте MAE = 2,3; RMSE = 3,1; частота ошибок = 6,2%; максимальная ошибка = 17,8. Таблица 2 содержит параметры линейной модели.

Таблица 2 – Коэффициенты модели прогнозирования температуры.

	Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t)	
(Intercept)	5,9513128	2,4767214	2,403	0,016511	*
Мощность (power)	0,0131968	0,0004608	28,637	< 2e-16	***
Продолжительность	0,1706348	0,0168204	10,145	< 2e-16	***
Остановка (stopped)	1,1448043	0,3413393	3,354	0,000838	***
КУПКТ (scull score)	8,4071908	1,4172244	5.932	4,59e-09	***
Температура на ALIGN	0,7456789	0,0556243	13,406	< 2e-16	***
Энергия на ALIGN	-0,0012530	0,0001831	-6,842	1,64e-11	***
Возраст	-0,0190515	0,0078899	-2,415	0,015992	*
Пол	0,7334997	0,2569256	2,855	0,004426	**

Примечание: *** $p < 0,001$, ** $p < 0,01$, * $p < 0,05$.

Мы предположили, что линейная модель не идеально прогнозирует температуру мишени. Нейросетевую модель строили в R версии 4.2.1 (2022-06-23) использовали открытые библиотеки для машинного обучения TensorFlow версии 2.9.0 и Keras 2.9.0. Использовали сверточную нейронную сеть (CNN). Модель построена последовательным способом (sequential). После обучения модели проверяли на тестовой выборке из 230 случаев. На тестирующей выборке получены следующие параметры: MAE = 1,9; RMSE = 2,7; частота ошибок = 5,4%; максимальная ошибка = 12,1°C. Нейросетевая модель дает меньший разброс значений остатков, это подтверждается параметром RMSE, который для линейной модели был больше (3,1), чем для нейросетевой (2,6). Линейная модель позволяет спрогнозировать температуру со средней абсолютной ошибкой (MAE) = 2,8°C и коэффициентом детерминации $R^2 = 0,7$, тогда как нейросетевая – со средней абсолютной ошибкой 1,9°C и $R^2 = 0,8$. Можно заключить, что недостатком линейной модели является меньшая точность, но она легко доступна и удобна в операционной, поскольку не требует дополнительного программного обеспечения.

Использование разработанных нейросетевой или линейной модели позволяет существенно оптимизировать проведение лечение методом МР-ФУЗ, точнее прогнозируя параметры соникаций и конечный результат.

Мы предложили также ряд других разработок для улучшения результатов применения МР-ФУЗ: модификация рекомендованного ВОЗ хирургического чеклиста с учетом особенностей МР-ФУЗ; фиксация дополнительного оборудования в МРТ-совместимой операционной в целях безопасности; обоснование минимально необходимого протокола неврологического обследования между соникациями; обоснование концепции «открытой операционной» (возможность общения пациента с хирургической бригадой и, при необходимости, с родственниками) на протяжении всей процедуры. Эти инновации могут на практике помочь избежать осложнений вновь открывающимся центрам и начинающим бригадам, осваивающим технологию МР-ФУЗ.

Выводы

1. Ведение пациентов с расстройствами движений представляет собой комплексный процесс, в рамках которого метод МР-ФУЗ должен рассматриваться в качестве неотъемлемой составной части всей системы оказания высокоспециализированной медицинской помощи. Результаты применения МР-ФУЗ в значительной степени определяются квалифицированным неврологическим сопровождением пациента на всех этапах лечения (адекватный отбор пациентов; детальное интраоперационное неврологическое тестирование в процессе пробных соникаций; принятие, совместно с нейрохирургом, решения о возможности одномоментного или этапного двустороннего вмешательства; послеоперационное наблюдение с оценкой возможных рецидивов и т.д.).

2. Лечение эссенциального тремора методом МР-ФУЗ таламотомии в нашей когорте было эффективным у 98% пациентов. Технология позволяет в среднем за 99,3 (75; 132,3) минут снизить выраженность тремора по общей шкале CRST на 37,1% ($V=351$, $p<0,001$), включая снижение на оперированной стороне на 71,4% ($V=325$, $p<0,001$), с высоким профилем безопасности (через 3 недели ни у одного из пациентов не наблюдалось каких-либо неврологических осложнений). В отдаленном периоде (среднее время наблюдения – 109,0 (53,0; 231,0) дней, наибольший период – 627 дней) имели место 6 случаев рецидива тремора, из которых 4 имели незначительный характер и не снижали качества жизни, а в 2 случаях было успешно проведено повторное МР-ФУЗ воздействие.

3. Двустороннее лечение пациентов с эссенциальным тремором методом МР-ФУЗ (VIM-таламотомия) позволяет добиться статистически значимо более выраженного контроля за гиперкинезом, с уменьшением показателя по шкале CRST на 38 (24,5; 40,2) баллов по сравнению с уменьшением на 21 (14; 24) баллов при одностороннем лечении ($p=0,0015$). Отсутствие серьезных осложнений показывает безопасность предложенной нами асимметричной МР-ФУЗ процедуры для двустороннего воздействия (этот опыт является мировым приоритетом).

Впервые продемонстрирована принципиальная возможность эффективной и безопасной одномоментной МР-ФУЗ таламотомии.

4. Метод МР-ФУЗ при одностороннем вмешательстве показал высокую эффективность в лечении дрожательных фенотипов болезни Паркинсона: ближайшие результаты показали снижение показателя по шкале UPDRS часть III на 21,5 (13; 31) баллов, что составляет 40,1% (30,2; 51,7), $p < 0,00001$. В отдаленном периоде с медианой времени наблюдения 376 (107,5; 612) дней возникло 18 случаев рецидива тремора (все случаи после таламотомии VIM-ядра), 9 из которых были успешно прооперированы повторно методом паллидотрактомии.

5. Дополнительное воздействие на РТТ к абляции VIM-ядра при дрожательных фенотипах болезни Паркинсона (одностороннее одномоментное вмешательство) приводит к более выраженному улучшению по шкале UPDRS часть III по сравнению со стандартной абляцией VIM-ядра при оценке как ближайших (медиана улучшения в подгруппе с воздействием на РТТ – 47,9%, без воздействия на РТТ – 31,8%, $p < 0,001$), так и отдаленных результатов (при анализе методом Каплан–Майера в подгруппе с воздействием на РТТ вероятность безрецидивного течения в течение года составила 89,3%, в то время как в подгруппе без воздействия на РТТ – 69,7%, $p = 0,039$).

6. Внедрение РТТ как рутинной мишени позволяет расширить показания для применения метода МР-ФУЗ при болезни Паркинсона за счет включения акинетико-ригидных фенотипов заболевания. Одностороннее лечение данной категории пациентов возможно провести без осложнений и с хорошим ближайшим результатом, однако в связи с недостаточностью на сегодня данных о долгосрочных результатах такого лечения необходимы дальнейшие исследования потенциала МР-ФУЗ при недрожательных фенотипах болезни Паркинсона.

7. При лечении методом МР-ФУЗ различных форм дистоний пробные соникации позволяют моделировать эффект воздействия на определенные области

мозга и, с учетом характера клинического синдрома, находить наиболее эффективную у конкретного пациента мишень путем комбинации VIM, PTT и VO. У пациентов с цервикальной дистонией статистически значимо уменьшилась сумма баллов по шкале TWSTRS – с 22 (16; 25) до 6 (4; 9) в последний доступный период наблюдения (уменьшение на 70,6 % (55,6; 76,5), парный критерий Вилкоксона, $p = 0,0025$). Получен положительный опыт эффективного двухэтапного лечения дистонии при возврате симптомов, а также опыт лечения ряда редких форм дистоний (миоклонус-дистонии, синдрома Ланса-Адамса), что требует подтверждения на более репрезентативных когортах больных.

8. Разработана осуществимая и безопасная технология запуска телемедицинской дистанционной программы лечения посредством МР-ФУЗ под наблюдением в режиме онлайн. При эссенциальном треморе не обнаружено статистически значимых различий между группами «Онлайн» (удаленный экспертный контроль) и «Соло» с точки зрения непосредственного эффекта воздействия, отдаленных результатов лечения и частоты осложнений. При болезни Паркинсона в группе «Соло» было достигнуто более выраженное улучшение по шкале UPDRS часть III (39,9%) по сравнению с группой удаленного экспертного контроля (30,1%, $p = 0,003$).

9. Предложены новые технологические решения для снижения риска ультразвукового воздействия: усовершенствован рекомендованный ВОЗ хирургический чеклист; разработаны протоколы отбора и подготовки пациентов, протокол обеспечения безопасности в операционной; обоснована концепция «открытой операционной»; обоснован минимально необходимый протокол неврологического обследования между соникациями; разработано амагнитное МРТ-совместимое устройство для оценки тремора головы, фиксированной в стереотаксическом шлеме, позволяющее проводить эффективный интраоперационный мониторинг гиперкинеза.

10. Разработаны линейная и нейросетевая модели, позволяющие прогнозировать температуру во время проведения лечения методом МР-ФУЗ в точках воздействия: линейная модель характеризуется средней абсолютной ошибкой (MAE) = 2,78°C и коэффициентом детерминации $R^2 = 0,71$, нейросетевая – средней абсолютной ошибкой 1,93°C, $R^2 = 0,76$. Линейная модель, несмотря на меньшую точность, легко доступна и удобна в использовании в операционной, поскольку не требует дополнительного программного обеспечения.

Практические рекомендации

1. При проведении двустороннего лечения эссенциального тремора следует использовать предложенную нами асимметричную МР-ФУЗ процедуру, которая позволяет провести одномоментное лечение с двух сторон без серьезных осложнений.

2. При лечении пациентов с болезнью Паркинсона с помощью методики МР-ФУЗ следует рассматривать одномоментное воздействие на РТТ и VIM, поскольку оно позволяет достичь лучших ближайших и отдаленных результатов.

3. С целью снижения вероятности осложнений и повышения эффективности обучения МР-ФУЗ может быть рекомендовано организовать и использовать технологии дистанционной медицины. Запуск новых открывающихся центров МР-ФУЗ возможно проводить под наблюдением в режиме онлайн по предложенной нами и описанной в настоящей работе методике.

4. Для оценки тремора головы, фиксированной в стереотактическом шлеме, рекомендуется проводить интраоперационный мониторинг с использованием амагнитных МР-совместимых датчиков.

5. Во время выполнения процедуры МР-ФУЗ следует использовать линейную или нейросетевую модели, позволяющие спрогнозировать температуру в точках воздействия с учетом особенностей костей свода черепа пациента, что позволяет более аккуратно подбирать параметры соникации.

6. Метод МР-ФУЗ целесообразно рассматривать в ряду технологий для лечения некоторых не двигательных нарушений ЦНС, таких как недоступные для прямого вмешательства гамартумы гипоталамуса, невропатическая боль и др.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Artificial intelligence: Neural network model as the multidisciplinary team member in clinical decision support to avoid medical mistakes / I.V. Buzaev, V.V. Plechev, I.E. Nikolaeva, R.M. Galimova // Chronic Dis. Transl. Med. – 2016. – Vol. 2, № 3. – P. 166–172. Scopus

2. ТСТАР A-048 Neural Network Model as the Multidisciplinary Team Member in Clinical Decision Support to Avoid Medical Mistakes (aLYNX concept) / I.V. Buzaev, V.V. Plechev, I.E. Nikolaeva, R.M. Galimova // J. Am. Coll. Cardiol. - 2017. – Vol. 69, Suppl. 16. – P. S25-S26.

3. Развитие технологий искусственного интеллекта в онкологии и лучевой диагностике / И.В. Бузаев, В.В. Плечев, Р.М. Галимова [и др.] // Креативная хирургия и онкология. – 2018. – Т. 8, № 3. – С. 208–215. ВАК

4. Artificial intelligence—Developments in medicine in the last two years / R.M. Galimova, I.V. Buzaev, A. Kireev [et al.] // Chronic Dis. Transl. Med. – 2019. – Vol. 5, № 1. – P. 64.

5. Терапия двигательных нарушений методом фокусированного ультразвука под контролем магнитно-резонансной томографии. Рекомендации для врачей-неврологов по отбору пациентов / Р.М. Галимова, С.Н. Иллариошкин, И.В. Бузаев, О.В. Качемаева // Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений. – 2020. – № 1. – С. 9–15.

6. Anxiety and depression in patients with Parkinson's disease selected for magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy / O. Kachemaeva, R. Galimova, D. Krekotin [et al.] // Mov. Disord. – 2021. – Vol. 36, Suppl. 1.

7. Лечение фокусированным ультразвуком под контролем магнитно-резонансной навигации двигательных нарушений при болезни Паркинсона и

эссенциальном треморе / Р.М. Галимова [и др.] // Материалы IX Всероссийского съезда нейрохирургов. – М., 2021. – С. 91–92.

8. First in history MRgFUS treatment procedures remote start and successful treatment of PD patients due to COVID-19 epidemic / R. Galimova [et al.] // *Mov. Disord.* – 2021. - Vol. 36, Suppl. 1. – P. 542.

9. The study of genetic factors in motor levodopa-induced complications development in Russian patients with Parkinson's disease / G. Akhmadeeva, I. Khidiyatova, I. Gilyazova, S. Umutbaev, A. Baitimerov, O. Kachemaeva, R. Galimova, R. Magzhanov // *Mov. Disord.* – 2021. – Vol. 36. – P. S304.

10. Первый опыт проведения таламотомии методом фокусированного ультразвука под контролем магнитно-резонансной томографии в России / Р.М. Галимова, Д.И. Набиуллина, С.Н. Иллариошкин [и др.] // Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений. – 2022. – № 1. – С. 3–8.

11. Первый в России опыт лечения пациентов с эссенциальным тремором методом фокусированного ультразвука под контролем МРТ / Р.М. Галимова, Д.И. Набиуллина, С.Н. Иллариошкин [и др.] // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* – 2022. – Т. 16, № 2. – С. 5–14. *Scopus, ВАК*

12. Transcranial magnetic resonance-guided focused ultrasound in Lance-Adams syndrome / R. Galimova, YU. Sidorova, G. Akhmadeeva [et al.] // *Mov. Disord.* – 2022. – Vol. 37 (Suppl. 1).

13. Bilateral magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound thalamotomy in medication-resistant essential tremor treatment / O. Kachemaeva, R. Galimova, D. Krekotin [et al.] // *Mov. Disord.* – 2022. – Vol. 37 (Suppl 1).

14. Лечение акинетико-ригидной формы болезни Паркинсона, осложненной развитием флуктуаций и дискинезий, методом деструкции с помощью фокусированного ультразвука / Г.Н. Ахмадеева, Р.М. Галимова, Д.И. Набиуллина [и др.] // *Нервные болезни.* – 2022. – № 4. – С. 26–30. *ВАК*

15. Опыт поэтапной и одномоментной двусторонней таламотомии методом фокусированного ультразвука под контролем магнитно-резонансной томографии в лечении эссенциального тремора / Д.И. Набиуллина, Р.М. Галимова, С.Н. Иллариошкин [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2023. – Т. 123, № 7. – С. 65–73. *Scopus, ВАК*

16. Реоперация с использованием фокусированного ультразвука под контролем магнитно-резонансной томографии у пациентов с эссенциальным тремором / Д.И. Набиуллина, Р.М. Галимова, Ю.А. Сидорова [и др.] // Нервные болезни. – 2023. - № 2. – С. 59–63. *ВАК*

17. Оценка контрольных МРТ после неинвазивной таламотомии методом фокусированного ультразвука под контролем магнитно-резонансной томографии / Д.К. Крекотин, Р.М. Галимова // *Digital Diagnostics*. – 2021. – 2(S1). – С.18-19. *Scopus, ВАК*

18. Magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound thalamotomy launch with remote telemedicine international proctorship / R.M. Galimova, I.V. Buzaev, S.N. Illarioshkin, S.M. Safin, N.S. Zagidullin // *Chronic Dis. Transl. Med.* – 2023. – 1–11. *Web of Science, Scopus*

19. Фокусированный ультразвук под контролем МРТ в лечении симптомов цервикальной дистонии / Р.М. Галимова, Ю.А. Сидорова, Д.И. Набиуллина, [и др.] // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2023. – № 4. – С.28–34. *Scopus, ВАК*

20. Первый успешный опыт диссекции гамартомы гипоталамуса методом фокусированного ультразвука под контролем МРТ в России / Р.М. Галимова, С.Н. Иллариошкин, Ш.М. Сафин [и др.] // *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. – 2024. – №1. – С.96–100. *ВАК*

21. Опыт лечения нейропатической боли методом билатеральной таламотомии с использованием фокусированного ультразвука под контролем магнитно-резонансной томографии / Д.Р. Терегулова, Р.М. Галимова, С.Н. Иллариошкин [и др.] // *Нервные болезни*. – 2024. – №1 (в печати). *ВАК*

22. Одновременное воздействие на две мишени методом фокусированного ультразвука под контролем МРТ при лечении пациентов с дрожательными фенотипами болезни Паркинсона / Р.М. Галимова, С.Н. Иллариошкин, Г.Н. Ахмадеева [и др.] // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* – 2024. – №2 (в печати). *Scopus, ВАК*

Список сокращений

АД – Артериальное давление

БП – Болезнь Паркинсона

КТ – Компьютерная томография

КУПКТ – Коэффициент ультразвуковой проводимости костной ткани (skull score)

МРТ – Магнитно-резонансная томография

МР-ФУЗ – Фокусированный ультразвук под контролем МРТ

ЦД – Цервикальная дистония

ЭТ – Эссенциальный тремор

CRST – Шкала клинической оценки тремора

DBS – Глубинная стимуляция мозга (Deep Brain Stimulation)

DTI – Диффузионно-тензорная визуализация (diffusion tensor imaging)

GPI – Внутренний сегмент бледного шара (internal globus pallidus)

HADS – госпитальная шкала тревоги и депрессии

HIFU – High-intensity focused ultrasound (высокоинтенсивный фокусированный ультразвук)

MDS - Международное общество изучения расстройств движения и болезни Паркинсона

MDS UPDRS – унифицированная шкала оценки болезни Паркинсона Международного общества расстройств движений и болезни Паркинсона

MoCA – Монреальская когнитивная шкала

РТТ – Паллидоталамический тракт

STN – Субталамическое ядро таламуса (subthalamic nucleus)

VIM – Вентральное промежуточное ядро таламуса (ventral intermediate nucleus)

VO – Вентрооральное ядро таламуса