

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ»

На правах рукописи

НАБИУЛЛИНА ДИНАРА ИЛЬГИЗОВНА

**Фокусированный ультразвук под контролем магнитно-резонансной
томографии при эссенциальном треморе**

3.1.24. – Неврология

3.1.10. – Нейрохирургия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:

академик РАН,

доктор медицинских наук, профессор

Иллариошкин С.Н.

кандидат медицинских наук

Галимова Р.М.

Москва - 2023

Оглавление

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
<hr/>	
1.1. Физические основы метода фокусированного ультразвука под контролем магнитно-резонансной томографии	12
1.2. Применение фокусированного ультразвука под контролем магнитно-резонансной томографии в лечении пациентов с эссенциальным тремором	15
1.3. Двусторонняя таламотомия.....	24
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	32
<hr/>	
2.1. Критерии участия в исследовании	32
2.2. Клиническое исследование	34
2.3. Методика таламотомии с помощью фокусированного ультразвука под контролем магнитно-резонансной томографии	36
2.3.1. Планирование операции с помощью фокусированного ультразвука под контролем магнитно-резонансной томографии	36
2.3.2. Процедура преталамотомии	37
2.3.3. Операция с помощью фокусированного ультразвука под контролем магнитно-резонансной томографии	39
2.4. Статистический анализ полученных данных	47
ГЛАВА 3. АНАЛИЗ ПОЛУЧЕННЫХ ДАННЫХ	48
<hr/>	
3.1. Общая клиническая характеристика пациентов с эссенциальным тремором	48
3.2. Оценка эффективности и безопасности односторонней таламотомии методом фокусированного ультразвука под контролем магнитно-резонансной томографии у пациентов с эссенциальным тремором	53
3.2.1. Анализ эффективности односторонней таламотомии фокусированного ультразвука под контролем магнитно-резонансной томографии	53
3.2.2. Оценка безопасности проведения односторонней таламотомии методом фокусированного ультразвука под контролем магнитно-резонансной томографии	58
3.2.3. Рецидив тремора после проведенной односторонней таламотомии методом фокусированного ультразвука под контролем магнитно-резонансной томографии	59

3.2.4. Клинические случаи повторной операции при односторонней таламотомии методом фокусированного ультразвука под контролем магнитно-резонансной томографии.....	60
3.2. Оценка эффективности и безопасности двусторонней (одномоментной и поэтапной) таламотомии с помощью фокусированного ультразвука под контролем магнитно-резонансной томографии у пациентов с эссенциальным тремором	64
ГЛАВА 4. МЕТОДОЛОГИЯ ПРИМЕНЕНИЕМ ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ ДЛЯ ОТБОРА ПАЦИЕНТОВ НА ОПЕРАЦИЮ МЕТОДОМ ФОКУСИРОВАННОГО УЛЬТРАЗВУКА ПОД КОНТРОЛЕМ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ.....	78
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	89
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	98
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	99

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ЭТ	Эссенциальный тремор
БП	Болезнь Паркинсона
МРТ	Магнитно-резонансная томография
МР-ФУЗ	Фокусированный ультразвук под контролем магнитно-резонансной томографии
АД	Артериальное давление
УЗИ	Ультразвуковое исследование
КТ	Компьютерная томография
ГМ	Головной мозг
CRST	Шкала клинической оценки тремора
HIFU	High-intensity focused ultrasound (высокоинтенсивный фокусированный ультразвук)
DBS	Deep brain stimulation (глубинная стимуляция головного мозга)

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Эссенциальный тремор (ЭТ) является одним из наиболее распространенных неврологических заболеваний: его распространенность составляет 0,9% среди лиц младше 65 лет и 4,6% в более старшей группе (Васечкин С.В., Левин О.С., 2018; Louis E.D. et al., 1998; Haubenberger D., Hallett M., 2018). Также описаны семейные формы ЭТ, в которых возраст начала заболевания отмечается с 6 лет (Alshaikh J., Fishman P.S., 2017).

Несмотря на то, что ЭТ является относительно доброкачественным заболеванием, он ухудшает качество жизни пациентов и в некоторых случаях (30-50%) становится причиной инвалидности. Изменение почерка, речи, трудности с приемом пищи и питьем жидкости, невозможность выполнения тонких манипуляций вызывают отказ от социальной деятельности (Иванова Е.О., Иванова-Смоленская И.А., Иллариошкин С.Н., 2013). Терапия первого выбора при лечении ЭТ – медикаментозная. Используются неселективные бета-блокаторы (пропранолол), противоэпилептические препараты (примидон, топирамат, клоназепам, габапентин, инъекции ботулотоксин) (Васечкин С.В., Левин О.С., 2018; Ferrara J., Jankovic J., 2009; Deuschl G. et al., 2011; Zesiewicz T.A. et al., 2011). Но медикаментозное лечение имеет ряд побочных эффектов и не всегда может помочь пациентам.

В 2016 году Управлением по контролю за продуктами питания и лекарствами США (FDA) был одобрен новый хирургический метод лечения ЭТ – деструкция подкорковых структур с использованием фокусированного ультразвука под контролем МРТ (МР-ФУЗ) (Louis E.D. et al., 2010). В 2017 году данный метод лечения был одобрен Росздравнадзором в Российской Федерации.

С помощью МР-ФУЗ оказывается воздействие на вентральное промежуточное ядро (VIM) таламуса, пациент при этом находится в сознании и видит результат от каждого воздействия в ходе реального времени.

В отличие от других хирургических подходов, таких как глубинная стимуляция головного мозга (DBS) и радиочастотная таламотомия, при МР-ФУЗ не требуется разрезов кожи и проникновения в мозг, что исключает побочные эффекты, связанные с нарушением целостности прокровов и делает процедуру наиболее благоприятной для пациентов (FDA approves first MRI-guided focused ultrasound device to treat essential tremor, 2016; Fenoy A.J., Simpson R.K. Jr., 2014).

Ввиду того, что в Российской Федерации первый центр нейрохирургии МР-ФУЗ был открыт лишь 5 мая 2020 года в Уфе, в отечественной литературе отсутствуют данные по исследованию эффективности и безопасности данного метода хирургического вмешательства. Требуют уточнения важнейшие вопросы неврологического сопровождения пациентов с ЭТ, отбираемых для вмешательства с использованием МР-ФУЗ. В мировой литературе достаточно освещен односторонний вариант таламотомии у пациентов с ЭТ методом МР-ФУЗ, при этом доказанные безопасность и эффективность методики позволили начать изучение двустороннего варианта такого воздействия. Двусторонняя поэтапная таламотомия изучалась лишь в нескольких исследованиях в мире, но описаний двустороннего одномоментного воздействия на данный момент нет.

Цель исследования

Совершенствование протоколов неврологического сопровождения пациентов с ЭТ, отбираемых на МР-ФУЗ, а также улучшение результатов лечения на основе применения различных протоколов МР-ФУЗ для односторонних и двусторонних вмешательств.

Задачи исследования

1. Отработать основные этапы неврологического сопровождения пациентов с фармакорезистентным ЭТ при осуществлении лечения с использованием МР-ФУЗ.
2. Оценить эффективность и безопасность метода МР-ФУЗ при проведении односторонней таламотомии у пациентов с ЭТ.
3. Доказать осуществимость повторного вмешательства методом МР-ФУЗ на той же стороне воздействия для пациентов, у которых оптимальный клинический эффект не достигается после первого этапа.
4. Оценить эффективность и безопасность проведения одномоментной и поэтапной двусторонней таламотомии методом МР-ФУЗ для лечения пациентов с ЭТ.
5. Разработать методологию оценки неврологического состояния пациентов с применением телемедицинских технологий для отбора кандидатов на таламотомию методом МР-ФУЗ, а также для наблюдения пациентов после проведенного лечения.

Научная новизна

Настоящая работа представляет собой первое в стране исследование односторонних и двусторонних операций при ЭТ с использованием технологии МР-ФУЗ, с оценкой долговременной эффективности и безопасности таких вмешательств. Показано, что эффективность МР-ФУЗ-таламотомии в коррекции резистентного к консервативной терапии тремора составляет (на стороне, контралатеральной проведенной операции) 68,8%. Установлен хороший профиль безопасности МР-ФУЗ у пациентов с ЭТ, с отсутствием стойких побочных эффектов. Доказана осуществимость эффективной и безопасной реоперации методом МР-ФУЗ в тех случаях ЭТ, когда у пациентов оптимальный клинический

эффект не достигался после первой операции. Впервые в мире при ЭТ проведена двусторонняя одномоментная МР-ФУЗ-таламотомия.

Теоретическая и практическая значимость

Получен первый в Российской Федерации опыт коррекции дрожательного гиперкинеза при ЭТ с использованием технологии МР-ФУЗ. Предложен ряд методических приемов, снижающих риск развития осложнений ультразвуковой абляции VIM-ядра таламуса (дополнительное воздействие на медиальную порцию VIM-ядра в случае вовлечения в гиперкинез ног и на латеральную порцию – при наличии тремора головы, асимметричность очагов абляции при двусторонних операциях, верификация очага путем повторных пробных соникаций и др.). Разработана эффективная методология онлайн-осмотра с использованием телемедицинских технологий, которая дает возможность оптимизировать отбор пациентов с ЭТ на операцию МР-ФУЗ и осуществлять последующее наблюдение.

Внедрение полученных результатов в практику

Результаты исследования внедрены в практическую работу ООО «Клиника интеллектуальной нейрохирургии» Международного медицинского центра им. В.С.Бузаева, а также в учебный процесс подготовки ординаторов и аспирантов в ФГБНУ НЦН.

Методология и методы исследования

Объектом исследования являлись пациенты с медикаментозно рефрактерным ЭТ. 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 нейрохирургическое вмешательство с использованием технологии МР-ФУЗ. Для оценки эффективности процедуры таламотомии использовалась Клиническая рейтинговая шкала оценки тремора (CRST).

Основные положения, выносимые на защиту

1. МР-ФУЗ – эффективный и безопасный метод лечения тяжелого, фармакорезистентного ЭТ, успех которого определяется четкостью выполнения ключевых этапов неврологического сопровождения пациента (оценка предшествующей медикаментозной терапии, адекватный пре-, интра- и послеоперационный мониторинг и др.).

2. Односторонняя абляция VIM-ядра таламуса приводит к существенному снижению интенсивности тремора на контралатеральной стороне тела, при отсутствии стойких и клинически значимых побочных эффектов.

3. Возможен частичный рецидив тремора после проведенной таламотомии методом МР-ФУЗ у пациентов с ЭТ, для которых (как и для пациентов с субоптимальным клиническим эффектом первой операции) реализуемо проведение повторного вмешательства с хорошим функциональным исходом.

4. Двусторонняя VIM-таламотомия методом МР-ФУЗ (как поэтапная, так и одномоментная) при ЭТ может быть эффективной и выполняться с разумным профилем безопасности, при условии тщательного и адекватного отбора пациентов для такого метода лечения.

5. Консультирование с помощью телемедицинских технологий позволяет качественно проводить отбор пациентов с ЭТ на таламотомию методом МР-ФУЗ. Онлайн-консультирование предоставляет также возможность наблюдения в долгосрочной перспективе за пациентами, которым проведено оперативное вмешательство.

Личный вклад автора

Результаты, содержащиеся в работе, получены автором лично и при его непосредственном участии на всех этапах выполненной диссертационной работы: научного и информационного поиска, анализа данных литературы, составлении плана диссертационной работы, сформулированы научные гипотезы, осуществлены осмотры пациентов до, во время и после операции, статистическая обработка материала, построены математические модели, анализированы результаты. На основании полученных результатов сформулированы выводы и практические рекомендации, по материалам работы подготовлены статьи, опубликованные в научных журналах, сделаны доклады на конференциях.

Степень достоверности и апробация результатов исследований

Степень достоверности результатов определяется достаточным объёмом выборки обследованных пациентов, чёткой постановкой целей и задач, точностью регистрации первичной документации, в которой полно отражён объём анамнестических, клинических и инструментальных исследований, применением современных методов исследования и адекватной статистической обработкой полученных данных. Диссертация апробирована и рекомендована к защите на совместном заседании научных сотрудников 1-го, 5-го, 6-го неврологических отделений, 1-го, 2-го нейрохирургических отделений, отделения анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии, консультативно-диагностического отделения, лаборатории клинической нейрофизиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии» (Протокол № 6 от 07.07.2023 г.)

Результаты исследований докладывались на: V национальном конгрессе по болезни Паркинсона и расстройствам движений в рамках «Нейрофорума 2022» (Москва, 23-24 июня 2022 г.), научно-практическом мероприятии «Современные

проблемы неврологии» ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, 17 ноября 2022 г.), третьем конгрессе по функциональной и стереотаксической нейрохирургии (Москва, 15-17 марта 2023 г.).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, из них 4 статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 114 страницах машинописного текста, иллюстрированного 24 рисунками и 10 таблицами, содержит введение, 4 главы результатов исследования, заключение, выводы, список литературы, который включает 13 отечественных и 107 иностранных источников.

Благодарности

Автор выражает искреннюю благодарность сотрудникам Клиники интеллектуальной нейрохирургии Международного медицинского центра им. В.С. Бузаева: д.м.н. Бузаеву И.В., к.м.н. Ахмадеевой Г.Н. и к.м.н. Савельеву А.Б. за неоценимую помощь в планировании и реализации исследовательской работы.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Физические основы метода фокусированного ультразвука под контролем магнитно-резонансной томографии

Первые попытки использования акустической энергии в диагностических целях было предложено в начале XX века [62]. В начале 1940-х годов начали выполняться первые целенаправленные и контролируемые абляции ткани печени с помощью высокоинтенсивного фокусированного ультразвука (high-intensity focused ultrasound, или HIFU) без разрушения окружающих тканей у млекопитающих [15]. В 1944 году J. G. Lynn и T. J. Putnam [81] исследовали гистологию поражений головного мозга животных, полученных с помощью фокусированного ультразвука (ФУЗ).

Братья Fry исследовали ФУЗ для удаления тканей мозга [118], и в 1959 году этот опыт позволил впервые использовать его для лечения тремора у пациентов с болезнью Паркинсона (БП). В этом случае бледный шар был разрушен у пациентов после неизбежной на этом этапе предварительной трепанации костей черепа [40]. Позже, с открытием леводопы, а затем и глубинной стимуляции мозга (deep brain stimulation, или DBS), роль ультразвука в лечении двигательных расстройств значительно уменьшилась. В 1990-х годах комбинация ФУЗ с магнитно-резонансной томографией (МРТ), применяемой для планирования области-мишени, вызвала новый интерес к ее использованию для лечения неврологических расстройств [85], а с развитием устройств, состоящих из нескольких преобразователей с фазированной решеткой, в сочетании с программным обеспечением стало возможным фокусировать ультразвуковую энергию и подавать ее в достаточном количестве и без искажения через неповрежденные кости черепа непосредственно в глубинные структуры мозга [95].

Метод МР-ФУЗ базируется на двух технологиях – вышеупомянутого высокоинтенсивного фокусированного ультразвука (HIFU) и МРТ. В качестве повреждающей силы ультразвук использует два основных механизма: тепловой и нетепловой [85]. В зависимости от уровня интенсивности ультразвука с помощью данного метода можно получить разный терапевтический эффект. Например, низкоинтенсивный ФУЗ (LIFU) может обратимо влиять на функциональное состояние нервной системы, представляя, таким образом, еще один вариант нейромодуляции [85]. Ультразвук средней интенсивности можно использовать для безопасного открытия гематоэнцефалического барьера, например, для локальной доставки терапевтических агентов. Высокоинтенсивный HIFU создает коагуляционное поражение в тканях головного мозга – фактически, при температуре выше 44°C в течение нескольких секунд произойдет необратимая гибель клеток в результате коагуляционного некроза в точке нагрева, а поскольку поглощение энергии на пути ультразвукового луча ниже, окружающие ткани сохраняются нетронутыми. Именно тепловой механизм, обусловленный поглощением ультразвуковой энергии в тканях организма и её превращением в тепло, является основным при использовании метода ФУЗ в медицине. Нетепловые эффекты ультразвука возникают из-за переменного давления и последующего образования пузырьков воздуха вследствие процесса, называемого акустической кавитацией. Была высказана гипотеза, что побочные эффекты вызваны именно нетепловыми эффектами, поэтому во время процедуры следует избегать образования пузырьков [22, 119].

Современная система МР-ФУЗ при неврологических заболеваниях (ExAblate, InSightec) представляет собой специально разработанный шлем с уже упомянутыми преобразователями с фазированной решеткой на 1024 ультразвуковых элемента. Шлем установлен на управляемой вручную системе позиционирования, которая интегрирована с МРТ. Сама процедура МР-ФУЗ выполняется внутри аппарата МРТ – на сегодняшний момент продемонстрировано, что МР-ФУЗ можно безопасно и эффективно выполнять с помощью аппаратов мощностью 1,5 и 3 Тесла, что позволяет получать

интраоперационную визуализацию с высоким разрешением, благодаря специальной МР-катушке [95]. Предоперационная и интраоперационная МРТ головного мозга позволяет точно рассчитать координаты мишени и оценить внешний вид пораженной области. Во время процедуры пациент находится в сознании, и после каждого ультразвукового воздействия (соникации) оценивается функциональный эффект процедуры. Это позволяет междисциплинарной клинической команде уточнять и подтверждать правильную цель и определять соответствующее количество соникаций. С помощью пробных маломощных соникаций проводится оценка тепловой карты, подтверждающая отсутствие областей перегрева за пределами целевой точки и обеспечивающая фокусировку лучей в целевой области. После подтверждения количество подаваемой энергии постепенно увеличивается. На этом этапе пациенту, находящемуся в сознании в период всей процедуры, проводят оценку неврологического статуса и клинического состояния после каждой соникации, осуществляется термография в реальном времени и анатомическая верификация по МРТ. После нейровизуализационного и клинического подтверждения цели (неврологическое улучшение без побочных эффектов) параметры обработки увеличиваются, что вызывает собственно стойкое повреждение тканей [49, 65].

В отличие от других абляционных методов, таких как стереотаксическая радиохирurgia, МР-ФУЗ не сопровождается облучением окружающих тканей, что позволяет избежать возможных побочных эффектов (например, отек мозга, асептический менингит, актинический кератоз и алопеция). Причем терапия проводится во время непродолжительной госпитализации или без нее в условиях дневного стационара [70, 82, 100].

В последние годы МР-ФУЗ вызвал большой резонанс в научном сообществе из-за его высоких результатов в лечении симптомов многих заболеваний, таких как лекарственно-устойчивый паркинсонический тремор, ЭТ, синдром Туретта, возможность диссекции гамартом гипоталамуса, депрессивного расстройства (БДР) и обсессивно-компульсивного расстройства (ОКР), нейропатической боли [29, 101, 115]. Более того, недавний интерес был вызван

способностью сфокусированного ультразвука вызывать целенаправленные переходные изменения гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и последующее возможное использование при лечении онкологических патологий путем улучшения проницаемости ГЭБ для специфической химиотерапии и изменения некоторые из их биомолекулярных механизмов [115].

1.2. Применение фокусированного ультразвука под контролем магнитно-резонансной томографии в лечении пациентов с эссенциальным тремором

Первым неврологическим заболеванием, одобренным FDA для терапии методом МР-ФУЗ в 2016 году, стал ЭТ [63].

ЭТ – распространенное двигательное расстройство, встречающееся с частотой около 4,6% среди лиц старше 65 лет [1].

Термин «Эссенциальный тремор» впервые был использован в 1874 году Пьетро Бурреси, профессором медицины Сиенского университета, Италия [28]. Во время конференции Бурреси описал 18-летнего мужчину с тяжелым изолированным тремором действия. Тремор рук присутствовал при произвольных движениях, при ходьбе, но исчезал во время сна. Также у пациента отмечался тремор головы. Ни у родителей, ни у братьев и сестер не было тремора; следовательно, тремор не был семейным. В обсуждении Бурреси при дифференциальной диагностике интоксикация ртутью и свинцом была исключена. Рассеянный склероз был исключен, так как не было других двигательных или сенсорных нарушений. Бурреси предложил термин *tremore semplice essenziale* (т. е. простой эссенциальный тремор). Важным в его обсуждении было заметное отсутствие паралича или других признаков поражения нервной системы.

Заболевание характеризуется постурально-кинетическим тремором с частотой 4-12 Гц, который чаще всего симметрично поражает руки, но может также вовлекать голову, туловище, голос и ноги [8, 76]. Заболеваемость ЭТ резко возрастает с возрастом; распространенность среди лиц в возрасте старше 95 лет,

по оценкам масштабного эпидемиологического исследования (n=1965), составила 21,7% [79]. Этиология ЭТ до конца не выяснена, вероятно, из-за гетерогенности основного патологического процесса. Скорее всего, ЭТ представляет собой синдром, а не определенное заболевание [41]. Соответственно, хотя в большей части случаев ЭТ четко прослеживается семейный анамнез с аутосомно-доминантным типом наследования, до сих пор не было идентифицировано ни одного главного каузального гена [23].

Расстройство неуклонно прогрессирует и на развернутых стадиях связано с высокой степенью функциональной инвалидности, которая часто усугубляется сопутствующими аффективными нарушениями (депрессией и тревогой) [37]. В последние десятилетия появляется все больше свидетельств того, что, помимо двигательных нарушений, пациенты с ЭТ могут иметь немоторные нарушения. Имеются данные о более высокой распространенности тревоги и депрессии у пациентов с ЭТ по сравнению с группой здоровых людей [38, 88, 97]. К сожалению, связь между ЭТ и депрессией недостаточно освещена в литературе. Первоначальные исследования депрессии при ЭТ проводились наряду с оценкой когнитивных функций в условиях стационара для пациентов, проходящих предоперационное обследование. Первое исследование по оценке депрессии при ЭТ было проведено W.J. Lombardi и соавторами [33]. Используя шкалу гериатрической депрессии, в группе пациентов с ЭТ отметили значительно более высокие уровни депрессивных симптомов по сравнению с опубликованными нормативными данными. В другой клинической серии L.H. Lacritz и соавторы [34] отметили депрессивные симптомы у 3 из 13 пациентов с ЭТ, используя опросник депрессии Бека. В исследовании, проведенном на севере Манхэттена серьезное депрессивное расстройство было диагностировано у 5,4% пациентов с ЭТ по сравнению с 2,7% в контрольной группе здоровых людей [37]. В 2007 году было проведено более масштабное исследование группой NEDICES [80]. В нем приняли участие 235 пациентов с ЭТ и 4379 здоровых людей. Распространенность депрессии у пациентов с ЭТ была в 2 раза выше, чем у лиц контрольной группы.

Кроме того, они обнаружили, что пациенты с ЭТ значительно чаще принимали антидепрессанты.

В 2019 году было опубликовано китайское исследование Н. Huang и соавторов [97]. В исследовании приняли участие 245 пациентов с ЭТ. Авторы хотели определить, насколько распространены психические симптомы тревоги и депрессии среди людей с ЭТ, и определить потенциальные факторы риска, которые создают большую уязвимость для этих эмоциональных состояний. Исследователи обнаружили, что у 63,3% пациентов была как минимум легкая тревога, а у 54,3% — как минимум легкая депрессия. Была обнаружена корреляция между тяжестью тревоги/депрессии и тем, как пациенты оценивали свою способность функционировать с ЭТ. Наличие тремора головы, лица, голоса увеличивали риск возникновения тревоги и депрессии у пациента.

Традиционно тревога и депрессия рассматривались как психиатрическая реакция на инвалидизирующий тремор. Дрожание действительно вызывает у пациентов выраженное смущение при социальном взаимодействии, которое приводит к негативному представлению о себе. Однако несколько исследований заставляют усомниться в данной природе психических симптомов у пациентов с ЭТ. В одном из них пациенты характеризовались более тревожными и застенчивыми, чем контрольная группа. Но баллы не коррелировали с тяжестью тремора, то есть профиль личности не был полностью связан с функциональной инвалидностью, вызванной дрожанием; другими словами, повышенная тревожность могла быть первичным признаком заболевания [93].

Депрессивные симптомы были более распространены в случаях ЭТ, чем в контроле, и эти симптомы, по-видимому, предшествовали началу двигательных проявлений в проспективных анализах [80]. Хотя депрессия может быть следствием тремора и инвалидности, вполне возможно, что расстройство настроения является частью основного болезненного процесса, а не реакцией на тремор. В этом сценарии расстройство настроения может дополнительно способствовать функциональной нетрудоспособности.

Ранняя потеря бытовой независимости, неспособность выполнять основные повседневные действия (такие как питание, одевание, гигиена), а также социальная изоляция могут серьезно повлиять на жизнь пожилых пациентов с ЭТ.

Медикаментозная терапия является терапией первого выбора при ЭТ. Исторически сложилось так, что все препараты, используемые для лечения ЭТ, были открыты случайно, когда пациенты лечились этими препаратами по другим причинам и в качестве побочного эффекта наблюдалось улучшение тремора [89, 120]. Совсем недавно были разработаны первые препараты, воздействующие на механизмы, которые могут вмешиваться в центральные механизмы тремора, такие как селективные вольтаж-активируемые антагонисты кальциевых каналов, которые демонстрируют низкую наномолярную активность в отношении всех 3 изоформ Ca_v3 (участвующих в осцилляторных свойствах нейронов) или октановая кислота, основанная на уменьшающем тремор эффекте алкоголя без эффекта развития зависимости [16, 91]. Но эффективность новых препаратов еще не полностью установлена, и потребуется время, прежде чем появятся первые лекарства, влияющие на лежащие в основе тремора механизмы.

На данный момент «золотым стандартом» медикаментозного лечения ЭТ являются неселективные бета-блокаторы (пропранолол) и примидон, при неэффективности которых прибегают к другим противосудорожным (топирамат, клоназепам, габапентин) или к инъекциям ботулотоксина. Каждый из них следует использовать отдельно в максимально переносимой дозе, а при неэффективности можно применять в комбинации [1, 5, 117]. Однако известно, что значительная часть пациентов (до 25–55%) могут не давать ответа на лечение или плохо его переносить [76]. Поэтому в части случаев хирургическое вмешательство может быть единственным вариантом для уменьшения симптомов и улучшения качества жизни пациентов.

Основоположником отечественной стереотаксической и функциональной нейрохирургии является Э.И.Кандель. Именно им на территории бывшего Советского Союза была выполнена первая таламотомия с помощью новокаина

пациенту с болезнью Паркинсона [9]. Также Э.И. Кандель написал ряд работ, касаемых изучению эссенциального тремора [6].

Хирургические вмешательства по поводу ЭТ включают таламотомию с помощью различных методик и глубинную стимуляцию мозга (deep brain stimulation, или DBS), имеющие чаще своей целью воздействие на вентральное промежуточное ядро (ventral intermediate, или VIM) таламуса или, согласно последним публикациям, Zi (zona incerta) [108]. Ранее было показано, что DBS таламуса значительно улучшает качество жизни пациентов с ЭТ и уменьшает функциональную инвалидизацию: общее улучшение по шкале CRST наблюдалось от 52,4% до 78,5% [2, 13, 106]. Преимуществом DBS является то, что возможна корректировка цели путем выбора оптимального расположения электродов, возможно изменение параметров стимуляции для устранения тремора в будущем, а также то, что глубинная стимуляция является двусторонней – устранение тремора билатерально производится одномоментно в ходе одной процедуры. Однако у DBS существует достаточно широкий спектр противопоказаний, и не все пациенты могут быть рассмотрены как потенциальные кандидаты для данного вида хирургического вмешательства, ввиду его инвазивности. Особенно это касается пациентов старшей возрастной группы – часто имеющаяся атрофия головного мозга с развитием вентрикуломегалии усложняет установку электродов. В течение примерно 4 лет после DBS некоторые пациенты сообщали о нетривиальных проблемах, включая потерю эффективности и осложнения, связанные с имплантацией устройства. Pilitsis с соавторами сообщили, что у 4 пациентов из 26 возникла потеря эффективности DBS в течение 40 месяцев [44]. Koller и соавт. описали 25 пациентов, которые наблюдались в течение 40,2 месяцев; дополнительные хирургические процедуры потребовались 18 пациентам из-за осложнений [75]. Об этих проблемах также сообщали K. Zhang и соавторы [74].

Хорошей альтернативой стимуляции до недавнего времени являлись радиочастотная абляция и радиохирургия гамма-ножом – сообщалось об устранение тремора по шкале CRST на 51% [55, 61, 107, 53]. Гамма-нож,

представляя собой неинвазивный метод, может быть особенно полезен пациентам с высоким риском развития интраоперационных осложнений (в первую очередь, кровоизлияний). Однако таламотомия, выполненная с помощью гамма-ножа, не лишена недостатков – основным из них является отсроченный в течение 6-8 мес. после операции терапевтический эффект. В результате этого побочные эффекты также могут возникать через некоторое время, делая невозможной их коррекцию. Зона воздействия при проведении таламотомии гамма-ножом определяется анатомически, без интраоперационного наблюдения за эффективностью лечения; это может приводить к отсутствию результата у пациентов с нетипичной анатомией. В большой серии наблюдений Young и др. сообщили об осложнениях после таламотомии гамма-ножом у 3,9% пациентов (двигательные нарушения, дисфагия, единичный летальный исход) в отдаленном периоде [56].

При радиочастотной термоабляции таламуса у пациентов с ЭТ по различным источникам улучшение по шкале CRST достигало 56,4%-90% [59, 51]. Однако, данный метод вызывал различные хирургические осложнения, связанные с инвазивностью (введение электрода в точку цели). В исследованиях отмечались такие побочные эффекты как гемипарез, дизартрия и ухудшение когнитивных функций [72, 105].

В отличие от этого, МР-ФУЗ обеспечивает немедленный клинический эффект с возможностью на протяжении всей процедуры проведения клинической оценки для выявления эффективности и побочных эффектов после каждого этапа. Следовательно, МР-ФУЗ может идеально подходить для лечения пациентов с ЭТ, которые предпочитают менее инвазивные методы, и у которых выявляются отклонения в анатомии структур головного мозга [54].

Подробный анализ различных нейрохирургических методов лечения эссенциального тремора представлен в таблице 1.

Таблица 1 - Сравнительная характеристика нейрохирургических методов лечения ЭТ

	Радиочастотная абляция	Глубокая стимуляция мозга	Радиохирургия гамма-нож	Фокусированный ультразвук под контролем МРТ
Техника	Термическое поражение очага головного мозга при помощи имплантированного зонда	Имплантация электродов в головной мозг, постоянная электрическая стимуляция для модуляции активности нейронов при помощи имплантируемого генератора	Ионизирующее излучение, которое передается через неповрежденный череп, вызывая необратимое поражение определенной области мозга	Ультразвуковые волны фокусируются через неповрежденный череп в определенной области мозга, вызывая необратимое поражение
Таргетинг	Нейровизуализация, запись нейронов, интраоперационные тестовые поражения	Нейровизуализация, запись нейронов, интраоперационная стимуляция (ведение МРТ в режиме реального времени)	Нейровизуализация	Нейровизуализация, МР-термометрия в режиме реального времени, интраоперационные тестовые очаги

Продолжение таблицы 1

Использование общего наркоза	Нет	Да	Нет	Нет
Инвазивность процедуры	Да	Да	Нет	Нет
Видимый эффект	Немедленный	Отсроченный (после настройки стимуляции)	Отсроченный (до 1 года)	Немедленный
Эффективность методики	56,4%-90% [59, 51]	От 52,4% до 78,5% [2, 13, 106]	От 51% до 70% [55, 61, 107]	До 95% [17, 19, 84, 119]
Побочные эффекты	Осложнения, связанные с инвазивностью (введение электрода в точку цели). Гемипарез, дизартрия и ухудшение когнитивных функций [72, 105]	Осложнения, связанные с инвазивностью, потеря эффективности лечения с течением времени [44, 75, 74]	Двигательные нарушения (от преходяще слабости до гемипареза), дисфагия, единичный летальный исход [56]	Нарушения походки и парестезии/онемение [83].

Оценка эффективности МР-ФУЗ при ЭТ в ходе разрозненных пилотных исследований проводилась, начиная с 2011 года [17, 19, 84, 119]. В 2016 году были опубликованы результаты рандомизированного клинического исследования с включением 76 пациентов с ЭТ умеренной и тяжелой степени. Дополнительным критерием отбора был тремор, резистентный по крайней мере к двум лекарственным препаратам, включая по крайней мере один из первой линии (пропранолол или примидон). Показатели тремора рук по шкале клинической оценки тремора улучшились больше после проведения МР-ФУЗ таламотомии (с 18,1 балла на исходном уровне до 9,6 через 3 мес.), чем после фиктивной процедуры (с 16,0 до 15,8 баллов) (95% CI=5,9–10,7; $p<0,001$). Улучшение в группе таламотомии сохранялось через 12 месяцев (7,2 балла; 95% CI=6,1–8,3, по сравнению с исходным уровнем). Вторичные критерии оценки инвалидизации и качества жизни также улучшились по сравнению с фиктивной процедурой ($p<0,001$). Из выявленных побочных эффектов в группе таламотомии отмечались нарушения походки (36%) и парестезии/онемение (38%), которые сохранялись через 12 мес у 9% и 14% пациентов, соответственно [83].

Хотя рандомизированные контролируемые исследования лекарственных препаратов показали снижение тремора примерно у 50% участников исследования, эти исследования проводились на ранних стадиях ЭТ [19, 48, 120].

В 2019 году были опубликованы данные трехлетнего проспективного исследования МР-ФУЗ таламотомии при ЭТ. Сумма баллов по отдельным разделам шкал оставалась уменьшенной по сравнению с исходным уровнем до 36 месяцев (все $p<0,0001$). Диапазон улучшения по сравнению с исходным уровнем составил 38–50 % по тремору рук, 43–56 % по инвалидности, 50–75 % по постуральному тремору и 27–42 % по качеству жизни [94].

В октябре 2021 года были описаны побочные эффекты после лечения фокусированным ультразвуком: ретроспективное исследование 42 пациентов, перенесших таламотомию с помощью МР-ФУЗ (39 пациентов с ЭТ, один с БП с преобладанием тремора и 2 с синдромом смешанного тремора) показало, что у 19 из 42 пациентов (45%) отмечалось нарушение походки. В исследовании

обнаружено, что у пациентов с нейропатией в нижних конечностях в анамнезе вероятность снижения походки после МР-ФУЗ таламотомии выше, чем у пациентов без нейропатии. Это свидетельствует о том, что нарушение проприоцептивного пути в сочетании с мозжечковой дисфункцией из-за поражения дентаторуброталамического тракта приводит к повышенной предрасположенности к развитию нарушения походки [30].

1.3. Двусторонняя таламотомия

Из истории функциональной стереотаксической нейрохирургии известно, что выполнение двусторонней таламотомии связано с риском развития серьезных осложнений, таких как атаксия, дизартрия и др. ввиду вовлечения в поражение кортиконуклеарных путей [8].

В литературе двустороннее вмешательство описано начиная с 1960-х годов, риск развития дизартрии достигал 60% [36]. Однако большинство описанных случаев касается пациентов с БП, изначально имевших нарушения речи в связи с развитием данного заболевания. В исследовании F. J. Gillingham с соавторами из 75 пациентов с БП, которым проводилась двусторонняя таламотомия, у 25 возникла дизартрия, при этом у 13 из них она была и до операции [58]. У 27 пациентов в этом исследовании после операций отмечалось существенное снижение громкости голоса.

Большое значение имеет также метод таламотомии, который применялся в ранее описанных исследованиях. У 60% пациентов возникли проблемы с речью после проведенной хематаламотомии (введение алкоголя в таламус). При использовании этого метода создается неконтролируемый, большой объем поражения [27]. Метод криодеструкции имел столь же высокую частоту возникновения дизартрии после двусторонних операций [71].

В 1967 г. G. Selby опубликовал опыт двусторонней таламотомии с помощью электрокоагуляции у 54 пациентов с БП [104]. У 51% пациентов отмечались нарушения речи еще до воздействия, после первой операции нарушения

отмечались у 55,2%, вторая операция усугубила нарушение речи еще у 23,8%. На секции у части пациентов были выявлены признаки кровоизлияния и инфекционных осложнений.

После внедрения современных стереотаксических хирургических методов (оборудование для навигации и микроэлектродная регистрация) сохранялась высокая частота дизартрии после двустороннего вмешательства (23,8–3,4%) [8].

С появлением неинвазивных методик абляции (гамма-нож) ситуация изменилась – так, в одном из исследований у 4 пациентов с БП после двусторонней таламотомии не развилось неврологических нарушений [52].

Упоминаний о двусторонней таламотомии методом МР-ФУЗ при БП в литературе не выявлено, но односторонние воздействия ультразвуком при тремор-доминантной форме БП упоминаются часто. При этом отмечается значительное снижение дрожания на долгий срок с минимальным числом побочных эффектов [50].

Опыт двусторонних деструктивных операций на таламусе у пациентов с ЭТ значительно меньше. В 1986 году путем электрокоагуляции была проведена двусторонняя таламотомия двум пациентам. При этом локализация цели была достигнута с помощью компьютерной томографии и вентрикулографии. Ни один из пациентов не отмечал после проведенной процедуры побочных эффектов [73]. Без применения современных технологий нейронавигации и неинвазивной деструкции инвалидизирующие осложнения возникали примерно у 50% пациентов с ЭТ [23, 108].

В 2014 году была опубликована работа R. F. Young и соавторов, в которой 68 пациентам с ЭТ была проведена поэтапная двусторонняя таламотомия с помощью гамма-ножа [26]. Интервал между операциями составлял более 12 месяцев, для локализации области VIM-ядра использовались МРТ и стереотаксическая рамка Leksell [26]. После обеих процедур уменьшение выраженности тремора составляло 60%. У 2 (2,9%) возникли осложнения в виде проблем с речью и походкой, осложнения были отсроченными и развились в течение года после 2-й операции.

В исследовании М. N. Gallay и соавторов [66] у пациентов с ЭТ двусторонняя таламотомия выполнялась с помощью МР-ФУЗ, мишенью был выбран мозжечково-таламический тракт. Воздействие на эту область (отличную от VIM-ядра таламуса) в меньшей степени связано с риском побочных эффектов. По итогам исследования у трех пациентов не выявлялось осложнений, у одного пациента отмечалось нарушение равновесия при ходьбе.

Результаты исследования BEST-FUS по оценке эффективности и безопасности поэтапного двустороннего воздействия у пациентов с ЭТ с помощью фокусированного ультразвука опубликованы в 2021 году. Ни в одном случае не было выявлено ухудшения речи и походки, как, по мнению пациентов, так и по мнению врачей-неврологов. Один пациент отметил нечеткость речи спустя 3 месяца после проведенного второго воздействия [25].

Таким образом, вопрос о возможности двусторонних вмешательств на таламусе с помощью различных стереотаксических методик при разных нозологических формах двигательных расстройств, в том числе при ЭТ, нуждается в уточнении и дальнейших исследованиях.

1.4. Применение телемедицинских технологий при изучении двигательных расстройств

Телемедицина — это использование технологии электронной связи для облегчения оказания медицинской помощи между врачами и пациентами. Технологические достижения расширили применение информационных технологий в области медицины, обеспечив медицинскую практику, исследования и образование без бремени географических барьеров. Телемедицина позволяет пациенту получать медицинскую помощь максимально удобно: человеку не нужно отпрашиваться с работы или организовывать уход за ребенком, не нужно затрачивать ресурсы на дорогу. Посещение кабинета врача влечет за собой тесный контакт с другими людьми, что может привести к инфицированию, что особенно опасно для людей с хроническими заболеваниями

или ослабленной иммунной системой. Телемедицинские технологии открывают большие перспективы для пациентов в отдаленных районах. Наиболее значительный эффект достигается в различных странах, где медицинские учреждения малочисленны и недоступны.

Изучение и описание методов телемедицины началось еще с конца XX века [69, 87]. Исследования интерактивных технологий телемедицины в режиме реального времени с использованием видеоконференций были проведены в области неврологических заболеваний, большинство из которых были направлены на онлайн-наблюдение за пациентами с БП [20, 112]. Видеоконференцсвязь позволила оценить характеристики тремора, которые можно объективно и надежно оценить с помощью модифицированной версии унифицированной шкалы оценки болезни Паркинсона (UPDRS) у пациентов с БП [21]. Модификация заключается в том, что исключается оценка скованности мышц и проба на постуральную устойчивость, при этом доказана ее надежность по сравнению со стандартной оценкой. За последние несколько лет наблюдается растущий интерес и количество публикаций о телемедицине и при других двигательных расстройствах [18, 103]. Использование телемедицинских технологий доказало свою эффективность в наблюдении за следующими гиперкинетическими заболеваниями: болезнь Гентингтона [64], цервикальная дистония [99], миоклонус [68], синдром Туретта [114].

Высокий интерес к онлайн-консультированию пациентов с двигательными расстройствами, вероятно, связан с рядом факторов: ограничение подвижности пациентов; быстро прогрессирующее заболевание, требующее частого наблюдения специалиста; редкое распределение специалистов по двигательным расстройствам [92]. В 2005 году были опубликованы рекомендации по съемке видеоклипов цифровой камерой для оценки нарушений походки и движений [60]. Телемедицинские консультации позволяют проводить оценку нейропсихологического состояния пациентов, так в 2016 г. Abdolahi и соавторами доказали возможность проведения Монреальского когнитивного теста у пациентов с двигательными расстройствами дистанционно [14].

Взрывной рост интереса к телемедицине был вызван пандемией Covid-19 [57, 90, 109]. Пандемия потребовала быстрых и немедленных изменений в методах оказания помощи врачами. Несрочные очные визиты практически прекратились, и, тем не менее, сохранилась потребность обеспечить высококачественную и своевременную помощь пациентам. Срочность перехода на виртуальную помощь во время пандемии создало множество проблем, одна из которых адаптация неврологического обследования к виртуальному интерфейсу. Успешное дистанционное взаимодействие с пациентами, страдающими тремором, зависит от беспрепятственного теле-неврологического взаимодействия, позволяющего получить высококачественный анамнез и медицинский осмотр. В 2020 году была опубликована статья с описанием подробной методологии виртуального неврологического обследования [113]. В этом же году были опубликованы результаты кросс-секционного исследования с участием субъектов из трех амбулаторных клиник и государственного специализированного центра в Мексике: 96% пациентов с БП и ЭТ, принявших участие, были удовлетворены онлайн консультацией врача-невролога [102].

В ретроспективном обзоре М. Mullen-Fortino и соавторы [96] сравнивали пациентов, принимавших участие в онлайн и оффлайн предоперационном осмотре: были оценены 7 803 человека; 361 с телемедицинским обеспечением и 7442 без телемедицины. По сравнению с теми, кто не использовал телемедицину, в группе телемедицины было затрачено меньше времени на предгоспитальное тестирование – на 24 минуты (95% доверительный интервал, 21,4–26,5) и у этих пациентов не было отмен операций (0% против 1,1%; 95% доверительный интервал для разницы, 0,028–1,25%). Опыт пациентов показал высокие показатели удовлетворенности телемедициной. Таким образом, предоперационная оценка с использованием телемедицинских технологий является осуществимой методикой.

В нашем исследовании задача использования телемедицинских технологий определялась необходимостью проводить отбор на операцию методом МР-ФУЗ

пациентов с ЭТ, проживающих в отдаленных регионах. Традиционно отбор на операцию происходит в очной форме, задолго до вмешательства:

1. Врач-невролог и нейрохирург подтверждают наличие диагноза ЭТ, с помощью сбора анамнеза устанавливают наличие или отсутствие противопоказаний к проведению операции методом МР-ФУЗ.
2. Назначаются дополнительные инструментальные и лабораторные методы диагностики: КТ головного мозга и черепа для определения плотности костной ткани, общий и биохимический анализы крови, УЗИ сосудов нижних конечностей, электрокардиограмма.
3. На повторном приеме врачи клиники проводят оценку результатов дополнительных методов исследований, в случае выявления нарушений пациент может быть направлен к смежным специалистам (кардиолог, эндокринолог, терапевт) для коррекции сопутствующих заболеваний до проведения хирургического вмешательства методом МР-ФУЗ.

Территориально отдаленные пациенты, которые проходят описанные выше этапы с помощью телемедицинских технологий, значительно сокращают финансовые расходы и имеют возможность проходить дополнительное обследование по месту жительства.

В Российской Федерации применение телемедицинских технологий регулируется статьей 36.2 Федерального закона от 29.07.2017 N242-ФЗ. До проведения онлайн-консультации пациент знакомится с публичной нижеследующей офертой на оказание телемедицинских услуг.

1. В услугу медицинского онлайн-консультирования входит:

1.1. Выбор врача, который будет проводить непосредственное медицинское онлайн-консультирование Пациента.

1.2. Проведение медицинской онлайн-консультации в назначенное время, с использованием программ (необходимо согласовать до начала Консультации).

1.3. Предоставление Пациенту по электронной почте Заключения от врача с рекомендациями в письменном виде.

2. Медицинское онлайн-консультирование может быть осуществлено в следующих вариантах:

2.1. Повторная консультация у врача Клиники на основании полученных результатов обследований.

2.2. Консультация «Второе мнение» на основании полученного от Пациента анамнеза, истории болезни и результатов обследований, выполненных в других клиниках.

2.3. Коррекция ранее назначенного лечения, при наличии диагноза и лечения, которое было назначено на очном приеме.

2.4. Консультация «Медицинское ориентирование» с направлением на необходимую диагностику и консультации профильных специалистов на основании полученного анамнеза.

2.5. Расшифровка полученных результатов анализов, других видов диагностики, назначений в других ЛПУ.

До проведения онлайн-консультации с целью отбора на операцию методом МР-ФУЗ пациент должен предоставить медицинскую документацию, которая содержит очный осмотр врача-невролога с уже установленным диагнозом «Эссенциальный тремор». Также, статья 36.2 Федерального закона от 29.07.2017 N242-ФЗ предоставляет право проводить повторные онлайн-консультации после проведенного лечения методом МР-ФУЗ для контроля состояния пациентов и наблюдения за результатами операции.

В настоящее время эффективность системы онлайн-консультирования и послеоперационного мониторингования пациентов с ЭТ, направляемых на лечение с использованием МР-ФУЗ, остается недостаточно изученной и нуждается в тщательной оценке.

Таким образом, информация о результатах лечения ЭТ тремора с помощью МР-ФУЗ к настоящему времени представлена лишь в зарубежной литературе, и многие аспекты данной проблемы остаются дискуссионными. В мировой литературе недостаточно данных о возможностях двустороннего лечения ЭТ с

использованием указанной технологии. В нашей стране такие исследования ранее не проводились.

На протяжении последних десятилетий внедрение телемедицинских технологий в практику врача-невролога, специалиста в области двигательных расстройств, вызывает всеобщий интерес, однако в литературе не описана методология отбора пациентов на таламотомию методом МР-ФУЗ с помощью онлайн-осмотра специалиста.

Данные вопросы стали предпосылками при планировании и выполнении настоящего исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Критерии участия в исследовании

Исследование проведено на базе Международного медицинского центра им. В.С.Бузаева в г.Уфа.

Обследовано 37 пациентов с ЭТ, рефрактерным к медикаментозному лечению, которым проведена таламотомия методом МР-ФУЗ.

Критерии включения в исследование:

- Диагнозы «Эссенциальный тремор» и «Эссенциальный тремор плюс», установленные согласно критериям диагностики, разработанными Международным обществом болезни Паркинсона и расстройств движений (Таблица 2).

- Возраст от 18 лет.
- Отсутствие достаточного контроля двигательных нарушений при применении лекарственных препаратов (пропранолол, примидон) на протяжении более трех месяцев.
- Проведение, как минимум, одной соникации МР-ФУЗ.

Таблица 2 - Критерии диагностики ЭТ Международного общества болезни Паркинсона и расстройств движений (MDS, 2018)

Диагноз	Критерии постановки диагноза
Эссенциальный тремор	Изолированный двусторонний постурально-кинетический тремор верхних конечностей продолжительностью не менее 3х лет; С тремором иных локализаций (например, головы голосовых связок, нижних конечностей), или без него; Отсутствие других неврологических симптомов, таких как дистония, атаксия, паркинсонизм,

Продолжение таблицы 2

Эссенциальный тремор плюс	Тремор, соответствующий характеристикам ЭТ, с наличием дополнительных неврологических симптомов неопределенной клинической значимости: нарушение тандемной ходьбы, неявная дистоническая установка конечностей, нарушение памяти или другие легкие неврологические симптомы, недостаточные для диагностики дополнительного синдрома или заболевания; Допускается наличие тремора покоя.
---------------------------	--

Критерии исключения из исследования приведены в таблице 3.

Таблица 3 - Противопоказания к применению МР-ФУЗ в терапии пациентов с эссенциальным тремором [67]

Противопоказания	Пояснение
Противопоказания к проведению МР-исследования	Наличие у пациентов имплантированных металлических устройств, несовместимых с МРТ. Выраженная клаустрофобия в МР-томографе. Масса тела более 135 кг. Аллергия на контрастное вещество МРТ.
Наличие имплантатов на черепе или в головном мозге	Электроды, клипсы, шунтирующие системы.
Наличие некоторых заболеваний нервной системы	Цереброваскулярные заболевания, острые нарушения мозгового кровообращения, аневризмы, опухоли головного мозга.
Наличие в анамнезе аномальных кровотечений, кровоизлияний и/или коагулопатий	Запрещен прием антикоагулянтов запрещен в предыдущие 2 недели до операции или препараты, увеличивающие риск кровоизлияний в течение 1 месяца после операции.

Продолжение таблицы 3

Нестабильные сердечно-сосудистой неконтролируемое гипертонической болезни заболевания системы, течение	Нестабильная стенокардия; инфаркт миокарда в предыдущие до операции 6 мес; Сердечная недостаточность с фракцией выброса <40%; нестабильная аритмия; повышение диастолического артериального давления > 100 мм.рт.ст не фоне лекарственной терапии.
Прогрессирующие почеч и нахождение на диализном лечении заболевания	Тяжелые нарушения функции почек (скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м ²);
Наличие заболевания инфекционного	Острый период, повышение температуры тела >37,0 ⁰ С, период обострения хронических заболеваний
Беременность	На любом сроке.
Психические нарушения	Злоупотребление алкоголем или психоактивными веществами.
Коэффициент плотности черепа	Пациенты, у которых общий коэффициент плотности черепа составляет $\leq 0,35 (\pm 0,05)$ по результатам скрининговой КТ

2.2. Клиническое исследование

Для оценки выраженности тремора использовалась Клиническая рейтинговая шкала оценки тремора (CRST) [24, 32]. Шкала состоит из 3-х частей.

- 1 часть количественно определяет тремор в покое и в действии (постуральный и кинетический тремор). Исследуются следующие участки тела: 1) лицо; 2) язык; 3) голос; 4) голова; 5) туловище; 6 и 7) правая и левая руки; 8 и 9) правая и левая ноги. Количественная оценка тремора проводится по шкале от 0 до 4 баллов, в которой: 0 – нет тремора; 1 – амплитуда < 0,5 см, незначительный

тремор, может быть прерывистым; 2 – амплитуда 0,5-1,0 см, умеренный тремор, может быть прерывистым; 3 – амплитуда тремора 1-2 см, постоянный; 4 – амплитуда тремора >2 см.

- 2 часть оценивает кинетический тремор ведущей руки во время письма, трех заданий по рисованию и переливанию жидкости (обеими руками). Каждое задание оценивается по шкале от 0 до 4 баллов, где 0 – рисование без ошибок и переливание воды без нарушений; 1 – легкий тремор, может пересекать линии, переливание воды без разбрызгиваний; 2 – умеренный тремор, частое пересечение линий и разливание воды около 10%; 3 – выраженный тремор с неразборчивым рисованием, разливание воды до 50%; 4 – тяжелый тремор, невозможность держать ручку на бумаге, невозможность перелить воду, не пролив большую часть воды.

- 3 часть оценивает бытовую активность пациента и включает в себя речь, прием пищи, питье, гигиену, одевание, письмо и работу. Каждый пункт оценивается от 0 до 4 баллов.

Максимально возможная общая сумма баллов составляет 144. Результаты лечения оценивали как по суммарной шкале CRST, так и отдельно для оперируемой и контрольной стороны операции. Оценку проводилась до операции, непосредственно после операции, и далее пациент наблюдался в течение года.

Наличие когнитивных расстройств выявлялось с помощью Монреальской когнитивной шкалы – МОСА (Monreal cognitive assessment) [111]. Шкала позволяет оценить различные когнитивные сферы: ориентацию в пространстве, времени и личности, концентрацию внимания, исполнительные функции, память, язык, абстрактное мышление, счет. Максимальное количество баллов – 30, нормой является значение 26 баллов и больше.

2.3. Методика таламотомии с помощью фокусированного ультразвука под контролем магнитно-резонансной томографии

2.3.1. Планирование операции с помощью фокусированного ультразвука под контролем магнитно-резонансной томографии

Перед процедурой таламотомии методом МР-ФУЗ все пациенты проходят компьютерную томографию (КТ) костей свода черепа для определения коэффициента плотности [29]. При этом должен соблюдаться ряд требований.

1. Алгоритмы реконструкции КТ необходимо проводить только на аппаратах Siemens H60s или H60f; GE BONEPLUS; Toshiba FC30; Canon FC30.

2. Не применяется расширенный фильтр УЕО, все изображения в FC30 RAW.

3. Не применяется улучшающих фильтров для КТ (сглаживание, уменьшение шума и т.п.).

4. Исследование проводится без наклона гентри КТ.

5. Толщина среза от 0,5 мм – одинаковая толщина среза на всю область сканирования.

6. Расстояние между срезами 0 мм.

7. Матрица 512*512.

8. Не применяется контрастное усиление.

9. Покрытие срезами: полное – захват всего черепа, верхний срез находится над черепом (в воздухе), а нижний срез – до самого основания черепа (можно ниже).

10. Ориентация: рекомендуется выровнять осевые КТ-изображения с плоскостью АС-РС и перпендикулярно средней линии.

КТ-изображение используется для оценки проникновения ультразвука путем расчета отношения между костью и костным мозгом черепа (коэффициент плотности черепа), при котором соотношение 0,35 или выше считается подходящим для операции методом МР-ФУЗ. Дополнительно на основании

результатов КТ проводится предварительное планирование с выявлением кальцинатов и их закрытием на специальной программе.

2.3.2. Процедура преталамотомии

В день операции выбривают голову пациента, не оставляя щетины, чтобы пузырьки воздуха не мешали проникновению ультразвука. Все пациенты надевают эластичные чулки для предотвращения тромбоза вен, памперс для опорожнения мочевого пузыря во время процедуры. Всем пациентам устанавливается внутривенный катетер на случай, если потребуются экстренно ввести лекарство. В качестве премедикации всем пациентам выполняется инъекция противорвотного препарата Ондансетрон (Латран, 2 мг/мл) 2 мл внутримышечно.

Поблизости от МРТ-операционной располагаются: отсасывающее оборудование для экстренного обслуживания дыхательных путей в случае возникновения рвоты, аппарат электрокардиографии, тонометр и оксигенатор.

После обработки кожных покровов спиртовым раствором проводится введение местного анестетика (2% раствор лидокаина) в точки крепления стереотаксической рамы (CRW Integra), которая затем фиксируется четырьмя винтами к черепу для фиксации головы к МРТ-столу (Рисунок 1). Специальная индивидуальная силиконовая мембрана прикрепляется к голове пациента за несколько минут до начала операции.



Рисунок 1 - Фиксация стереотаксической рамы (CRW Integra) к голове пациента.

Голова пациента с мембраной прикрепляется к шлему для фокусированного ультразвука (с 1024 преобразователями), прикрепленному к специально разработанному столу МРТ. Пространство между шлемом и мембраной заполняется дегазированной циркулирующей холодной водой, которая позволяет не перегреваться тканям головы пациента во время ультразвукового воздействия. После позиционирования пациента в МРТ-сканере, T2-взвешенное исследование выполняется при помощи МРТ в сагиттальной, аксиальной и коронарной плоскостях для планирования в реальном времени, а также для переоценки и сравнения с предоперационным планированием (Рисунок 2).



Рисунок 2 - Укладка пациента на операционный стол.

Пациенту предоставляется кнопка экстренной остановки, чтобы он мог прервать подачу ультразвуковой энергии в любое время при внезапном появлении побочных эффектов во время проведения лечения. Он остается в сознании на протяжении всей процедуры. Температура в операционной составляет примерно 15⁰С, поэтому пациент укрывается согревающим одеялом.

2.3.3. Операция с помощью фокусированного ультразвука под контролем магнитно-резонансной томографии

Непосредственно перед операцией пациенту выполняется МРТ головного мозга. МРТ головного мозга и КТ костей черепа объединяются с помощью консоли ExAblate 4000 Neuro. Любые поражения на коже головы, кальцификации

в головном мозге, пазухи, содержащие объемы воздуха, синусы, а также складки мембраны отмечаются как зоны, не пропускающие ультразвуковые лучи.

Планирование проводится на аксиальной плоскости МРТ, проходящей через переднюю и заднюю комиссуры (линия АС-РС), для определения дорсо-вентральной нулевой плоскости. Учитывая, что ядро VIM не визуализируется на изображениях МРТ, его месторасположение выводится относительно известных анатомических ориентиров (непрямое нацеливание) [31, 98].

Линия АС-РС разделяется условно на 4 части, определяется точка, которая составляет $1/4$ расстояния впереди РС; от этой точки латеральнее на 14 мм располагается примерно VIM ядро. Среднее расстояние АС-РС у взрослого человека составляет 24-28 мм и может варьироваться от 20 до 30 мм. Ширина третьего желудочка может сильно различаться, особенно у пожилых пациентов. В таком случае выбирается точка латеральнее бокового края желудочка на 11,5 мм. Важно помнить о волокнах внутренней капсулы при определении латеральности предполагаемой мишени. Определение расположения области ядра VIM показано на рисунке 3.

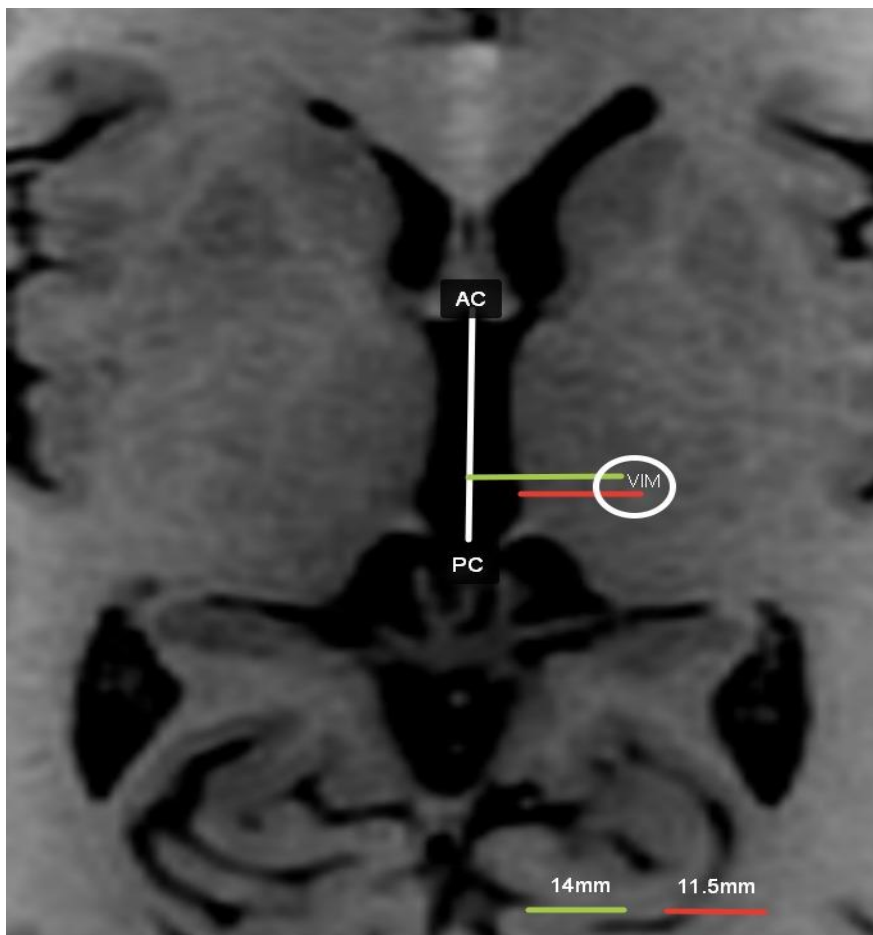


Рисунок 3 - МРТ головного мозга в аксиальной плоскости с определением области VIM ядра относительно линии AC-PC.

Таламотомия методом МР-ФУЗ выполняется с использованием 1,5 или 3Т МРТ и фокусированной ультразвуковой системы ExAblate Neuro 4000. Процедура проводится в 3 этапа:

Первый этап («align»). Температура воздействия этой стадии не более 46°C. На данном этапе подтверждается то, что аппарат фиксируется в выбранной цели в 3-х плоскостях. При необходимости фокус ультразвука можно корректировать (Рисунок 4). К тому же, данный этап позволяет нейрохирургу математически рассчитывать энергию и продолжительность каждого этапа лечения в последующем.

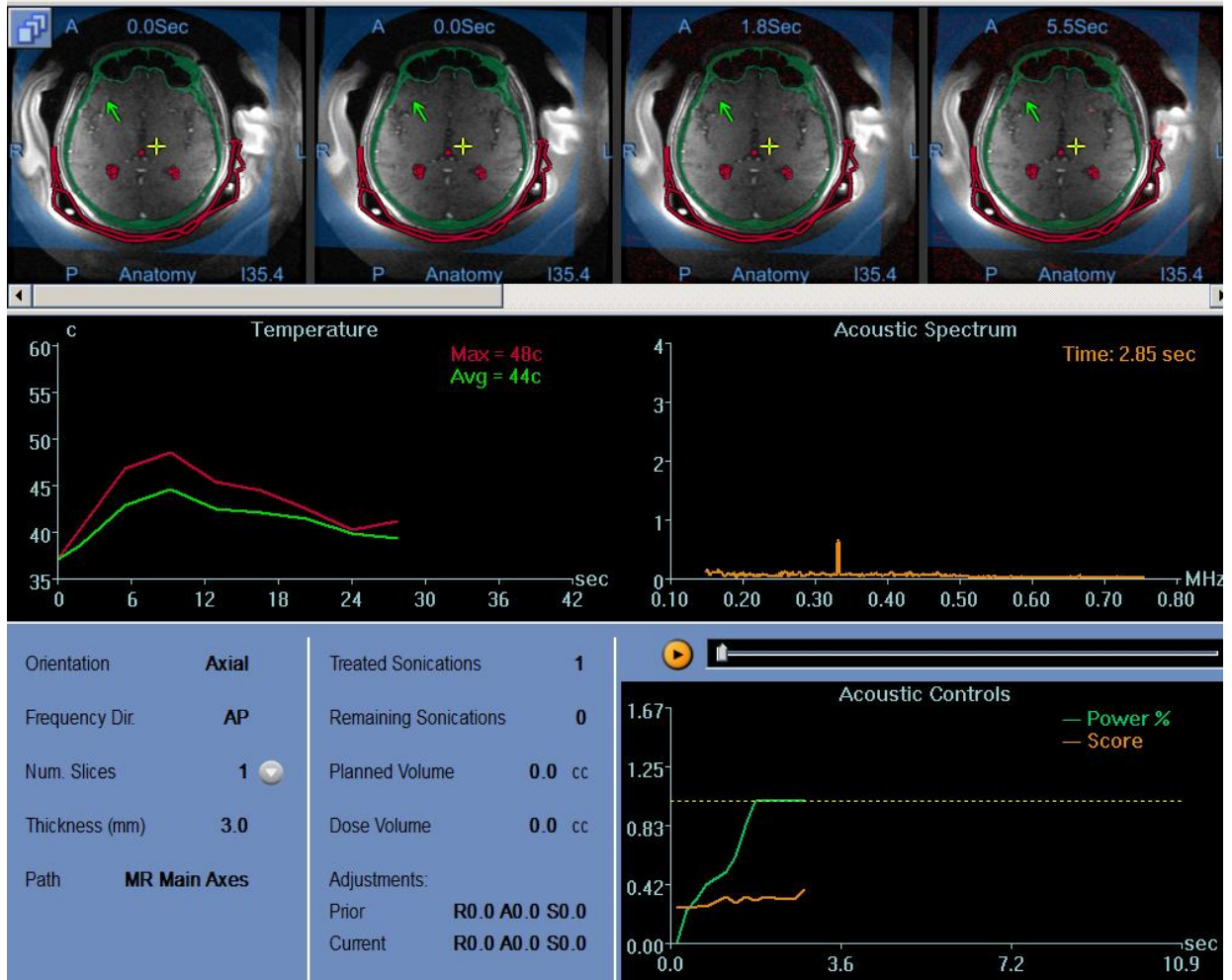


Рисунок 4 - Этап «Align».

Второй этап («verify»). Температура в точке воздействия на этой стадии достигает 46–50°C. Постепенное увеличение энергии ультразвукового воздействия позволяет достичь временный эффект, продолжительность которого составляет 2-3 минуты. Помимо подтверждения точности в соответствии с заданными координатами, данный этап позволяет клинически подтвердить или опровергнуть правильность заданной цели. После каждой соникации проводится неврологический осмотр пациента прямо на операционном столе с помощью специальных проб: удержание стакана с водой (для проверки постурального компонента тремора), рисование спиралей и пальценосовая проба (для проверки кинетического компонента тремора). Также на данном этапе можно определить наличие или отсутствие побочных эффектов в виде пирамидной недостаточности, онемения участков тела. Все эффекты на этапе verify носят обратимый характер. Параметры обработки ультразвуком корректируются до тех пор, пока не добились

заметного уменьшения тремора (Рисунок 5). На этом этапе нейрохирург может перемещать точку воздействия до тех пор, пока не будет достигнут видимый эффект, что очень важно у пациентов с измененной анатомией и вариабельностью локализации VIM ядра.

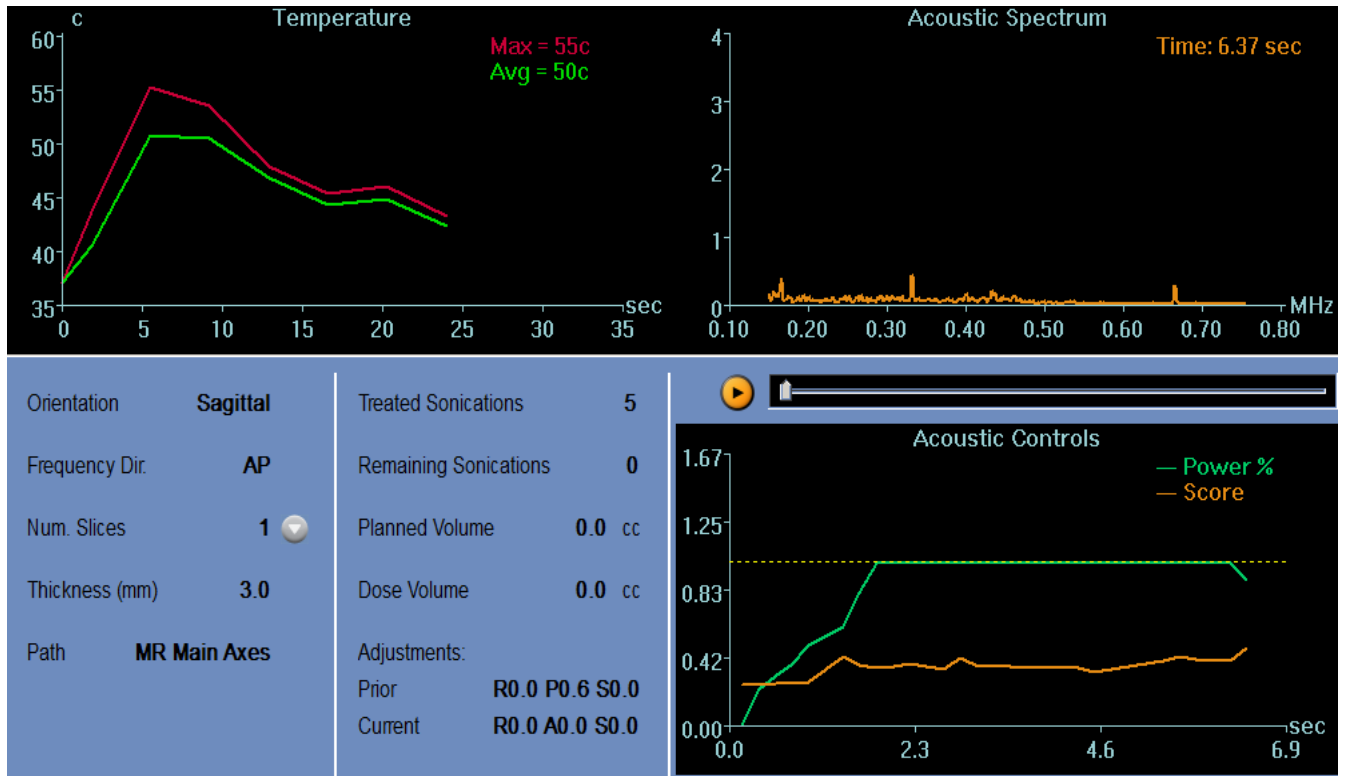


Рисунок 5 - Этап «Verify».

Третий этап («treat»). Температура воздействия достигает 55–60°C. Постепенное увеличение общей энергии вызывает собственно абляцию VIM ядра таламуса. Фокус ультразвука перемещается до полного уменьшения тремора. На этом этапе учитываются также анатомические особенности расположения VIM ядра и окружающих таламических ядер (Рисунок 6). Контроль за объемом выполненной абляции производится при помощи МРТ с выполнением исследований в режимах T2 ВИ (толщина среза 2 мм на область таламуса), FOV 260 (расстояние между срезами 0, matrix 420*420) в аксиальной, коронарной плоскостях, а также с использованием специальных программ SWAN и DWI в аксиальной плоскости на весь объём головного мозга (толщина среза 5 мм) для выявления кровоизлияний и зон острой ишемии.

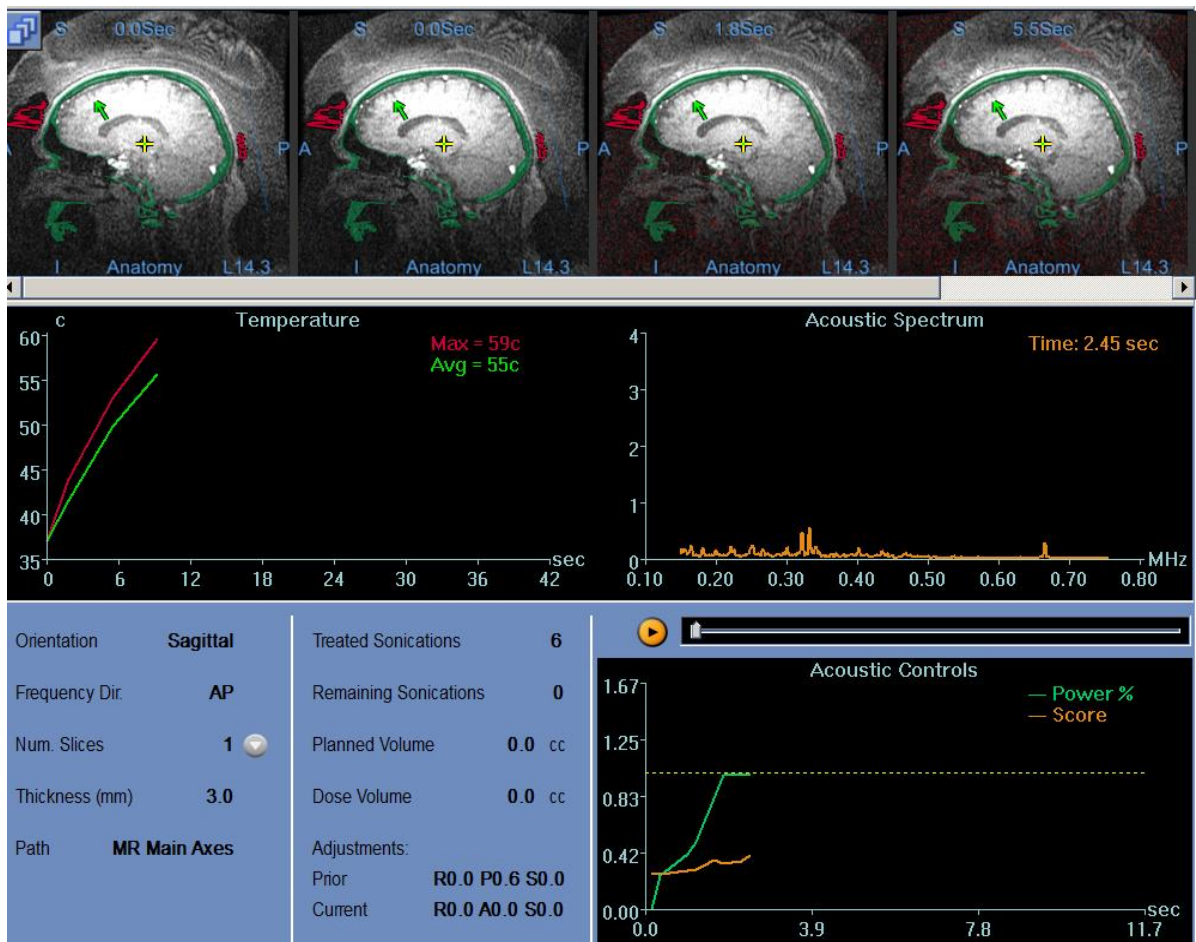


Рисунок 6 - Этап «Treat».

Сразу после завершения лечения и удаления стереотаксической рамки выполняется МРТ головного мозга для подтверждения формирования очага и исключения визуализируемых осложнений (Рисунок 7). Также МРТ головного мозга проводится пациенту через 2 часа и через 1 сутки после проведенного лечения методом МР-ФУЗ для контроля размеров отека вокруг очага абляции.

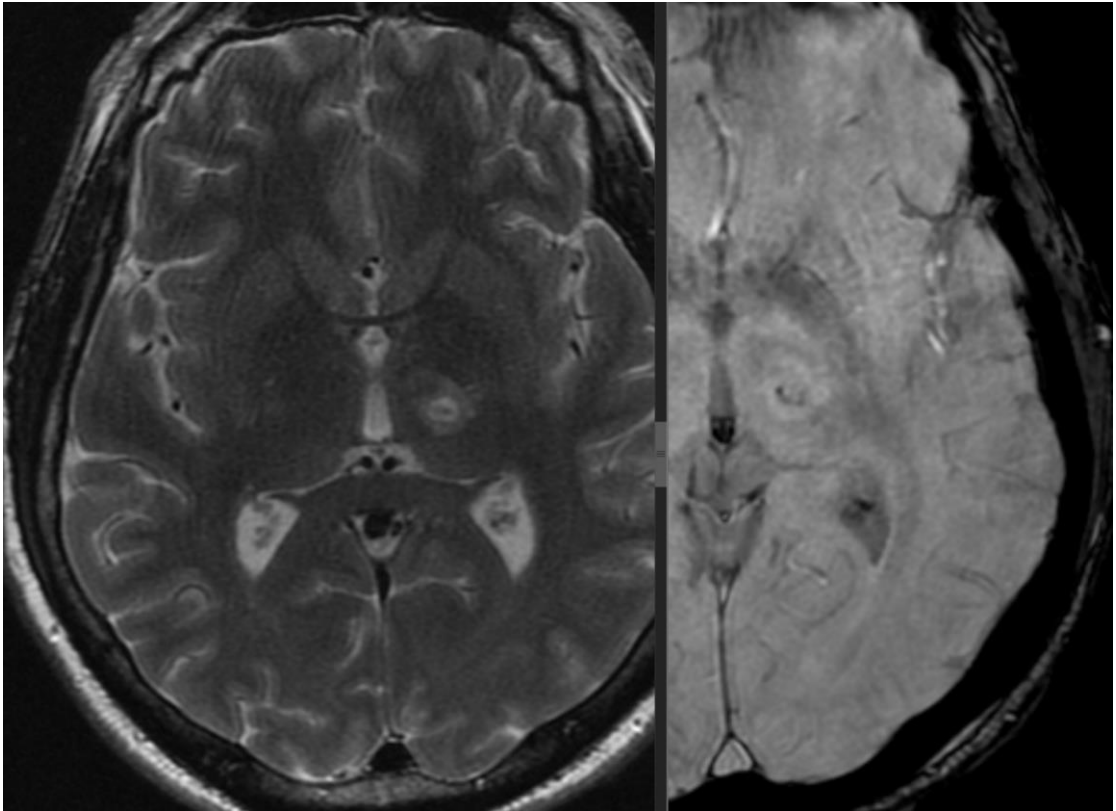


Рисунок 7 - МРТ головного мозга в аксиальной плоскости в режимах T2 и SWAN через 2 часа после проведения таламотомии методом МР-ФУЗ.

На рисунке 8 описаны этапы медицинского сопровождения пациента с ЭТ при осуществлении лечения с использованием МР-ФУЗ. На схеме представлена ключевая роль невролога (специалиста по двигательным расстройствам) на всех этапах проводимого исследования: на этапе отбора пациента для выполнения данного вида лечения, непосредственно в процессе проведения таламотомии при осуществлении контроля за выраженностью двигательных симптомов и общим состоянием пациента при повторных пробных соникациях, а также после проведенного воздействия при динамическом наблюдении с оценкой результатов лечения.



Рисунок 8 - Этапы медицинского сопровождения пациента с ЭТ при осуществлении лечения с использованием МР-ФУЗ.

Исследование и его протокол были одобрены локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦН (протокол N 1-8/23 от 25.01.2023г.).

2.4. Статистический анализ полученных данных

Собранный материал вносился в общую сводную таблицу, где каждому наблюдению (операции) соответствовала одна единственная строка, содержащая 231 столбец с полученными данными. Оформленный таким образом материал позволил производить статистическую обработку, включая сравнения зависимых и независимых групп, корреляционный анализ, нелинейное оценивание.

Статистическая обработка клинических данных проведена с помощью языка R версии 4.1.1 (2021-08-10). Проводили тест нормальности по Shapiro-Wilk. В связи с небольшой выборкой для сравнения групп использовался непараметрический тест Wilcoxon, для оценки эффекта до и после операции использовали тест Wilcoxon для парных данных.

Для анализа линейных зависимостей использовали корреляционный тест с определением коэффициента корреляции R. Для оценки достоверности придерживались уровню значимости $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. АНАЛИЗ ПОЛУЧЕННЫХ ДАННЫХ

3.1. Общая клиническая характеристика пациентов с эссенциальным тремором

В клиническую часть исследования вошли 37 пациентов с рефрактерным к медикаментозному лечению ЭТ. У пациентов не было выявлено противопоказаний к данному лечению (Таблица 3).

Распределение по половому составу было следующим: 22 мужчин (59,5%) и женщин 15 (40,5%).

Распределение пациентов по возрасту представлено на рисунке 9. Медиана возраста оперированных больных составила 56,00 [39; 65] лет (разброс – от 21 до 82 лет); медиана возраста женщин 58 [43,5; 63,5], мужчин 54,5 [39,8; 65]; мужчины и женщины по этому показателю статистически значимо не различались ($p=0,94$, тест Wilcoxon).

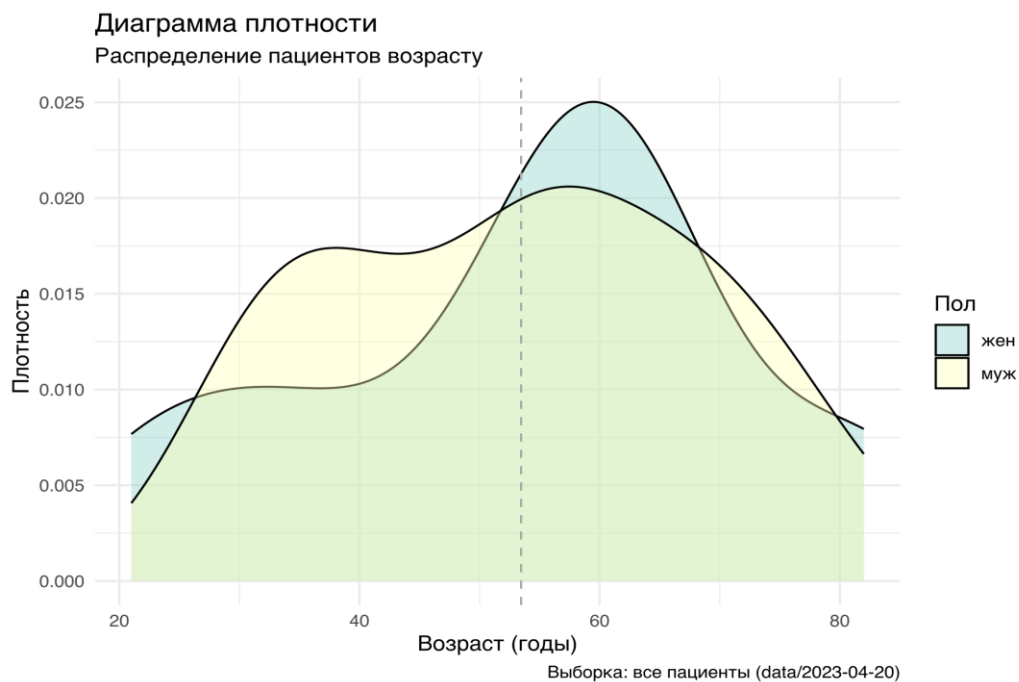


Рисунок 9 - Диаграмма плотности распределения пациентов по полу и возрасту.

Средний возраст манифестации заболевания составил 20 [13; 41], распределение по полу и возрасту дебюта ЭТ представлено на рис. 10. При

разделении пациентов с ЭТ в зависимости от пола дебют заболевания у мужчин наблюдался в 20 [12; 46] лет, у женщин – 20 [13; 31], при этом различия не достигали статистически значимой достоверности ($p>0,05$).

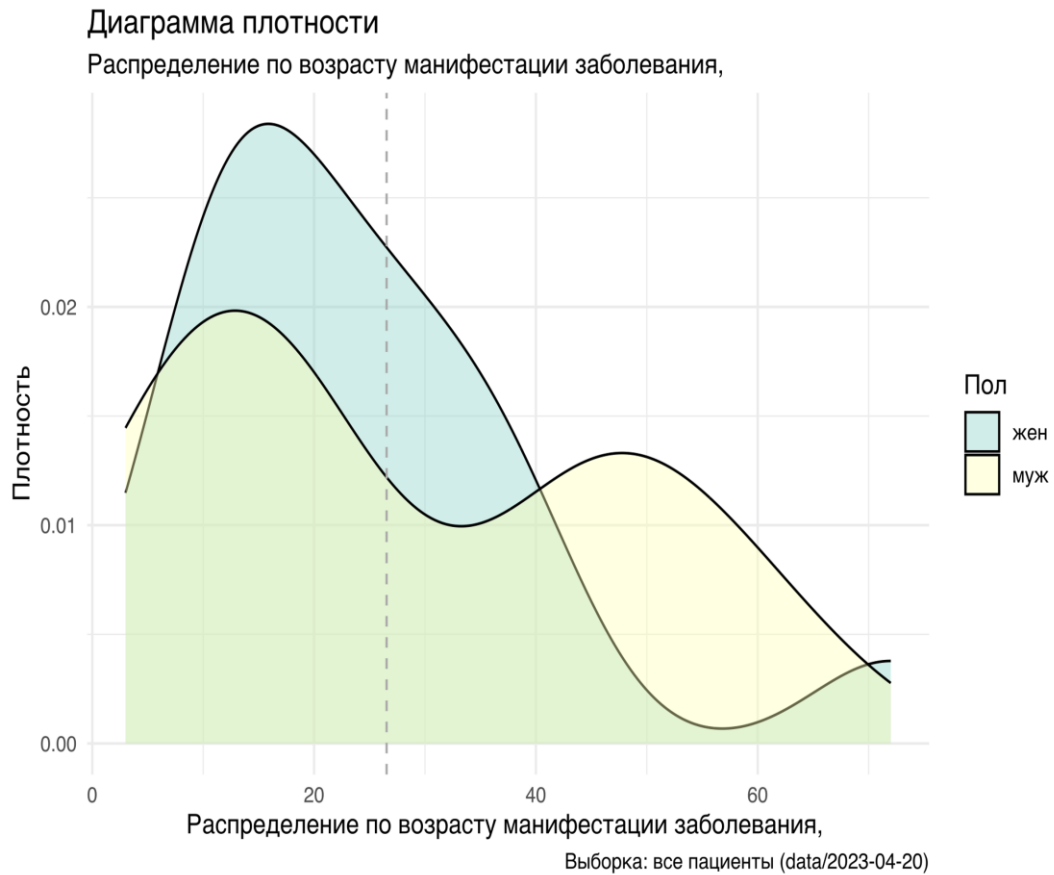


Рисунок 10 - Диаграмма плотности распределения пациентов по полу и возрасту манифестации заболевания.

Средняя продолжительность заболевания от момента появления первых признаков до настоящего осмотра в период 2020-2023гг. составляет 28 лет [17; 35], минимально 3 года, максимально 58 лет; при разделении по гендерному признаку средняя продолжительность заболевания у мужчин 24,5 [17,8; 33,8] лет, у женщин – 30 [16,5; 40,5]. Диаграмма распределения представлена на рисунке 11. Статистически значимых различий между полами не выявлено ($p>0,05$).

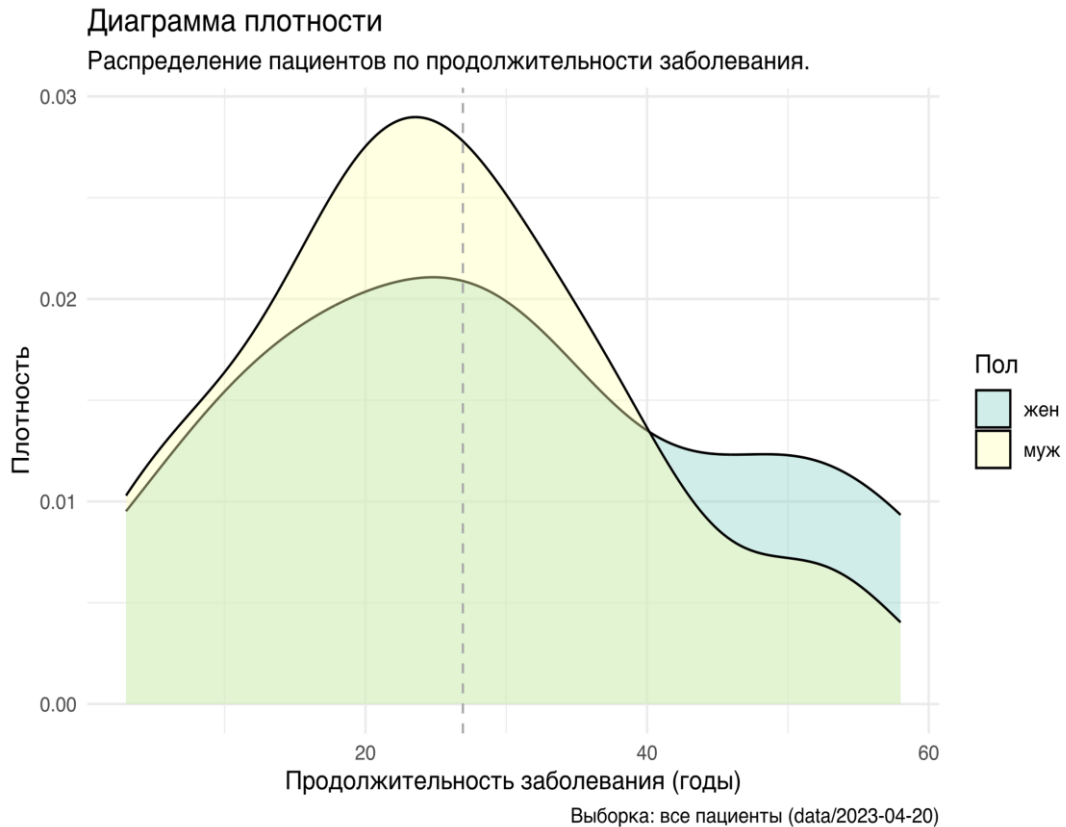


Рисунок 11 - Диаграмма плотности распределения пациентов по полу и продолжительности заболевания.

Наследственность отягощена тремором (со слов пациентов) у 13 лиц (43%), генетическое исследование никому из них не проводилось.

У всех пациентов в клинической картине выявлялось преобладание умеренного и выраженного (от 2 баллов по шкале CRST) постурально-кинетического тремора верхних конечностей. Клинически значимый тремор иной локализации по степени тяжести был умеренным и выраженным (от 2 баллов по CRST):

- постурально-кинетический тремор нижних конечностей встречался у 9 пациентов (30%);
- постуральный тремор и тремор покоя головы – у 14 пациентов (47%);
- тремор голоса – у 4 пациентов (13%).

Медиана общего балла по шкале CRST у всех пациентов составила 51 [40; 61], при разделении пациентов по полу у мужчин она составила 54,5 [40,8; 58,8], у

женщин – 48 [41; 63]. Распределение общего балла по шкале CRST до операции у пациентов представлено на рисунке 12.

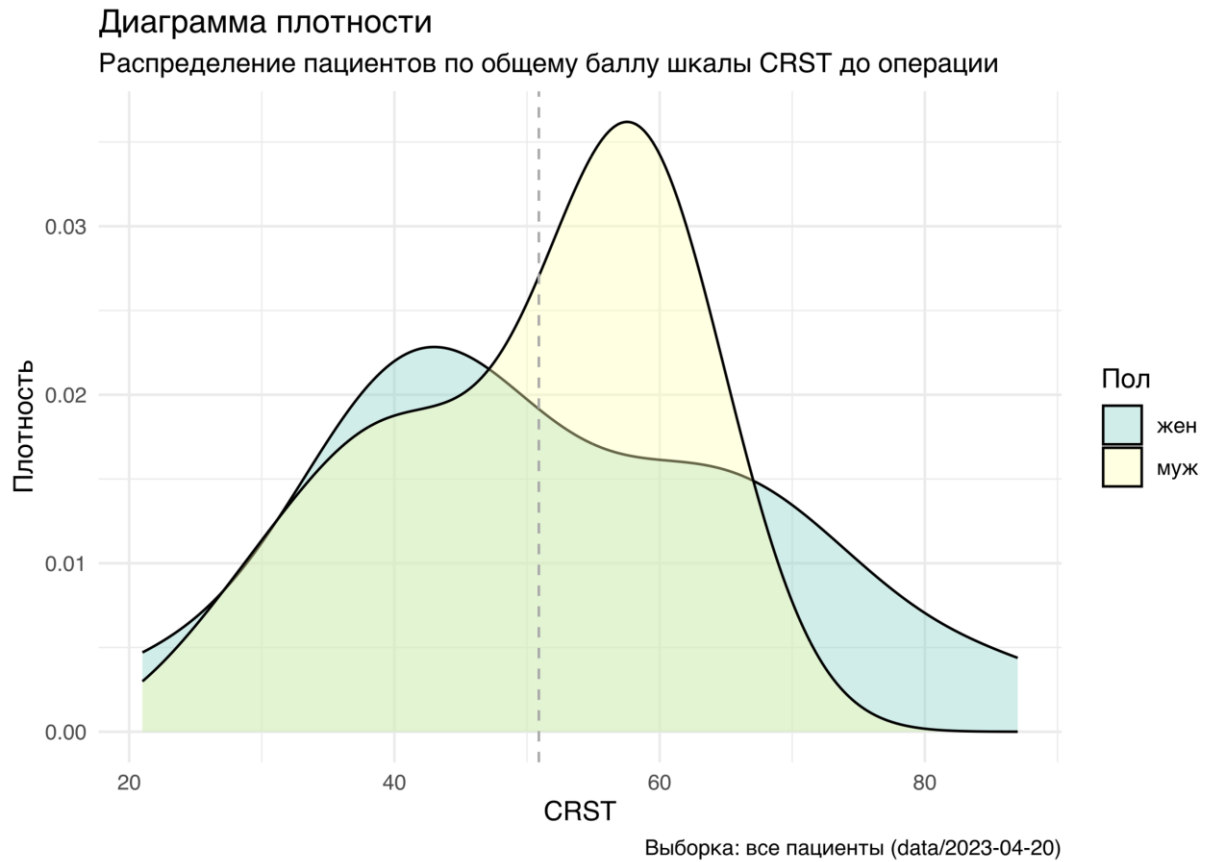


Рисунок 12 - Диаграмма плотности распределения пациентов по общему баллу шкалы CRST до операции и полу.

Длительность тремора не коррелировала с тяжестью тремора по шкале CRST ($R=0,24$, $p=0,16$), что представлено на рисунке 13.

Диаграмма рассеяния
Длительность тремора и CRST

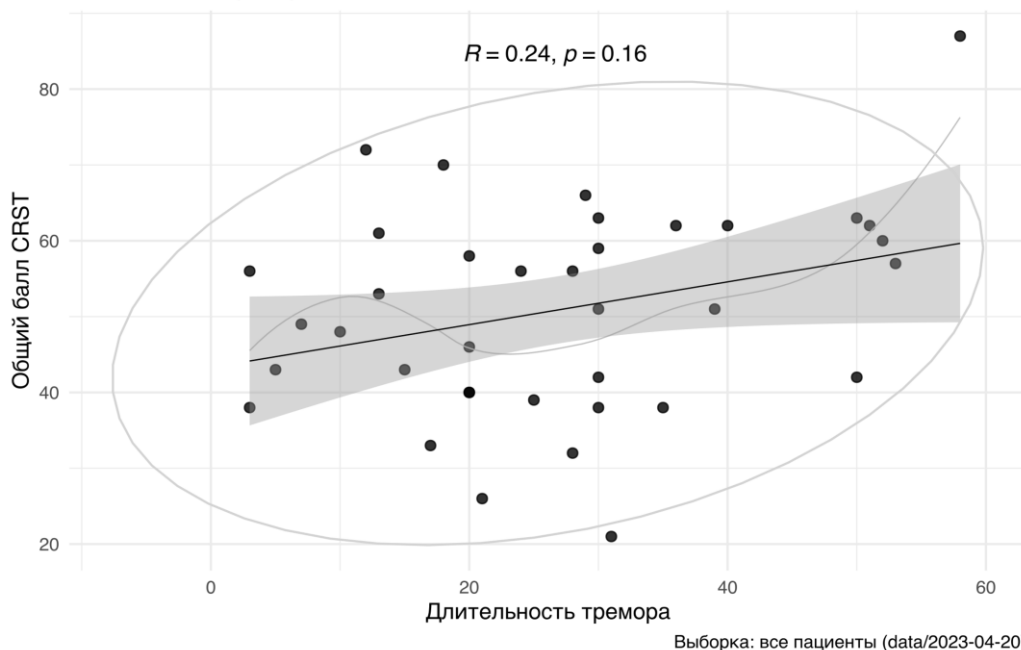


Рисунок 13 - Диаграмма рассеяния: длительность тремора в годах и показатель общего балла по шкале CRST.

Коэффициент плотности костной ткани черепа пациентов (scull-score) варьировалась от 0,33 до 0,69, при медиане 0,5 [0,4; 0,6] (Рисунок 14).

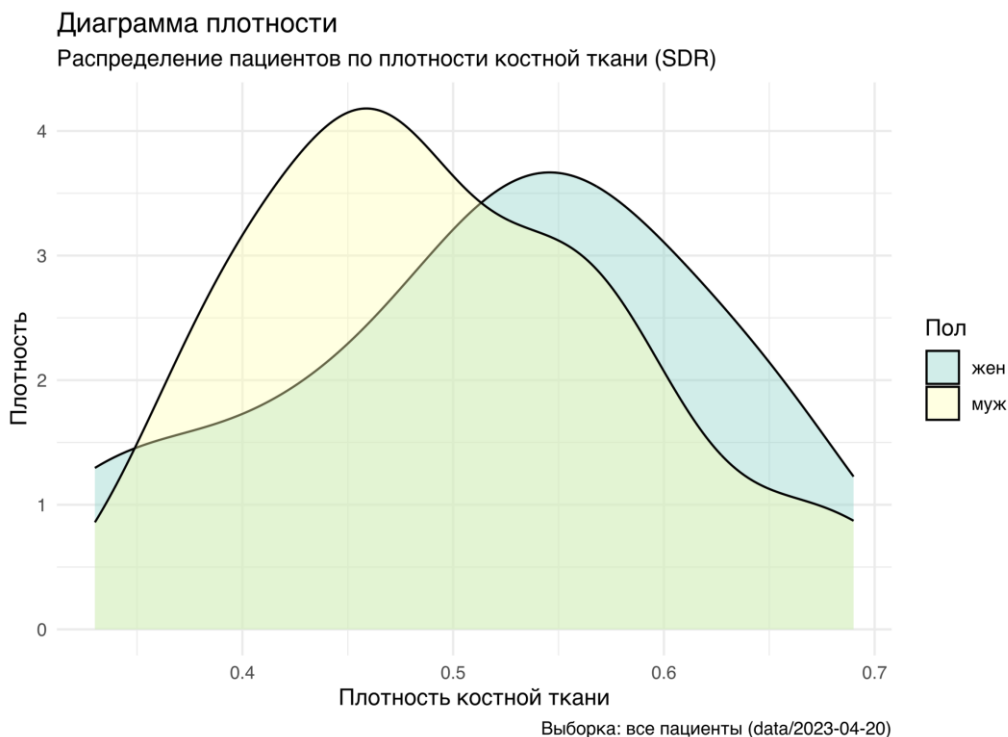


Рисунок 14 - Диаграмма плотности распределения пациентов (мужчин и женщин) по плотности костной ткани scull-score.

Медиана длительности операции от первой до последней соникации составила 99,3 [75; 132,3] минут, наиболее быстрая операция заняла 30,7 минуты, наиболее длительная – 189,1 минуты. Длительность операции определялась с момента начала выполнения МРТ пациенту после его укладки до снятия со стола фокусированного ультразвука.

3.2. Оценка эффективности и безопасности односторонней таламотомии методом фокусированного ультразвука под контролем магнитно-резонансной томографии у пациентов с эссенциальным тремором

3.2.1. Анализ эффективности односторонней таламотомии фокусированного ультразвука под контролем магнитно-резонансной томографии

30 пациентам была проведена односторонняя таламотомия (24 – с воздействием на левый таламус, 6 – с воздействием на правый таламус). Таламотомия в области VIM ядра таламуса выполнялась контрлатерально руке пациента, наиболее вовлеченной в дрожательный гиперкинез.

Лишь одна пациентка (3,3%) не дала ответ на лечение, ввиду нетипичного расположения VIM ядра таламуса и была выписана без результата.

Медиана общего балла по шкале CRST среди пациентов в группе проведения односторонней таламотомии до операции была 53,5 [42; 62]. Мужчины и женщины по этому показателю статистически значимо не различались (Wilcoxon, $p=0,65$), что представлено на рисунке 15.

Для наглядности представления достигнутого эффекта одностороннего хирургического лечения методом МР-ФУЗ была проведена оценка тремора по части шкалы CRST на стороне операции, которая включала постуральный, кинетический тремор и тремор покоя руки и ноги (часть А), а также тест рисования спиралей, линий и тест переливания воды (часть В). Максимальный возможный балл по части шкалы CRST на стороне операции составляет 40,

медиана на стороне операции у пациентов до одностороннего воздействия методом МР-ФУЗ составили 18 [12,5; 24,8].

Более детальная характеристика тремора пациентов до и после вмешательства представлена в таблице 4.

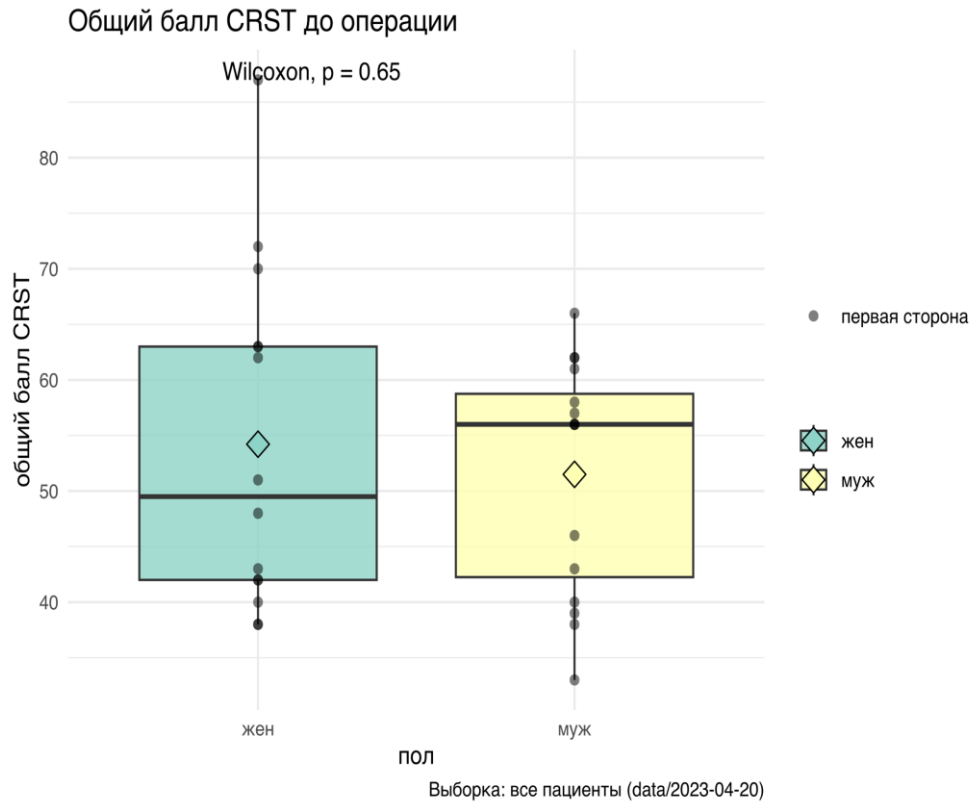


Рисунок 15 - Распределение общего балла шкалы CRST до операции у мужчин и женщин.

Таблица 4 - Оценка тремора у пациентов с ЭТ по шкале CRST до и после операции, длительность операции

Значение	Медиана	Квартиль Q1	Квартиль Q3
CRST до (общий балл)	53,5	42	62
CRST после (общий балл)	32,5	28	39
CRST до (сторона операции)	18	14	22
CRST после (сторона операции)	5	3	7
Разница CRST (общий балл)	18,5	12,5	24,8
Разница CRST (сторона операции)	12	10,2	14,8
Процент улучшения общий	36,4%	26,4	45,4
Процент улучшения на стороне операции	68,5%	60,9	83,3

Тремор рук исчез сразу после процедуры у 29 (96,7%) пациентов. У 4 пациентов также был устранен сопутствующий тремор ног, у 11 пациентов уменьшился и сопутствующий тремор головы. У пациентов с тремором головы оказывалось дополнительно воздействие на медиальную порцию VIM ядра, у пациентов с вовлечением ног – на латеральную.

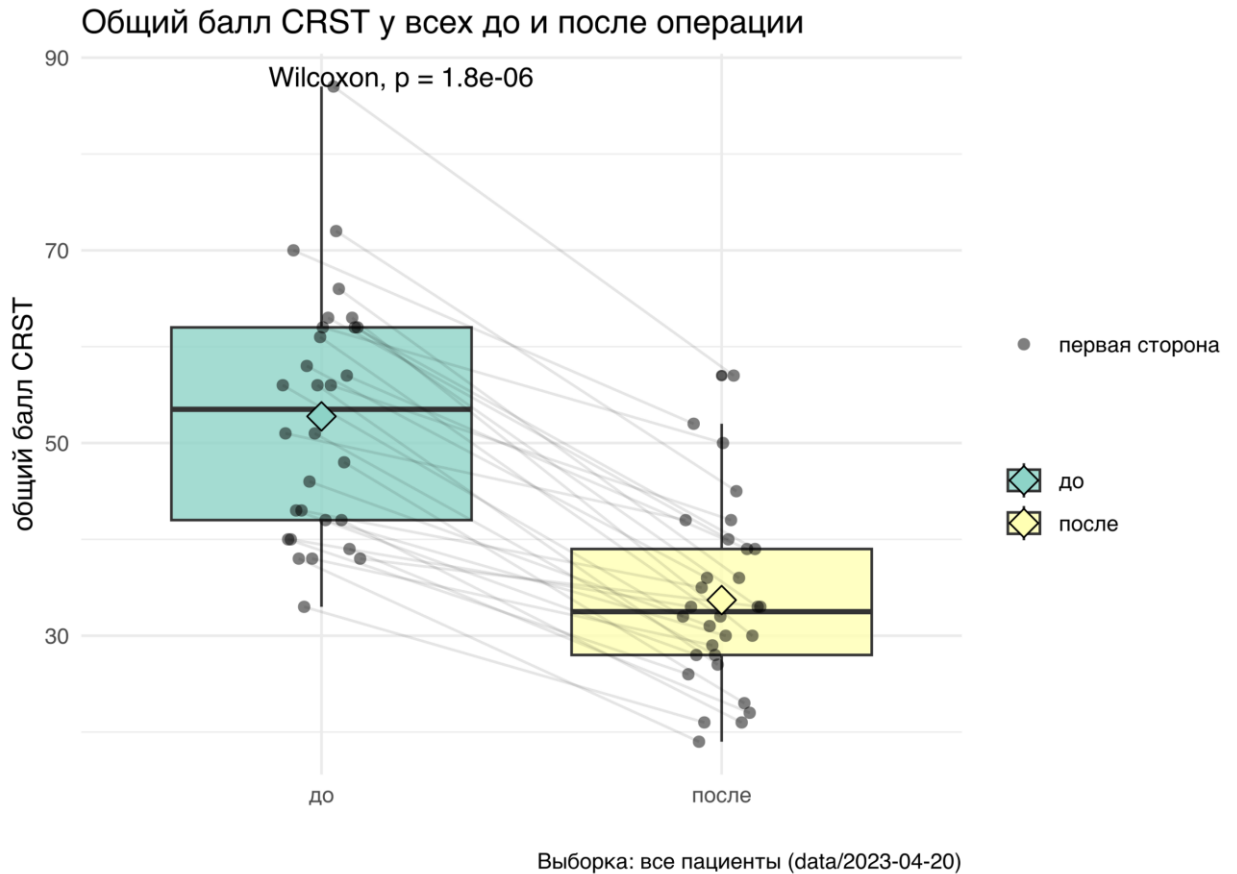


Рисунок 16 - Распределение общего балла шкалы CRST до и после операции.

Общий балл CRST у пациентов с ЭТ сразу после односторонней таламотомии уменьшился на 36,4% [26,4; 45,4] (Рисунок 16), тогда как снижение тяжести тремора по оценке части шкалы CRST на оперированной стороне составило 68,5% [60,9; 83,3] (Рисунок 17). В итоге в результате односторонней таламотомии методом МР-ФУЗ получено достоверное снижение интенсивности тремора ($p < 0,0001$).

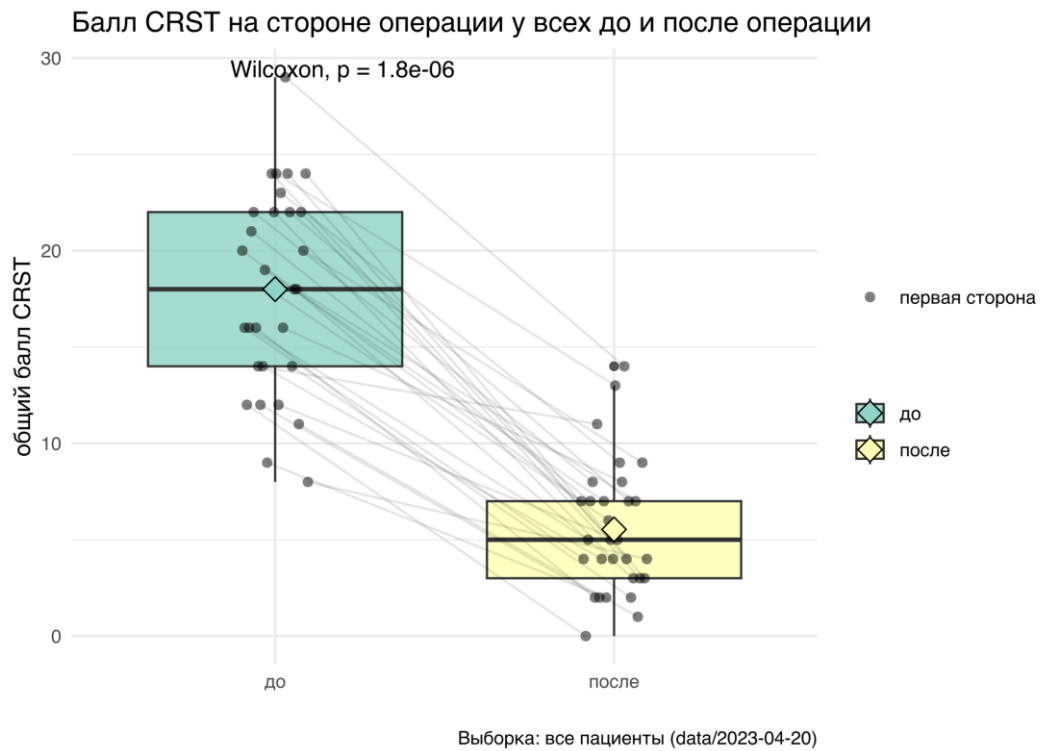


Рисунок 17 - Распределение части шкалы CRST (на стороне операции) до и после операции.

При оценке интенсивности тремора по шкале CRST на контрольной стороне тела (без воздействия фокусированного ультразвука) до и после операции не выявлено статистически значимых различий (Wilcoxon, $p=0,17$), что представлено на рисунке 18.

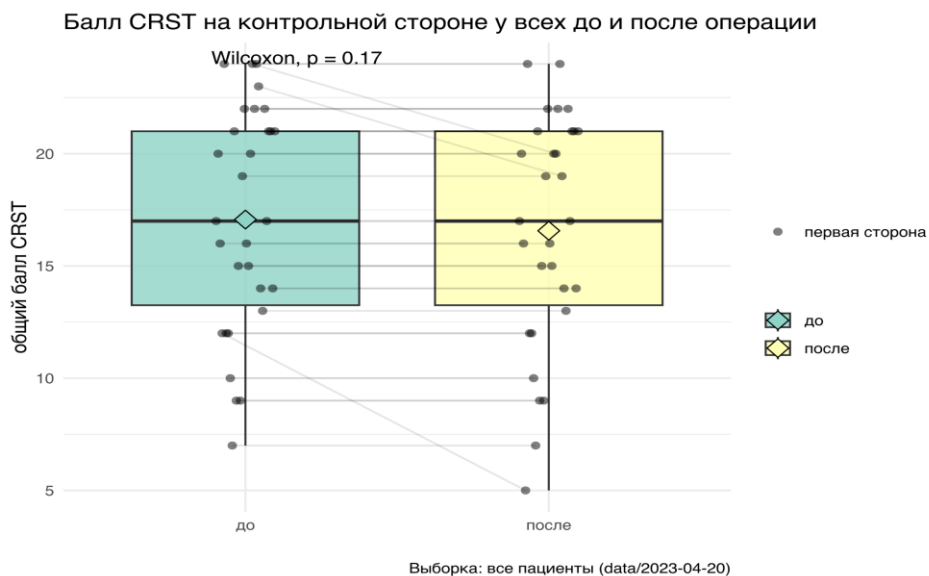


Рисунок 18 - Снижение балла CRST на контрольной (не оперируемой стороне) до и после воздействия МР-ФУЗ.

3.2.2. Оценка безопасности проведения односторонней таламотомии методом фокусированного ультразвука под контролем магнитно-резонансной томографии

Побочные эффекты, связанные с фокусированной ультразвуковой таламотомией, мы условно разделили на интраоперационные (непосредственно во время проведения таламотомии методом МР-ФУЗ) и отдаленные (сразу после и в течение года после операции).

Суммарно интраоперационные побочные эффекты наблюдались у 63,3% больных. В их числе головная боль отмечалась у 18 пациентов (60%), головокружение – у 7 (23,3%), тошнота – у 6 (20%), рвота – у 2 (6,7%), повышение артериального давления выше 140/90 мм. рт. ст – у 6 (20%). При возникновении головной боли у пациентов во время проведения операции интенсивность боли оценивалась пациентом по шкале от 0 до 10, при оценке >5 баллов пациенту внутривенно вводился обезболивающий препарат (кетонал 50 мг/мл, 4 мл). При этом все пациенты отмечали уменьшение интенсивности боли, и воздействие фокусированным ультразвуком продолжалось. При возникновении тошноты пациентам вводился внутривенно 4 мл препарата латран 2 мг/мл. При возникновении рвоты использовалось отсасывающее оборудование. При повышении артериального давления выше 140/90 мм. рт. ст пациентам назначался каптоприл 25 мг внутрь.

У двоих пациентов побочные эффекты, развившиеся во время операции, не купировались после проведенной медикаментозной терапии. Операция не была завершена и удовлетворительный клинический эффект был не достигнут. Ввиду этого данным пациентам была проведена повторная операция на этой же стороне спустя 12 месяцев после первого этапа. Подробное описание представлено далее в разделе «Клинические случаи повторной операции».

У одного пациента (3,3%) во время преталамотомии (укладка на стол МРТ) на фоне воздействия холодной воды на кожу головы возникла головная боль, связанная с холодowymi стимулами, что сопровождалось резкой реакцией по типу

панической атаки. В данном случае мы были вынуждены снять пациента с операции. Спустя 3 месяца пациенту была выполнена односторонняя таламотомия с премедикацией препаратом напроксен 550 мг, а также была заранее установлена более теплая температура воды, заполняющей шлем (18–20°C).

Отдаленные побочные эффекты наблюдались у 30% больных, в том числе: атаксия с нарушением походки – у 1 пациента (3,3%), субъективная неустойчивость при ходьбе – у 4 пациентов (13,3%), опущение угла рта – у 2 (6,7%), нарушение речи – у 1 (3,3%); слабость в конечностях на контралатеральной таламотомии стороне возникла у 2 пациентов (6,7%), вероятно, в результате вовлечения внутренней капсулы. Данные побочные эффекты разрешились у пациентов в течение 1 месяца после операции и, вероятно, были вызваны нарастающим после таламотомии цитотоксическим отеком вокруг очага абляции.

Указанные побочные реакции отмечались также в работе E. Cacho-Asenjo и соавторов [43].

После проведения операции врачи клиники продолжали регулярно наблюдать всех пациентов, медиана времени наблюдения в настоящий момент составляет 109,0 [53,0; 231,0] дней, максимально – 627 дней.

3.2.3. Рецидив тремора после проведенной односторонней таламотомии методом фокусированного ультразвука под контролем магнитно-резонансной томографии

После проведенной односторонней таламотомии методом МР-ФУЗ у 6 пациентов (20%) в течение года произошел частичный возврат тремора (е 4-х истинный возврат тремора, у 2-х возврат тремора произошел ввиду незавершенного первого этапа операции). Процент увеличения общего балла по шкале CRST с возвратом по сравнению с общим баллом сразу после операции представлено в таблице 5.

У пациента 1 произошел частичный возврат тремора в виде тремора в ноге через 1 год после операции; у пациента 2 через 3 месяца вернулся тремор головы, устраненный ранее; у пациента 3 произошел возврат тремора в руке через 3 месяца в виде интенционного тремора (постуральный тремор и тремор при действии не отмечался); у пациента 4 через 3 месяца после операции произошел частичный возврат постурального тремора в руке и тремора головы. 4 пациента отмечали, что частичный рецидив тремора не отразился на их жизни в бытовом плане, поэтому они не рассматривают вариант реоперации.

Таблица 5 - Характеристики общего балла по шкале CRST у пациентов с возвратом тремора после односторонней таламотомии методом МР-ФУЗ

Пациент	Общий балл по шкале CRST до воздействия МР-ФУЗ	Общий балл по шкале CRST после односторонней таламотомии методом МР-ФУЗ	Общий балл по шкале CRST после частичного возврата тремора	Процент ухудшения общего балла по шкале CRST после возврата тремора
Пациент 1	87	57	60	5,3%
Пациент 2	60	19	24	26,3%
Пациент 3	66	36	44	22,2%
Пациент 4	57	39	45	15,4%

3.2.4. Клинические случаи повторной операции при односторонней таламотомии методом фокусированного ультразвука под контролем магнитно-резонансной томографии

В 2018 г. А. Fasano и соавторы описали единичный опыт проведения повторной операции методом МР-ФУЗ пациенту с БП после частичного возврата тремора после первой операции. Повторная операция с воздействием на VIM ядро

таламуса уменьшила дрожание на контрлатеральной стороне, однако вызвала стойкий побочный эффект в виде нарушения походки [82]. В 2020 году был опубликован опыт применения повторной операции методом МР-ФУЗ спустя 6 месяцев после первого воздействия ввиду прогрессирующего рецидива тремора при БП. После второй операции было достигнуто полное избавление от тремора, которое сохранялось в течении 6-месячного наблюдения [70]. Побочных эффектов в данном случае не описано. Также в литературе описан случай реоперации на левом таламусе 86-летнему пациенту с рецидивом эссенциального тремора после первой операции, однако мишенью воздействия являлся дентаруброталамический тракт. В данном опыте F. Valentino и соавторы [70] получили стойкий удовлетворительный результат в виде устранения тремора правой руки с помощью повторной операции, избежав побочных эффектов.

Ниже описан наш опыт проведения повторной операции с помощью МР-ФУЗ двум пациентам с ЭТ – ввиду того, что первая операция была прервана возникшими интраоперационными осложнениями.

Клинический пример 1.

Пациентка Л, 1957 года рождения. Анамнез заболевания: болеет с раннего детства, отмечала тремор правой руки при написании диктантов в школе. В 17 лет для письма начала использовать левую руку, в которой отмечала меньшую интенсивность дрожания. Принимала пропранолол, топирамат – без удовлетворительного эффекта. Правша.

В анамнезе гипертоническая болезнь, принимает эналаприл 5 мг 2 раза в сутки.

В неврологическом осмотре до операции:

Со стороны черепных нервов – без патологии. Сухожильные рефлексы живые, без разницы сторон. Патологических рефлексов нет. Мышечный тонус в конечностях не изменен. В пробе Ромберга устойчива. Тандемная и обычная ходьба без нарушений. Высшие функции сохранены. Тремора головы, мимических мышц, языка и туловища нет. Выраженный постуральный и кинетический тремор

верхних конечностей, больше справа, при котором невозможно провести пробу с удержанием стакана воды, переливанием, донесением ложки и рисованием спирали, письмом. Также в правой руке отмечается умеренный тремор покоя. В нижних конечностях тремор отсутствует.

Общий балл по шкале CRST составил 63 (макс. 144). Монреальская шкала оценки когнитивных функций – 26 баллов (норма). Госпитальная шкала оценки тревоги – 4 балла, шкала депрессии – 0 баллов. Артериальное давление до операции 130/80 мм рт. ст.

12.11.2021 г. во время выполнения таламотомии методом МР-ФУЗ после 4-й соникации в режиме Treat пациентка пожаловалась на интенсивную головную боль, артериальное давление повысилось до 180/110 мм.рт. ст. Проведено лечение: каптоприл 25 мг внутрь, кетопрофен 50 мг/мл 4 мл внутривенно струйно. Самочувствие пациентки после введения медикаментов не улучшилось. Было принято совместное решение завершить процедуру таламотомии методом МР-ФУЗ. В общей сложности было проведены 4 лечебные соникации в области проекции VIM ядра таламуса слева, максимальная температура достигла 57 °С.

В неврологическом статусе сразу после операции отмечалось снижение тремора покоя в правой руке, уменьшение кинетического и постурального тремора на 50%. Общий балл по шкале CRST после операции снизился до 42 баллов. Ввиду того, что не было достигнуто клинически значимого результата после прерванной операции, пациентке была предложена реоперация на этой же стороне после исчезновения отека вокруг области абляции.

14.11.2022 пациентке была выполнена повторная операция в области VIM ядра слева. Проведено 5 лечебных соникаций с достижением максимальной температуры 57 °С. При повторной операции было достигнуто клинически значимое уменьшение тремора.

В неврологическом статусе после второй операции с воздействием на область VIM ядра таламуса слева:

Уменьшение кинетического и постурального компонентов тремора в правой руке на 90% в сравнении с первоначальными данными. По шкале CRST тремор уменьшился с 63 до 39 баллов.

Клинический пример 2.

Пациентка В, 1972 года рождения. Анамнез заболевания: болеет с юности, во время учебы в университете начала отмечать тремор в руках. Тремор постепенно усиливался, больше отмечался справа. Лечилась пропранололом 40 мг 2 раза в сутки, переносила плохо, препарат давал временное улучшение, позже стала отмечать отсутствие эффекта. Также принимала клоназепам, при этом отмечала выраженную сонливость. Правша.

В неврологическом статусе до операции:

Черепные нервы интактны. Мышечный тонус в конечностях не изменен. В пробе Ромберга устойчива. Тандемная и обычная ходьба без нарушений. Высшие функции сохранны. Тремора головы, мимических мышц, языка и туловища нет. Среднеразмашистый постурально-кинетический и постуральный тремор рук, мелкоразмашистый постуральный тремор ног, больше справа. Мелкоразмашистый тремор покоя в правой кисти. Проведение теста с ложкой, проба со стаканами справа невозможны. Рисование спиралей справа без фиксации руки невыполнимо.

Общий балл по шкале CRST составил 63 (макс. 144). Монреальская шкала оценки когнитивных функций – 28 баллов (норма). Госпитальная шкала оценки тревоги – 7 баллов, шкала депрессии – 4 балла. Артериальное давление до операции 120/70 мм рт. ст.

18.10.2022 г. пациентке В. была проведена односторонняя таламотомия методом МР-ФУЗ в области левого VIM ядра таламуса. Было выполнено 5 лечебных соникаций с достижением температуры 60 °С. На операционном столе пациентка пожаловалась на выраженную головную боль до 9 баллов по ВАШ, введение инъекции препарата кетонал не купировало боль. Было принято совместное решение о прерывании операции.

В неврологическом статусе сразу после операции отмечалось уменьшение постурально-кинетического тремора правой руки на 90%, однако оставался постуральный тремор в положении руки, согнутой в локтевом суставе. По шкале CRST тремор уменьшился до 39 баллов.

Спустя 5 месяцев после операции пациентка В. обратилась в клинику с желанием завершить оперативное лечение с использованием МР-ФУЗ, так как оставшийся постуральный тремор в определенной позиции согнутой в локте руки продолжал значительно мешать в быту: при поднесении стакана с водой или ложки ко рту тремор усиливался.

24.03.2023 г. пациентке В. выполнена повторная операция методом МР-ФУЗ в области VIM ядра таламуса слева, в результате которой достигнут клинически значимый эффект – снижение общего балла по шкале CRST до 33 баллов.

Таким образом, наш опыт проведения данных операций предполагает, что повторное лечение с помощью МР-ФУЗ может быть осуществимым, безопасным и эффективным вариантом для отдельных пациентов, у которых оптимальный клинический эффект не достигается после первого этапа. Тем не менее, необходимы будущие хорошо спланированные исследования на больших выборках для оценки возможных рисков повторного лечения и оптимальных сроков повторного вмешательства, а также критериев приемлемости и исключения.

3.2. Оценка эффективности и безопасности двусторонней (одномоментной и поэтапной) таламотомии с помощью фокусированного ультразвука под контролем магнитно-резонансной томографии у пациентов с эссенциальным тремором

Семи пациентам с тяжелым, рефрактерным к медикаментозному лечению ЭТ была проведена двусторонняя таламотомия с использованием МР-ФУЗ. В пяти случаях проводилась поэтапная двусторонняя таламотомия, в двух –

одномоментная. Характеристика клинической картины пациентов до операций представлена в таблице 6.

Таблица 6 - Характеристики клинической картины тремора пациентов до двусторонней таламотомии методом МР-ФУЗ, оценка тремора по шкале CRST

№/пол/возраст	Постуральный тремор рук (правая/левая)	Кинетический тремор рук (правая/левая)	Постуральный тремор ног (правая/левая)	Кинетический тремор ног (правая/левая)	Тремор иных локализаций
Мужчина, 31 год	3/2	4/3	2/1	2/0	-
2. Мужчина, 32 года	2/2	2/3	0/0	0/0	-
Мужчина 54 года	3/3	2/2	2/1	0/0	Постуральный тремор головы 2 балла
Мужчина, 54 года	3/2	4/3	0/1	1/0	-
Женщина, 58 лет	3/3	3/3	0/0	0/0	-
Мужчина 65 лет.	1/3	3/3	0/1	1/2	Постуральный тремор головы 3 балла
Мужчина, 71 год	3/3	3/2	0/0	0/0	Постуральный тремор головы 2 балла

Мишенью при воздействии фокусированного ультразвука у всех семи пациентов было ядро VIM. Плотность костей черепа (scull-score) варьировалась от 0,36 до 0,59 при медиане 0,47.

Пациенты 6 и 7 были заранее отобраны для одномоментного проведения двусторонней таламотомии, так как их коэффициент ультразвуковой проводимости костной ткани был высоким (0,51 и 0,59 соответственно), что заранее предполагало воздействие на низких энергиях с достижением требуемой температуры абляции за минимальное время и количество соникаций с незначительным отеком окружающих тканей.

Время лечения (от первого до последнего ультразвука) составляло 95–188 мин. (медиана 137 мин.). При этом продолжительность двусторонних одномоментных операций составляла: 131 мин. у пациента 6, 120 мин. у пациента 7. Количество обработок ультразвуком в каждой операции, время воздействия, максимальная достигнутая температура и использованная энергия показаны в таблице 7.

Таблица 7 - Параметры операций проведенных методом МР-ФУЗ

	Этап и дата операции	Коэффициент ультразвуковой проводимости костной ткани	Количество соникаций	Максимальная достигнутая температура, °С	Максимальная используемая энергия, Дж	Время воздействия, мин
Пациент 1.	Первый этап: левосторонняя таламотомия. 25.06.2020 г.	0,39	7	58	36000	146
	Второй этап: правосторонняя таламотомия. 05.11.2021 г.	0,39	7	59	36000	123
Пациент 2.	Первый этап: левосторонняя таламотомия. 21.08.2020 г.	0,36	7	55	36000	150
	Второй этап: левосторонняя таламотомия. 20.01.2022 г.	0,36	7	59	36000	96

Продолжение таблицы 7

Пациент 3.	Первый этап: левосторонняя таламотомия. 23.10.2020 г.	0,47	9	58	36000	180
	Второй этап: левосторонняя таламотомия. 20.09.2022 г.	0,47	4	56	30000	110
Пациент 4.	Первый этап: левосторонняя таламотомия. 31.08.2021 г.	0,46	5	60	14000	180
	Второй этап: левосторонняя таламотомия. 11.07.2022 г.	0,46	5	58	16000	115
Пациент 5.	Первый этап: левосторонняя таламотомия. 22.03.2022 г.	0,48	5	57	32000	150
	Второй этап: левосторонняя таламотомия. 30.01.2023 г.	0,48	5	55	24000	140

Продолжение таблицы 7

Пациент 6.	Двусторонняя одномоментная: левосторонняя таламотомия. 01.02.2022 г.	0,51	3	64	12000	48
	Двусторонняя одномоментная: правосторонняя таламотомия. 01.02.2022 г.	0,51	2	58	12000	30
Пациент 7.	Двусторонняя одномоментная: левосторонняя таламотомия. 03.03.2022 г.	0,59	4	59	16000	50
	Двусторонняя одномоментная: правосторонняя таламотомия. 03.03.2022 г.	0,59	3	54	18000	52

Для сведения к минимуму риска побочных эффектов при осуществлении воздействия на второй стороне мы придерживались следующей интраоперационной тактики:

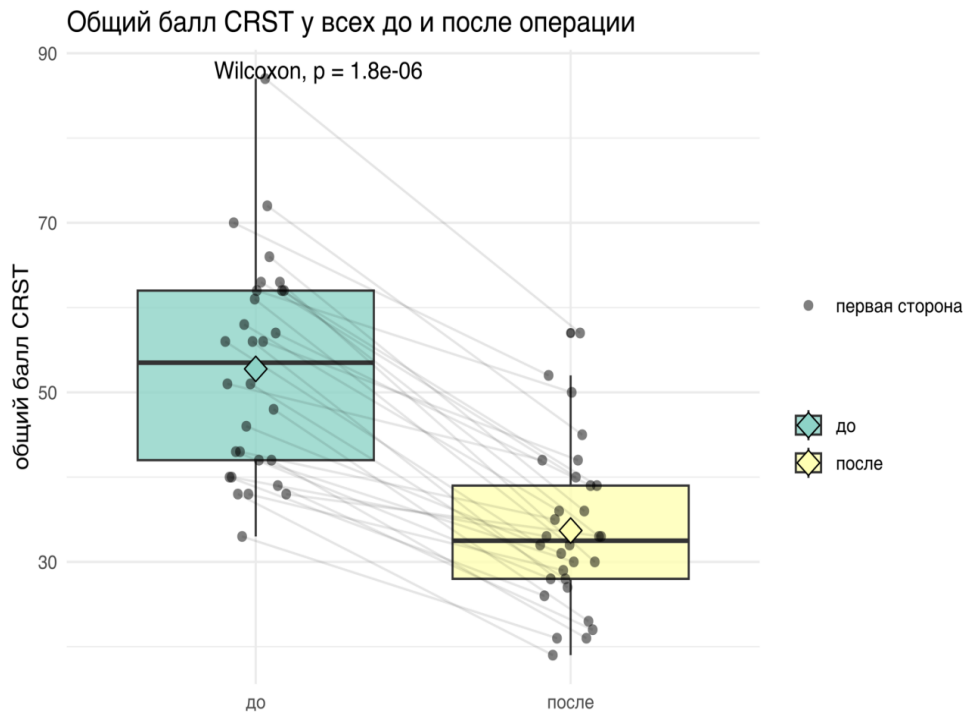
1. Ультразвуковое абляционное воздействие на второй стороне прекращалось сразу после того, как достигалось значительное уменьшение тремора. Ориентиром для прекращения воздействия служило снижение постурально-кинетического тремора на стороне воздействия более, чем на 50% от исходного (по шкале CRST), также учитывалась субъективная оценка уменьшения дрожания самим пациентом и врачом-неврологом при проведении неврологических проб;

2. Очаг абляции на второй стороне целенаправленно создавался асимметрично первому из соображений безопасности.

3. Каждому этапу лечения предшествовало пробное ультразвуковое воздействие (verify) для раннего выявления нарушений речи и при необходимости остановки лечения на безопасном этапе

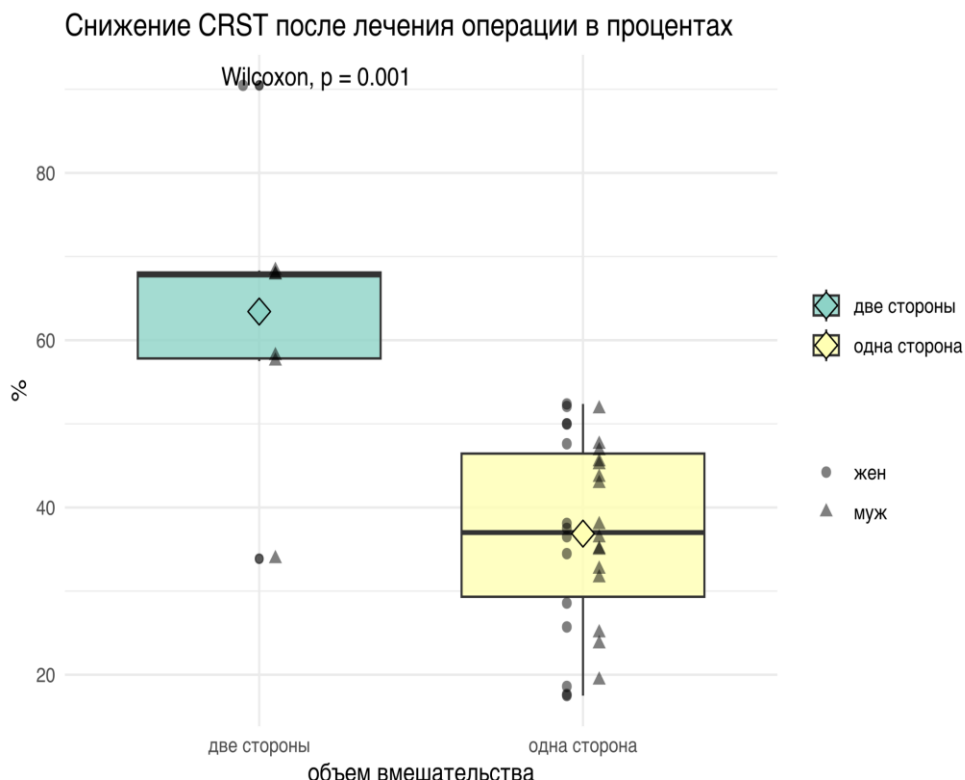
Средний объем повреждения таламуса на первой стороне через 1 сутки после операции составил 295,8 мм³ (диапазон 203,8–379,8 мм³), а на второй стороне – 220,72 мм³ (диапазон 174,7–262,08 мм³). Через 6 месяцев очаг поражения был настолько мал, что не визуализировался на стандартных режимах МРТ исследования, однако, по программе SWAN можно визуализировать проекцию поражения ввиду отложения гемосидерина.

Все 7 пациентов отмечали значительное уменьшение тремора с обеих сторон, что отражено в таблице 7. Медиана общего балла по шкале CRST снизилась с 56 [42,5; 59,5] до 18 [17,5; 19] сразу после лечения. Получено статистически значимое снижение тяжести тремора на 63,3% [39,2; 68,1]. (Wilcoxon, $p=0,016$), что представлено на рисунках 19 и 20. На рисунке 21 представлена часть шкалы CRST (рисование спиралей) до и после проведения двусторонней таламотомии методом МР-ФУЗ.



Выборка: все пациенты (data/2023-04-20)

Рисунок 19 - Показатели общего балла шкалы тремора CRST до и после двусторонней таламотомии методом МР-ФУЗ.



Выборка: все пациенты (data/2023-04-20)

Рисунок 20 - Снижение общего балла по шкале CRST после двусторонней и односторонней таламотомии у пациентов с ЭТ в процентах.

Таблица 8 - Непосредственные результаты оценки по шкале CRST до и сразу после двусторонней операции

	Общий балл CRST до операции	Общий балл CRST после двусторонней таламотомии	Уменьшение, %
Пациент 1	56	18	48,3
Пациент 2	40	17	57,5
Пациент 3	43	18	58,1
Пациент 4	62	41	33,9
Пациент 5	42	4	90,5
Пациент 6	60	19	68,3
Пациент 7	59	19	67,8
Медиана	56 [42,5; 59,5]	18 [17,5; 19]	
Процент улучшения общий	67,8%		

В таблице 9 представлены побочные эффекты и нежелательные явления как во время процедуры, так и спустя 6 месяцев после операций. На различных этапах побочные эффекты были минимальны (головная боль, головокружение, повышение артериального давления), все они полностью купировались к 6-му месяцу наблюдения. При возникновении побочного эффекта в виде интенсивной головной боли пациенту вводили кетонал 50 мг/мл 4 мл внутривенно; при повышении артериального давления выше 140/90 мм рт. ст. использовался каптоприл 25 мг внутрь.

Таблица 9 - Побочные эффекты при проведении двусторонней таламотомии методом МР-ФУЗ

		Во время операции	Сразу после операции	Через 6 мес. после операции
Пациент 1	Первый этап: левосторонняя таламотомия	Головная боль	Головная боль, тошнота	Отсутствуют
	Второй этап: правосторонняя таламотомия	Головная боль, гипестезия левой половины губы и пальцев левой кисти	Гипестезия левой половины губы и пальцев левой кисти	Отсутствуют
Пациент 2	Первый этап: левосторонняя таламотомия	Головная боль, тошнота	Головная боль	Отсутствуют
	Второй этап: левосторонняя таламотомия	Тошнота	Головная боль	Отсутствуют
Пациент 3	Первый этап: левосторонняя таламотомия	Отсутствуют	Отсутствуют	Отсутствуют

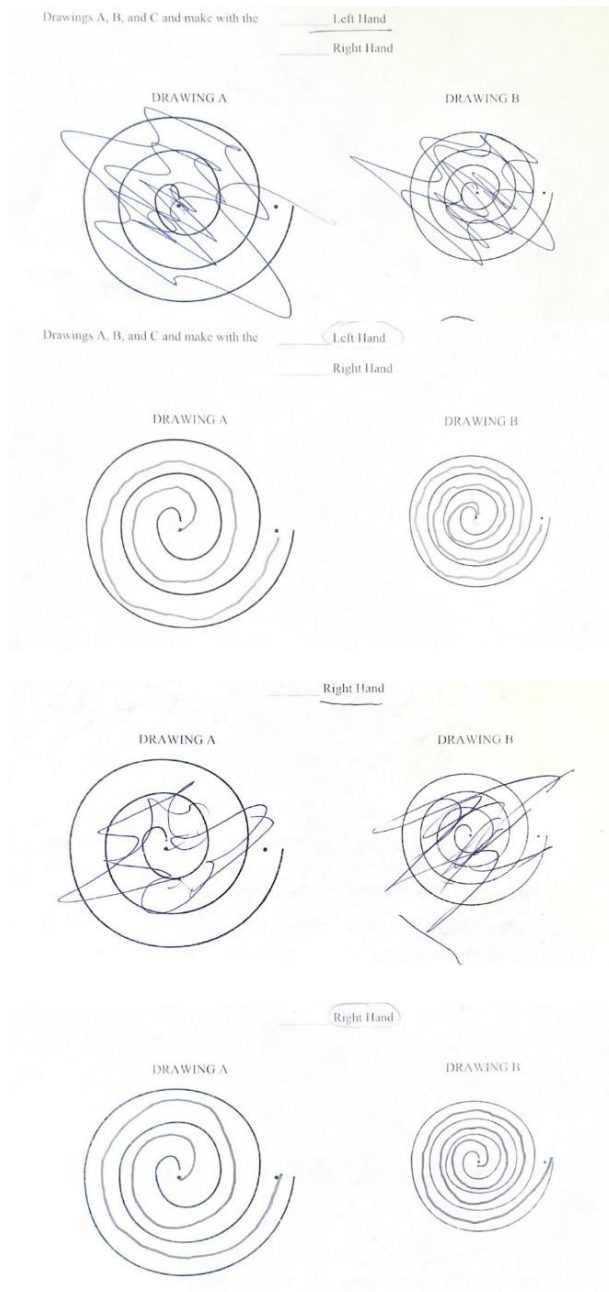
Продолжение таблицы 9

	Второй этап: правосторонняя таламотомия	Головокружение, повышение артериального давления до 170/90 мм рт. ст.	Отсутствуют	Отсутствуют
Пациент 4	Первый этап: левосторонняя таламотомия	Отсутствуют	Отсутствуют	Отсутствуют
	Второй этап: правосторонняя таламотомия	Отсутствуют	Отсутствуют	Отсутствуют
Пациент 5	Первый этап: левосторонняя таламотомия	Головная боль, головокружение, повышение артериального давления до 150/110 мм.рт.ст.	Отсутствуют	Отсутствуют
	Второй этап: правосторонняя таламотомия	Отсутствуют	Отсутствуют	Не прошло 6 месяцев с момента операции
Пациент 6: одномоментная двусторонняя таламотомия		Головная боль	Отсутствуют	Отсутствуют

Продолжение таблицы 9

Пациент 7: одномоментная двусторонняя таламотомия	Головная боль	Головная боль	Отсутствуют
---	---------------	---------------	-------------

При проведении двусторонней таламотомии общий балл тремора по шкале CRST снижается значительно больше, чем при проведении одностороннего вмешательства. Уменьшение общего балла CRST у пациентов с ЭТ сразу после односторонней таламотомии на 36,4% [26,4; 45,4], а при проведении двусторонней таламотомии на 63,3% [39,2; 68,1]. Таким образом, мы делаем вывод о том, что проведение двустороннего вмешательства статистически значимо эффективнее одностороннего, что представлено на рисунке 20 ($p < 0,001$).



Левая рука, до операции

Левая рука, после операции

Правая рука, до операции

Правая рука, после операции

Рисунок 21 - Часть шкалы CRST (рисование спиралей) у пациента №7 до и после проведения одномоментной двусторонней таламотомии слева и справа.

ГЛАВА 4. МЕТОДОЛОГИЯ ПРИМЕНЕНИЯ ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ ДЛЯ ОТБОРА ПАЦИЕНТОВ НА ОПЕРАЦИЮ МЕТОДОМ ФОКУСИРОВАННОГО УЛЬТРАЗВУКА ПОД КОНТРОЛЕМ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ

Телемедицина – это использование технологии электронной связи для облегчения оказания медицинской помощи удаленно. Исследования интерактивных технологий телемедицины в режиме реального времени с использованием видеоконференций были проведены для многих неврологических заболеваний [20]. Появляется все больше литературы об использовании телемедицины при двигательных расстройствах, причем чаще всего основное внимание уделяется БП [18]. Наблюдается постепенное расширение использования телемедицины при двигательных расстройствах, особенно там, где сочетание ограничений подвижности пациента, прогрессирующего течения болезни и отсутствия специалистов по двигательным расстройствам создает проблемы в доступе к медицинской помощи [103].

Видеосвязь позволяет определять наличие и характеристики тремора [103]. В осмотр включается измерение компонентов постурального, кинетического тремора конечностей, головы и туловища; онлайн вариант консультирования в некоторых случаях позволяет также дифференцировать ЭТ от функциональных расстройств движений и БП.

В литературе описан интерес к технологиям дистанционного консультирования и мониторинга пациентов с ЭТ [35], причем «взрывной» рост внимания к такой возможности произошел в связи с пандемией COVID-19 [110].

В нашем исследовании использование технологий дистанционной онлайн-связи с пациентами позволило проводить отбор иногородних и иностранных пациентов с ЭТ на операцию методом МР-ФУЗ. В центре нейрохирургии Международного медицинского центра им. В.С. Бузаева в Уфе была разработана

методология для проведения консультации невролога с помощью телемедицины. Ниже представлен соответствующий алгоритм, состоящий из ряда пунктов.

1. Первоначальная оценка документов пациента.

В Российской Федерации телемедицинское консультирование проводится, опираясь на статью 36.2 Федерального закона от 29.07.2017 N 242-ФЗ.

Записываясь на онлайн-прием, пациент должен ознакомиться с офертой на оказание телемедицинских услуг:

1. Медицинское онлайн-консультирование может быть выполнено, как «повторная консультация» или консультация «второе мнение».

2. На онлайн-консультировании выполняется коррекция ранее назначенного лечения, при наличии диагноза и лечения, которое было назначено во время очного осмотра.

Таким образом, до проведения первичной онлайн-консультации, диагноз «Эссенциальный тремор» пациенту уже должен быть выставлен на очном осмотре врача невролога, выполненном в том числе и в других клиниках. До проведения первичной онлайн-консультации пациент должен предоставить по электронной почте заключения очных осмотров врачей неврологов, результаты лабораторных и инструментальных данных.

2. Подготовка пациента к онлайн-осмотру.

После того, как пациент записался на консультацию с помощью телемедицинских технологий, ему на электронную почту высылается письмо с рекомендациями по подготовке к операции (см. *Приложение*).

3. Онлайн-консультирование.

3.1. *Беседа.*

- Сбор анамнеза (семейная история заболевания более чем у 50% пациентов). На беседе с пациентом на основании опроса и заключения очного осмотра невролога необходимо подтверждение диагноза ЭТ по критериям постановки диагноза:

1. изолированный двусторонний синдром тремора действия верхних конечностей;

2. продолжительность заболевания не менее 3 лет;
3. наличие тремора иной локализации (голова, голос, ноги) или без него;
4. отсутствие других неврологических симптомов, таких как дистония, атаксия или паркинсонизм;

5. могут определяться дополнительные неврологические симптомы неопределенной значимости (нарушение тандемной ходьбы, дистоническая установка, снижение памяти) или иные неврологические симптомы, которые не позволяют установить дополнительный диагноз; может отмечаться тремор покоя.

- В анамнезе пациента должно быть применение лекарственной терапии, потому что хирургическое лечение ЭТ является методом выбора лишь у пациентов, рефрактерных к медикаментозному лечению. Лекарственно-резистентный тремор определяется как стойкий инвалидизирующий тремор, несмотря на по крайней мере два испытания полных доз терапевтических препаратов, одно из которых должно было включать пропранолол (до 320 мг/сут) или примидон (до 750 мг/сут). Дозы препаратов должны оставаться стабильными в течение 30 дней до включения в исследование.

- Установление отсутствия в анамнезе в течение последнего года острых нарушений мозгового кровообращения или судорог, отсутствия приема антикоагулянтов течение предыдущих 2 недель и других противопоказаний (см. Таблицу 1).

3.2. Неврологический осмотр с помощью телемедицинских технологий.

Оценка черепных нервов:

- Во время обсуждения с пациентом анамнеза заболевания оценивается беглость речи, наличие нарушений в виде дизартрии, афазии, дисфонии.
- Оценивается симметрия лица: попросить пациента зажмурить глаза, поднять вверх брови, надуть щеки, вытянуть губы трубочкой.
- Оценивается движение глаз: попросить пациента посмотреть в 9 основных положений с короткой паузой в каждом положении.
- Оценивается подвижность шеи: попросить пациента повернуть голову вправо и влево, наклонить голову вправо и влево.

- Оценивается язык в покое на наличие фасцикуляций и тремора, также нужно попросить пациента подвигать языком из стороны в сторону для оценки объема движений.

Косвенная оценка силы мышц:

- Оценить симметричность мышечной массы в руках и ногах пациента.
- В качестве базовой оценки симметричности объема движений, попросить пациента выполнить полный диапазон движений как верхних, так и нижних конечностей.

Оценка координации движений и походки:

- Оценивается походка пациента, походка на носках и на пятках.
- Оценивается быстро чередующееся движение от предмета к носу.
- Оценивается способность пациента стоять в пробе Ромберга.
- Проводится проба на брадикинезию: сжимание/разжимание кулака, пронация/супинация кисти, постукивание носком стопы.

Оценка тремора.

- Осмотр пациента в покое. Руки пациента должны расслабленно лежать на ручках кресла или на коленях в среднем положении между пронацией и супинацией, попросить пациента вслух отнимать от 100 по 7. Отсутствие тремора покоя является подтверждением диагноза ЭТ. Наличие тремора покоя является основанием для проведения дополнительных проб для дифференцировки с болезнью Паркинсона, однако может быть вариантом «ЭТ плюс». Оценить тремор покоя по шкале от 0 до 4 (0 = нет тремора; 1 = незначительный тремор; может быть прерывистым; 2 = умеренная амплитуда тремора; может быть прерывистым; 3 = значительная амплитуда тремора; 4 = выраженный инвалидизирующий тремор.

- Осмотр рук при поддержании позы. Попросить пациента вытянуть руки вперед, расставив пальцы. Попросить пациента медленно согнуть руки в локтях и медленно пронировать и супинировать предплечья, отмечая изменение тремора. Постурально-кинетический тремор должен быть с преобладанием кинетического компонента. Для объективизации оценки постурального тремора

можно попросить пациента поочередно вытянув руки удерживать стакан с водой (Рисунок 12). Оценить постуральный тремор по шкале от 0 до 4 (0 = нет тремора; 1 = незначительный тремор, может быть прерывистым; 2 = умеренная амплитуда тремора, может быть прерывистым; 3 = значительная амплитуда тремора; 4 = выраженный инвалидизирующий тремор).

- Для выявления позиционного увеличения амплитуды тремора важно попросить пациента установить руки в разных позициях (Рисунок 22).

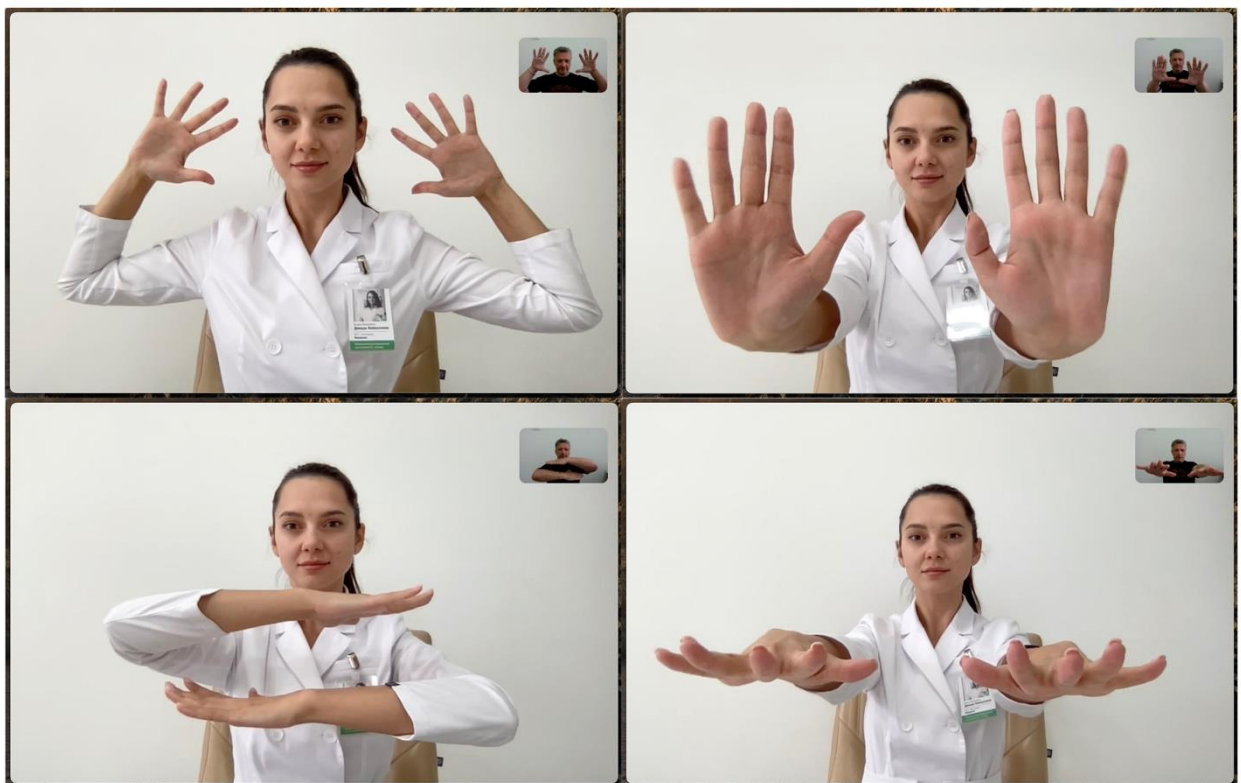


Рисунок 22 - Вариации расположения рук для выявления позиционного усиления тремора.

- Исследование рук при движении – выявление кинетического тремора. Попросить пациента прикоснуться указательным пальцем к своему носу. Также можно попросить поднять правой и левой рукой поочередно стакан с водой и подносить стакан ко рту. Некоторые пациенты демонстрируют усиление интенсивности тремора при небольшом утяжелении руки. Помимо тремора при движении оценивается интенционный тремор и дисметрия. Оценить

кинетический тремор по шкале от 0 до 4 (0 = нет тремора; 1 = незначительный тремор, может быть прерывистым; 2 = умеренная амплитуда тремора, может быть прерывистым; 3 = значительная амплитуда тремора; 4 = выраженный инвалидизирующий тремор) [32].

- Оценка письма. Выявление задачеспецифического тремора. Почерк пациентов с ЭТ отличается крупноразмашистостью и дрожанием.

- Исследование тремора покоя, постурального и кинетического тремора также проводится и в нижних конечностях в положении лежа. Постуральный тремор оценивается в пробе Барре. Кинетический тремор ног при выполнении коленно-пяточной пробы. Все 3 варианта тремора оцениваются по шкале от 0 до 4 (0 = нет тремора; 1 = незначительный тремор, может быть прерывистым; 2 = умеренная амплитуда тремора, может быть прерывистым; 3 = значительная амплитуда тремора; 4 = выраженный инвалидизирующий тремор).

- Обычно в дрожание вовлекаются обе стороны тела (билатеральный тремор), при этом дрожание может быть неодинаковым в идентичных частях тела.

- При оценке тремора в конечностях обязательным являются провокационные пробы, для выявления функционального компонента тремора.

- По видеосвязи также реальным является определение аксиального тремора (тремор языка в покое и постуральный, тремор голоса, тремор лица, тремор головы в покое лежа и постуральный сидя, тремор туловища в покое лежа и постуральный сидя). Все виды тремора также оцениваются по шкале от 0 до 4.

- Для оценки теста рисования спиралей и линий пациенту заранее высылаются документ, который он должен распечатать. На онлайн-приеме врач обучает пациента по выполнению данных заданий: рисование выполняется без опоры на руку.

- Оценивается тест переливания воды из стакана в стакан, донесения чайной ложкой воды до рта.

Клинически значимый тремор определяется как результат более 2 баллов по позиции или действию по Шкале клинической оценки тремора (от 0 до 4). Все

результаты исследования вносятся врачом в Шкалу клинической оценки тремора, часть 1 и 2.

В нашем исследовании приняли участие 28 пациентов из разных городов и областей, географические данные представлены в таблице 10.

Таблица 10 - Географические данные пациентов, которые отбирались на операцию методом МР-ФУЗ с помощью телемедицинских технологий

Город/регион	Количество пациентов
Архангельск	1
Астрахань	1
Воронежская область	1
Казахстан	1
Краснодарский край	1
Ленинградская область	2
Марий-эл	1
Мариуполь	1
Москва	9
Московская область	2
Мурманск	1
Нижний Новгород	1
Новороссийск	1
Пермский край	1
Севастополь	1
Санкт-Петербург	1
Татарстан	1
Челябинская область	1

Все пациенты были осмотрены врачом-неврологом по описанной выше методологии с помощью онлайн видеозвонка с помощью приложения WhatsApp. Проводилась оценка по 1 и 2 части шкалы CRST (рисунок 23). Отобранные пациенты с эссенциальным тремором накануне операции осматривались врачом очно.

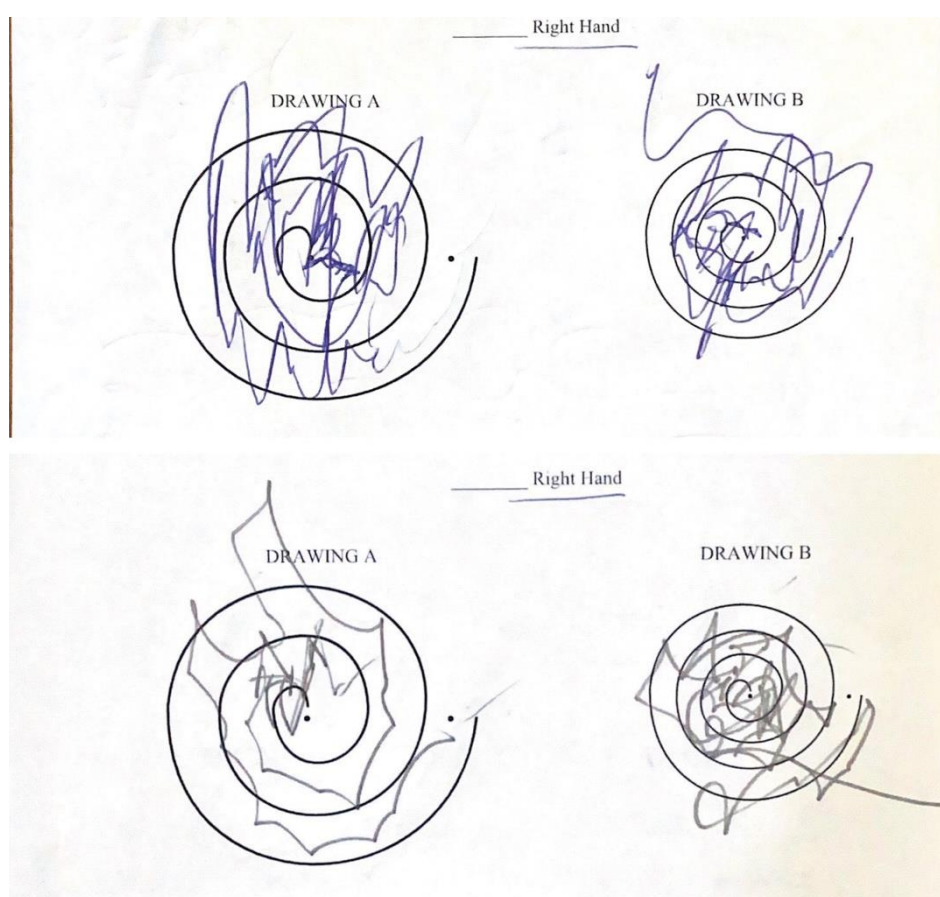


Рисунок 23 - Часть шкалы CRST (рисование спиралей) у пациента при проведении online и offline осмотра.

При проведении онлайн-осмотра медиана общего балла по части шкалы CRST составляла 40,5 [33,2; 46,8], при проведении оценки у этих же пациентов на очном осмотре медиана составляла 41 [32, 47]. На рисунке 24 представлено сравнение данных групп пациентов, статистически значимого различия не найдено (Wilcoxon, $p > 0,005$).

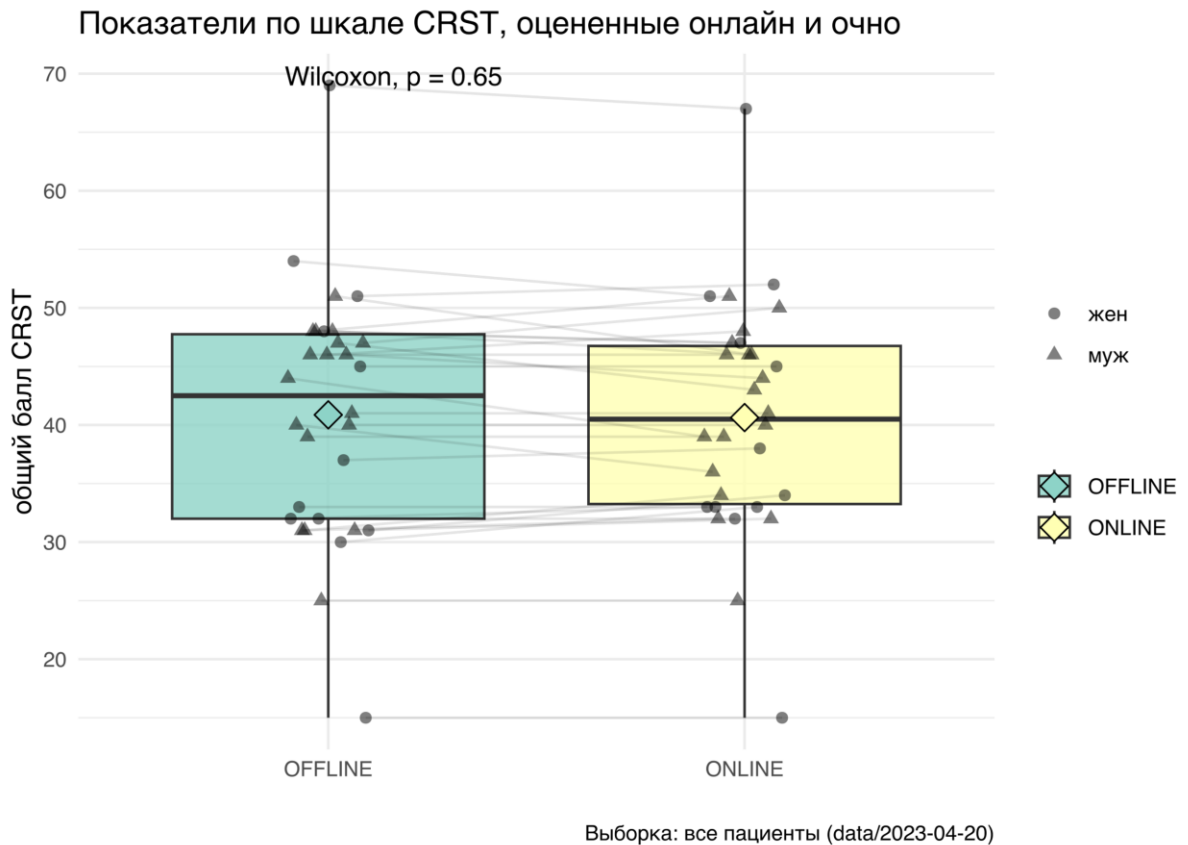


Рисунок 24 - Показатели по шкале CRST у пациентов с ЭТ на онлайн и оффлайн осмотрах.

Для подтверждения того, что онлайн-подход идентичен очному осмотру с точки зрения оценки по шкале CRST, нами был выполнен тест на эквивалентность non-inferiority. Для этого мы использовали t-критерий, чтобы сравнить средние баллы CRST двух групп, предполагая равные отклонения. Аргумент `var.equal = TRUE` указывает, что мы выполняем t-критерий с двумя выборками, предполагая равные дисперсии, а аргумент `conf.level = 0,95` указывает уровень достоверности 95%.

```
t.test (ds$CRST_online, ds$CRST_offline, alternative = "two.sided", paired = "TRUE", var.equal = TRUE, conf.level = 0,95)
```

Paired t-test

data: ds\$CRST_online and ds\$CRST_offline

t = -0,54863, df = 29, p-value = 0,5875

alternative hypothesis: true mean difference is not equal to 0

95 percent confidence interval:

-1,1031722 0,6365056

sample estimates:

mean difference -0,2333333

Полученные данные t-теста включают среднюю разницу между двумя подходами, стандартную ошибку разницы, t-статистику и ее p-значение, а также 95% доверительный интервал для разницы. Ввиду того, что значение p составило 0,58 ($p > 0,05$), мы можем отклонить гипотезу о том, что «онлайн» и «оффлайн» подходы различаются, и сделать вывод о том, что эти подходы одинаковы.

На следующем этапе анализа мы приняли порог 5 баллов как допустимую ошибку и сделали альтернативную гипотезу: медианы общего балла по шкале CRST «онлайн» и «оффлайн» осмотров различаются более, чем на 5 баллов. Эта формулировка мягче, поскольку допускает не только эквивалентность, но и ошибки в интервале 0–5 баллов.

```
noninf_margin <- 5
```

```
> t.test(ds$CRST_online, ds$CRST_offline, alternative = "less",
+       mu = noninf_margin, var.equal = TRUE, conf.level = 0,95)
```

```
Two Sample t-test
```

```
data: ds$CRST_online and ds$CRST_offline
```

```
t = -1,7266, df = 65, p-value = 0,04449
```

```
alternative hypothesis: true difference in means is less than 5
```

```
95 percent confidence interval:
```

```
-Inf 4,850624
```

```
sample estimates:
```

```
mean of x mean of y
```

```
40,63333 40,08108
```

Мы получили значение $p < 0,04$ что позволяет отбросить альтернативную гипотезу и заключить, что «онлайн» осмотр отличается от «оффлайн» не более чем на 5 баллов.

Таким образом, было установлено, что оценка тяжести ЭТ, полученная с помощью телемедицинских технологий, может быть адекватной клинической мерой для оценки тремора при дистанционных медицинских консультациях.

Проведенный тест non-inferiority позволяет нам говорить о том, что онлайн-консультирование дает сопоставимые с очным осмотром результаты, при допустимой ошибке 5 баллов (Wilcoxon, $p > 0,05$). Однако, большее количество наблюдений в будущем возможно позволит уменьшить допустимую ошибку.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЭТ – социально значимое двигательное расстройство, распространенность которого среди лиц младше 65 лет достигает 0,9%, а среди людей старше 65 – 4,6% (Васечкин С.В., Левин О.С., 2018; Louis E.D. et al., 1998; Zappia M. et al., 2012). Несмотря на «доброкачественность» течения заболевания, ЭТ значительно ухудшает качество жизни пациентов: нарушение письма, трудности с приемом пищи и жидкости, невозможность выполнения тонких манипуляций вызывают в ряде случаев отказ от социальной деятельности и у 30-50% пациентов могут быть причиной инвалидности (Иванова Е.О., Иванова-Смоленская И.А., Иллариошкин С.Н., 2013).

Специфического лечения ЭТ на данный момент не существует, однако некоторые препараты доказали свою симптоматическую эффективность. Терапией первого выбора являются примидон, пропранолол, топирамат, клоназепам, габапентин (Васечкин С.В., Левин О.С., 2018; Ferrara J., Jankovic J., 2009; Zesiewicz T.A. et al., 2011; **Chang W.S. et al., 2015**). Медикаментозное лечение зачастую имеет ряд побочных эффектов и не всегда достаточно эффективно. Для некоторых пациентов с наиболее выраженным тремором хирургическое лечение становится единственно возможным вариантом.

Хирургические методы, используемые в лечении ЭТ, включаются в себя 2 категории: абляцию и глубинную стимуляцию мозга (DBS). Преимуществами DBS являются возможность корректировки цели путем выбора оптимального расположения электродов или изменение параметров стимуляции для устранения тремора при возврате симптомов. Однако в течение примерно 4 лет после DBS пациенты сообщали о ряде проблем, включая потерю эффективности и осложнения, связанные с имплантацией устройства. Piličič и др. последовали

сообщили, что у 4 пациентов из 26 возникла потеря эффективности DBS в течение 40 месяцев (Pilitsis JG et al, 2008; Koller WC et al, 2008; Zhang K at al, 2010).

Существуют различные типы абляционной терапии: таламотомия может быть выполнена с использованием радиочастотной методики, гамма-ножа и метода МР-ФУЗ. При радиочастотной термоабляции возможны различные хирургические осложнения, связанные с инвазивностью из-за введения электрода в точку цели (гемипарез, дизартрия, ухудшение когнитивных функций) (Schuurman PR et al. 2008; Shahzadi S et al. 2005). Существенными недостатками использования гамма-ножа являются отсроченность терапевтического эффекта (в течение 8 мес. после проведенной таламотомии), отсутствие интраоперационного контроля (что обуславливает проблемы с результатом терапии у пациентов с нетипичной функциональной анатомией), развитие специфических осложнений у 3,9% пациентов (Young RF et al. 2020).

МР-ФУЗ является относительно новым неинвазивным хирургическим методом лечения заболеваний головного мозга. О его эффективности для лечения ЭТ впервые сообщили в рандомизированном контролируемом исследовании в 2016 году (Elias WJ et al. 2016). Тогда же Управлением по контролю за продуктами питания и лекарствами США (FDA) данный метод был одобрен, как метод лечения ЭТ. В 2017 году данный метод лечения был одобрен Росздравнадзором в Российской Федерации. Во время проведения операции пациент находится в сознании, не требуется выполнения разрезов кожи и трепанации черепа, а результат виден сразу же после воздействия (Fenoy A.J., Simpson R.K. Jr., 2014). Зона воздействия определяется как анатомически, так и с помощью функциональных проб на операционном столе: после каждого воздействия ультразвуком оценивается клинический эффект и наличие неблагоприятных явлений.

В настоящем исследовании представлены первые в России результаты лечения 37 пациентов с ЭТ методом МР-ФУЗ с использованием системы ExAblate Neuro 4000 (Insightec). Пяти пациентам проведена двусторонняя поэтапная таламотомия и двоим – двусторонняя одномоментная. В исследование были

включены 22 мужчины (59,5%) и 15 женщин (40,5%). Медиана возраста оперированных больных составила 56,00 [39; 65] лет (разброс – от 21 до 82 лет), мужчины и женщины по данному признаку статистически значимо не различались ($p=0,94$, тест Wilcoxon). Средний возраст манифестации заболевания у оперированных пациентов составил 20 [13; 41]. Медиана общего балла по шкале CRST у всех пациентов до операции составила 51 [40; 61]., при разделении пациентов по полу: у мужчин 54,5 [40,8; 58,8], у женщин 48 [41; 63]. Коэффициент плотности костной ткани черепа пациентов (scull-score) варьировался от 0,33 до 0,69, при медиане 0,5 [0,4; 0,6].

Одна пациентка (3,3%) не дала удовлетворительного ответа на лечение, вероятно, ввиду нетипичного расположения VIM-ядра таламуса. У 29 остальных пациентов наблюдалось значительное уменьшение тремора в контралатеральной деструкции руке сразу после лечения со значительным снижением показателей по шкале CRST: общая сумма баллов снизилась после операции на 36,4% [26,4; 45,4], на стороне операции уменьшение достигло 68,5% [60,9; 83,3]. Тремор рук исчез сразу после процедуры у 29 (96,7%) пациентов. У 4 пациентов дополнительно был устранен сопутствующий тремор ног, у 11 пациентов также уменьшился сопутствующий тремор головы.

В числе интраоперационных побочных эффектов головная боль отмечалась у 18 пациентов (60%), головокружение – у 7 (23,3%), тошнота – у 6 (20%), рвота – у 2 (6,7%), повышение артериального давления выше 140/90 мм рт.ст – у 6 (20%), у 1 пациента (3,3%) отмечалась «холодовая» реакция на фоне воздействия холодной воды, окружающей шлем, в виде головной боли и приступа по типу панической атаки.

Среди отдаленных побочных эффектов отмечались: нарушение походки с атаксией – 1 пациент (3,3%), субъективная неустойчивость при ходьбе – 4 пациента (13,3%), опущение угла рта – 2 (6,7%), нарушение речи – 1 (3,3%), слабость в конечностях на контралатеральной таламотомии стороне возникла у 2 пациентов (6,7%) в результате предполагаемого вовлечения внутренней капсулы. Данные побочные эффекты разрешились у пациентов в течение 1 месяца после

операции и, вероятно, были вызваны нарастающим после таламотомии цитотоксическим отеком вокруг очага абляции.

Полученный в настоящем исследовании профиль нежелательных явлений аналогичен описанному в литературе (Fishman et al., 2018), с серьезными нежелательными явлениями у 1,6% пациентов, причем в цитируемой работе большинство нежелательных явлений были преходящими и обычно оценивались как легкие (79%), редко – как тяжелые (1%).

После проведения операции все пациенты продолжали наблюдаться, медиана времени наблюдения в настоящий момент составляет 109,0 [53,0; 231,0] дней, максимально – 746 дней.

Купирование постурально-кинетического тремора верхних конечностей было длительным, даже при двухлетнем наблюдении. Однако, у 20% пациентов после проведенной односторонней таламотомии в течение года отмечался частичный рецидив тремора (возврат тремора в ноге, тремора головы, интенционного тремора в руке). Все пациенты отмечали, что частичный возврат тремора не отразился на их жизни в бытовом плане, поэтому вариант реоперации не рассматривался.

У двух пациентов во время проведения односторонней таламотомии возникли некупируемые побочные эффекты (тошнота, повышение АД), что являлось причиной для прекращения операции до достижения удовлетворительного эффекта. Через 5–12 мес. им была проведена успешная реоперация с устранением тремора. Наш опыт проведения данных операций предполагает, что повторное лечение с помощью МР-ФУЗ может быть осуществимым, безопасным и эффективным вариантом для отдельных пациентов, у которых оптимальный клинический эффект не достигается после первого этапа. Тем не менее, необходимы будущие хорошо спланированные исследования на больших выборках для оценки возможных рисков повторного лечения и оптимальных сроков повторного вмешательства, а также критериев приемлемости и исключения.

Несмотря на успех односторонней таламотомии методом МР-ФУЗ, некоторых пациентов с ЭТ продолжил беспокоить тремор в неоперированной руке. Исторически сложилось, что выполнение двусторонней таламотомии связано с риском развития грозных осложнений (таких как атаксия, дизартрия и др.), вероятно, ввиду вовлечения в поражение кортиконуклеарных путей. При двустороннем повреждении таламуса частота побочных эффектов, а именно дизартрии и дисбаланса походки, была неприемлемой, достигая более 60% (Krayenbühl H., Yasargil M., 1960; Gillingham F.J. et al., 1964; Cooper I.S., 1969), однако ряд важных преимуществ методики МР-ФУЗ позволил переоценить возможности двустороннего воздействия. Во-первых, технология неинвазивна: не требует трепанации черепа, введения электродов, что сводит к минимуму ошибки в поиске цели из-за смещения мозговых структур. Во-вторых, визуализация с помощью МРТ проводится в режиме реального времени и позволяет осуществлять интраоперационный мониторинг. В-третьих, режим ультразвукового воздействия *verify* позволяет обратимо нагревать участок мозга, что помогает тщательно контролировать появление побочных эффектов и уменьшение тремора. При необходимости корректируются как подача энергии, так и месторасположение цели.

В 2021 году были опубликованы результаты исследования BEST-FUS по оценке эффективности и безопасности поэтапного двустороннего воздействия у пациентов с ЭТ с помощью МР-ФУЗ. Ни у одного из 10 наблюдаемых пациентов не было выявлено ухудшения речи и походки, один отметил нечеткость речи спустя 3 мес. после проведенного второго воздействия (Iorio-Morin et al, 2021). В нашем исследовании мы провели двустороннюю таламотомию 7 пациентам: 5 – поэтапно, 2 – одномоментно. Мишенью при воздействии фокусированного ультразвука у всех пациентов было ядро VIM. Плотность костей черепа (*scull-score*) варьировалась от 0,36 до 0,59 при медиане 0,47. Одномоментная двусторонняя таламотомия была выполнена пациентам с высоким коэффициентом ультразвуковой проводимости костной ткани (0,51 и 0,59 соответственно), что заранее предполагало воздействие на низких энергиях с

достижением требуемой температуры абляции за минимальное время и количество соникаций.

Для сведения к минимуму риска побочных эффектов при осуществлении воздействия на второй стороне мы придерживались следующей разработанной интраоперационной тактики:

1. Ультразвуковое воздействие на второй стороне прекращалось сразу после того, как достигалось существенное уменьшение тремора. Ориентиром для прекращения воздействия служило снижение постурально-кинетического тремора на стороне воздействия более, чем на 50% от исходного.
2. Очаг абляции на второй стороне целенаправленно создавался асимметрично первому.
3. Каждому этапу лечения предшествовало пробное воздействие (verify) для раннего выявления нарушений речи и при необходимости – остановки лечения на безопасном этапе.

Все 7 пациентов отмечали значительное уменьшение тремора с обеих сторон – снижение его тяжести по шкале CRST на 63,3% [39,2; 68,1], Медиана общего балла по шкале CRST снизилась с 56 [42,5; 59,5] до 18 [17,5; 19] сразу после лечения (Wilcoxon, $p=0,016$). Средний объем повреждения таламуса на первой стороне через 1 сутки после операции составил 295.8 мм³ (диапазон 203.8–379.8 мм³), а на второй стороне – 220.72 мм³ (диапазон 174.7–262.08 мм³).

Проведенные нами операции не сопровождались осложнениями или побочными эффектами, которые, как считалось, могли возникнуть из-за двустороннего вмешательства.

Полученные в настоящей работе данные свидетельствуют о том, что двусторонняя таламотомия методом МР-ФУЗ может быть выполнена с разумным профилем безопасности у пациентов с ЭТ. Однако для оценки возможных рисков, уточнения критериев включения и исключения, а также для разработки подробной методологии двустороннего вмешательства необходимы будущие хорошо спланированные исследования на больших выборках пациентов.

Для отбора пациентов с ЭТ из различных регионов на операцию методом МР-ФУЗ нами была разработана методология онлайн-осмотра с помощью телемедицинских технологий и оценкой по 1-й и 2-й частям шкалы CRST. В нашем исследовании такая методика применилась для 28 пациентов. Все пациенты были оценены врачом-неврологом с помощью видеозвонка (в приложении WhatsApp) до проведения таламотомии методом МР-ФУЗ. Мы сравнили данные, полученные при онлайн-осмотре, с данными по итогам очного осмотра. При проведении онлайн-осмотра медиана общего балла по субшкалам CRST составила 40,5 [33,2; 46,8], при проведении оценки у этих же пациентов на очном осмотре – 41 [32; 47]. Проведенный тест non-inferiority позволяет нам говорить о том, что онлайн-консультирование дает статистически сопоставимые результаты по сравнению с очным осмотром, при допустимой ошибке 5 баллов (Wilcoxon, $p > 0,005$). Большое количество наблюдений в будущем позволит уменьшить допустимую ошибку.

Таким образом, проведенное исследование позволило получить и обобщить первый в стране опыт проведения односторонних и двусторонних операций при ЭТ с использованием технологии МР-ФУЗ, оценить долговременную эффективность и безопасность таких вмешательств, разработать ряд новых подходов к ведению данной категории пациентов.

ВЫВОДЫ

1. МР-ФУЗ – эффективный метод лечения тяжелого, фармакорезистентного дрожательного гиперкинеза у пациентов с ЭТ. Успех лечения определяется четкостью выполнения ключевых этапов неврологического сопровождения пациента, отработанных в настоящем исследовании, включая оценку адекватности предшествующей медикаментозной терапии, отбор пациентов, контроль двигательных симптомов при интраоперационных тестовых соникациях с уточнением мишеней воздействия, послеоперационный мониторинг.

2. При проведении односторонней МР-ФУЗ-таламотомии 30 пациентам с ЭТ общая сумма баллов по шкале CRST после операции снизилась на 36,4% [26,4; 45,4], а на контрлатеральной воздействию стороне – на 68,5% [60,9; 83,3] (различие с дооперационными показателями достоверно, $p < 0,0001$), при этом сразу после процедуры гиперкинез исчез у 29 (96,7%) пациентов. При оценке интенсивности тремора на контрольной стороне тела (без воздействия МР-ФУЗ) статистически значимых различий до и после операции не выявлено (Wilcoxon, $p = 0,17$).

3. МР-ФУЗ показал хороший профиль безопасности при проведении односторонней деструкции VIM-ядра таламуса у пациентов с ЭТ: ни в одном случае не зарегистрировано каких-либо стойких побочных эффектов. Интраоперационные побочные эффекты, преимущественно легкие (головная боль, головокружение, тошнота и т.д.) наблюдались у 63,3% больных, отдаленные побочные эффекты (нарушения походки, опущение угла рта, нарушение речи, парезы конечностей на контрлатеральной таламотомии стороне) – у 30 %, причем все они разрешились в течение 1 месяца после операции.

4. Частичный рецидив тремора после терапии МР-ФУЗ, значимо не повлиявший на функциональные возможности пациентов, имел место в течение

первого года наблюдения у 20% оперированных больных. Нами впервые показано, что для пациентов с ЭТ, у которых оптимальный клинический эффект не достигался после первого воздействия с использованием МР-ФУЗ, возможно проведение повторного лечения с хорошим функциональным исходом.

5. Доказана осуществимость проведения двусторонней (как (одномоментной, так и поэтапной) таламотомии методом МР-ФУЗ пациентам с ЭТ при условии правильного отбора кандидатов и точно выверенного очага воздействия: поэтапная VIM-таламотомия выполнена у 5 пациентов, одномоментная (впервые в мире) – у 2. Все 7 пациентов отмечали значительное уменьшение тремора с обеих сторон, со снижением тяжести тремора по шкале CRST на 63,3% [39,2; 68,1] (Wilcoxon, $p=0,016$).

6. Разработана эффективная методология онлайн-осмотра с использованием телемедицинских технологий, которая дает возможность оптимизировать отбор пациентов с ЭТ на операцию МР-ФУЗ. Проведенный математический анализ (тест non-inferiority) позволил установить, что онлайн-консультирование дает статистически сопоставимые результаты по сравнению с очным осмотром (Wilcoxon, $p>0,005$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с фармакорезистентным, инвалидизирующим ЭТ может быть рекомендовано проведение VIM-таламотомии с использованием МР-ФУЗ, особенно вариант одностороннего вмешательства в случае отчетливой латерализации гиперкинеза.

2. При проведении МР-ФУЗ-таламотомии у пациентов с ЭТ целесообразно соблюдать ряд технических особенностей ультразвуковой абляции, таких как дополнительное воздействие на медиальную порцию VIM-ядра в случае вовлечения в гиперкинез ног и на латеральную порцию – при наличии тремора головы, а также соблюдение комплекса мер для минимизации риска осложнений двусторонних операций (прекращение абляционного воздействия на второй стороне сразу после достижения более чем 50%-ного уменьшения тремора, асимметричность очагов абляции, верификация очага путем повторных пробных соникаций).

3. Для более успешного отбора на операцию МР-ФУЗ пациентов с ЭТ, проживающих в удаленных от соответствующего нейрохирургического центра регионах, может быть рекомендовано использование разработанного алгоритма онлайн-осмотра с использованием телемедицинских технологий.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Васечкин, С. В. Современные подходы к диагностике и лечению эссенциального тремора / С. В. Васечкин, О. С. Левин // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2018. – Т. 118, № 6-2. – С. 64-72.
2. Глубинная стимуляция в нейрохирургии / А. А. Калинин, А. Г. Винокуров, О. Н. Калинкина [и др.] // Клиническая практика. – 2019. – № 1. – Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/glubinnaya-stimulyatsiya-v-neurohirurgii> (Дата обращения: 28.04.2023).
3. Ибрагимова, Р. Э. Современный подход в лечении эссенциального тремора / Р. Э. Ибрагимова // Международный журнал гуманитарных и естественных наук. – 2021. – № 4-2. – Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennyy-podhod-v-lechenii-essentsialnogo-tremora> (Дата обращения: 28.04.2023).
4. Иванова, Е. О. Клинико-нейрофизиологический анализ дрожательного гиперкинеза при эссенциальном треморе и болезни Паркинсона: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.11 / Иванова Екатерина Олеговна. – М., 2014. – 24 с.
5. Иванова, Е. О. Тремор: патогенез, особенности клинической картины и лечение / Е. О. Иванова, И. А. Иванова-Смоленская, С. Н. Иллариошкин // Неврологический журнал. – 2013. – № 5. – Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/tremor-patogenez-osobennosti-klinicheskoy-kartiny-i-lechenie> (Дата обращения: 30.03.2023).
6. Иванова-Смоленская, И. А. Спектральный электромиографический анализ эссенциального тремора / И. А. Иванова-Смоленская, Э. И. Кандель, Е. А. Андреева // Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 1986. – № 7. – С. 975-980.
7. Исследование клинического полиморфизма и качества жизни больных эссенциальным тремором / Ю. В. Ярыгина, Д. В. Захаров, В. А. Михайлов [и др.]

// Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В. М. Бехтерева. – 2017. – № 2. – С. 71-78.

8. Левин, О. С. Экстрапирамидные синдромы / О. С. Левин, С. Н. Иллариошкин, В. Л. Голубев. – М.: МЕДпресс-информ, 2022. – 772 с.

9. Лихтерман, Л. Б. Воспоминания об Эдуарде Израилевиче Канделе / Л. Б. Лихтерман // Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко. – 2013. – Т. 77, № 4. – С. 69-72.

10. Нейропсихологические нарушения у больных эссенциальным тремором / О. С. Левин, П. В. Македонский, И. Г. Смоленцева, Н. Ю. Лычева // Неврологический журнал. – 2005. – Т. 10, № 4. – С. 25-32.

11. Таппахов, А. А. Взаимосвязь болезни Паркинсона и эссенциального тремора: обзор литературы и клинический случай / А. А. Таппахов, Т. Г. Говорова, Т. Е. Попова // Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М. К. Аммосова. Серия: Медицинские науки. – 2018. – № 2 (11). – Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/vzaimosvyaz-bolezni-parkinsona-i-essentsialnogo-tremora-obzor-literatury-i-klinicheskiiy-sluchay> (Дата обращения: 27.04.2023).

12. Тремор: классификация, клиническая характеристика / Т. Г. Говорова, А. А. Таппахов, Т. Е. Попова, У. Д. Антипина // Consilium Medicum. – 2018. – № 9. – Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/tremor-klassifikatsiya-klinicheskaya-harakteristika> (Дата обращения: 30.03.2023).

13. Хирургическое лечение эссенциального тремора: хроническая электростимуляция мозга с двусторонней имплантацией электродов в вентральное промежуточное ядро таламуса / В. М. Тюрников, Е. Ю. Федотова, Е. О. Иванова [и др.] // Нервные болезни. – 2013. – № 3. – С. 22-29.

14. A feasibility study of conducting the Montreal Cognitive Assessment remotely in individuals with movement disorders / A. Abdolahi, M. T. Bull, K. C. Darwin [et al.] // Health Inform. - 2016. – Vol. 22, № 2. – P. 304–311. doi: 10.1177/1460458214556373

15. A new method for the generation and use of focused ultrasound in experimental biology / J. G. Lynn, R. L. Zwemer, A. J. Chick, A. E. Miller // *J. Gen. Physiol.* – 1942. – Vol. 26, № 2. – P. 179-193.
16. A phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of cx-8998, a selective modulator of the t-type calcium channel in inadequately treated moderate to severe essential tremor: t-calm study design and methodology for efficacy endpoint and digital biomarker selection / S. Papapetropoulos, M. S. Lee, S. Boyer, E. J. Newbold // *Front. Neurol.* – 2019. – № 10. – P. 597. doi: 10.3389/fneur.2019.00597.
17. A pilot study of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor / W. J. Elias, D. Huss, T. Voss [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 369. – P. 640-648.
18. A randomized crossover pilot study of telemedicine delivered via iPads in Parkinson's disease / S. Seikimoto, G. Oyama, T. Hatano [et al.] // *Parkinsons Dis.* – 2019. – Vol. 2019. – P. 9403295.
19. A randomized trial of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor / W. J. Elias, N. Lipsman, W. G. Ondo [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2016. – Vol. 375, № 8. – P. 730-739.
20. A roadmap for implementation of patient-centered digital outcome measures in Parkinson's disease obtained using mobile health technologies / A. J. Espay, J. M. Hausdorff, Á. Sanchez-Ferro [et al.] // *Mov. Disord.* – 2019. – Vol. 34, № 5. – P. 657–663.
21. Abdolahi, A. Potential reliability and validity of a modified version of the unified Parkinson's disease rating scale that could be administered remotely / A. Abdolahi, N. Scoglio, A. Killoran // *Parkinsonism Relat. Disord.* – 2013. – Vol. 19, № 2. – P. 218–221. doi: 10.1016/j.parkreldis.2012.10.008
22. Abramowicz, J. S. Benefits and risks of ultrasound in pregnancy / J. S. Abramowicz // *Semin. Perinatol.* – 2013. – Vol. 37. – P. 295–300.
23. Alshaikh, J. Revisiting bilateral thalamotomy for tremor / J. Alshaikh, P. S. Fishman // *Clin. Neurol. Neurosurg.* – 2017. – Vol. 158. – P. 103–107.

24. Assessment of interrater and intrarater reliability of the Fahn–Tolosa–Marin Tremor Rating Scale in essential tremor / M. A. Stacy, R. J. Elble, W. G. Ondo [et al.] // *Mov. Disord.* – 2007. – Vol. 22, № 6. – P. 833-838.
25. Bilateral focused ultrasound thalamotomy for essential tremor (BEST-FUS Phase 2 Trial) / C. Iorio-Morin, K. Yamamoto, C. Sarica [et al.] // *Mov. Disord.* – 2021. – Vol. 36, № 11. – P. 2653–2662.
26. Bilateral gamma knife thalamotomy for treatment of axial tremor / R. F. Young, R. D. Hesselgesser, E. Ahn [et al.] // *Transl. Cancer Res.* – 2014. – Vol. 3, № 6. – P. 525–529.
27. Bravo, G. Surgery for bilateral Parkinson’s disease / G. Bravo, P. Mata, G. Seiquer // *Confin. Neurol.* – 1967. – Vol. 29, № 2. – P. 133–138.
28. Burresi, P. Sopra un caso di tremore essenziale. Conferenza raccolta dallo studente A. Rubini / P. Burresi // *Le Experimental.* – 1874. – Vol. 33. – P. 475–481.
29. Chang, K. W. Magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery for obsessive-compulsive disorders: potential for use as a novel ablative surgical technique / K. W. Chang, H. H. Jung, J. W. Chang // *Front. Psychiatry.* – 2021. – Vol. 12. – P. 640832.
30. Clinical characteristics of patients with gait instability after mr-guided focused ultrasound thalamotomy / L. M. Jackson, T. J. Kaufmann, V. T. Lehman [et al.] // *Tremor Other Hyperkinet. Mov. (N. Y.).* – 2021. – Vol. 11. – P. 41.
31. Clinical improvement associated with targeted interruption of the cerebellothalamic tract following MR-guided focused ultrasound for essential tremor / J. L. Chazen, H. Sarva, P. E. Stieg [et al.] // *J. Neurosurg.* – 2018. – Vol. 129, № 2. – P. 315-323.
32. Clinical rating scale for tremor / S. Fahn, E. Tolosa, C. Marín [et al.] // *Parkinson’s Dis. Mov. Dis.* – 1993. – Vol. 2. – P. 271-280.
33. Cognitive deficits in patients with essential tremor / W. J. Lombardi, D. J. Woolston, J. W. Roberts, R. E. Gross // *Neurology.* – 2001. – Vol. 57, № 5. – P. 785e90.

34. Cognitive functioning in individuals with “benign” essential tremor / L. H. Lacritz, R. Dewey Jr., C. Giller, C. M. Cullum // *J. Int. Neuropsychol. Soc.* – 2002. – Vol. 8, № 1. – P. 125e9.
35. Continuous monitoring of essential tremor using a portable system based on smartwatch / X. Zheng, A. Vieira Campos, J. Ordieres-Mere [et al.] // *Front. Neurol.* – 2017. – Vol. 8. – P. 96.
36. Cooper, I. S. Involuntary movement disorders, Hoeber Medical Division / I. S. Cooper. – N. Y.: Harper & Row, 1969.
37. Correlates of functional disability in essential tremor / E. D. Louis, L. Barnes, S. M. Albert [et al.] // *Mov. Disord.* – 2001. – Vol. 16, № 5. – P. 914-920.
38. Depression symptoms in movement disorders: comparing Parkinson’s disease, dystonia, and essential tremor / K. M. Miller, M. S. Okun, H. F. Fernandez [et al.] // *Mov. Disord.* – 2007. – Vol. 22. – P. 666–672.
39. Diaz, N. L. Survey of medication usage patterns among essential tremor patients: movement disorder specialists vs. general neurologists / N. L. Diaz, E. D. Louis // *Parkinsonism Relat. Disord.* – 2010. – Vol. 16. – P. 604–607. doi: 10.1016/j.parkreldis.2010.07.011
40. Early experiences with ultrasonic irradiation of the pallidofugal and nigral complexes in hyperkinetic and hypertonic disorders / R. Meyers, W. J. Fry, F. J. Fry [et al.] // *J. Neurosurg.* – 1959. – Vol. 16, № 1. – P. 32-54.
41. Essential pitfalls in "essential" tremor / A. J. Espay, A. E. Lang, R. Erro [et al.] // *Mov. Disord.* – 2017. – Vol. 32, № 3. – P. 325-331.
42. Evidence-based guideline update: treatment of essential tremor: report of the Quality Standards subcommittee of the American Academy of Neurology / T. A. Zesiewicz, R. J. Elble, E. D. Louis [et al.] // *Neurology.* – 2011. – Vol. 77, № 19. – P. 1752–1755.
43. Factors associated with headache and nausea during magnetic resonance-guided focused ultrasound for tremor / E. Cacho-Asenjo, C. Honorato-Cia, J. M. Nuñez-Cordoba [et al.] // *Mov. Disord. Clin. Pract.* – 2021. – Vol. 8, № 5. – P. 701-708.

44. Factors involved in long-term efficacy of deep brain stimulation of the thalamus for essential tremor / J. G. Pilitsis, L. V. Metman, J. R. Toleikis [et al.] // *J. Neurosurg.* – 2008. – Vol. 109, № 4. – P. 640-646.
45. FDA approves first MRI-guided focused ultrasound device to treat essential tremor. – 2016. – Режим доступа: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-mri-guided-focused-ultrasound-device-treat-essential-tremor> (Дата обращения: 02.08.2021).
46. Fenoy, A. J. Risks of common complications in deep brain stimulation surgery: management and avoidance / A. J. Fenoy, R. K. Simpson Jr. // *J. Neurosurg.* – 2014. – Vol. 120. – P. 132–139.
47. Ferrara, J. Epidemiology and management of essential tremor in children / J. Ferrara, J. Jankovic // *Paediatr. Drugs.* – 2009. – Vol. 11, № 5. – P. 293-307.
48. Findley, L. J. Double-blind controlled study of primidone in essential tremor: preliminary results / L. J. Findley, S. Calzetti // *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)* – 1982. – Vol. 285. – P. 608.
49. Fishman, P. S. Treatment of movement disorders with focused ultrasound / P. S. Fishman, V. Frenkel // *J. Cent. Nerv. Syst. Dis.* – 2017. – Vol. 9. – P. 1179573517705670.
50. Focused ultrasound thalamotomy in tremor dominant Parkinson's disease: long-term results / A. Sinai, M. Nassar, E. Sprecher [et al.] // *J. Parkinsons Dis.* – 2022. – Vol. 12. – P. 199–206.
51. Frighetto L., Bizzi J., Oppitz P. Stereotactic radiosurgery for movement disorders. *Shaped Beam Radiosurgery.* – Springer, Berlin, Heidelberg, 2011. – С. 209–218. DOI: 10.1007/978-3-642-11151-8_18
52. Gamma knife radiosurgery for thalamotomy in parkinsonian tremor: a five-year experience / C. Duma, D. Jacques, O. Kopyov [et al.] // *J. Neurosurg.* – 1998. – Vol. 88, № 6. – P. 1044–1049.
53. Gamma knife stereotactic radiosurgical thalamotomy for intractable tremor: a systematic review of the literature / A. M. Campbell, J. Glover, V. L. Chiang [et al.] //

Radiother. Oncol. – 2015. – Vol. 114, № 3. – P. 296-301.
<https://doi.org/10.1016/j.radonc.2015.01.013>

54. Gamma Knife thalamotomy for essential tremor / D. Kondziolka, J. G. Ong, J. Y. Lee [et al.] // J. Neurosurg. – 2008. – Vol. 108, № 1. – P. 111-117.

55. Gamma knife thalamotomy for Parkinson disease and essential tremor: a prospective multicenter study / C. Ohye, Y. Higuchi, T. Shibasaki [et al.] // Neurosurgery. – 2012. – Vol. 70, № 3. – P. 526-535.

56. Gamma Knife thalamotomy for treatment of essential tremor: long-term results / R. F. Young, F. Li, S. Vermeulen, R. Meier // J. Neurosurg. – 2010. – Vol. 112, № 6. – P. 1311-1317.

57. Ganapathy, K. Telemedicine and neurological practice in the COVID-19 Era / K. Ganapathy // Neurol. India. – 2020. – Vol. 68. – P. 555-559

58. Gillingham, F. J. Bilateral stereotaxic lesions in the management of Parkinsonism and the dyskinesias / F. J. Gillingham, S. Kalyanaraman, A. A. Donaldson // Brit. Med. J. – 1964. – № 5410. – P. 656–659.

59. Goldman, M. S. The symptomatic and functional outcome of stereotactic thalamotomy for medically intractable essential tremor / M. S. Goldman, J. E. Ahlskog, P. J. Kelly // J. Neurosurg. – 1992. – Vol. 76, № 6. – P. 924-928.

60. Guidelines for filming digital camera video clips for the assessment of gait and movement disorders by teleneurology / K. L. Schoffer, V. Patterson, S. J. Read [et al.] // J. Telemed. Telecare. – 2005. – Vol. 11, № 7. – P. 368–371.

61. Hariz, G. M. Impact of thalamic deep brain stimulation on disability and health-related quality of life in patients with essential tremor / G. M. Hariz, M. Lindberg, A. T. Bergenheim // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 2002. – Vol. 72, № 1. – P. 47-52.

62. Harvey, E. N. Further observations on the effect of high-frequency sound waves on living matter / E. N. Harvey, E. B. Harvey, A. L. Loomis // Biol. Bull. – 1928. – Vol. 55. – P. 459-469.

63. Haubenberger, D. Essential tremor / D. Haubenberger, M. Hallett // N. Engl. J. Med. – 2018. – Vol. 378. – P. 1802–1810.

64. Health care delivery practices in Huntington's disease specialty clinics: an international survey / J. C. Frich, D. Rae, R. Roxburgh [et al.] // *J. Huntington's Dis.* – 2016. – Vol. 5, № 2. – P. 207–213. doi: 10.3233/JHD-160192
65. Health quality ontario. magnetic resonance-guided focused ultrasound neurosurgery for essential tremor: a health technology assessment // *Ont. Health Technol. Assess Ser.* – 2018. – Vol. 18, № 4. – P. 1-141. PMID: 29805721; PMCID: PMC5963668.
66. Incisionless transcranial MR-guided focused ultrasound in essential tremor: cerebellothalamic tractotomy / M. N. Galloway, D. Moser, F. Rossi [et al.] // *J. Ther. Ultrasound.* – 2016. – Vol. 4. – P. 5.
67. INSIGHTEC for neurosurgery / INSIGHTEC. – Tirat Carmel (Israel): Insightec, 2017. – Режим доступа: <http://www.insightec.com/clinical/neurosurgery> (Дата обращения: 25.01.2020).
68. Inspiratory myoclonus / M. C. J. Dekker, K. G. Kilonzo, W. P. Howlett [et al.] // *Tremor Hyperkinet. Mov.* – 2019. – № 9. – P. 625. doi: 10.7916/3qs5-cv76
69. Institute of medicine (US) committee on evaluating clinical applications of telemedicine the technical and human context of telemedicine // *Telemedicine: A Guide to Assessing Telecommunications in Health Care.* - Washington, DC: National Academic Press, 1996. – P. 55–82.
70. Is transcranial magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound a repeatable treatment option? Case report of a retreated patient with tremor combined with parkinsonism / F. Valentino, G. Cosentino, R. Maugeri [et al.] // *Oper. Neurosurg. (Hagerstown).* – 2020. – Vol. 18, № 6. – P. 577-582.
71. Krayenbühl, H. Bilateral thalamotomy in Parkinsonism / H. Krayenbühl, M. Yasargil // *J. Nerv. Ment. Dis.* – 1960. – Vol. 130, № 6. – P. 538–541.
72. Long-term follow-up of thalamic stimulation versus thalamotomy for tremor suppression / P. R. Schuurman, D. A. Bosch, M. P. Merkus, J. D. Speelman // *Mov. Disord.* – 2008. – Vol. 23, № 8. – P. 1146-1153.
73. Long-term follow-up results of selective VIM-thalamotomy / Y. Nagaseki, T. Shibasaki, T. Hirai [et al.] // *J. Neurosurg.* – 1986. – Vol. 5, № 3. – P. 296–302.

74. Longterm results of thalamic deep brain stimulation for essential tremor / K. Zhang, S. Bhatia, M. Y. Oh [et al.] // *J. Neurosurg.* – 2010. – Vol. 112, № 6. – P. 1271-1276.
75. Longterm safety and efficacy of unilateral deep brain stimulation of the thalamus in essential tremor / W. C. Koller, K. E. Lyons, S. B. Wilkinson [et al.] // *Mov. Disord.* – 2001. – Vol. 16, № 3. – P. 464-468.
76. Louis, E. D. Clinical practice. Essential tremor / E. D. Louis // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 345, № 12. – P. 887-891.
77. Louis, E. D. How are we doing with the treatment of essential tremor (ET)? Persistence of patients with ET on medication: data from 528 patients in three settings / E. D. Louis, E. Rios, C. Henchcliffe // *Eur. J. Neurol.* – 2010. – Vol. 17. – P. 882-884.
78. Louis, E. D. How common is the most common adult movement disorder? Estimates of the prevalence of essential tremor throughout the world / E. D. Louis, R. Ottman, W. A. Hauser // *Mov. Disord.* – 1998. – Vol. 13, № 1. – P. 5-10.
79. Louis, E. D. Prevalence of essential tremor in a multiethnic, community-based study in northern Manhattan, New York, N.Y. / E. D. Louis, S. P. Thawani, H. F. Andrews // *Neuroepidemiology.* – 2009. – Vol. 32, № 3. – P. 208-214.
80. Louis, E. D. Self-reported depression and anti-depressant medication use in essential tremor: cross-sectional and prospective analyses in a population-based study / E. D. Louis, J. Benito-León, F. Bermejo-Pareja // *Eur. J. Neurol.* – 2007. – Vol. 14, № 10. – P. 1138e46.
81. Lynn, J. G. Putnam Histology of Cerebral Lesions Produced by Focused Ultrasound / J. G. Lynn, T. J. Putnam // *Am. J. Pathol.* – 1944. – Vol. 20, № 3. – P. 637–649.
82. Magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound thalamotomy in parkinson tremor: reoperation after benefit decay / A. Fasano, P. De Vloo, M. Llinas [et al.] // *Mov. Disord.* – 2018. – Vol. 33, № 5. – P. 848-849.
83. Magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for tremor: a report of 30 Parkinson's disease and essential tremor / M. Zaaroor, A. Sinai, D. Goldsher [et al.] // *J. Neurosurg.* – 2018. – Vol. 128. – P. 202-210.

84. MR-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: a proof-of-concept study / N. Lipsman, M. L. Schwartz, Y. Huang [et al.] // *Lancet Neurology*. – 2013. – Vol. 12. – P. 462-468.
85. MR-guided focused ultrasound: a new generation treatment of Parkinson's disease, essential tremor and neuropathic pain / P. P. Dobrakowski, A. K. Machowska-Majchrzak, B. Labuz-Roszak [et al.] // *Interv. Neuroradiol.* – 2014. – Vol. 20, № 3. – P. 275-282.
86. Neurological adverse event profile of magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor / P. S. Fishman, W. J. Elias, P. Ghanouni [et al.] // *Mov. Disord.* – 2018. – Vol. 33. – P. 843–847.
87. Neurological examination is possible using telemedicine / J. J. Craig, J. P. McConville, V. H. Patterson, R. Wootton // *J. Telemed. Telecare.* – 1999. – № 5. – P. 5.
88. Non-motor manifestations in essential tremor: use of a validated instrument to evaluate a wide spectrum of symptoms / E. K. Tan, S. Fook-Chong, S. Y. Lum [et al.] // *Parkinsonism Relat. Disord.* – 2005. – Vol. 11. – P. 375–380.
89. O'Brien, M.D. Benign familial tremor treated with primidone / M. D. O'Brien, A. R. Upton, P. A. Toseland // *Br. Med. J.* – 1981. – № 282 (6259). – P. 178–80.
90. Observations in a virtual telephone and whatsapp video-enabled neurology clinic during lockdown in varanasi, india - a preliminary report / V. N. Mishra, A. Pathak, R. N. Chaurasia [et al.] // *Neurol. India.* – 2021. – Vol. 69. – P. 1234-1240.
91. Octanoic acid in alcohol-responsive essential tremor: a randomized controlled study / D. Haubenberger, G. McCrossin, C. Lungu [et al.] // *Neurology.* – 2013. – Vol. 80, № 10. – P. 933–40. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182840c4f.
92. Patient views on telemedicine for Parkinson's disease / K. L. Spear, P. Auinger, R. Simone [et al.] // *J. Parkinsons Dis.* – 2019. – Vol. 9, № 2. – P. 401–404. doi: 10.3233/JPD-181557

93. Personality in essential tremor: further evidence of non-motor manifestations of the disease / A. Chatterjee, E. C. Jurewicz, L. M. Applegate, E. D. Louis // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 2004. – Vol. 75. – P. 958–961.
94. Practice parameter: therapies for essential tremor: report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology / T. A. Zesiewicz, R. Elble, E. D. Louis [et al.] // *Neurology*. – 2005. – Vol. 64. – P. 2008-2020.
95. Preliminary experience with a transcranial magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery system integrated with a 1.5-T MRI unit in a series of patients with essential tremor and Parkinson's disease / D. G. Iacopino, C. Gagliardo, A. Giugno [et al.] // *Neurosurg. Focus*. – 2018. – Vol. 44, № 2. – P. E7.
96. Presurgical assessment using telemedicine technology: impact on efficiency, effectiveness, and patient experience of care / M. Mullen-Fortino, K. L. Rising, J. Duckworth [et al.] // *Telemed.Health*. – 2019. – Vol. 25, № 2. – P. 137-142. doi:10.1089/tmj.2017.0133
97. Prevalence and risk factors of depression and anxiety in essential tremor patients: a cross-sectional study in Southwest China / H. Huang, X. Yang, Q. Zhao [et al.] // *Front. Neurol*. – 2019. – Vol. 10. – P. 1194.
98. Prospective tractography-based targeting for improved safety of focused ultrasound thalamotomy / V. Krishna, F. Sammartino, P. Agrawal [et al.] // *Neurosurgery*. – 2019. – Vol. 84, № 1. – P. 160-168.
99. Reliability, feasibility and satisfaction of telemedicine evaluations for cervical dystonia / A. Frait, G. T. Stebbins, G. Pal, C. L. Comella // *J. Telemed. Telecare*. - 2019. doi: 10.1177/1357633X19853140
100. Repeat magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound thalamotomy for recurrent essential tremor: case report and review of MRI findings / E. K. Weidman, M. G. Kaplitt, K. Strybing, J. L. Chazen // *J. Neurosurg*. – 2019. – P. 1-6.
101. Safety and efficacy of focused ultrasound thalamotomy for patients with medication-refractory, tremor-dominant Parkinson disease: a randomized clinical trial / A. E. Bond, B. B. Shah, D. S. Huss [et al.] // *JAMA Neurology*. – 2017. – Vol. 74. – P. 1412–1418.

102. Satisfaction with telemedicine consultation as follow-up visit in patients with parkinsonism and essential tremor in during the Covid-19 pandemic / R. V. Mayela, M. Yamil, C. A. Amin [et al.] // *Neurol. India.* – 2022. – Vol. 70, № 5. – P. 2003-2008. doi: 10.4103/0028-3886.359193.

103. Schneider, R. B. The promise of telemedicine for chronic neurological disorders: the example of Parkinson's disease / R. B. Schneider, K. M. Biglan // *Lancet Neurology.* – 2017. – Vol. 16, № 7. – P. 541–551.

104. Selby, G. Stereotactic surgery for the relief of Parkinson's disease. 2. An analysis of the results in a series of 303 patients (413 operations) / G. Selby // *J. Neurol. Sci.* – 1967. – Vol. 5, № 2. – P. 343–375.

105. Shahzadi, S. Thalamotomy for essential and cerebellar tremor / S. Shahzadi, R. R. Tasker, A. Lozano // *Stereotact. Funct. Neurosurg.* – 1995. – Vol. 65, № 1-4. – P. 11-17.

106. Short-term and long-term safety of deep brain stimulation in the treatment of movement disorders / C. Kenney, R. Simpson, C. Hunter [et al.] // *J. Neurosurg.* – 2007. – Vol. 106. – P. 621–625.

107. Stereotactic radiosurgery for essential tremor: Retrospective analysis of a 19-year experience / A. Niranjana, S. S. Raju, A. Kooshkabadi [et al.] // *Mov. Disord.* – 2017. – Vol. 32, № 5. – P. 769-777.

108. Stereotactic thalamotomy in the treatment of essential tremor of the upper extremity: reassessment including a blinded measure of outcome / A. Zirh, S. G. Reich, P. M. Dougherty, F. A. Lenz // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 1999. – Vol. 66, № 6. – P. 772–775.

109. Telemedicine for healthcare: Capabilities, features, barriers, and applications / A. Haleem, M. Javaid, R. Pratap Singh, R. Suman // *Sensors Int.* – 2021. – Vol. 2. – P. 100117.

110. Telemedicine for hyperkinetic movement disorders / R. Srinivasan, H. Ben-Pazi, M. Dekker [et al.] // *Tremor Other Hyperkinet. Mov. (N. Y.).* – 2020. – P. 10. – doi: 10.7916/tohm.v0.698.

111. The montreal cognitive assessment, moca: a brief screening tool for mild cognitive impairment / Z. S. Nasreddine, N. A. Phillips, V. Bédirian, [et al.] // *J. Amer. Geriatr. Soc.* – 2005. – Vol. 53, № 4. – P. 695–699.
112. The past, present, and future of telemedicine for Parkinson's disease / M. Achey, J. L. Aldred, N. Ajehani [et al.] // *Mov. Disord.* – 2014. – Vol. 29, № 7. – P. 871–883. doi: 10.1002/mds.25903.
113. The virtual neurologic exam: instructional videos and guidance for the COVID-19 Era / M. Al Hussona, M. Maher, D. Chan [et al.] // *Neurol. Sci.* – 2020. – Vol. 47, № 5. – P. 598-603. doi: 10.1017/cjn.2020.96.
114. Therapist-guided and parent-guided internet-delivered behaviour therapy for paediatric Tourette's disorder: a pilot randomised controlled trial with long-term follow-up / P. Andren, K. Aspvall, L. Fernández de la Cruz [et al.] // *BMJ Open.* – 2019. – Vol. 9, № 2. – P. e024685. doi: 10.1136/bmjopen-2018-024685
115. Transcranial magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound: noninvasive central lateral thalamotomy for chronic neuropathic pain / D. Jeanmonod, B. Werner, A. Morel [et al.] // *Neurosurg. Focus.* – 2012. – Vol. 32, № 1. – P. E1.
116. Treatment of essential tremor: a systematic review of evidence and recommendations from the Italian Movement Disorders Association / M. Zappia, A. Albanese, E. Bruno [et al.] // *J. Neurol.* – 2012. – Vol. 260. – P. 714–740.
117. Treatment of patients with essential tremor / G. Deuschl, J. Raethjen, H. Hellriegel, R. Elble // *Lancet Neurology.* – 2011. – Vol. 10. – P. 148–161.
118. Ultrasonic lesions in the mammalian central nervous system / W. J. Fry, J. W. Barnard, E. J. Fry [et al.] // *Science.* – 1955. – Vol. 122, № 3168. – P. 517-518.
119. Unilateral magnetic resonance guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: practices and clinicoradiological outcomes / W. S. Chang, H. H. Jung, E. J. Kweon [et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2015. – Vol. 86. – P. 257–264.
120. Winkler, G. F. Efficacy of chronic propranolol therapy in action tremors of the familial, senile or essential varieties / G. F. Winkler, R. R. Young // *N. Engl. J. Med.* – 1974. – Vol. 290. – P. 984-988.

Список научных работ, опубликованных по теме диссертации

1. Набиуллина Д.И., Галимова Р.М., Иллариошкин С.Н., Бузаев И.В., Сафин Ш.М., Ахмадеева Г.Н., Мухамадеева Н.Р., Крекотин Д.К. Опыт поэтапной и одномоментной двусторонней таламотомии методом фокусированного ультразвука под контролем магнитно-резонансной томографии в лечении эссенциального тремора. **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова**. 2023; 123 (7): 65-73. DOI: 10.17116/jnevro202312307165.
2. Набиуллина Д.И., Галимова Р.М., Сидорова Ю.А., Ахмадеева Г.Н., Кашапов Ф.Ф., Сафин Ш.М., Бузаев И.В. Реоперация с использованием фокусированного ультразвука под контролем МРТ у пациентов с эссенциальным тремором. **Нервные болезни**. 2023; 2: 59–63. DOI: 10.24412/2226-0757-2023-12973.
3. Галимова Р.М., Набиуллина Д.И., Иллариошкин С.Н., Сафин Ш.М., Сидорова Ю.А., Ахмадеева Г.Н., Мухамадеева Н.Р., Загидуллин Н.Ш., Качемаева О.В., Крекотин Д.К., Бузаев И.В. Первый в России опыт лечения пациентов с эссенциальным тремором методом фокусированного ультразвука под контролем МРТ. **Анналы клинической и экспериментальной неврологии**. 2022; 16 (2): 5–14. DOI: 10.54101/ACEN.2022.2.1.
4. Ахмадеева Г.Н., Галимова Р.М., Набиуллина Д.И., Кашапов Ф.Ф., Качемаева О.В., Сидорова Ю.А., Терегулова Д.Р., Мухамадеева Н.Р., Крекотин Д.К., Бузаев И.В., Сафин Ш.М., Иллариошкин С.Н. Лечение акинетико-ригидной формы болезни Паркинсона, осложненной возможными флюктуациями и дискнезиями, методом деструкции с использованием фокусированного ультразвука. **Нервные болезни**. 2022; 4: 26–30. DOI: 10.24412/2226-0757-2022-12936.
5. Buzaev I.V., Galimova R.M., Nabiullina D.I., Illarioshkin S.N., Zagidullin N.S., Safin S.M. Magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound thalamotomy launch with remote telemedicine international proctorship. *Chronic Dis Transl Med*. 2023; 1-11. DOI: 10.1002/cdt3.92

6. Галимова Р.М., Набиуллина Д.И., Иллариошкин С.Н., Сафин Ш.М., Сидорова Ю.А., Ахмадеева Г.Н., Мухамадеева Н.Р., Качемаева О.В., Загидуллин Н.Ш., Терегулова Д.Р., Крекотин Д.К., Бузаев И.В. Общие итоги 2-летнего применения в Российской Федерации фокусированного ультразвука под контролем МРТ в лечении двигательных расстройств. Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений. 2022; 2: 38–42. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/obschie-itogi-2-letnego-primeneniya-v-rossiyskoy-federatsii-fokusirovannogo-ultrazvuka-pod-kontrolem-mrt-v-lechenii-dvigatelnyh>.

7. Галимова Р.М., Набиуллина Д.И., Иллариошкин С.Н., Сафин Ш.М., Сидорова Ю.А., Ахмадеева Г.Н., Качемаева О.В., Терегулова Д.Р., Крекотин Д.К., Бузаев И.В. Первый опыт проведения таламотомии методом фокусированного ультразвука под контролем магнитно-резонансной томографии в России. Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений. 2022; 1: 3–8. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/pervyy-opyt-provedeniya-talamotomii-metodom-fokusirovannogo-ultrazvuka-pod-kontrolem-magnitno-rezonansnoy-tomografii-v-rossii>.

Приложение 1.

Памятка пациенту перед проведением online-осмотра невролога.

1. Для видеосвязи рекомендуется подобрать тихое место без посторонних шумов. Желательно находиться в уединении или с близкими, перед которым, вам будет комфортно обсуждать подробности заболевания и состояния.
2. Для видео-связи рекомендуется выбрать место с хорошим освещением, одежду рекомендуется выбрать темных тонов для лучшего контраста. Форма одежды – спортивные брюки и футболка.
3. Выберите, пожалуйста, удобную платформу для связи с вами: ZOOM, WhatsApp, Skype. Рекомендуется обеспечить хорошее интернет соединение со скоростью не менее 50 мегабит/с.
4. Камера должна располагаться так, чтобы было видно голову, шею, верхнюю часть тела и руки. Также рекомендуется иметь возможность продемонстрировать ходьбу на 2-3 метра.
5. Убедитесь, что ваш ноутбук, планшет или смартфон заряжен до встречи.
6. Держите под рукой ручку и бумагу на случай, если вы захотите сделать какие-то заметки.
7. Рекомендуется распечатать вложенные к письму материалы (тест со спиральями), чтобы врач мог провести тестирование во время консультации.
8. Рекомендуется подготовить 2 стакана (1 с водой и 1 пустой), чайную ложку, лист бумаги формата А4 и карандаш.
9. Прислать заранее на электронную почту медицинского центра копии заключений осмотра неврологов, результаты исследований МРТ головного мозга.