

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Галимова Резида Маратовна

**Фокусированный ультразвук под контролем магнитно-резонансной
томографии в лечении заболеваний центральной нервной системы:
алгоритмы ведения пациентов, ближайшие и отдаленные результаты, новые
технологические решения**

3.1.24. - Неврология

3.1.10. - Нейрохирургия

Диссертация на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научные консультанты:

академик РАН, доктор медицинских наук,
профессор Сергей Николаевич Иллариошкин

доктор медицинских наук
Шамиль Махмутович Сафин

Уфа - 2024

Оглавление

Введение.....	5
ГЛАВА 1. Обзор литературы.....	20
1.1 Экстрапирамидные двигательные расстройства: общая характеристика.....	20
1.2 Современные виды лечения двигательных расстройств	24
1.2.1 Консервативная терапия	24
1.2.2 История нейрохирургии двигательных расстройств	26
1.2.3 Глубинная стимуляция головного мозга.....	28
1.2.4 Стереотаксическая абляция глубинных структур головного мозга.....	31
1.2.5 Радиохирургические методы	35
1.2.6 Лечение фокусированным ультразвуком под контролем МРТ	36
1.2.6.1 Механизмы воздействия фокусированного ультразвука на организм.....	36
1.2.6.2 История хирургии с помощью фокусированного ультразвука.....	40
1.2.6.3 Лечение эссенциального тремора методом МР-ФУЗ	44
1.2.6.5 Лечение дистоний методом МР-ФУЗ	52
1.2.6.6 Перспективы лечения методом МР-ФУЗ других заболеваний.....	55
1.2.6.6.1 Лечение невропатической боли методом МР-ФУЗ.....	56
1.2.6.6.2 Лечение симптомов гамартомы гипоталамуса методом МР-ФУЗ	60
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.....	64
2.1 Дизайн исследования	64
2.2 Этапы проведения лечения фокусированным ультразвуком под контролем МРТ.....	73
2.3 Методы анализа собранных данных	82
2.4 Методы статистического анализа.....	85
2.5 Особенности исследованной когорты пациентов.....	85
ГЛАВА 3. ОДНОСТОРОННЕЕ ЛЕЧЕНИЕ ЭССЕНЦИАЛЬНОГО ТРЕМОРА МЕТОДОМ МР-ФУЗ	92
3.1 Полученные результаты	92
3.2 Обсуждение.....	104
ГЛАВА 4. ЭТАПНОЕ И ОДНОМОМЕНТНОЕ ДВУСТОРОННЕЕ ЛЕЧЕНИЕ ЭССЕНЦИАЛЬНОГО ТРЕМОРА МЕТОДОМ МР-ФУЗ	107

4.1 Результаты исследования	107
4.2 Обсуждение.....	115
ГЛАВА 5. ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА МЕТОДОМ МР-ФУЗ.....	117
5.1 Лечение преимущественно дрожательного фенотипа болезни Паркинсона..	117
5.1.1 Ближайшие результаты	119
5.1.2 Отдаленные результаты	122
5.1.3 Осложнения	125
5.2 Лечение преимущественно акинетико-ригидного фенотипа болезни Паркинсона методом МР-ФУЗ.....	128
5.3 Обсуждение.....	141
ГЛАВА 6. ЛЕЧЕНИЕ ДИСТОНИЙ МЕТОДОМ МР-ФУЗ.....	143
6.1 Цервикальная дистония	143
6.2 Миоклонус-дистония	148
6.3 Другие формы дистоний (мультифокальная, сегментарная, тардивная)	150
6.4 Обсуждение.....	152
ГЛАВА 7. ЛЕЧЕНИЕ МЕТОДОМ МР-ФУЗ ЗАБОЛЕВАНИЙ, НЕ ОТНОСЯЩИХСЯ К ДВИГАТЕЛЬНЫМ НАРУШЕНИЯМ.....	154
7.1 Невропатическая боль.....	154
7.2 Гамартома гипоталамуса	158
ГЛАВА 8. РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДА МР-ФУЗ В РЕЖИМЕ ТЕЛЕМЕДИЦИНЫ	166
8.1 Введение.....	166
8.2 Методы	167
8.3 Результаты.....	170
8.4 Обсуждение.....	180
ГЛАВА 9. РАЗРАБОТАННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ПО УЛУЧШЕНИЮ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИ ПЛАНИРОВАНИИ И ПРОВЕДЕНИИ ЛЕЧЕНИЯ МЕТОДОМ МР-ФУЗ	183

9.1 Стандартизация процесса лечения с использованием метода МР-ФУЗ	183
9.2 Оценка тремора головы, фиксированной в стереотаксической раме	188
9.3 Расчет точной температуры мишени при проведении лечения мтеодом МР-ФУЗ	196
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	208
ВЫВОДЫ	225
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	229
СПИСОК РИСУНКОВ.....	230
СПИСОК ТАБЛИЦ	235
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	236
СПИСОК ОСНОВНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	237
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	289

Введение

Актуальность и степень разработанности темы

Лечение двигательных расстройств, которые значительно ухудшают качество жизни, затрудняют самообслуживание и обуславливают существенные экономические потери в связи с необходимостью ухода, является одной из важнейших проблем современной неврологии. Пациенты нередко чувствуют себя беспомощными, изнуренными, они социально дезадаптированы, а случаи попыток самоубийств могут достигать 4% [63]. Согласно официальным данным, в Республике Башкортостан общая заболеваемость экстрапирамидными и другими двигательными расстройствами составляет 170,7 на 100 000 населения, а впервые выявленная заболеваемость – 18,7 на 100 000 населения [137].

Среди заболеваний, которые сопровождаются экстрапирамидными двигательными расстройствами, в Российской Федерации, по данным О.С. Левина (2021), распространенность болезни Паркинсона (БП) составляет от 120 до 180 на 100 000 населения, заболеваемость – от 12 до 20 на 100 000 населения [18,452]. Распространенность болезни Паркинсона в Республике Башкортостан оценивается величиной 68,6 на 100 000 населения [4]. Распространенность эссенциального тремора (ЭТ) составляет от 0,3 до 22% в зависимости от местности и её жителей; имеется взаимосвязь ЭТ с возрастом – распространенность болезни достигает 8-13% у лиц старше 80 лет [31,44,222,284,324,325].

Основным методом лечения двигательных расстройств является консервативная терапия под наблюдением невролога, а при ее неэффективности – глубинная стимуляция головного мозга, радиочастотная или радиохирургическая таламотомия. В России в 2016 году прооперировано всего 720 пациентов по поводу двигательных расстройств (0,5% от общего числа нейрохирургических вмешательств) [116]. Несмотря на то, что прослеживается значительный рост в количестве операций по имплантации электродов для глубинной стимуляции

головного мозга при БП, ЭТ и дистониях в последние годы [135], потребность в нейрохирургической помощи у больных с двигательными расстройствами сохраняется высокой – ориентировочно, до 4395 вмешательств в год [116].

Внедрение новых технологических решений для эффективного и безопасного лечения двигательных расстройств имеет огромное значение для науки и практики. Одним из инновационных методов лечения является фокусированный ультразвук под контролем магнитно-резонансной томографии (МР-ФУЗ). Метод признан на мировом уровне: он одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) в 2016 году [240], Росздравнадзором – в 2017 году [112]. Его отличают отсутствие необходимости разрезов, возможность миллиметрового локального воздействия на мишень в головном мозге, возможность предварительного тестирования правильности выбора точки воздействия перед проведением необратимого лечебного эффекта. Возможность проведения МР-ФУЗ в России появилась с открытием первого центра в 2020 году [1,5,89].

Несмотря на то, что МР-ФУЗ используется в медицине более десяти лет, до сих пор продолжается совершенствование как самой технологии, так и алгоритмов отбора, ведения пациентов. По многим вопросам до сих пор нет единого мнения. Например, лечение дистоний проводится лишь в нескольких центрах мира; при БП до сих пор идет дискуссия по выбору эффективной точки воздействия (например, появились сообщения о перспективности использования такой новой мишен, как паллидоталамический тракт – РРТ, однако долговременный анализ результатов таких операций пока не представлен) [170]; при лечении пациентов с ЭТ описаны только единичные случаи этапного двустороннего вмешательства (несмотря на наибольший опыт в мире для данной патологии с точки зрения применения МР-ФУЗ); практически нет опыта по диссекции глубинно расположенных образований головного мозга, таких как гамартомы гипоталамуса. Остаются дискуссионными и многие другие важнейшие

вопросы этой динамично развивающейся области современной неврологии и нейрохирургии.

Таким образом, критический анализ и переосмысление критериев принятия решения при проведении лечения методом МР-ФУЗ, внедрение новых технологических решений, разработка алгоритмов ведения пациентов с двигательными расстройствами, а также анализ ранних и отдаленных результатов может помочь в более точной оценке риска и выборе оптимального метода вмешательства в конкретной клинической ситуации. Это в свою очередь способствует достижению лучших результатов лечения, снижению рецидивов в отдаленной перспективе и повышению качества жизни пациентов. Всё перечисленное определило цели, задачи и направление представляемого исследования.

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

Цель исследования

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

Задачи исследования

1. Разработать и внедрить методику лечения ЭТ методом МР-ФУЗ, предложить новые технологические решения для осуществления двустороннего лечения (в одномоментном и этапном режимах) и оценить его результаты.
2. Предложить и обосновать новые технологические решения для проведения МР-ФУЗ с целью купирования тремора, брадикинезии и мышечной

ригидности при БП, оценить возможность применения метода при акинетико-ригидных фенотипах заболевания, изучить безопасность, эффективность, а также результаты данного вида лечения.

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

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

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

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

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

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

Научная новизна исследования

Показана эффективность МР-ФУЗ-таламотомии для коррекции резистентного к консервативной терапии ЭТ, с уменьшением до 71,4% проявлений дрожания на стороне, контралатеральной проведенному лечению, а также высокий профиль безопасности. Доказана осуществимость эффективной и

безопасной реоперации методом МР-ФУЗ в тех случаях, когда оптимальный клинический эффект у пациентов с ЭТ не достигался после первой операции. Впервые в мире проведено успешное одномоментное двустороннее лечение ЭТ с использованием технологии МР-ФУЗ.

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

Получен первый в стране опыт лечения цервикальной и других форм дистонии методом МР-ФУЗ с использованием комбинации различных мишеней воздействия, определяемых на основании характера клинического синдрома, а также первый опыт проведения диссекции гамартомы гипоталамуса и лечения невропатической боли методом МР-ФУЗ.

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

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

Теоретическая и практическая значимость работы

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

Методология и методы исследования

Объектом исследования являлись пациенты с медикаментозно рефрактерным ЭТ, БП, различными формами дистоний, по одному с нейропатической болью и гамартомой гипоталамуса. Пациентам с двигательными расстройствами диагноз был установлен в соответствии с критериями Международного общества болезни Паркинсона и расстройств движений (MDS, 2018). Было получено информированное согласие на участие в исследовании и подписано согласие на обработку персональных данных. Пациентам было проведено лечение с использованием технологии МРФУЗ. Для оценки эффективности процедуры у пациентов с ЭТ использовали клиническую рейтинговую шкалу оценки тремора (Clinical Rating Scale for Tremor, CRST); у пациентов с БП определяли стадию заболевания по функциональной шкале Хен-Яра (Hoehn M.M., Yahr H.D., 1967), а тяжесть клинических проявлений – по

Унифицированной шкале оценки БП Международного общества болезни Паркинсона и расстройств движений (MDS-UPDRS); у пациентов с дистонией общую тяжесть симптомов определяли с использованием унифицированной рейтинговой шкалы дистонии (Unified Dystonia Rating Scale, UDRS), выраженность дистонического гиперкинеза – по рейтинговой шкале Бурке–Фана–Марседена (Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale, BFMDRS), а при цервикальной дистонии использовали шкалу спастической кривошеи Западного Торонто (Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale, TWSTRS); гиперкинез при миоклонус-дистониях оценивали с помощью унифицированной рейтинговой шкалы для миоклонуса (Unified Myoclonus Rating Scale, UMRS).

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. МР-ФУЗ является эффективным и безопасным методом лечения двигательных расстройств, таких как ЭТ, дрожательные фенотипы БП, различные формы дистоний, резистентных к лекарственной терапии. Успех лечения определяется правильным отбором пациентов, адекватной оценкой предшествующей фармакотерапии, тщательной оценкой неврологического статуса на каждом этапе проведения лечения.
2. При ЭТ одностороннее воздействие методом МР-ФУЗ на VIM-ядро таламуса приводит к значительному снижению интенсивности тремора на контралатеральной стороне без развития стойких и клинически значимых побочных эффектов. При развитии рецидива тремора после проведенной таламотомии методом МР-ФУЗ у пациентов с ЭТ проведение повторного вмешательства осуществимо с хорошим профилем эффективности и безопасности.
3. Двусторонняя поэтапная и одномоментная таламотомия VIM-ядра методом МР-ФУЗ у пациентов с ЭТ представляет собой эффективный и безопасный метод лечения при условии соблюдения определенных правил проведения ультразвукового воздействия и тщательного отбора пациентов.

4. Лечение методом МР-ФУЗ дрожательных фенотипов БП (при односторонней абляции) является эффективным и безопасным. Использование одномоментного воздействия на РТТ и VIM-ядро таламуса при лечении тремора у пациентов с БП дает лучшие отдаленные результаты в плане частоты возникновения рецидивов тремора. У пациентов с акинетико-ригидной формой БП воздействие на РТТ расширяет показания к применению МР-ФУЗ, с уменьшением ригидности, брадикинезии с возможностью снижения дозы принимаемых противопаркинсонических препаратов.
5. Метод лечения МР-ФУЗ позволяет безопасно и эффективно уменьшить проявления симптомов фокальной, сегментарной, генерализованной дистонии при комбинации различных точек воздействия, таких как РТТ, VIM и VO, с учетом клинической картины и этапов развития заболевания. Повторные воздействия при условии субоптимального клинического эффекта после первого этапа лечения методом МР-ФУЗ реализуемы с хорошим функциональным исходом.
6. Разработанная телемедицинская технология удаленного экспертного онлайн-контроля при запуске и осуществлении лечения с использованием метода МР-ФУЗ осуществима, эффективна и безопасна. При ЭТ и БП использование данной технологии дает сопоставимые результаты в группах удаленного экспертного онлайн-контроля и самостоятельного лечения с точки зрения непосредственного эффекта воздействия, отдаленных результатов лечения и частоты осложнений.
7. Предложенные новые технологические решения для выполнения лечения методом МР-ФУЗ, такие как расширенный хирургический чеклист безопасности, разработанные протоколы отбора и подготовки пациентов, протоколы обеспечения безопасности в МРТ-совместимой операционной, разработанное амагнитное МРТ-совместимое устройство для оценки тремора фиксированной в стереотаксическом шлеме головы и др., позволяют

оптимизировать данный вид вмешательства и улучшить ближайшие и отдаленные результаты.

8. Разработанные линейная и нейросетевая модели, позволяют нейрохирургу во время лечения методом МР-ФУЗ спрогнозировать температуру в зависимости от особенностей пациента и параметров соникации в выбранной точке воздействия, с учетом особенностей костной плотности черепа, возраста пациента.

Внедрение полученных результатов 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 студентов, ординаторов и аспирантов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский Государственный Медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Предложенное в работе решение задачи телемедицинского запуска метода лечения МР-ФУЗ в нейрохирургии включено в учебные циклы компании производителя оборудования (стола фокусированного ультразвука).

Степень достоверности результатов проведенных исследований

Исследование основано на значительном объеме данных – 152 детальных клинических наблюдения; привлечены современные методы обследований, проведена адекватная статистическая и математическая обработка для получения достоверных результатов. Степень обоснованности описываемых научных положений и практических рекомендаций соответствуют требованиям принципов достаточного основания.

Апробация

Апробация диссертации состоялась на заседании проблемной комиссии «Психиатрия, наркология и нервные болезни» ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава

России 12.10.23 года.

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на следующих мероприятиях:

1. Buzaev I. V., Plechev, V. V., Nikolaeva, I. E., & Galimova, R. TCTAP A-048 Neural Network Model as the Multidisciplinary Team Member in Clinical Decision Support to to Avoid Medical Mistakes (aLYNX concept) // TCT Asia Pacific 2017 (25 April - 27 April 2017).

2. Гольченко Е. А., Каракулова Ю. В., Галимова Р. М. Терапия методом фокусированного ультразвука под контролем магнитно-резонансной томографии при дрожательной форме болезни Паркинсона // Неврологические чтения в Перми. – 2020. – С. 61-68.

3. Galimova R. First in history remote start of MRgFUS procedures due to COVID-19 epidemic. 7th International Symposium on Focused Ultrasound (виртуальный формат, 2020).

4. Galimova R. M. One year as a MR-ФУЗ treatment site (20 min) // Focused Ultrasound Non-invasive Neurosurgery Congress 2021 (5 мая 2021). Запись докладов на официальном сайте <https://funnc.org/2021>).

5. Галимова Р. М. и др. Лечение фокусированным ультразвуком под контролем магнитно-резонансной навигации двигательных нарушений при болезни Паркинсона и эссенциальном треморе // VIII ежегодная конференция нейрохирургов Северо-Западного Федерального округа (23 –25 сентября 2021), Санкт-Петербург.

6. Галимова Р. М. Возможности международной телемедицинской операционной бригады в неинвазивной нейрохирургии // V Всероссийская научно-практическая конференция «Актуальные вопросы функциональной и ультразвуковой диагностики» (29-30 октября 2021 года), on-line.

7. Галимова Р. М. и др. Лечение фокусированным ультразвуком под контролем магнитно-резонансной навигации двигательных нарушений при

болезни Паркинсона и эссенциальном треморе // IX Всероссийский съезд нейрохирургов. Москва, (15 – 18 июня 2021).

8. Galimova R. et al. First in history МР-ФУЗ treatment procedures remote start and successful treatment of PD patients due to COVID-19 epidemic // Mov. Disord Society Virtual Congress (17-22 September 2021) <https://www.mdsabstracts.org/abstract/first-in-history-MР-ФУЗ-treatment-procedures-remote-start-and-successful-treatment-of-pd-patients-due-to-covid-19-epidemic/>

9. Kachemaeva O., Galimova R. et al. Anxiety and depression in patients with Parkinson's disease selected for magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy // Mov. Disord Society Virtual Congress (17-22 September 2021).

10. Галимова Р. М. Фокусированный ультразвук под контролем МРТ в лечении двигательных расстройств: 2-летний российский опыт // Нейрофорум–2022 и V Национальный конгресс по болезни Паркинсона и расстройствам движений (23–24 июня 2022).

11. Сафин Ш. М., Галимова Р. М., Бузаев И. В. и др. Двухлетний опыт работы первого в России центра нейрохирургического лечения двигательных нарушений фокусированным ультразвуком под контролем МРТ (Уфа) // Конференция нейрохирургов Приволжского федерального округа (30 июня 2022–01 июля 2022).

12. Kachemaeva O., Galimova R. et al. Bilateral Magnetic Resonance Imaging-Guided Focused Ultrasound Thalamotomy in Medication-Resistant Essential Tremor Treatment. // 2022 International Congress of Mov. Disord Society (15 - 18 September 2022). Madrid, Spain.

13. Galimova R. et al. Transcranial magnetic resonance-guided focused ultrasound in Lance-Adams syndrome // 2022 International Congress of Mov. Disord Society. (15 - 18 September 2022). Madrid, Spain.

14. Akhmadeeva G., Khidiyatova I., Gilyazova I., Umutbaev S., Baitimerov A., Kachemaeva O., Galimova R., Magzhanov R. The study of genetic factors in motor levodopa-induced complications development in Russian patients with Parkinson's

disease // 2022 International Congress of Mov. Disord Society (15 - 18 September 2022). Madrid, Spain.

15. Галимова Р. М. Фокусированный ультразвук под МРТ контролем при расстройствах движений и других заболеваниях // Третий Конгресс по функциональной и стереотаксической нейрохирургии (15 – 17 марта 2023 года, Москва 12.20–12.40). <https://www.nsi.ru/news/tretiy-kongress-po-funktsionalnoy-i-stereotaksicheskoy-nevrokhirurgii-15-17-marta-2023-goda/>

16. Галимова Р. М. и др. Фокусированный ультразвук под контролем МРТ в лечении симптомов дистоний // Нейрофорум–2023 (22–23 июня 2023). <https://myneurology.ru/neuroforum2023>.

17. Galimova R. Magnetic Resonance-guided Focused Ultrasound Treatment for Dystonia: A pilot study of two targets combination based on clinical symptoms // WSSFN2023 (16-18 ноября 2023, Dubai).

18. Galimova R. Remote Telemedicine International Proctorship for the Launch of MRI Guided Focused Ultrasound Thalamotomy: A prospective study // WSSFN2023 (16-18 ноября 2023, Dubai).

19. Галимова Р. М. Опыт применения MRgFUS в лечении неврологических заболеваний // Исторические и современные аспекты функциональной нейрохирургии (29 ноября 2023 Москва 12.40-13.00).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 22 научные работы, в том числе 12 в рецензируемых научных изданиях из перечня ВАК, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук. 20 марта 2023 года подана заявка № 2023103870 на патент на изобретение, 01.02.2024 года получено решение о выдаче патента на изобретение.

Объем и структура работы

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

Соответствие диссертации паспорту научных специальностей

По своей актуальности, научной новизне, практической и теоретической значимости содержание данной диссертационной работы соответствует Паспортам научных специальностей:

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

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

Личный вклад автора

Автором работы произведен сбор и анализ литературы по теме. Автором лично внедрена технология МР-ФУЗ. Все пациенты оперированы непосредственно автором работы. На основании полученного практического опыта создан дизайн исследования, предложены новые технологические решения, представленные в диссертации, определены цель исследования, задачи и научные

гипотезы, статистически обработан материал, построены математические модели, проанализированы результаты, сделаны выводы.

Благодарность соавторам

Работа выполнена на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский Государственный Медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации под научно-методическим руководством и в тесном сотрудничестве с ФГБНУ «Научный центр неврологии» и Национальным обществом по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений.

Автор выражает благодарность Ильдару Динаровичу Халфину – человеку, который поверил в этот проект и стал одним из основателей Международного Медицинского центра им. В.С. Бузаева. Открытие центра состоялось в труднейший период эпидемии COVID-2019, и автор благодарен вице-президенту компании «Инсайтэк» Рони Ягелю за неоценимую помощь на всех этапах, особенно на поддержку возможности проведения первой операции под онлайн-контролем, без физического приезда клинических специалистов. На первой операции было создано онлайн-присутствие экспертов Пола Регга, (Великобритания), Тессы Кейс (Испания) и Даниила Молчанова (Россия), которые научили этой технологии и которым выражаем нашу признательность.

Слова благодарности автор выражает кураторам проекта – президенту Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений академику Сергею Николаевичу Иллариошкину, главному нейрохирургу Министерства Здравоохранения Республики Башкортостан, доктору медицинских наук, Шамилю Махмутовичу Сафину, доктору медицинских наук Игорю Вячеславовичу Бузаеву, а также ректору БГМУ академику Валентину Николаевичу Павлову, которые поддерживали нас с самого зарождения идеи и продолжают оказывать постоянную поддержку до настоящего времени.

ГЛАВА 1. Обзор литературы

1.1 Экстрапирамидные двигательные расстройства: общая характеристика

Экстрапирамидные двигательные расстройства представляют собой неврологические синдромы, при которых наблюдается либо моторная избыточность, либо недостаток произвольных и автоматических движений, не связанных со слабостью или спастичностью [236,298].

Международная классификация болезней десятого пересмотра [74] среди экстрапирамидных и других двигательных нарушений (G20-G26) выделяет болезнь Паркинсона (БП), вторичный паркинсонизм, дистонию, а также другие экстрапирамидные и двигательные расстройства, такие как эссенциальный тремор (ЭТ), тремор, вызванный лекарственными препаратами, интенционный тремор, миоклонус, хорею и тики. В отдельную группу «других нарушений» выделены ятрогенная акатизия, синдром «беспокойных» ног, синдром ригидного человека [360,361].

О.А. Varbeau с соавторами [187] предложили классификацию экстрапирамидных расстройств из двух частей. Первая часть по форме расстройств: нарушения движений (формы гипокинезии и гиперкинезов), нарушения мышечного тонуса и позы (формы дистонии, гипертонии и гипотонии). Вторая часть определяла степень тяжести по наличию когнитивного дефицита, психическому статусу, двигательной и повседневной активности, социальному статусу. Для второго типа расстройств (гипокинезии и гиперкинеза) предложена система условных единиц. Позднее в случае БП рекомендовано применение шкалы Хен-Яр (Hoehn-Yahr) [166,275,348,403].

В 2011 году S. Fahn предложил новую классификацию, включающую деление на гипокинезии (12 форм) и гиперкинезы (свыше 20 различных форм и синдромов) [236]. В 2013 году В.Н. Шток и О.С. Левин в публикации «Клиническая синдромологическая классификация экстрапирамидных

расстройств» выделили: первичные моносиндромные моносистемные формы (идиопатические заболевания дегенеративного характера: торсионная дистония, болезнь Гентингтона, болезнь Паркинсона), вторичные (симптоматические) формы экстрапирамидных расстройств (сосудистый или лекарственный нейрорептический паркинсонизм, малая хорея и прочие), первичные полисиндромные мультисистемные дегенеративные и наследственные метаболические заболевания ЦНС, такие как пирамидный синдром, мозжечковая атаксия, вегетативная недостаточность [119].

Общая заболеваемость экстрапирамидными и другими двигательными расстройствами составляет 170,7 на 100 000 населения, а впервые выявленная заболеваемость – 18,7 на 100 000 населения [137].

Распространенность ЭТ составляет от 0,3 до 22% в зависимости от местности и её жителей, в среднем 5% людей в популяции могут иметь данное заболевание [31,44]. Это заболевание имеет возраст-зависимый характер: его распространенность достигает 8-13% у лиц старше 80 лет [31,44,222,284,324,325].

Согласно данным ВОЗ, во всем мире болезнью Паркинсона страдают около 3,7 млн человек [138]. В популяции старше 65 лет распространенность БП, по данным D.T. Dexter [223], достигает 1–3% и увеличивается в более старших группах. Сопоставимые данные приводятся различными авторами и для российской популяции [15,35,61,87]. В Российской Федерации распространенность БП составляет от 120 до 180 случаев на 100 000 населения, заболеваемость – от 12 до 20 на 100 000 населения [18,452]. Распространенность БП в Республике Башкортостан – 68,6 на 100 000 населения [4,82]. В Республике Башкортостан создан и ведется специальный регистр больных с БП [57].

Дистонии занимают третье место среди различных форм двигательных расстройств. Распространенность дистоний в мире составляет 16,43 на 100 000, хотя исследования, проведенные на сегодняшний день, показывают, что эта цифра может варьировать в зависимости от географического расположения пациента и невролога [435]. Среди различных видов дистоний, цервикальная

дистония (ЦД) – наиболее частая форма фокальной дистонии, ее распространенность составляет 4,98 на 100 000 человек [435]. Распространенность миоклонус-дистонии составляет 0,2 на 100 000 (<https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/7139/myoclonus-dystonia>). Отдельно выделяют постгипоксический миоклонус (синдром Ланса-Адамса), который возникает через несколько дней или недель после гипоксического повреждения головного мозга [250]. Заболевание очень редкое и встречается с частотой не более 150 случаев в год в мире [183].

Дифференциальная диагностика различных двигательных расстройств нередко связана с трудностями в связи со схожестью симптомов [7,8,38,62,83,110,115,117]. Знание клинической картины, факторов риска развития каждого заболевания, сопровождающегося двигательными расстройствами, является важным для правильной постановки диагноза и последующего лечебного процесса. Мы использовали определение, диагностические критерии тремора и других двигательных расстройств для постановки диагноза, классификации, опираясь на рекомендации Международного общества болезни Паркинсона и расстройств движений (MDS) [204].

Тремор – это первое двигательное расстройство, которое было описано еще в Аюрведе (Индия, 5000–3000 годы до н.э.) [50]. Эссенциальный тремор (ЭТ) – распространенное заболевание и самое частое экстрапирамидное двигательное расстройство. Выраженность симптомов при ЭТ различная и часто не требует лечения, но определенная группа пациентов испытывает серьезные затруднения в самообслуживании и социальной адаптации. Двигательные симптомы иногда сопровождаются нейропсихическими расстройствами [68].

Причинами ЭТ являются комбинация наследственных и факторов окружающей среды [386]. Наследственно отягощенный анамнез встречается в 30–70% случаях. Среди тех, кто заболел моложе 40 лет, наследственность отягощена у 80% [44,297]. При ЭТ наблюдается постуральный и постурально-кинетический гиперкинез. Чаще всего он возникает в кистях, предплечьях и в типичным случаях

является симметричным, но иногда гиперкинез развивается с асимметричными проявлениями. В настоящее время ЭТ считается очень гетерогенным заболеванием [44,222,284,324]. Часто гиперкинез постурально-кинетического типа, сходный с ЭТ, связан с другими неврологическими заболеваниями. У таких пациентов всегда нужен внимательный и комплексный дифференциально-диагностический анализ [229,405].

Болезнь Паркинсона (БП) – прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, проявляющееся характерными моторными и немоторными симптомами [58]. Риск заболевания в течение жизни составляет 8,5% для мужчин и 7,7% и женщин [289,307]. Современные представления о патогенезе БП [347] включают нарушение метаболизма альфа-синуклеина [26,54], в том числе по прионоподобному механизму, генетические мутации [28,29,40,42,43,53,56,103] и воздействие нейротоксинов [46], на фоне возрастных и конституциональных факторов [48]. Считается, что для появления первых симптомов БП, необходима гибель более половины дофаминергических нейронов черной субстанции (*substantia nigra*) [46,40,86,103].

Характерными двигательными симптомами БП являются гипокинезия, мышечная ригидность, тремор покоя, нарушения походки и застывания [72,77]. Также существует ряд недвигательных симптомов БП [85], таких как когнитивное снижение вплоть до деменции [9,67,96], аффективные расстройства [3,11], нарушения сна [78], нарушения поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз [156]. Для БП характерен тремор пальцев рук по типу «скатывания пилюль» или «счета монет». Чаще всего это является первым проявлением болезни у 60-70% пациентов. Тремор при БП асимметричный, дистальный, в состоянии покоя, чаще возникает сначала в руке, при движении пораженной конечности тремор уменьшается, но при активных движениях другими частями тела усиливается [369]. Выделяют несколько фенотипов болезни Паркинсона – преимущественно дрожательный (Д-БП), акинетико-ригидный (АР-БП) и смешанный (С-БП). У пациентов с преимущественно дрожательным фенотипом немоторные симптомы

развиваются медленнее и болезнь имеет более доброкачественное течение. Существуют определенные принятые критерии для постановки диагноза БП на основании критериев Международного общества изучения расстройств движения и болезни Паркинсона (MDS) [18,65,369].

Клиническая картина пациентов с дистониями характеризуется произвольными тоническими сокращениями или интермиттирующими спазмами мышц различных частей тела с формированием патологических поз и тремора конечностей [216,319,415]. Этиология заболевания окончательно не известна, выделяют врожденные (генетические) и приобретенные формы, которые развиваются при поражении ствола головного мозга, базальных ганглиев, длительном приеме антагонистов дофамина [218,315,357]. Дистония приводит к высокой нетрудоспособности пациентов, ограничивает бытовую, социальную жизнь, часто сопровождается депрессией, тревожными расстройствами и фобиями [320,367].

1.2 Современные виды лечения двигательных расстройств

1.2.1 Консервативная терапия

Практически при всех классических формах двигательных расстройств (различные варианты паркинсонизма, ЭТ и другие формы дрожательных гиперкинезов, фокальные, мультифокальные сегментарные и генерализованные формы дистонии и т.д.) первой опцией является консервативная терапия. Это особенно ярко видно на примере БП благодаря внедрению в конце 1960-х годов препаратов леводопы – биологического предшественника дофамина [47,49,52], а затем и появлению других противопаркинсонических препаратов – агонистов дофаминовых рецепторов, ингибиторов ферментов метаболизма дофамина, амантадинов и др. [16,22,41,65,69,71,130].

Аналогичным образом, при ЭТ первой опцией является лечение неселективными бета-блокаторами (пропранолол и аналоги) либо примидоном,

могут назначаться также клоназепам, топирамат и другие препараты [44,381,390]. 25–55% пациентов с ЭТ резистентны к лекарственной терапии или ограничены в ней из-за побочных эффектов [323].

У пациентов с дистоническими гиперкинезами на первом этапе должны предприниматься попытки назначения антиконвульсантов, бензодиазепинов, холинолитиков и т.д., а также (нередко с большим успехом) – применения внутримышечных инъекций ботулинического токсина [87,134]. В настоящее время для различных форм двигательных расстройств определены соответствующие международные рекомендации; такие рекомендации и стандарты лечения формулируются и на национальном уровне, в том числе в нашей стране [47,49,55,69,70,81,130].

Основная проблема в выстраивании долговременной стратегии лечения двигательных расстройств состоит в том, что эффект от консервативной терапии либо снижается со временем, в том числе с появлением разнообразных осложнений (например, у пациентов с БП при длительном применении леводопы не только не предотвращается дальнейшее прогрессирование, но и развиваются дискинезии и флюктуации), либо такой эффект остается явно недостаточным с точки зрения контроля двигательных симптомов [196,267,25].

Более того, многие хорошо известные формы экстрапирамидных двигательных расстройств (например, детская генерализованная дистония, тремор Холмса и ряд других вариантов дрожательных гиперкинезов, баллизм, тяжелые тики при синдроме Туретта и т.д.) в принципе плохо поддаются консервативной терапии и без применения более радикальных вмешательств приводят к тяжелой инвалидизации.

Когда лекарственная терапия перестает быть эффективной, используют следующие альтернативные подходы функциональной стереотаксической нейрохирургии, как глубинная стимуляция мозга (DBS), либо абляционные (деструктивные) методики с использованием гамма-ножа, радиочастотной

термоабляции и новейшей технологии – фокусированного ультразвука под контролем МРТ.

1.2.2 История нейрохирургии двигательных расстройств

История нейрохирургии двигательных расстройств насчитывает более 50 лет, когда нейрохирург W.G. Penfield совместно с электрофизиологом Н.Н. Jasper разработали специальную методику проведения стимуляции на открытом мозге, что позволило более точно оценить функции тех или иных структур [372,346]. Во время этой процедуры больные не спали и рассказывали, что чувствуют. В результате W.G. Penfield, используя полученную информацию, построил карту таламуса с участками функциональной активности («пенфилдовский гомункулус») [51,372].

Краткая хронология развития нейрохирургии двигательных расстройств и связанных с этим открытий и технологий представлена в таблице (Таблица 1).

Таблица 1 – Краткая хронология нейрохирургического лечения экстрапирамидных двигательных расстройств до внедрения метода МР-ФУЗ.

1889	Д.Н. Зернов	изобрел энцефаломер	[462]
1890	V.A. Horsley	провел первую кортикальную абляцию при атетозе	[276]
1891	Н.В. Алтухов	первым применил энцефаломер	[161]
1908	V.A. Horsley, R.H. Clark	разработали аппарат навигации для проведения электродов и игл в субкортикальные структуры головного мозга обезьян	[278]
1909	V.A. Horsley	удалил часть прецентральной извилины при атетозе	[277]
1918	A.T. Mussen	разработал стереотаксический шлем для использования у людей	[326,140]
1927	N.N. Nazaroff	впервые ввел алкоголь в кору головного мозга для лечения атетоза	[356]
1932	P.C. Bucy, D.N. Buchanan	провели удаление первичной моторной коры при хореоатетозе	[181]

Продолжение таблицы 1

1933	T.J. Putnam	выполнил постеролатеральную хордотомию при атетозе	[387]
1937	Н.Н. Бурденко	пересек руброспинальные и покрышечные пути на уровне продолговатого мозга для лечения гиперкинезов	[182]
1939	R.F. Meyers	выполнил экстирпацию головки хвостатого ядра при болезни Паркинсона	[213]
1947	E.A. Spiegel, H.T. Wycis	впервые использовали стереотаксический аппарат на людях	[411]
1948	J.L. Pool	впервые выполнил нейростимуляцию в психиатрии с установкой электрода в хвостатое ядро	[379]
1949	A.E. Walker	провел рассечение ножки мозга при экстрапирамидных расстройствах	[456]
1950	J.T. Talairach	впервые совместил стереотаксический шлем с рентгеновской навигацией	[389,340]
1950	Ю.И. Кандель	выполнил первые стереотаксические операции при БП в нашей стране	[304]
1952	E.A. Spiegel	выпустил первый атлас стереотаксической нейрохирургии	[406]
1953	I.S. Cooper	описал снижение экстрапирамидных симптомов после вынужденной перевязки передней хороидальной артерии	[209]
1953	I.S. Cooper	провел химиопаллидотомию алкоголем при БП	[207,205,210]
1954	R. Hassler	впервые провел таламотомию вентро-орального ядра при БП	[271]
1954	H. Narabayashi, T. Okuma	выполнили абляцию бледного шара при БП	[355]
1958	R. Hassler, T. Reichart	предложили абляцию заднего вентро-орального ядра для лечения тремора и переднего вентро-орального ядра таламуса для лечения ригидности	[265]
1961	I.S. Cooper	впервые использовал криозонд для проведения стереотаксической абляции	[206]
1961	W.W. Alberts	предложил пороги и частоты для стимуляции VIM ядра таламуса	[441]
1963	Н.П. Бехтерева	выполнила первую хроническую стимуляцию глубинных структур мозга	[439,342]

Продолжение таблицы 1

1963	F.D. Albe	описал снижение тремора у пациентов с болезнью Паркинсона при воздействии электрическим током от 100-200 Гц на VIM ядро таламуса	[158]
1964	W.G. Penfield	создал карту мозга и «пенфилдовский гомункулус»	[372]
1980	J. Brice, L. McLellan	впервые установили стимулятор глубинных структур мозга	[180]
1981	Ю.И. Кандель	опубликовал первую монографию, посвященную функциональной и стереотаксической нейрохирургии	[134]
1985	E.O. Backlund	провел трансплантацию ткани надпочечников в хвостатое ядро	[449]
1987	A.L. Benabid	впервые провел глубинную стимуляцию VIM, STN ядер	[321]
1991	M. Dogali	работы по возрождению абляционных паллидотомий при БП	[140]
1994	J. Siegfried	описал уменьшение болевого синдрома у пациента с болезнью Паркинсона после проведения глубинной стимуляции мозга	[404]
1995	В.А. Шабалов, В.А. Гуторко	разработали, впервые имплантировали первый отечественный нейростимулятор «Нейроэлект»	[135]
2001	А. А. Томский	России зарегистрировано использование нейростимулятора для проведения глубинной стимуляции головного мозга	[138]

1.2.3 Глубинная стимуляция головного мозга

Одним из ключевых методов, предложенных для хирургического лечения двигательных расстройств, является глубинная стимуляция головного мозга (DBS). Эта хирургическая стереотаксическая операция связана с установкой электродов в глубинные структуры мозга и имплантацией генератора электрических импульсов, стимулирующих структуры-мишени [321]. Данный метод лечения двигательных расстройств уже более 30 лет признан на мировом уровне, он одобрен для лечения ЭТ в 1997 году, БП – в 2002 году [154]. В России впервые имплантация отечественного нейростимулятора «Нейроэлект»

выполнена профессором В.А. Шабаловым в НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко в 1995 году [135].

В настоящее время в мире накоплен большой опыт по использованию глубинной стимуляции у пациентов с БП по сравнению с другими двигательными расстройствами с установкой электродов в STN, GPI, VIM ядра в зависимости от клинической картины [111,162,186,216,217,269]. Дополнительно отмечен положительный эффект глубинной стимуляции головного мозга в виде снижения дозы дофаминэргических средств [17,30,33,36,73,93,146] и улучшения со стороны синдрома дофаминовой дисрегуляции [111], а также влияние на вегетативную нервную систему [19]. Сейчас DBS применяют преимущественно на развернутых стадиях БП с побочными эффектами леводопа-терапии, а также при фармакорезистентном паркинсоническом треморе [55,135,141,142,143,227].

При ЭТ в качестве мишени используется вентральное промежуточное ядро таламуса (VIM), стимуляция которого у больных позволяет повысить качество жизни и значительно уменьшает инвалидизацию, улучшает социальную адаптацию [269]. В случае дистоний может проводиться глубинная стимуляция с воздействием на паллидум и внутренний сегмент бледного шара (GPi) [216,217,218,315,320].

Точный механизм действия до сих пор окончательно не установлен, существует несколько теорий, как торможение активности нейронов базальных ганглиев, модуляция афферентных и эфферентных аксонов в точке приложения, прерывание и подавление патологических осцилляций бета-диапазона, активация астроцитов и тел нейронов с высвобождением глиотрансмиттеров, модифицирующее влияние на дофамин содержащие клетки, усиление нейропластичности нейронов [109,162,186,216,217,269].

Эффективность DBS в снижении тремора может достигать 90% и сопоставима с двусторонней абляцией, но имеет меньший риск побочных эффектов [174,451]. Положительными моментами также являются одновременно двустороннее воздействие, обратимый эффект, возможность снижения

принимаемой медикаментозной терапии и коррекция настроек при прогрессировании заболевания [111,162,216,217]. К тому же, одним из преимуществ DBS является возможность лечения уже после проведенных деструктивных операций [95].

Для DBS как для инвазивной методики характерны все осложнения, наблюдаемые в открытой нейрохирургии: внутримозговые кровоизлияния до 34,4% случаев [370], воздушная венозная эмболия в 1,3% [288], ликворея, приводящая к дислокации мозга, двигательные нарушения, например по типу эписиндрома [239] и др. Возможны и осложнения, связанные с устройством [306]: эрозия устройства, повреждение электродов, инфекция (1–3%) [224]. В связи с осуществляемой электрической стимуляцией могут отмечаться онемение, слабость, мышечные сокращения, трудности с речью, нарушения баланса, диплопия, мания, депрессия и др. [306]. К недостаткам методики следует отнести повреждение ткани мозга в момент проведения через нее электрода, а также тот факт, что батарея стимулятора разряжается и требует замены стимулятора через определенный период (5-10 лет). Необходимо отметить также сложность самой процедуры, зависимость от поставок высокотехнологичного и дорогостоящего оборудования и определенные ограничения в образе жизни пациента после имплантации.

После проведения операции по имплантации глубинного стимулятора головного мозга пациенты нуждаются в регулярном и внимательном наблюдении со стороны невролога по двигательным расстройствам для правильного подбора параметров устройства, что возможно только в специализированных медицинских учреждениях, расположенных в крупных городах. У большинства пациентов наблюдается вариабельность положительного ответа на начало стимуляции до подбора окончательных параметров. Во многом успех данного метода лечения зависит от квалификации невролога, который производит настройку устройства.

В отдаленном послеоперационном периоде возможно развитие осложнений, обусловленных самой стимуляцией, как дискинезии, дизартрии, постуральные и

вегетативные нарушения, тонические сокращения мышц, тревога, депрессия. Коррекция данных побочных эффектов производится путем изменения параметров стимуляции.

Таким образом, глубинная стимуляция головного мозга является эффективным и достаточно безопасным методом лечения двигательных расстройств в течении уже многих лет.

1.2.4 Стереотаксическая абляция глубинных структур головного мозга

Внедрение в клиническую практику стереотаксической абляции глубинных структур головного мозга было революционным в начале двадцатого века – появилась возможность оказывать помощь пациентам с выраженными двигательными расстройствами при отсутствии лекарственной поддержки в данный период времени. В настоящее время радиочастотная стереотаксическая абляция глубинных структур головного мозга далеко ушла от первых деструкций, которые проводились с использованием простых конструкций под навигацией с использованием рентгеновских снимков.

Сейчас активно используются методы картирования нейрональной активности во время стереотаксической процедуры, таким образом, точнее устанавливается локализация воздействия. Но, по-прежнему, это инвазивный метод, связанный с трепанацией черепа и проведением электродов в мозг. Согласно Е.Г. Мелиди [76], наблюдается 3,6% осложнений при лечении БП методом стереотаксической термодеструкции глубинных структур головного мозга. В основном это приходящая дизартрия, у одной пациентки описано внутримозговое кровоизлияние на стороне операции с развитием глубокого гемипареза. Встречаемость преходящих неврологических расстройств при лечении БП была выше у больных с использованием микроэлектродов картирования (26% против 19%) [159].

В случае БП стереотаксическая паллидотомия стала одним из первых хирургических методов уменьшения симптомов, затем была внедрена

вентролатеральная таламотомия [450]. В шестидесятых годах появились препараты леводопы [66], и достигнутые успехи консервативной терапии приостановили развитие хирургических методов; только через 30 лет задневентральная таламотомия стала снова активно использоваться в клинической практике [311]. Эффективность стереотаксической радиочастотной таламотомии и паллидотомии показана рядом авторов [76,343,365]; проведенные рандомизированные проспективные клинические исследования [392] продемонстрировали результативность операции в течение пяти и десяти лет [270,317].

Интересен опыт, накопленный в проведении односторонних паллидотрактотомий у пациентов с БП путем радиочастотной абляции. S. Horisawa с соавторами [453] описали снижение общего балла по шкале UPDRS (III часть) с $45 \pm 4,6$ исходно до $32,9 \pm 4,8$ через год после операции ($p=0,005$) у 14 пациентов с БП. Ригидность мышц у пациентов уменьшились с $10,4 \pm 1,5$ до $4,4 \pm 0,5$, а олигобрадикинезия – с $10,4 \pm 1,5$ до $5,2 \pm 1,4$ ($p=0,011$) через год. На 20% улучшилась осанка ($p=0,038$). При этом статистически значимого улучшения ходьбы не было отмечено ($p=0,066$). Авторами также отмечены улучшения со стороны дискинезий на 79,2% ($p=0,0012$) и мышечной дистонии на 91,7% ($p=0,041$).

F. Godinho с соавторами [409] провели анализ отдаленных результатов лечения паллидотрактотомии путем радиочастотной абляции через 24 месяца у 12 пациентов с БП. Они наблюдали значительное уменьшение контралатерального тремора покоя (на 65,7%, $p < 0,001$), ригидности (на 87,8%, $p < 0,001$), брадикинезии (на 68%, $p < 0,001$) и аксиальных симптомов (на 24,2%, $p < 0,05$) в состоянии отсутствия медикаментозного лечения, что привело к снижению показателей UPSDRS III на 43,9% через 2 года после проведенного лечения ($p < 0,001$). Походка у пациентов улучшилась на 31,9% ($p < 0,05$), время ходьбы - на 43,2% ($p < 0,05$). Боль уменьшилась на 33,4% ($p < 0,01$), при этом нервно-психические и нейропсихологические функции не изменились. Качество жизни

улучшилось на 37,8% ($p < 0,05$), что соответствует снижению воздействия болезни на общее здоровье на 46,7% ($p < 0,001$).

Относительно высокая безопасность и эффективность односторонних операций путем радиочастотной абляции была показана во многих исследованиях [363], но поскольку при БП обычно вовлекаются обе стороны, всегда возникал вопрос о возможности воздействия на другую сторону тоже. Двустороннее лечение БП не получило распространения в основном из-за высокого риска дизартрии, дисфонии и когнитивных нарушений [171]. Первые публикации о двусторонней абляции глубоких структур головного мозга для лечения симптомов БП появились в начале 1960-х годов, в них отмечалось, что риск нарушений речи после таламотомии на другой стороне достигал 60% [208,210,402]. При этом таламотомии проводились различными методами: химическими агентами, хладагентами, электрокоагуляцией [179]. Объем деструкции контролировался недостаточно, поэтому в этих попытках проводить деструкцию на обеих сторонах дизартрия регистрировалась даже после первой операции с частотой от 4% до 12% [208]. Чрезвычайно высокая частота дизартрии как осложнения лечения БП выявилась при использовании алкогольной абляции таламуса [179]. Нарушения речи отмечались у 60% таких пациентов. По всей видимости, это связано с большим объемом повреждения таламуса данным методом.

Однако следует заметить, что в указанные исследования по двусторонней абляции в основном были включены пациенты с различными формами БП, которые имели нарушения речи исходно. I.S. Cooper с соавторами [146] отмечали, что 36% пациентов имели сохранную речь до первой операции исходно. Аналогичные данные были получены F.J. Gillingham с соавторами [266], которые выявили, что у 75 пациентов с БП, которым провели стереотактические операции с двух сторон, дизартрия возникла у 25 (33,3%). Хотя у 13 (52%) исходно отмечались нарушения речи в виде дизартрии. Авторы также отметили

уменьшение громкости голоса после второй процедуры у 27 (36%) больных, но у 21 (77,8%) ослабление голоса появлялось сразу после первой операции.

В дальнейшем были попытки проведения двусторонних абляций с временным интервалом. В работе I.S. Cooreg с соавторами [208] у 250 пациентов с БП была проведена таламотомия поэтапно с двух сторон с интервалом 6 или более месяцев. Расположение таламуса определяли с помощью вентрикулографии, а воздействие производили химически или хладагентом. У 18 пациентов (7,2%) после второй операции развились нарушения психики, у 16 (6,4%) отмечена сонливость или вялость, у 99 (39,6%) появились нарушения равновесия, у 12 (4,8%) нарушилось глотание, у 5 (2%) появилась дизартрия, у 5 (2%) – парестезии, у 2 (0,8%) – гемиплегия, у 9 (3,6%) отмечена задержка мочи и 5 (2%) умерли. Неконтролируемый большой объем повреждения и трудная точная навигации были факторами, порождающими такое количество осложнений.

Аналогично Н. Kraeyenbühl [308] провел 23 пациентам с БП двустороннюю таламотомию. Операции проводились поэтапно через 6 месяцев или более. Мишень определяли с помощью стереотаксической рамки Райхерта с электрической стимуляцией. У семи пациентов (30,4%) возникла дизартрия, кроме того, у 4 (17,4%) пациентов ухудшилась походка.

Тем не менее, существуют отдельные публикации по успешной асимметричной двусторонней радиочастотной абляции с комбинацией таламотомии VIM и STN ядер, что отражено в работе К.Р. Костюк в 2017 году [60].

Радиочастотная абляция широко и успешно использовалась для помощи пациентам с различными формами дистоний, включая редкие формы, как миоклонус-дистонии [319,357,367,415]. В настоящее время опыт накопленный при проведении данных вмешательств используется для внедрения лечения методом МР-ФУЗ у пациентов с дистониями.

После внедрения в клиническую практику эффективных препаратов для купирования симптомов двигательных расстройств и расцвета стимуляционного

лечения глубинных структур головного мозга наблюдался заметный спад в использовании данного метода лечения, ввиду необратимости, односторонности, инвазивности воздействия. До внедрения глубинной стимуляции головного мозга радиочастотная абляция была одним из ведущих методов лечения двигательных расстройств. В настоящее время развитие метода МР-ФУЗ является ренесансом данного метода. Многие подходы в лечении двигательных расстройств методом МР-ФУЗ базируются на полученных ранее данных путем радиочастотной абляции.

1.2.5 Радиохирургические методы

Гамма-нож – это бескровный радиохирургический метод лечения двигательных расстройств и в случае высокого риска осложнений при хирургических вмешательствах рассматривался как менее рискованная альтернатива [90,104,261]. Тем не менее, метод не лишен изъянов, главный из которых – отсроченный терапевтический эффект, появляющийся в течение нескольких месяцев после процедуры. Одним из недостатков метода является и то, что мишень невозможно оценить функционально, поскольку облучение, во-первых, вызывает ряд необратимых эффектов, во-вторых, эффект возникает не сразу. Поэтому точку выбирают исключительно геометрически по анатомии, и в этой связи у лиц с необычным расположением ядер и другой функциональной анатомией воздействие может приводить не только к отсутствию эффекта, но и к неврологическим осложнениям.

По данным П.И. Иванова с соавторами [104] при таламотомии гамма-ножом уменьшение тремора произошло у 76 % пациентов, только в 61 % достигнуто полное устранение тремора в сроки от 1 до 6 месяцев после лечения. У 3 пациентов тремор возобновился через 3–7 лет. Радиохирургическая VIM-таламотомия у 6,5 % пациентов имеет осложнения в виде дизартрии, атаксии, гемипареза, ввиду достаточно распространенных очагов в ответ на проведенное лечение на МРТ-изображениях.

Недостатки данного метода, как отсутствие функционального подхода (только анатомическая навигация), риск радиационного повреждения нецелевых тканей, отсроченный эффект, являются значительными ограничениями для широкого применения у пациентов с двигательными расстройствами в настоящее время при наличии более безопасных способов.

1.2.6 Лечение фокусированным ультразвуком под контролем МРТ

Новым методом лечения двигательных расстройств является применение метода МР-ФУЗ – принципиально иной альтернативы вышеуказанным вмешательствам в хирургическом лечении двигательных расстройств, который был одобрен Росздравнадзором [112], FDA [240], Европейским медицинским агентством [336]. Фокусированный ультразвук в медицине – это технология, позволяющая сконцентрировать ультразвуковое воздействие в определенной точке. За счет этого возможно вызывать различные эффекты в тканях, что имеет лечебный потенциал во многих клинических состояниях [285]. Контроль зоны, куда проводится фокусирование при методе МР-ФУЗ, осуществляется с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) с применением МР-термографии [123].

В настоящее время в мире существует единственная МР-ФУЗ нейрохирургическая система Exablate (компании Insightec), состоящая из шлема с 1024 пьезоэлементами, с помощью которых можно оказывать термическое воздействие на головной мозг с очень высокой точностью, фокусируя ультразвуковые волны с частотой 650 КГц.

1.2.6.1 Механизмы воздействия фокусированного ультразвука на организм

Ультразвуком называются механические колебания и волны в упругих средах в диапазоне частот (104 –1010 Гц). Выделяют ультразвук низких частот 104-105, средних 105-107 и высоких 107-1010 Гц. По интенсивности в медицине

выделяют ультразвук низкой интенсивности (0,125-3,0 Вт/см²) и высокой (3,0-10 Вт/см²) [132].

Физические эффекты воздействия фокусированного ультразвука на ткани можно подразделить на механические и термические. В медицине их используют как изолированно, так и в комбинации друг с другом. Результатом физического воздействия является биологический эффект. Он зависит не только от мощности, продолжительности и режима (непрерывного или импульсного) воздействия, но и от ткани, на которую воздействует (например, мышцы и кости реагируют по-разному, благодаря своим различным акустическим параметрам).

Термическое воздействие. Непрерывная передача акустической энергии повышает температуру в точке фокуса внутри организма человека [157]. Величина и продолжительность подъема температуры называется «термальная доза», доставленная к ткани. Ультразвуковая энергия может быть использована для создания невысокого уровня гипертермии [211] с продолжительностью от минут до часов (локальная гипертермия); напротив, короткое и локализованное воздействие высокой температуры уничтожает ткани путем денатурации белков [459].

Механическое воздействие. Применение высокоинтенсивного ультразвука короткими импульсами приводит к накоплению небольших количеств энергии в тканях и незначительному повышению температуры. Однако этот тип воздействия создает большое изменение давления в тканях, которое в свою очередь вызывает множество эффектов – от вибрации до кавитации [211,274]. Наиболее значимым эффектом фокусированного ультразвука является кавитация, когда ультразвуковые волны проходят через ткани и взаимодействуют с растворенными газами [274]. В зависимости от клинического применения, этими растворенными газами могут быть как введенные микропузырьки, так и микропузырьки, создаваемые самим ультразвуком за счет отрицательного давления [190,221]. Если микропузырьки изменяются в размере соизмеримо с размером клеток, это вызывает изменение на клеточном уровне, например

увеличение проницаемости мембраны из-за микротравм [313]. Если переданная энергия достаточно высока для того, чтобы вызвать коллапс микропузырьков, возникает разрушение тканей [313].

Постоянная усредненная по времени сила, действующая на объект в акустическом поле, называется силой акустического излучения. Эта сила возникает в результате передачи движения от звукового поля к объекту [398]. С помощью ультразвука можно добиться создания микропотоков [305]. Радиальные силы, воздействующие на клетки в поле ультразвуковых волн, более сложны. Они связаны с эффектом стоячей волны и позволяют собирать частицы в линии. Это используют для определения, например, скорости оседания эритроцитов [32] или вытеснения контрастных веществ к стенкам кровеносных сосудов у лабораторных животных [155].

Сила излучения является основным механизмом таких явлений, как радиационный крутящий момент, акустический поток, акустическая левитация и эффекты акустического фонтана. Крутящий момент излучения может привести к вращению или вращению симметричных частиц, тогда как асимметричные частицы могут вращаться предпочтительно в ориентации, соответствующей акустическому полю. Акустическое поле, распространяющееся в текучей среде, может вызывать объемный поток жидкости, называемый акустическим течением. Скорость потока зависит от таких факторов, как коэффициент поглощения, скорость звука, кинематическая вязкость, интенсивность, геометрия луча и нелинейное распространение [212].

Таким образом, комбинируя биологические эффекты, можно добиваться различных результатов. Наиболее часто применяется термический эффект разрушения тканей [157] и денатурации белка [459]. Подъем до относительно невысокой температуры (42 градуса) и сохранение на несколько минут может увеличить кровоснабжение и абсорбцию лекарств в целевом регионе без необратимого повреждения [424,457]. Механические эффекты используют для разрушения участков тканей (гистотрипсия), а также доставки лекарств в цель,

создания пор ультразвуком (сонопорация) [313]. Стабильная кавитация создает акустический поток, который увеличивает ток жидкости в клеточном окружении. Это ускорение потока может помогать открывать поры и также направляет молекулы лекарственного вещества внутрь клетки [184,461]. Фокусированный ультразвук может обратимо увеличить проницаемость сосудистой стенки, позволяя лекарству проходить через нее и в окружающую ткань [221]. Подобный эффект был использован для временного открытия барьера и доставки различных соединений в головной мозг [429,430].

Физические (термические и механические) эффекты воздействия фокусированным ультразвуком (кавитация, микропотоки, радиальные силы) приводят к таким биологическим эффектам, как термокоагуляция, гистотрипсия, модулирование функции клетки, тромболизис, сонопорация, увеличение проницаемости барьеров, что в свою очередь используют в различных методах лечения (абляция и гистотрипсия фокусированным ультразвуком, нейромодуляция, доставка лекарств, тромболизис).

Внедрение инновационной технологии МР-ФУЗ явилось результатом десятилетних исследований на стыке физики, инженерии, биологии, нейронаук и методов визуализации. Неинвазивность и высокая точность метода МР-ФУЗ в проведении термоабляции, а также возможности в открытии гематоэнцефалического барьера и нейромодуляции, значительно расширяют спектр лечения заболеваний головного мозга.

Основное преимущество технологии МР-ФУЗ очевидно – это отсутствие необходимости трепанации черепа и последствий этого вмешательства: нет риска инфицирования, нет имплантатов, необходимости в программировании, а также постоянных переживаний пациента о том, исправно ли работает стимулятор. Всё это позволяет значительно сократить длительность пребывания в лечебном учреждении и облегчает послеоперационный восстановительный период в целом, поскольку воздействие на ткани мозга выполняется без оперативного вмешательства в амбулаторных условиях. Процедура не требует общей анестезии,

что дает возможность во время сеанса лечения постоянно контактировать с пациентом и по ответной реакции на терапию, в случае необходимости, осуществлять коррекцию положения фокуса воздействия, добиваясь получения максимально выраженного лечебного эффекта.

К тому же, важной особенностью операций с использованием МР-ФУЗ является возможность обратимого воздействия за счет применения субтерапевтических уровней интенсивности ультразвука. Это позволяет корректировать параметры в области воздействия с учетом физиологической реакции пациента еще до начала лечебной процедуры.

1.2.6.2 История хирургии с помощью фокусированного ультразвука

В конце XVI-го века итальянец Lazzaro Spallanzani выдвинул предположение о том, что летучие мыши используют неслышимые звуки для ориентации в темноте, но на практике использование ультразвука началось, как это часто бывает, с военными целями: в 1916 году на подводных лодках начали использовать эхолоты для выявления вражеских судов [132]. Также в начале XX века началось медицинское применение ультразвуковых колебаний. Первые упоминания использования ультразвука в медицине можно обнаружить в 1918 году [371], а о лечении ультразвуковыми волнами – в 1939 году, когда их стали использовать для лечения воспалительных заболеваний мышц, ревматоидных заболеваний и артритов [376].

Идея абляции мозговой ткани с помощью высокоинтенсивного фокусированного ультразвука (HIFU – high intensity focused ultrasound) высокоточным и локализованным способом относительно не новая. Использование фокусированных ультразвуковых волн для внутримозговой абляции было впервые описано J.G. Lynn с соавторами в 1942 году [149]. Позже F.J Fry [252] разработал сложное для своего времени устройство с четырьмя пьезоэлектрическими преобразователями для безопасной абляции

внутричерепных опухолей, путем выполнения краниотомии для создания окна с целью передачи акустических волн.

При абляции ткани ультразвуковые волны концентрируются в одной точке, вызывая нагревание и термическое разрушение. Пространственная точность неинвазивной процедуры и четкое очертание индуцированных поражений тканей привели к появлению термина «хирургия фокусированным ультразвуком» (FUS – focused ultrasound surgery).

Первые системы лечения фокусированным ультразвуком применяли ультразвуковую визуализацию для проведения лечения, которая имеет ограниченную точность наведения и не позволяет определять температуру в реальном времени. Совмещение МРТ с фокусированным ультразвуком позволило значительно улучшить визуализацию и проводить более точную термометрию для оценки степени воздействия. МРТ система выполняет и создает последовательности снимков для отображения температурных карт, которые используются для расчета глубины термической абляции и контроля безопасности, эффективности лечения. Температура после обработки измеряется по сдвигу частоты протонного резонанса с помощью быстрых последовательностей градиентного эха, а объем воздействия определяется с помощью T2-взвешенных быстрых последовательностей спин-эхо [148].

Пилотные лечебные манипуляции методом МР-ФУЗ в 2009 году впервые были проведены у пациентов с нейропатической болью [272], но первым официальным показанием для клинического использования стал ЭТ [246,423]. При лечении пациентов с ЭТ эффективность операции составила 95% через два дня, 96% через 3 месяца и 93% через год, при этом авторы не наблюдали кровотечений, инфекционных осложнений и дизартрии [255]. Следующим официально утвержденным показанием к применению метода МР-ФУЗ стали дрожательные фенотипы БП (Д-БП) [170,199,374,391]. В таблице 2 отражена краткая история развития метода лечения с использованием фокусированных

ультразвуковых лучей при двигательных расстройствах в неврологии и нейрохирургии.

В связи с тем, что история применения метода насчитывает менее пятнадцати лет, до сих пор продолжается разработка и совершенствование технологических решений. По многим из них нет единого мнения. Например, лечение дистоний проводится единично в нескольких центрах, при БП до сих пор идет дискуссия по таргету (точке воздействия), поскольку различные мишени имеют свои плюсы и минусы. Двустороннее лечение также представляет научную проблему, в настоящее время описаны только единичные случаи поэтапного двустороннего лечения. Способов одномоментного безопасного двустороннего лечения не разработано методом МР-ФУЗ.

Таблица 2 – Краткая история развития технологии МР-ФУЗ и ее применения при лечении двигательных расстройств

1880	P. Curie	Открыл пьезоэлектрический эффект, на основе которого были созданы ультразвуковые преобразователи	[273]
1935	J. Gruetzmacher	Разработал пьезоэлектрический фокусирующий излучатель	[109,268]
1938	M.R. Pohlman	Описал лечебный эффект ультразвуковых волн	[273]
1942	J.G. Lynn, T.J. Putnam	Описали эффект фокусированного высокоинтенсивного ультразвука (HIFU) и провели первые экспериментальные работы на животных с получением очагов деструкции	[145,273]
1949	Л. М. Розенберг	Разработал фокусирующие системы в нашей стране	[109,108,107,27]
1949	L.G. Leksell	Впервые использовал ультразвук для абляции мозга	[178]

Продолжение таблицы 2

1958	F.J. Fry, W.J. Fry	Разработали ультразвуковой аппарат из 4 трансдюсеров, фокусирующих высокоинтенсивный ультразвук. Впервые применили фокусированный ультразвук на открытом мозге человека через трепанационные отверстия	[252]
1973	P.C. Lauterbur	Создал первый магнитно-резонансный томограф	[273]
1984	О.С.Адрианов	Описал обратимое выключение нейронов ультразвуком	[27,75,84]
1993	К. Hynynen	Впервые предложил совместить лечение фокусированным ультразвуком с МРТ	[148]
2001	Insightec	Зарегистрировали первый аппарат МР-ФУЗ - Exablate	[273]
2009	A.E. Magara, D.M. Jeanmonod	Провели лечение методом МР-ФУЗ первых 10 пациентов с болезнью Паркинсона	[241]
2013	W.J. Elias	Провел первое пилотное исследование применения метода МР-ФУЗ у пациентов с ЭТ	[150]
2016	W.J. Elias	Завершил первое рандомизированное исследование применения метода МР-ФУЗ у пациентов с ЭТ	[152]
2016	FDA	Метод МР-ФУЗ одобрен FDA для лечения ЭТ	[240]
2017	Регистрационное удостоверение на медицинское изделие № РЗН 2016/5230	Метод МР-ФУЗ одобрен для использования на территории РФ	[242]
2018	FDA	Метод МР-ФУЗ одобрен FDA для лечения дрожательного фенотипа БП	[249]
2018	S. Horisawa	Провел первое лечение методом МР-ФУЗ пациенту с дистонией музыканта	[153]

Продолжение таблицы 2

2020	R. Martínez-Fernández	Провел первое рандомизированное исследование по эффективности лечения МР-ФУЗ при БП	[391]
2021	C.I. Morin	Провел оценку эффективности и безопасности поэтапного двустороннего воздействия у пациентов с ЭТ с помощью МР-ФУЗ (BEST-FUS)	[167]
2021	R. D. Jamora, W.C. Chang, T. Taira	Первое лечение X-сцепленной миоклонус-дистонии	[296]

1.2.6.3 Лечение эссенциального тремора методом МР-ФУЗ

При невозможности консервативной терапии или ее неэффективности применяют различные нейрохирургические вмешательства у пациентов с ЭТ. Зачастую это единственный вариант уменьшить проявления заболевания и сделать качество жизни лучше. Ранее функциональная нейрохирургия при этом заболевании включала таламотомию различными способами и глубинную стимуляцию мозга, в настоящее время фокусированный ультразвук под контролем МРТ становится методом выбора [39,172].

Чаще целевой точкой воздействия является вентральное промежуточное ядро таламуса (VIM). Лишь в некоторых исследованиях использовался мозжечково-таламический тракт (СТТ) [292] или зубчато-руброталамический тракт (DRT) [419].

W.J. Elias в 2013 году опубликовал результаты первого пилотного исследования по оценке эффективности и безопасности односторонней абляции вентрального промежуточного ядра таламуса с помощью МР-ФУЗ при медикаментозно резистентном ЭТ, которое проводилось в 2011 году с вовлечением 15 пациентов [150]. У всех пациентов удалось достичь положительного ответа на лечение методом МР-ФУЗ с улучшением показателей

по шкале CRST от среднего исходного балла $20,4 \pm 5,2$ до $4,3 \pm 3,5$ через 3 месяца и $5,2 \pm 4,8$ через 12 месяцев (относительное снижение выраженности дрожания на 75% от исходного уровня до 12 месяцев, $P=0,001$). После публикации данного исследования метод лечения МР-ФУЗ у пациентов с эссенциальным тремором получил широкое распространение во многих странах.

В 2022 году W.K. Miller с соавторами провели систематический обзор 21 статьи о лечении методом МР-ФУЗ дрожания при ЭТ, в которых были описаны результаты 395 пациентов [337]. Авторами описано улучшение состояния пациентов на 61,5% ($p < 0,001$) с некоторым снижением через 36 месяцев на 8,8%. Ими также отмечено отсутствие длительного наблюдения за пациентами для оценки отдаленных результатов, поскольку только 4 исследования включали наблюдение в течение более 24 месяцев.

Отдельно стоит отметить работу Y.S. Park с соавторами [249], где авторам удалось провести исследование с наблюдением за пациентами через четыре года после лечения методом МР-ФУЗ: улучшение по шкале тремора рук составило 56% по сравнению с исходным уровнем после проведения методом МР-ФУЗ с сохранением результата в течение 4-летнего периода без стойких побочных эффектов.

Описан случай успешного лечения тремора методом МР-ФУЗ через 3 года после безуспешного радиохирургического лечения [245]. Авторы добились снижения общего балла по шкале CRST до 39 (улучшение на 41%) по сравнению с оценкой до лечения методом МР-ФУЗ, но в доступной литературе мы не выявили статей о проведенных повторных лечениях методом МР-ФУЗ после возврата тремора или субоптимальном результате после первой терапии.

Вопрос зависимости эффективности лечения методом МР-ФУЗ от различных факторов всегда был актуальным. Исследуя технические особенности МР-ФУЗ таламотомии при ЭТ, M.J. Kim с соавторами в 2021 году [420] выяснили следующие факторы, влияющие на результат лечения: молодой возраст и более высокая фокальная температура коррелировали с уменьшением тремора в

многофакторном анализе (ОШ 0,948, $p = 0,013$; ОШ 1,188, $p = 0,025$; соответственно). Однако, ни один фактор не коррелировал статистически значимо с фокальной температурой в многофакторном анализе. Пороговое значение фокальной температуры для прогнозирования исходов по шкале CRST менее 10 составило $55,8^{\circ}\text{C}$. Отношение плотности черепа положительно коррелировало с эффективностью нагревания ($\beta = 0,005$, $p < 0,001$), но не наблюдалось значимой связи с уменьшением тремора. В низкотемпературной группе 1-3 повторения к правильной мишени с $52^{\circ}\text{C} \leq T_{\text{max}} \leq 54^{\circ}\text{C}$ было достаточно, чтобы вызвать устойчивое подавление тремора в течение исследуемого периода наблюдения. В высокотемпературной группе отмечались более частые нарушения равновесия, чем в низкотемпературной группе ($p = 0,04$) [420]. В момент написания работы нами не найдены эффективные и простые инструменты, помогающие предсказывать температурные показатели в выбранных точках воздействия для облегчения работы и снижения выраженности отека в окружающих тканях.

Вопрос сранения разных методов лечения двигательных расстройств является всегда актуальным. Систематический сравнительный обзор результатов метода МР-ФУЗ и глубинной стимуляции головного мозга провели М. Giordano с соавторами в 2020 году [198]. Авторы включили 7 исследований по лечению ЭТ методом МР-ФУЗ (477 пациентов), причем ни одно из них не содержало данных по двустороннему лечению [150,151,152,249,253,334,384,440], а также 37 публикаций с помощью DBS (1202 пациентов). Двустороннее лечение DBS значительно превосходило метод МР-ФУЗ, так и одностороннее DBS ($p < 0,001$), но между унилатеральным методом лечения МР-ФУЗ и односторонним DBS не было зафиксировано существенных различий ($p < 0,198$) по улучшению показателей снижения тремора, по в случае глубинной стимуляции мозга наблюдалось большее количество хирургических осложнений и пациенты отметили снижение качества жизни ввиду наличия имплантированного устройства ($p < 0,001$).

С оригинальным решением комбинации мишеней при проведении лечения методом МР-ФУЗ у пациентов с ЭТ выступили А. Jameel с соавторами [225]. Авторы обнаружили, что одностороннее лечение с мишенью в VIM/VOP, с дополнительным воздействием на заднюю субталамическую область (PSA) значительно уменьшило контралатеральный тремор руки с улучшением ее функции, улучшением качества жизни и приемлемым профилем нежелательных явлений. Комбинация двух мишеней, с точки зрения авторов, дает более стойкий и выраженный эффект.

ЭТ является генерализованным заболеванием с двусторонними симптомами. Пациенты ощущают улучшение при одностороннем лечении, но для лучшего качества жизни рационально устранить тремор на обеих сторонах тела, поэтому научный интерес многие годы был прикован к попыткам проведения двустороннего лечения.

R. Martínez-Fernández с соавторами [172] были первыми, кто описал 9 случаев поэтапного двустороннего лечения в 2021 году через 6 месяцев после первого вмешательства: стойких нежелательных явлений зарегистрировано не было у всех участников исследования, у шести пациентов наблюдалась легкая нестабильность походки и у одного — дизартрия, данные симптомы прошли в течении первых нескольких недель. Три пациента сообщили о периоральной гипестезии, которая не выявлялась через несколько недель в одном случае. Общий показатель CRST улучшился на 71% по сравнению с исходным уровнем до второго лечения (с $52,3 \pm 12$ до $15,5 \pm 9,4$, $p < 0,001$), что привело к снижению на 67% двусторонних показателей со стороны верхних конечностей по части А и В шкалы (с $32,3 \pm 7,8$ до $10,8 \pm 7,3$, $p = 0,001$), снижение части С было на 81% (с $16,4 \pm 3,6$ до $3,1 \pm 2,9$, $p < 0,001$), уменьшение тремора головы и голоса составило 66% (с $1,2 \pm 0,44$ до $0,4 \pm 0,54$, $p = 0,01$) и 45% (с $1,8 \pm 1,1$ до $1 \pm 0,8$, $p = 0,02$) соответственно. Данное исследование продемонстрировало безопасность и эффективность двустороннего этапного лечения методом МР-ФУЗ.

В 2021 году также опубликованы результаты исследования BEST-FUS под руководством С.И. Morin [167] по оценке эффективности и безопасности поэтапного билатерального воздействия у 10 пациентов с ЭТ с помощью фокусированного ультразвука. У семи наблюдались легкие побочные эффекты, в том числе у двоих - преходящее нарушение походки и падения, у 1 - дизартрия и дисфагия, а у 1 - легкая дисфагия, сохраняющаяся в течение 3 месяцев. Именно после второго вмешательства все пациенты отметили клинически значимое улучшение качества жизни (средняя разница в показателях качества жизни при ЭТ 19,7; 95% CI 8,0–31,4; $P = 0,004$), также опрос показал, что все решили бы снова пройти билатеральное лечение.

К. Fukutome с соавторами [168], описывая свой опыт лечения пяти пациентов отмечает, что двусторонняя таламотомия посредством МР-ФУЗ является эффективным методом при соблюдении следующих условий: создаются поражения на разных уровнях и дается достаточный интервал (более 1 года) между лечениями. Однако при этом не было доказано, что лечение будет опаснее или менее эффективно, если интервал будет меньше.

В доступной литературе на момент проведения нами одномоментных билатеральных вмешательств методом МР-ФУЗ у пациентов с рефрактерным к лекарственной терапии дрожанием рук при ЭТ публикаций не было найдено о ранее осуществленных подобных воздействиях фокусированным ультразвуком под контролем МРТ [477].

1.2.6.4. Лечение болезни Паркинсона методом МР-ФУЗ

Когда возможности консервативного лечения БП исчерпаны, пациентам предлагаются различные хирургические методы [124]. Лечение с использованием МР-ФУЗ было сначала одобрено при преимущественно дрожательном фенотипе БП в 2018 году [399], а уже позднее в 2021 году описано лечение ригидности и дискинезии [351].

Одно из первых упоминаний о лечении тремора при БП у 27 пациентов методом МР-ФУЗ с воздействием на VIM-ядро таламуса выполнено А.Е. Bond с

соавторами в 2017 году [399]. Разница между группой плацебо и лечения МР-ФУЗ в показателях выраженности дрожания была значительной (по Уилкоксона $p=0,04$) со снижением по шкале тремора CRST на 62% в ходе наблюдения в течении 3 месяцев [399]. Смещение отека на внутреннюю капсулу привело в 2 случаях (8%) к развитию легкого гемипареза, другими стойкими нежелательными явлениями были орофациальная парестезия в 4 случая (20%), парестезия пальцев - 1 случай (5%) и атаксия 1 случай (5%).

Отдаленные результаты лечения методом МР-ФУЗ (медиана наблюдения 36 месяцев, диапазон 12–60 месяцев) путем воздействия на VIM-ядро таламуса преимущественно дрожательных фенотипов БП у 26 пациентов были опубликованы A. Sinai с соавторами в 2021 году [247]: лечение привело к 100% уменьшению тремора у 23 пациентов, 90% улучшению у 3 пациентов. В период наблюдения средние баллы по шкале CRST и UPDRS в целом значительно снизились по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,0001$). У 2 пациентов тремор вернулся полностью, а у 8 пациентов наблюдалось частичное возвращение тремора. Нежелательные явления были легкими и разрешились в течение 3 месяцев. Данное исследование доказало, что одностороннее лечение путем МР-ФУЗ у пациентов с дрожанием при БП с воздействием на VIM-ядро таламуса было эффективным, безопасным и обеспечивало долговременный результат.

Проведено несколько исследований лечения методом МР-ФУЗ пациентов с БП с воздействием на субталамическое ядро R. Martínez-Fernández со соавторами [391], но они продемонстрировали больше побочных эффектов при наличии схожей эффективности с другими мишенями. Среди 27 пациентов отмечено улучшение среднего балла UPDRS III с 19,9 до 9,9 через 4 месяца ($p < 0,001$). Одновременно с этим появились неблагоприятные проявления, такие как нелекарственная дискинезия в виде баллизма и хорей ($n=12$), слабость ($n=5$), изменения со стороны речи ($n=15$), нарушение ходьбы ($n=13$). У шести пациентов некоторые из этих нарушений отмечались и через год [391].

VIM-ядро таламуса, как показали предыдущие исследования, являлось основной мишенью при лечении ЭТ и наиболее часто используемой мишенью с целью воздействия на тремор при БП, по сравнению с внутренней частью бледного шара (GPi) или субталамическим ядром (STN). Недостатком использования VIM-ядра в качестве мишени является то, что его деструкция не позволяет уменьшить мышечную ригидность и гипобрадикинезию [410]. В то время как, применение в качестве мишени паллидоталамического тракта (PTT), в точке соединения полей Фореля Н1 и Н2 позволяет уменьшить, помимо тремора, ригидность и гипокинезию в среднем на 70-73%, поскольку подход позволяет при небольшой площади абляции максимально освободить таламокортикальные пути от подавления паллидумом, при этом таламус сохраняется нетронутым [170].

В 2014 году был опубликован первый опыт проведения паллидотрактомии методом МР-ФУЗ для лечения симптомов БП у 13 пациентов А. Магара с соавторами [241]: среднее снижение суммы баллов по шкале UPDRS составило 60,9%, а по GSR – 56,7%, что очень было близко к результатам, полученным при радиочастотном воздействии ранее. Ни у одного пациента авторы не регистрировали побочные эффекты со стороны неврологического статуса, но у первых 4 пациентов наблюдался полный возврат тремора через несколько месяцев, что было связано исследователями с небольшим объемом воздействия.

Позднее эффективность и безопасность паллидотрактомии методом МР-ФУЗ была продемонстрирована в публикации, включившей уже 47 пациентов с поздней стадией БП и наличием осложнений от приема препаратов леводопы (дискинезиями и флуктуациями) [349]. Пятнадцати пациентам в исследовании проводили двустороннюю паллидотрактомия. В публикации отмечено уменьшение тремора на 84%, снижение ригидности мышц на 70%, уменьшение выраженности дистальной гипобрадикинезии на 73%. Дополнительно к этому паллидотрактомия снизила явления дискинезий, вызванных леводопой, на 100%. Такой же результат был получен в отношении уменьшения болевого

синдрома ($p < 0,001$), дистонических проявлений ($p < 0,001$) и нарушений REM-фазы сна ($p < 0,01$). Для симптомов нарушения речи, аксиальной ригидности и ходьбы статистически значимого улучшения не было получено.

В настоящее время много работ посвящено применению метода МР-ФУЗ с абляцией одной мишени, но осуществимость, безопасность и эффективность одновременного воздействия на две мишени в доступной литературе практически не представлено, кроме описанной нами в 2024 году [484]. В работе, опубликованной в 2023 году, описаны три пациента с Д-БП, которым этапно проведено лечение методом МР-ФУЗ с абляцией VIM и РТТ [408]. Все три пациента удовлетворительно перенесли два этапа лечения без осложнений [408].

БП чаще всего представляют собой заболевание с билатеральным поражением. С момента внедрения основ функциональной нейрохирургии было стремление помочь пациентам с обеих сторон. Однако, согласно ранее опубликованным работам было установлено, что при проведении двусторонней таламотомии может возникнуть стойкая дизартрия [207]. Существенным ограничением лечения методом МР-ФУЗ в сравнении с DBS была односторонность воздействия, но в 2021 году M.N. Gallay с соавторами [170] опубликовали результаты наблюдения за пациентами с БП после поэтапной двусторонней паллидотрактомии с интервалом в один год между сторонами. За время наблюдения (36 ± 15 месяцев) отмечено снижение выраженности тремора на 91% ($p = 0,006$), дистальной мышечной ригидности – на 67% ($p = 0,006$) и дистальной гипокинезии – на 54% ($p = 0,01$) по сравнению с состоянием до операции на фоне консервативной терапии. Нестабильность походки и позы в целом не изменились по сравнению с исходным уровнем. Но у пациентов наблюдалось ухудшение со стороны речи с развитием гипофонии, тахифемии и инициацией речи на 58% ($p = 0,06$). Дискинезии купировались у четырех из четырех пациентов, дистонические проявления – у четырех из пяти, нарушения сна – у трех из четырех пациентов. Уменьшение боли произошло на 89%. Средний прием препаратов леводопы удалось снизить с 690 ± 250 мг до 110 ± 190

мг. Результаты данного исследования свидетельствуют об эффективности двусторонней паллидотрактомии методом МР-ФУЗ для контроля тремора, дистальной ригидности и гипобрадикинезии, дискинезий, дистонических проявлений и болевого синдрома по сравнению с медикаментозным лечением на исходном уровне. Однако требуется проведение дополнительных многоцентровых рандомизированных исследований на большем количестве пациентов для оценки безопасности и отдаленных результатов данного подхода.

Результаты приведенных исследований обнадеживают, но они должны быть воспроизведены в более крупной выборке, чтобы можно было говорить, что одномоментное одностороннее воздействие на две мишени и двустороннее этапное лечение методом МР-ФУЗ может широко применяться. Поэтому исследования возможности одностороннего одномоментного воздействия на два ядра и двустороннего этапного использования МР-ФУЗ при лечении заболеваний, сопровождающихся тремором, по-прежнему является актуальным.

1.2.6.5 Лечение дистоний методом МР-ФУЗ

Мировой опыт лечения дистоний методом МР-ФУЗ ограничивается несколькими публикациями [153,296,335,481]. Пионерами в этом направлении можно считать Shiro Horisawa и Такаоми Taira (Япония) [153,335]. Ниже в таблице представлены сравнительные данные публикаций на эту тему за последние пять лет с использованием различных нейрохирургических методов лечения (Таблица 3).

Таблица 3 – Сравнительная оценка мирового опыта хирургического лечения дистоний за последние пять лет

Форма дистонии	Автор	Год	Метод	n	Мишень	Результат, улучшение в %
Дистония музыканта	S. Horisawa [153]	2018	МР-ФУЗ	1	VO	90% TMDS (от 1 к 5) 12 месяцев наблюдения

Продолжение таблицы 3

Генерализованная, цервикальная/ сегментарная	P. Krause, S. Völzmann, [314]	2020	DBS	36	GPI	60% BFMDRS, SF36, Beck
Дистония кисти	S. Horisawa [335]	2021	MP-ФУЗ	10	VO	70% WCRS, TMDS, ADDS 12 мес. (дизартрия 1, у 3 - транзиторная, прозопарез транзиторный – 2, возврат через 3 мес - 3)
X-сцепленная дистония-паркинсонизм	R. Jamora, T. Taira [296]	2021	MP-ФУЗ	3	РТТ	40% XDP-MDSP Scale score 12 мес. (2 – боль в руке)
КМТ2В дистония генерализованная	R. Rajan [366]	2021	DBS	1	GPI	30% BFMDRS-M, BFMDRS-D 6 мес (по др данным 25-73%)
Изолированная дистония DYT1 positive, DYT1-negative	J. Li [162]	2021	DBS	23	STN	50-60% BFMDRS 5-12 лет
Генерализованная, цервикальная, блефароспаз, постинсультная, БП	W.A. Kamel [417]	2021	DBS	67	GPI двустороннее лечение	65% GDS, BFMDRS 7 лет
Приобретенная дистония, ГИЭ	M.E. Wolf [318]	2021	DBS	1	GPI двустороннее, Vim двустороннее	15% BFM 6,5 лет

Продолжение таблицы 3

Краниоцервикальная дистония, Синдром Мейжа	V. G. Evidente [422]	2021	DBS	1	Vim билатерально	80-90% 3,5 лет
Вторичная дистония (ДЦП, постгеморрагическая дистония, postanоксическая дистония)	S. Ozturk [217]	2021	DBS		GPI STN	40-60% BFMDRS 29 мес По обзору GPI билатерально 264 пациента на 50%, STN билатерально 146 пациентов 66% - 20 мес
Цервикальная дистония	C. Vlahak [287]	2021	DBS	1	GPI	40-50%
Дистония языка	Y. Wu [414]	2021	DBS		STN	65% BFMDRS 7 лет
Идиопатическая дистония	H. Li [418]	2021	DBS		STN	90% BFMDRS-M 14 лет
Черепно-лицевая дистония	H. Ren [316]	2022	DBS	3	GPI	52-58% BFMDRS-M BFMDRS-D 36 мес
Миоклонус-дистония (синдром Ланса-Адамса)	P.M. Галимова [447]	2022	MP-ФУЗ		РТТ	UDRS улучшилась с 20 до 14 баллов, BFMDRS улучшилась с 16 до 20 баллов, UMRS снизилась со 100 до 60.
Дистония музыканта	B.M. Джафаров [37]	2022	MP-ФУЗ		не указано	не указано
Цервикальная дистония	P.M. Галимова [481]	2023	MP-ФУЗ	13	РТТ, VO	TWSTRS 22 [16; 25] до и 6 [4; 9] баллов после, улучшение на 70,6 % [55,6; 76,5]

Несмотря на то, что использование метода МР-ФУЗ у пациентов с дистониями ограничено несколькими публикациями, S. Tisch [442] отметил, что таламотомия с использованием фокусированного ультразвука может стать менее инвазивной альтернативой глубинной стимуляции головного мозга для устранения дистонического тремора.

Еще меньше работ доступно в отношении редких форм дистоний, как, например, постгипоксическая миоклонус-дистония или синдром Ланса–Адамса, которое является двигательным расстройством, возникающим после гипоксии мозга вследствие остановки сердца [183,250]. Заболевание очень редкое, около 275 000 европейцев в год получают неотложную медицинскую помощь для лечения остановки сердца вне лечебного учреждения, около 5–10% доживают до выписки из больницы [232,286,290]. У выживших отмечается высокая частота неврологических осложнений. В отчете исследования из университета Онтарио (OPALS) отмечено, что 12,5% выживших после остановки сердца имели умеренные или тяжелые неврологические нарушения [200]. Лекарственное лечение синдрома Ланса–Адамса часто неэффективно. В литературе описаны единичные случаи применения DBS, при которой получены противоречивые результаты [295].

Мы провели поиск, по следующим ключевым словам: "Lance Adams syndrome", "myoclonus dystonia", "МР-ФУЗ", "focused ultrasound" в PubMed и Google Scholar. В литературе на момент написания главы не было описано ни одного случая лечения миоклонус-дистонии с использованием МР-ФУЗ. Наш опыт [447] оказался единственной публикацией по этой теме (см. далее).

1.2.6.6 Перспективы лечения методом МР-ФУЗ других заболеваний

Термическое воздействие МР-ФУЗ имеет перспективы для лечения заболеваний, при которых успешно ранее применялась радиочастотная абляция и глубинная стимуляция головного мозга. Например, существуют публикации о

лечения фармакорезистентной эпилепсии с помощью передней таламотомии [113] и DBS [114,120], лечения психических расстройств с помощью капсулотомии и цингулотомии [134,139]. Существуют данные о нарушениях электрической активности головного мозга по данным функциональной МРТ при ожирении [100,133] и данные об их коррекции путем глубоинной стимуляции мозга гипоталамических структур [279], что говорит о возможном использовании метода МР-ФУЗ в лечении расстройств пищевого поведения в будущем.

Уже описаны случаи применения метода МР-ФУЗ в лечении депрессий, расстройств настроения и психиатрических заболеваний [173,234,331,421,443], эпилепсии [330,332,333]. Интересны публикации по лечению невралгии тройничного нерва [254,327,432]. Отдельного внимания заслуживает применение МР-ФУЗ с введением микропузырьков в кровь и дальнейшей кавитацией их ультразвуком для открытия гематоэнцефалического барьера. Сейчас проводятся попытки применения метода МР-ФУЗ при таких неизлечимых заболеваниях как болезнь Альцгеймера [175] и другие деменции [176,177,194,455], боковой амиотрофический склероз [244,302], глиобластомах и метастазах в головной мозг [263,350,373], болезни Гентингтона [248]. Были попытки создания тоннеля с помощью кавитации при гидроцефалии [185], растворении тромба при остром нарушении мозгового кровообращения [338,353]. Возможной областью применения метода МР-ФУЗ в ближайшем будущем станет иммуномодуляция [195] и нейромодуляция [214].

1.2.6.6.1 Лечение невропатической боли методом МР-ФУЗ

Невропатическая боль вызывается поражением соматосенсорной нервной системы как на центральном, так и на периферическом уровне. Для невропатической боли характерны неприятные тягостные ощущения, сопровождающиеся эмоциональными реакциями, снижающими качество жизни. Распространенность невропатической боли в разных исследованиях колеблется от 0,9% до 17,9% [385]. Сообщается, что заболеваемость составляет 0,82% в год

[291]. Оценки противоречивы из-за различных диагностических критериев, представленных в исследованиях.

Хроническая невропатическая боль представляет собой серьезную проблему для современной медицины. Справиться с ней, используя простые терапевтические подходы, чрезвычайно сложно из-за множественности клинических проявлений, различных областей поражения и гетерогенных механизмов. Хотя медикаментозное лечение, включая блокаторы натриевых каналов и противосудорожные препараты, является основой для облегчения хронической боли, интервенционная блокада нервов и физиотерапия могут быть полезны для уменьшения сильной боли [301,460]. До настоящего времени лечение невропатической боли в основном нехирургическое. В запущенных случаях, рефрактерных к терапии, рассматривается хирургическое вмешательство [24,79], обычно с помощью стимуляции спинного мозга [94,98,99], моторной коры [121]. Описаны методики декомпрессии нервов для уменьшения болевого синдрома [2]. Радиохирургическая абляция успешно применялась для оказания помощи при невропатической боли, но отсроченный результат с эффектом через несколько месяцев или даже год, развитие инсульта у части пациентов, обусловленных васкулопатией вследствие воздействия радиации, являлись ограничением к широкому применению [219,257].

Таламус стал мишенью для различных хирургических методов, как главная релейная станция соматосенсорного пути. Медиальная таламотомия с помощью радиочастотной абляции или радиохирургии и таламической глубинной стимуляцией мозга показали свою эффективность в контроле непреодолимой боли у пациентов [215,299,303]. Целевыми точками для воздействия в случае нейропатической боли являются заднелатеральное вентральное ядро (VPL), заднемедиальное вентральное ядро таламуса (VPM), перивентрикулярное и околотоводопроводное серое вещество [444], а также центральное боковое ядро таламуса (CLT) [147].

Ядро CLT было выбрано в качестве мишени во многих исследованиях, как главный участок в передаче восходящих сигналов от спиноталамических путей к соматосенсорным доменам, расположенным в подкорковых структурах и коре [202,359,483]. Задняя часть центрального бокового ядра таламуса играет ключевую роль в когнитивных, сенсорных и аффективных компонентах хронической боли невропатического характера [219]. Эта область удобна для доступа и ее локализация мало зависит от индивидуальных особенностей пациента. Существуют данные, что абляция именно этой области таламуса позволяет добиться хорошего стойкого эффекта и уменьшения болевого синдрома в среднем в два раза [359]. Одним из преимуществ этой мишени является и то, что при таламотомии с вовлечением CLT не появляется деафферентационная боль, что часто бывает при других деструктивных операциях на тройничном нерве [254].

Первые публикации об использовании метода МР-ФУЗ в лечении невропатической боли были до применения способа для коррекции экстрапирамидных двигательных расстройств. В 2012 году D. Jeanmonod с соавторами [446] продемонстрировали, что пациенты с хронической невропатической болью испытали облегчение на 49% через 3 месяца наблюдения и на 57% через 1 год после центрально-латеральной таламотомии с помощью неинвазивного лечения с использованием МР-ФУЗ.

Позднее в 2015 году O. Corneliuson с соавторами [444] описали серию из 11 случаев с воздействием также на CLT, где получили снижение боли на 41% по визуальной аналоговой шкале при использовании метода МР-ФУЗ: исходно – 59,5 баллов, через 12 месяцев – 35,3 ($p=0,033$). Однако авторы в своей работе отмечали, что до сих пор неясно, уменьшает ли лечение посредством МР-ФУЗ боль у пациентов с невропатической болью, в связи с небольшим количеством случаев и очень низкой достоверностью доказательств [444].

M.N. Gallay с соавторами [256] описали случаи эффективного лечения тригеминальной невралгии методом МР-ФУЗ у пациентов с мишенью в области

центрального латерального ядра таламуса в 2018 году. Согласно полученным данным, наблюдалось снижение интенсивности болевого синдрома на 51% спустя 3 месяца после хирургического лечения и на 71% через год с дальнейшим улучшением до 78% в течение последующих лет.

А.Е. Magara с соавторами [202] описали клинический случай с шестилетним наблюдением после билатеральной таламотомии CLT методом МР-ФУЗ, проведенной для лечения кластерной головной боли. До операции пациент испытывал сильнейшую приступообразную боль с вегетативной симптоматикой, появляющуюся до 7 раз в день и длившуюся от 20 минут до 1,5 часов. В описанном случае боль тоже сопровождалась жжением, покалыванием, в дополнение к типичным характеристикам кластерной боли. За первые три месяца после лечения пациент отметил один типичный приступ боли до 20 минут, затем приступы были 1–2 раза в неделю. Сопутствующая вегетативная симптоматика исчезла. К шести годам наблюдения приступы кластерной головной боли полностью исчезли, но иногда отмечалась головная боль напряжения [202].

В некоторых странах официально одобрена абляция с помощью МР-ФУЗ при хронической боли, и в настоящее время в США проводится набор участников с неконтролируемой хронической болью, которые готовы пройти лечение в рамках клинического испытания I фазы (NCT03111277). Крупномасштабные клинические результаты таламотомии посредством МР-ФУЗ при боли будут доступны в ближайшем будущем [303].

На основании ранее описанных случаев в доступной литературе можно сделать вывод, что метод МР-ФУЗ в лечении невропатической боли с мишенью CLT является безопасным и эффективным со средним снижением интенсивности невропатической боли в два раза. Ограничением МР-ФУЗ является невозможность в ряде случаев добиться лечебной температуры, достаточной для абляции, вследствие сниженной проводимости ультразвуковых волн через череп у некоторых пациентов [128]. Отмечено также, что на результат операции влияют ожидания пациента и его отношение к боли, а также ее этиология [219].

1.2.6.6.2 Лечение симптомов гамартмы гипоталамуса методом МР-ФУЗ

Симптоматическая гипоталамическая гамартома (ГГ) является очень редким заболеванием [233,283,396]. Распространенность составляет 1 случай на 200 000 детей [394]. По гистологической классификации опухолей ЦНС, принятой ВОЗ в 1993 г., гамартома относилась к группе «кисты и опухолевидные образования», по морфологической классификации соответствует ганглиоцитоме (доброкачественная опухоль ганглиев симпатических нервов, низкий пролиферативный потенциал, минимальная ядерная атипия) [322,396]. В 2021 году вышла новая классификация, где она отнесена к ганглиоцитомам – гамартома стала относиться к глиомама и глионейрональным опухолям [425]. Нарушение развития клеток и тканей головного мозга на эмбриональной стадии человека является причиной образования гамартмом [394].

Гамартома гипоталамуса может протекать бессимптомно, но чаще всего характеризуется геластическими приступами, которые характеризуются короткими эпизодами неконтролируемого и неспровоцированного смеха или плача [262,282,358,380,482]. По данным L. Castro с соавторами [233] наличие эпилепсии у больных с этим заболеванием больше связано с местом возникновения опухоли (задний гипоталамус в области сосцевидных тел), чем с объемом. Ряд наблюдений доказывает, что ткань гамартмы по-своему эпилептогенна, прямая электрическая стимуляция в зоне ГГ может вызывать типичные геластические припадки [397]. Другими проявлениями являются преждевременное половое созревание, которое лечится медикаментозно и имеет хороший прогноз, когнитивные нарушения [433,341].

Чаще всего используется классификация O. Delalande для описания гамартмом, согласно которой они подразделяются на четыре подтипа [188,220]. Подходы к лечению гамартмом гипоталамуса за последние несколько лет претерпели значительные изменения – от медикаментозной терапии до инновационных малоинвазивных подходов [283]. Противосудорожные средства,

как правило, не способны полностью купировать судороги и рассматриваются как важное, но лишь симптоматическое лечение. Ранее считалось, что лучевая терапия малоэффективна при лечении гамартом [280,380], но в 2000 году описано лечение гамма-ножом двух пациентов с медикаментозно неизлечимой эпилепсией и преждевременным половым созреванием с достижением после лечения класса ПА и ША по шкале исходов хирургического лечения эпилепсии J. Engel [258].

Первые результаты хирургического лечения гамартмы гипоталамуса впервые были обсуждены D. Northfield и Russell в 1967 году [362] и J.E. Paillas в 1969 г. [364]. Целью всех хирургических вмешательств являлось уменьшение объема опухоли или отсоединение ее от ткани головного мозга [328]. В связи с труднодоступной локализацией образования хирургические методы лечения связаны с высоким риском осложнений, достигающим 30% [189,382,383]. Случаи успешного хирургического лечения симптомов ГГ описаны в виде единичных наблюдений с уменьшением проявления эпилепсии и даже с улучшением когнитивных функций [280,281].

В 2018 году V.L. Voerwinkle опубликовал результаты стереотаксической лазерной абляции под контролем функциональной МРТ пятидесяти одному ребенку с неизлечимой эпилепсией при гамартме гипоталамуса. Результаты продемонстрировали отсутствие приступов без хирургических осложнений и являются прорывными по сравнению с предыдущими публикациями. Подход авторов позволил избавиться от судорог на 45% по сравнению с традиционной абляцией, независимо от размера гамартмы или анатомической классификации. Этот метод показал отсутствие осложнений (0%) по сравнению с другими хирургическими методами [413].

Несмотря на то, что фокусированный ультразвук уже нашел сегодня широкое применение при лечении двигательных расстройств, на момент подготовки настоящей работы в мировой литературе нами были найдены только две публикации о применении МР-ФУЗ в лечении эпилепсии при гамартомах гипоталамуса. Y. Toshio с соавторами [330] опубликовали первый случай лечения

гипоталамической гамартомы методом МР-ФУЗ. Период наблюдения за пациентом составил 12 месяцев, не было зарегистрировано возврата выраженных геластических судорог даже на фоне снижения противоэпилептической терапии.

Затем T.S. Tierney и соавторы в 2022 году представили результаты лечения с помощью МР-ФУЗ еще 4 случаев гамартомы гипоталамуса [293]. Снижение приступов после МР-ФУЗ у троих пациентов с фармакорезистентной геластической эпилепсией составило от 90 до 100%. Четвертый пациент, девушка 15 лет, была направлена на данную операцию с целью лечения симптомов ожирения (индекс массы тела 31 кг/м²) и гиперфагии: за период наблюдения у нее в послеоперационном периоде наблюдалось снижение веса на 13 кг. Все пациенты удовлетворительно перенесли лечение МР-ФУЗ без новых эндокринных, электролитных, метаболических или неврологических осложнений.

Указанные две работы к настоящему времени остаются единственными в литературе публикациями по терапии гамартом с помощью МР-ФУЗ, демонстрирующими безопасность и эффективность использования способа. Для дальнейшего активного применения метода требуется проведение рандомизированных исследований на большем количестве пациентов.

Таким образом, применение МР-ФУЗ в клинической практике у пациентов с ЭТ, БП и другими неврологическими расстройствами насчитывает меньше 15 лет. До сих пор ведутся разработки и совершенствование технологических решений, по многим из них нет единого мнения. Лечение дистоний проводится единично в нескольких центрах, мировой опыт этих операций крайне ограничен. При БП до сих пор идет дискуссия по наиболее подходящей точке воздействия, поскольку различные мишени имеют свои плюсы и свои минусы. Двустороннее лечение ЭТ также представляет нерешенную проблему, поскольку в настоящее время описаны только единичные случаи поэтапного двустороннего лечения. Способы выполнения максимально безопасного двустороннего лечения одномоментно до сих пор не разработаны. Уточнение существующих способов принятия решения может помочь в оценке риска и выборе оптимального метода вмешательства в

конкретной клинической ситуации, что будет способствовать улучшению исходов лечения двигательных нарушений, уменьшению рецидивов этих нарушений в отдаленном периоде и улучшению качества жизни пациентов. Все эти вопросы стали предметом настоящего исследования.

ГЛАВА 2. Материал и методы

2.1 Дизайн исследования

Все 152 пациента, прошедших лечение фокусированным ультразвуком в Клинике интеллектуальной нейрохирургии Международного Медицинского Центра им. В.С. Бузаева (г. Уфа) с 5 мая 2020 г. по 1 июля 2023 г., включены в проспективное исследование. Дата начала исследования определена моментом открытия центра МР-ФУЗ.

Среди 152 пациентов, включенных в исследование, 119 пациентов были из разных регионов России, остальные прибыли из Республика Казахстан, Латвии, Украины, Молдовы, Румынии, Республики Узбекистан, Азербайджанской Республики, Республики Беларусь, Арабской Республики Египет, Республики Ирак, Исламской Республики Ирана, Королевства Саудовская Аравия, Республики Таджикистан. На этапе отбора были сложности приезда пациентов, связанная с логистическими факторами, а также ограничениями, связанными с эпидемией COVID-19. Такая ситуация потребовала от нас новых подходов к отбору и подготовке пациентов к процедуре.

После обращения пациента за помощью ему проводили осмотр невролога по месту жительства. Пациенту с установленным диагнозом и заключением врача назначали онлайн-консультацию для подтверждения диагноза. На онлайн-консультации рассматривался только вопрос о подготовке к очному осмотру. Онлайн-консультация в среднем занимала 80 минут и проводилась по видеосвязи. Со стороны пациента требовался помощник, который помогал пациенту при проведении проб. В случае, если консервативная терапия была неадекватной, пациента направляли на лечение к неврологу, специализирующемуся на двигательных расстройствах. Если у пациента терапия была назначена адекватно, но эффекта не было, пациент переходил на следующий этап.

На втором этапе рассматривался вопрос о технической возможности проведения процедуры, в частности, проводилась оценка так называемого

коэффициента ультразвуковой проводимости костной ткани (КУПКТ). Для этого пациента направляли на компьютерную томографию (КТ) костей свода черепа. Программное обеспечение консоли аппарата фокусированного ультразвука позволяет проводить расчет плотности костной ткани только при строгом соблюдении протокола КТ. С лечением фокусированным ультразвуком совместимы протоколы General Electric (BONEPLUS), Toshiba (FC30), Canon (FC30). С целью планирования не рекомендуется использовать фильтры для улучшения изображения или контрастирование, а также, чтобы портал КТ не был наклонен во время исследования. Томографию проводили с равномерной толщиной среза 0,625–1,25 мм, с интервалом 0 мм и разрешением 512 x 512. Добивались полного покрытия: серия должна была покрывать весь череп, не ограничиваясь целевой областью. Верхний срез всегда находился над черепом (в воздухе), а последний срез доходил до основания черепа. Срезы ориентировали, чтобы аксиальные КТ-изображения совпадали с плоскостью, которая соединяет переднюю (АС) и заднюю (ЗС) комиссуры и шли перпендикулярно средней линии. Изображения анализировали необработанными в формате FC30 RAW.

Пациент направлял по защищенному каналу связи свои КТ-изображения, которые в дальнейшем загружали в консоль аппарата фокусированного ультразвука. Программное обеспечение позволяет рассчитать КУПКТ [428] всем пациентам с помощью встроенной стандартной программы (Рисунок 1).

Распределение показателя КУПКТ показано на рисунок 2. Чем больше данный показатель, тем лучше проницаемость костной ткани свода черепа для ультразвуковых волн. Коэффициент 0,35 и более расценивался как пригодный для процедуры МР-ФУЗ.

Если КУПКТ у пациента был ниже 0,35, проведение лечения на этот момент считали невозможным и направляли пациента на терапию с целью изменения данного коэффициента под наблюдением эндокринолога. Если плотность костной ткани была 0,35 и выше, то считали, что проведение процедуры с технической стороны возможно и переходили к третьему этапу.

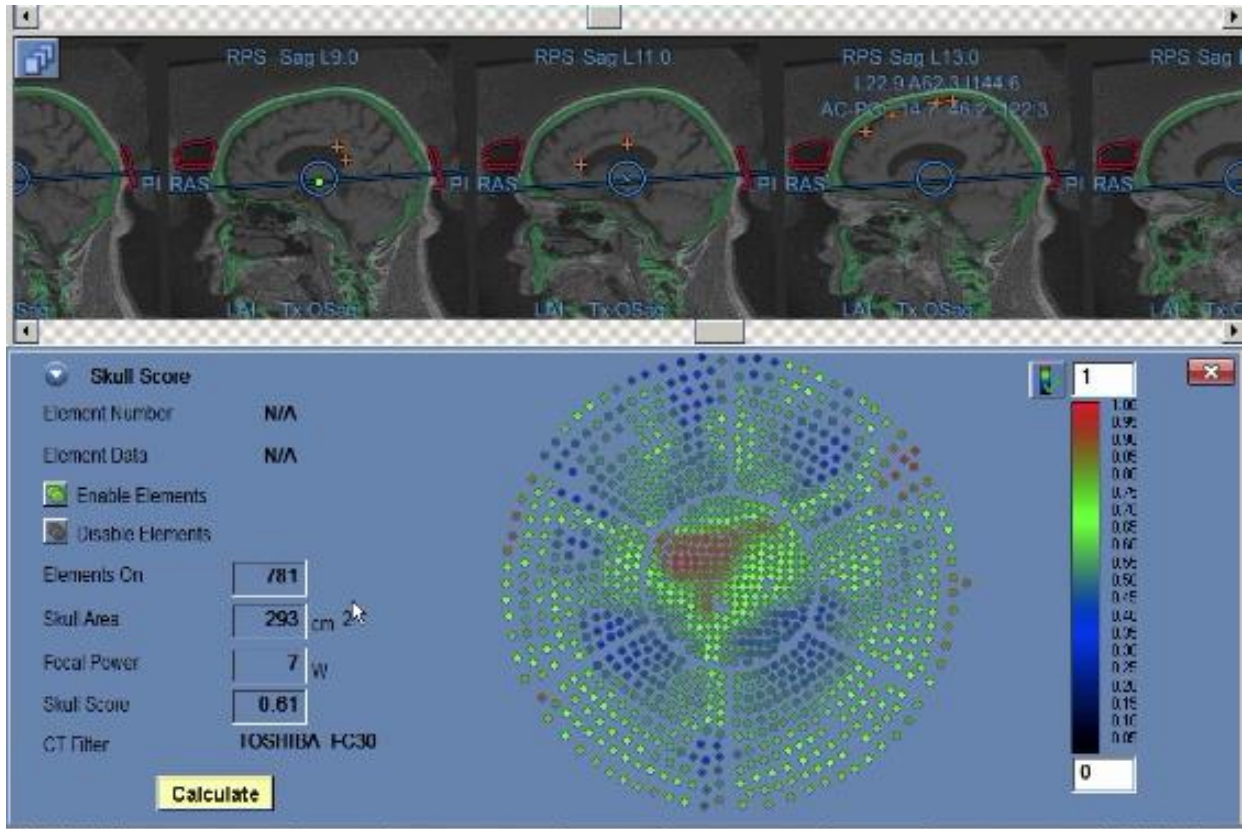


Рисунок 1 - Расчет коэффициента ультразвуковой проводимости костной ткани (КУПКТ).

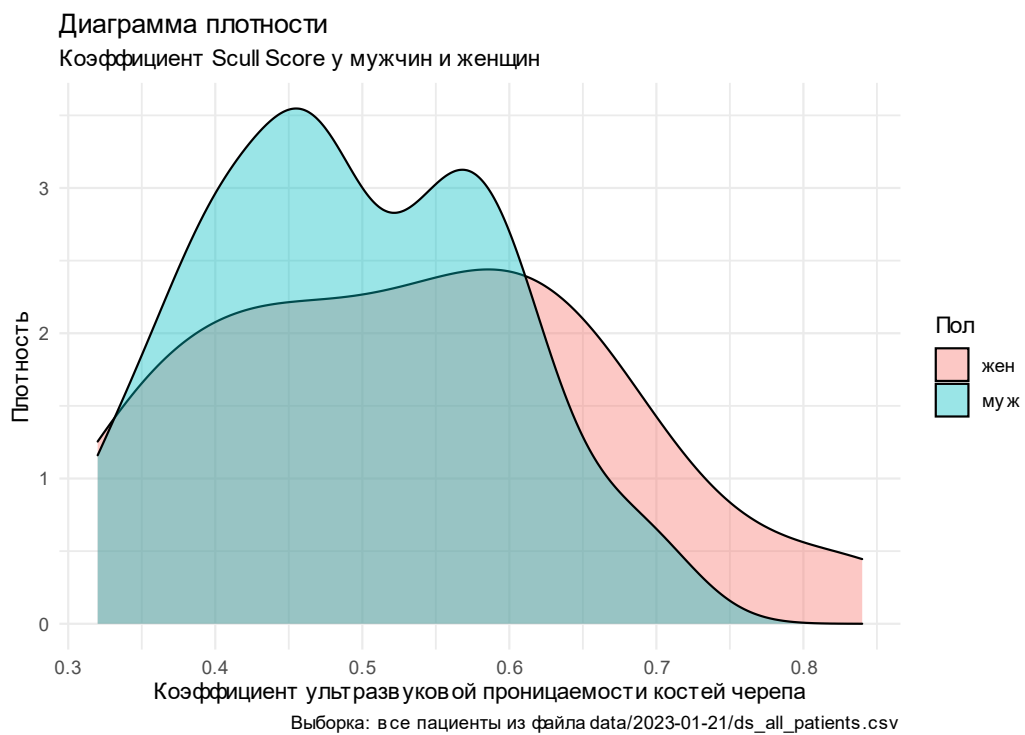


Рисунок 2 - График распределения ультразвуковой проницаемости костей черепа у мужчин и женщин.

На третьем этапе назначали дату приезда на очный осмотр и решение вопроса о лечении фокусированным ультразвуком под контролем МРТ. С целью безопасности процедуры всем пациентам на этом этапе обязательно проводили обследование до приезда со сдачей определенных анализов и консультаций специалистов по месту жительства (Приложение 1).

По приезду, больных тщательно обследовали клинически. На всех ключевых этапах невролог работал в тесной связке с нейрохирургом. Осмотр пациентов сначала совместно проводили невролог и нейрохирург, который в среднем продолжался 120 минут, во время которого оценивался соматический, неврологический статус пациента, а также исходные данные для расчета показателей по известным шкалам.

Для объективной оценки состояния пациентов и для принятия решения использовали общепринятые валидизированные шкалы из всех перечисленных ниже, а остальные применяли как дополнение для сохранения всесторонней полноты осмотра с возможностью применения результатов при их верификации (легализации).

Всем пациентам оценку когнитивных расстройств проводили с помощью Монреальской когнитивной шкалы (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) [431]. Для оценки фона настроения и выраженности депрессии применяли госпитальную шкалу тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) [463], а также шкалу Монтгомери-Асберга (Montgomery–Asberg Depression Rating Scale, MADRS) [345], аффективные расстройства определяли согласно шкале депрессии Бека [165].

Мы предложили субъективную шкалу для оценки эффекта лечения: «отличный» результат – при полном устранении симптомов двигательных расстройств и достижении целей; «хороший» – когда остались некоторые незначительные симптомы; «компромисс» – когда есть определенный положительный результат, но нам нужно было остановить процедуру, потому что

риск выше, чем ожидаемая польза. Эти три категории считались «успешными». «Неудачным» считался результат, когда не ситуацию исправить не удалось.

Пациентам с ЭТ обязательно проводили оценку по клинической рейтинговой шкале оценки тремора (Clinical Rating Scale for Tremor, CRST) [191,192,201,307]. Диагноз ЭТ выставлялся при наличии изолированного двустороннего постурально-кинетического дрожания верхних конечностей продолжительностью не менее трех лет с тремором иных локализаций, как головы, голосовых связок, нижних конечностей или без него.

Критерии включения в исследование пациентов с ЭТ:

1. Диагноз «Эссенциальный тремор», установленный согласно критериям диагностики Международного общества болезни Паркинсона и расстройств движений (MDS).
2. Возраст старше 18 лет.
3. Отсутствие достаточного контроля двигательных расстройств при применении стандартных лекарственных препаратов в максимальных дозировках (пропранолол, примидон) на протяжении более трех месяцев.
4. показатели по Монреальской когнитивной оценке (MoCA) в норме или не ниже 20 из 30.

Никакого возрастного ограничения не устанавливали у пациентов с ЭТ, главными условиями были соблюдение всех пунктов и сохранная анатомия головного мозга согласно проведенному МРТ.

Пациентам с БП диагноз устанавливали на основании диагностических критериев болезни Паркинсона Международного общества болезни Паркинсона и расстройств движений [228], стадию определяли по функциональной шкале Хен-Яр (Hoehn-Yahr) (Hoehn M.M., Yahr H.D., 1967) [166,275], проводили оценку тяжести заболевания по унифицированной шкале оценки болезни Паркинсона Международного общества болезни Паркинсона и расстройств движений (MDS UPDRS) [437].

Критерии включения в исследование пациентов с БП:

1. Идиопатическая форма БП (продолжительность болезни более 2 лет).
2. Резистентность заболевания к терапии в течение как минимум 1 года, характеризующаяся:
 - (a) недостаточной эффективностью препаратов леводопы в дозе не менее 500 мг в сутки (отсутствие эффекта 50% времени в течении суток),
 - (b) наличием стойкой непереносимости препаратов в виде желудочно-кишечных или других побочных эффектов,
 - (c) появлением флуктуаций (феномен включения-выключения),
 - (d) возникновением дискинезий на фоне приема лекарств.
3. Интенсивность симптомов (интенсивность тремора в покое и/или гипобрадикинезии 3-4 балла и более).
4. Показатели по Монреальской когнитивной оценке (MoCA) в норме или не ниже 20 из 30.

Все формы БП (преимущественно дрожательные, акинетико-ригидные и смешанные фенотипы) были рассмотрены с точки зрения возможности проведения лечения методом МР-ФУЗ при условии использования РТТ в качестве мишени. Асимметричность симптомов не являлась важным критерием отбора. Возрастного ограничения не устанавливали, главными условиями были соблюдение пунктов 1, 2а, 2b, 3, 4 и сохранная анатомия головного мозга согласно проведенному МРТ.

У пациентов с дистонией тяжесть симптомов определяли с использованием унифицированной шкалы дистонии (Unified Dystonia Rating Scale, UDRS) [393], дистонический гиперкинез оценивали по рейтинговой шкале Бурке–Фана–Марседена (Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale, BFMDRS) [226,454], гиперкинез при миоклонус-дистониях оценивался с помощью унифицированной рейтинговой шкалы для миоклонуса (Unified Myoclonus Rating Scale, UMRS) [436]. В случае пациентов с цервикальной дистонией использовали шкалу

спастической кривошеи Западного Торонто (Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale, TWSTRS) [395]. Выраженность тремора также оценивали по шкале оценки тяжести тремора (Fahn-Tolosa-Marin, FTM, CRST) [191,192,201].

Критерии включения в исследование пациентов с дистониями:

1. Диагноз дистонии, установленный согласно критериям диагностики Международного общества болезни Паркинсона и расстройств движений (MDS).
2. Возраст старше 18 лет.
3. Отрицательный ответ на тест с препаратами леводопы.
4. Отсутствие достаточного контроля двигательных расстройств при применении стандартных лекарственных препаратов в максимальных дозировках на протяжении более шести месяцев.
5. Отсутствие эффекта от ботулинотерапии в случае ЦД (выполнено более 5 курсов в максимальных дозировках).
6. Показатели по Монреальской когнитивной оценке (MoCA) в норме или не ниже 20 из 30.
7. Отсутствие в анамнезе нейрохирургического лечения (проведенная ранее глубинная стимуляция, стереотаксические вмешательства).

Во время процедуры наряду с другими шкалами использовали следующую субъективную шкалу для облегчения быстрой оценки результатов на каждом этапе лечения: «отличный» при устранении симптомов двигательных расстройств и достижении целей; «хороший», когда остались некоторые незначительные симптомы; «удовлетворительный», когда есть какой-то результат, но нам нужно было остановить процедуру, потому что риск был выше, чем ожидаемая польза. Эти три категории считаются «успешными». «Неудачным» результат считался, когда мы не исправили ситуацию и клиническая картина осталась на прежнем уровне.

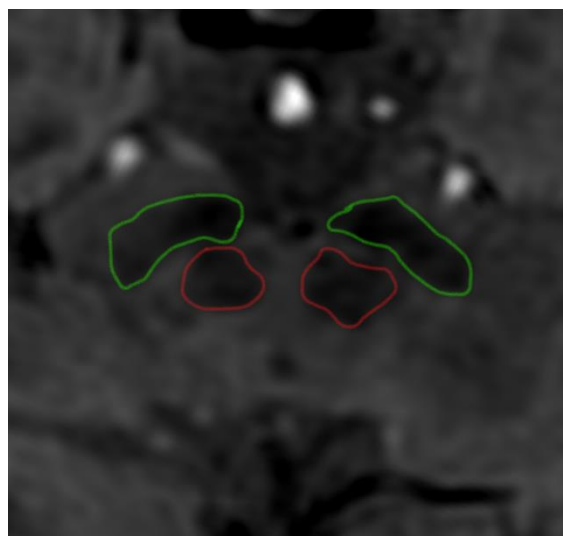
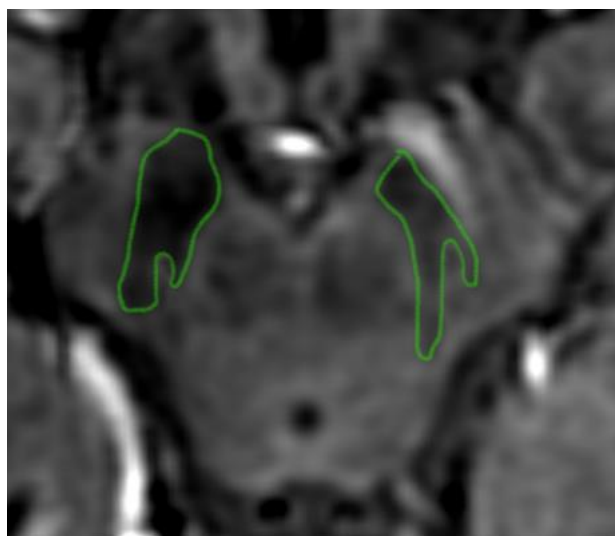
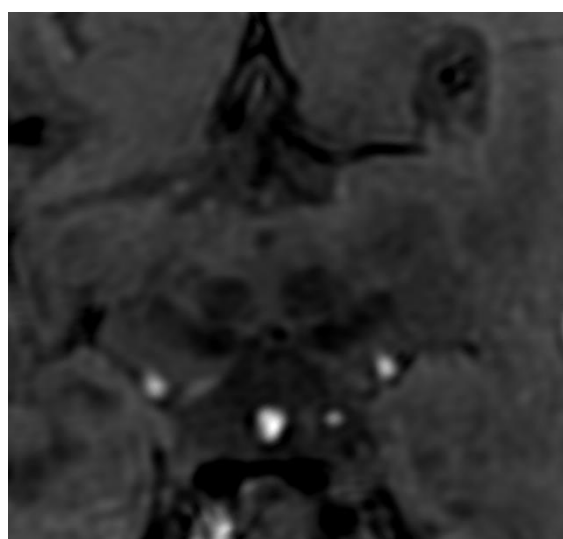
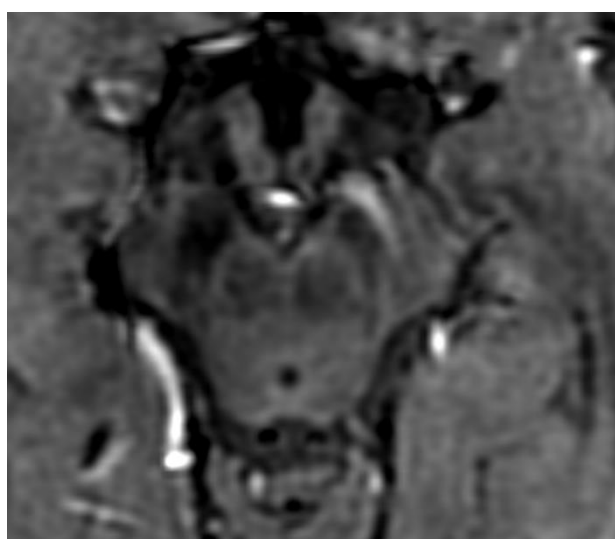
С целью планирования пациенту на аппарате МРТ проводили томографию головного мозга, используя режимы T2-взвешенного быстрого спинного эхо с

высоким разрешением во всех трех плоскостях: сагиттальной, аксиальной и коронарной. Кроме того, проводили общепринятые последовательности для исследования структуры головного мозга: T1 быстрое градиентное эхо с очищением (FSPGR) с толщиной среза 1,2 мм - основа преплана (это 3D последовательность); T2 быстрое спиновое-эхо (FSE) с толщиной среза 4 мм в аксиальной плоскости; FLAIR с толщиной среза 4 мм в аксиальной плоскости, диффузионно-взвешенные изображения (DWI) с толщиной среза 4 мм b-факторами 0 и 1000 в аксиальной плоскости. изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости (SWAN) с толщиной среза 4 мм на весь объём головного мозга в аксиальной плоскости.

Каждому пациенту с БП дополнительно рутинно проводили МРТ головного мозга в режиме импульсной последовательности, взвешенной по магнитной восприимчивости (SWI/SWAN) с шагом 1 мм для определения черной субстанции (Рисунок 3) с целью уточнения и подтверждения диагноза. Этот метод имеет большие перспективы в подтверждении БП, поскольку, несмотря на то, что диагноз устанавливается на основании анализа неврологического статуса пациента гетерогенность клинической картины БП, вариабельность ответа на назначение дофаминергических препаратов, создает трудности в дифференциальной диагностике с другими двигательными расстройствами, как эссенциальный тремор, мультисистемная атрофия, прогрессирующий надъядерный паралич [20,80,400]. Подобный подход к отбору пациентов позволил избежать включения в исследование атипичных и вторичных вариантов паркинсонизма.

Далее к неврологу и нейрохирургу приглашался кардиолог-терапевт и рентгенолог для коллегиального принятия решения о показаниях и возможности проведения лечения фокусированным ультразвуком у каждого пациента. В случае решения в пользу лечения методом МР-ФУЗ пациента готовили следующим образом: отменяли антитромбоцитарную терапию за 7 дней, антикоагулянтов нового поколения за 48 часов, варфарина до нормализации международного

нормализованного отношения (МНО); приостанавливали лекарственные препараты, принимаемые пациентом по поводу тремора, за несколько дней до процедуры в соответствии с их периодом полувыведения. По необходимости проводили коррекцию антигипертензивной терапии, которая понадобилась в 37% случаев в нашей когорте пациентов. Рекомендовали пациенту накануне воздержаться от приема пищи не менее 6 часов и жидкостей не менее 2 часов до лечения фокусированным ультразвуком с целью профилактики аспирации.



Здоровый доброволец. Симптом «хвоста ласточки» (нигросома).

Пациент с двусторонним тремором при БП. Нигросомы нет.

Рисунок 3 - МРТ черной субстанции режим SWI/SWAN с шагом 1 мм.

В день лечения фокусированным ультразвуком: проводили установку периферического венозного катетера, надевали компрессионный трикотаж для профилактики тромботических осложнений, проводили профилактику тошноты и рвоты (ондансетрон 4 мг за 30 минут до начала операции, у пациентов с ЭТ возможно введение метоклопрамида 10 мг в/в), проводили контроль артериального давления и уровня глюкозы у пациентов с сахарным диабетом. В связи с длительностью процедуры надевали подгузник на время операции.

2.2 Этапы проведения лечения фокусированным ультразвуком под контролем МРТ

Лечение методом МР-ФУЗ проводили на аппарате Exablate 4000 (Insightec, ver. 7.0.404) объединенным с МРТ Optima 450W (General Electric, 1,5T).

Подготовка оборудования к проведению лечения МР-ФУЗ

Перед каждым лечением требуется проведение калибровки аппарата. Для этого проводилась процедура ежедневной проверки качества (DQA - Daily Quality Assurance) на специальном манекене. На рисунке 4 рентгенлаборант закрепляет манекен внутри шлема аппарата МР-ФУЗ. На этом этапе оценивается отсутствие нарушений в работе мембраны и самого аппарата МР-ФУЗ. Мембрана пациента содержит катушки для МРТ, и необходимо быть уверенными, что они правильно функционируют без помех.

Подготовка пациента к лечению МР-ФУЗ

Голову пациента полностью и тщательно брили в день лечения. Тщательность такой подготовки связана с тем, что воздушная прокладка в волосах способствует возникновению кавитаций. За 30 минут до лечебной процедуры наносили крем содержащий лидокаин на кожные покровы. Маркером отмечали четыре места фиксации стереотаксической рамы. Местную анестезию точек фиксации стереотаксической рамы у первых пациентов проводили раствором 2% лидокаина, после трех случаев побочных явлений у пациентов с БП в виде значительной гипотензии, потребовавшей интенсивной терапии, перешли

на ропивакаин. Излишний гипотензивный эффект лидокаина возникал у пожилых пациентов с БП. В литературе описано более выраженное гипотоническое влияние лидокаина у пациентов более старшей возрастной группы [401]. Кроме того, есть публикация с рекомендацией для стоматологов уменьшить дозу или использовать другие препараты у подобных пациентов [368].



Рисунок 4 - Рентгенлаборант собирает фантом для ежедневного контроля качества.

Стереотаксическую раму для иммобилизации головы относительно МР-ФУЗ передатчиков фиксировали винтами к черепу. Использовали только проверенную при помощи DQA эластичную одноразовую силиконовую мембрану, которую надевали на голову пациента (Рисунок 5). Размер стандартной мембраны можно изменить в зависимости от окружности головы пациента. Главным условием является ее плотное прилегание к кожным покровам для исключения подтекания воды во время лечения.



Рисунок 5 - Нейрохирург с операционной сестрой надевают мембрану.

Затем укладывали пациента на специальный стол аппарата фокусированного ультразвука (Рисунок 6). Голову пациента в стереотаксической раме с мембраной фиксировали к шлему аппарата МР-ФУЗ с 1024 пьезоэлектрическими генераторами ультразвуковых волн. Между шлемом и мембраной помещали охлажденную до 17°C дегазированную холодную воду. С помощью трех винтов на столе МР-ФУЗ настраивали положение шлема относительно головы, чтобы фокус находился на расстоянии не более 0,5 мм от мишени во всех трех плоскостях. Для безопасности процедуры пациенту в руку давали кнопку экстренной остановки. Пациент находился в сознании и общался с бригадой на протяжении всей процедуры.



Рисунок 6 - Бригада укладывает пациента.

Планирование лечения методом МР-ФУЗ

В планировании процедуры применяли протокол FSPGR (T1 быстрое градиентное эхо с очищением) с толщиной среза 1,2 мм. На рабочей станции аппарата фокусированного ультразвука МРТ-изображение и КТ-изображение, сделанное ранее, совмещали. Полученное гибридное изображение использовали совместно с данными МРТ для стереотаксического планирования и расчета точки воздействия. Процесс совмещения автоматический, но часто требует небольшой коррекции, порядка 2-3 мм. На рисунке 7 зеленым цветом отмечено изображение костей черепа, которое наложено на черно-белое МРТ-изображение. Также отмечены точки передней (anterior commissure, AC) и задней (posterior commissure, PC) комиссуры, с использованием которых и средней линии (midline, ML) с помощью программного обеспечения МР-ФУЗ станции переформатировали изображение так, чтобы горизонтальная плоскость проходила через точки AC и PC, а фронтальная и сагиттальная через среднюю линию ML.

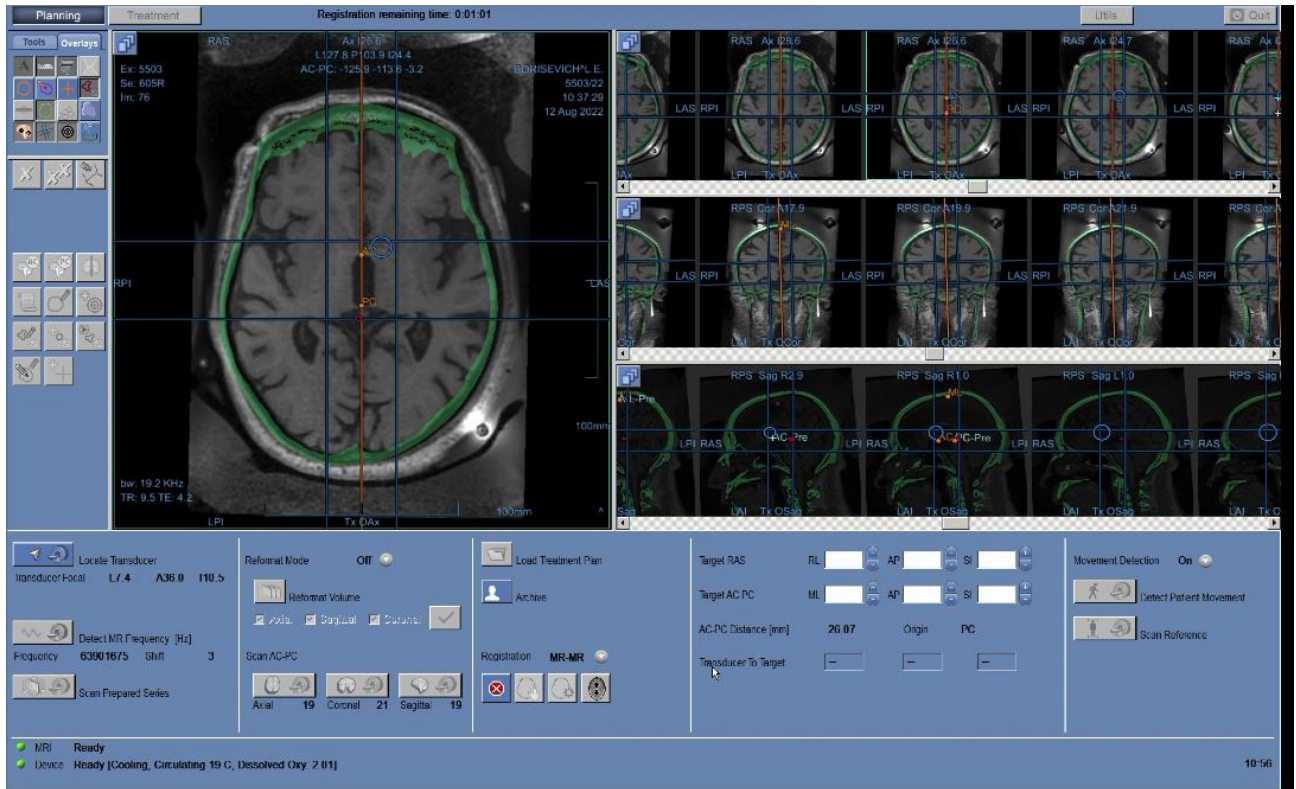


Рисунок 7 - Получение гибридного изображения КТ и МРТ.

Перед началом лечения проводили установку фидуциальных маркеров на гибридном изображении на участках мозга, содержащих хороший контраст структур (отмечены пятью крестиками на рисунок 8). Маркеры необходимы, чтобы отслеживать возможное движение головы внутри стереотаксической рамы. При обнаружении смещения в области фидуциальных маркеров система прерывает работу во избежание воздействия в нецелевой зоне. Фидуциальные маркеры устанавливаются по пять в каждой из трех проекций: аксиальной, сагиттальной и коронарной.

Лобные пазухи и другие структуры, содержащие воздух, кальций, а также складки мембраны МР-ФУЗ аппарата отмечали на консоли планирования для исключения прохождения ультразвуковых волн. На рисунке 9 красные окружности – это кальцинаты, ограниченные красной линией полости неправильной формы – складки мембраны, оранжевая средняя линия (ML), голубая окружность – пределы области, где возможно провести воздействие ультразвуком без механической переустановки позиции шлема.

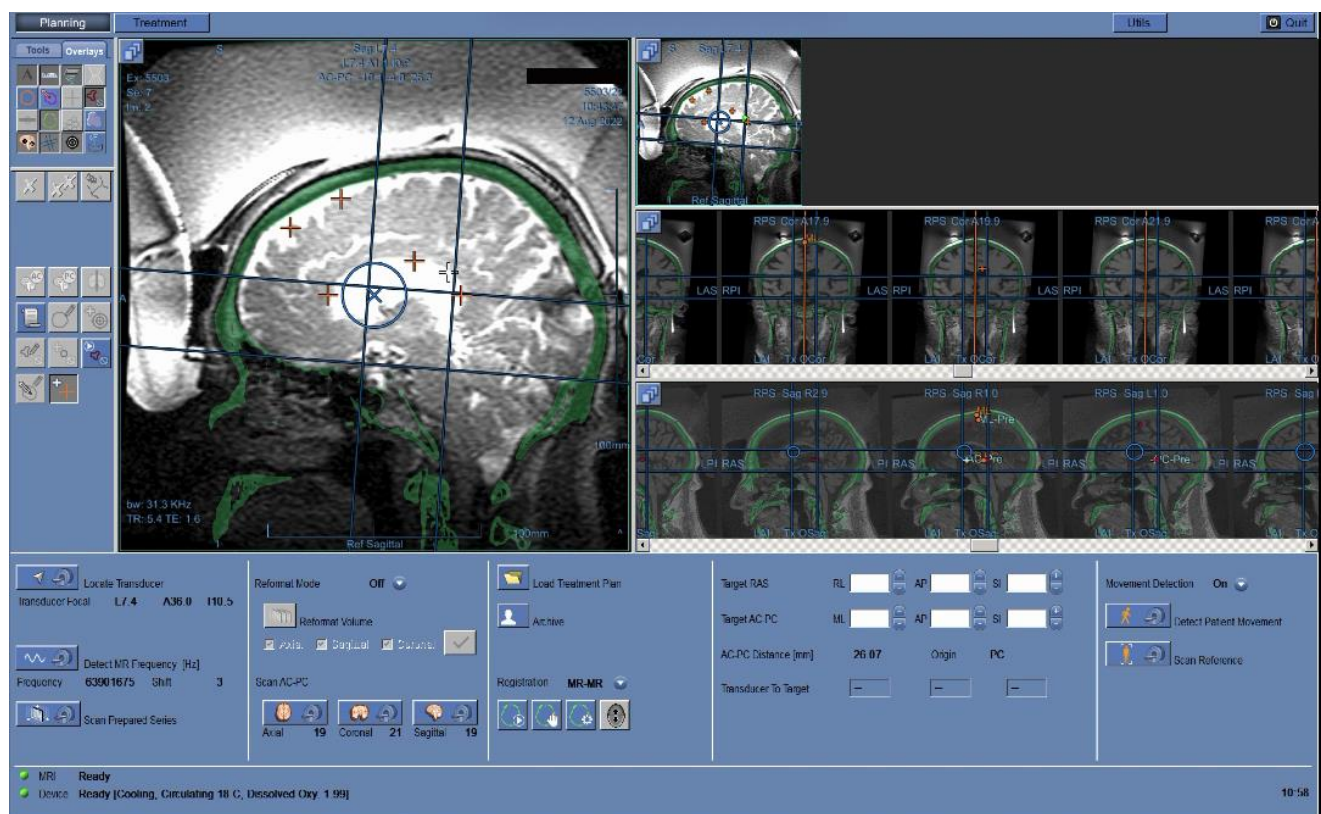


Рисунок 8 - Установка фидуциальных маркеров.

Планирование точки воздействия проводили по МРТ на аксиальном срезе относительно линии, соединяющей переднюю и заднюю комиссуры (АС-РС). Таким образом, определяли дорсо-вентральную нулевую плоскость и опорную нулевую точку на середине между ними. Выбор и расчет целевого участка абляции (мишени) мозга проводили в зависимости от диагноза пациента.

Методы определения мишени подразделяются на не прямое нацеливание на основе атласа, при котором используется приблизительное расположение ядер согласно анатомии, и прямой трактографический подход, при котором нацеливание проводится персонализировано на основании МР-трактографии. Непрямое нацеливание представляет собой допустимый подход в лечении методом МР-ФУЗ, позволяющий в большинстве случаев немедленно идентифицировать правильную цель. Прямой трактографический подход в настоящее время является ценным подспорьем в оценке возможного отклонения от должной мишени, когда не достигается немедленный клинический ответ [197].

Каждая стадия лечения в программном обеспечении станции МР-ФУЗ оборудования названы следующим образом: анатомического выравнивания – Align, физиологической верификации – Verify, этап лечения – Treat.

Первым ультразвуковым воздействием проводили анатомическое выравнивание (Align) – эта стадия предназначена для контроля фокусирования ультразвуковых волн в заданной точке и калибровки в случае смещения. Для этого проводили ультразвуковое воздействие очень небольшой энергии с магнитно-резонансной термометрией во всех трех проекциях в реальном времени с нагревом точки воздействия до небольших температур 40–45 °С и оценивали точность попадания (смещение нагретого пятна от мишени). При необходимости фокус ультразвука корректировали программой рабочей станции. Таким образом, калибровали аппарат во всех трех плоскостях. На рисунке 10 в центре расположен график температуры во время соникации, левее на МРТ снимке красное пятно, помеченное крестиком – нагретый участок и рядом окружность – мишень. Если нагретый участок находится не в месте мишени, проводили коррекцию прицела и повторяли соникацию. Коррекцию проводили до устранения любых погрешностей.

После получения во время физиологической верификации ожидаемого, но временного результата проводили окончательное лечение путем воздействия ультразвуковыми волнами на целевой участок головного мозга с нагреванием этого участка до температуры 55–59°С и проведением необратимой абляции. Воздействия повторяли для расширения области и закрепления результата с постепенным усилением энергии путем увеличения интенсивности ультразвука или продолжительности воздействия. Нагревание прекращали, если достигнут адекватный контроль тремора и других двигательных расстройств. Старались не допускать повышения температуры до 60°С. На каждом этапе при необходимости проводили МРТ головного мозга пациента для контроля над размерами и локализацией очага воздействия.

Во время лечения методом МР-ФУЗ проводили симптоматическую терапию при появлении жалоб на головную боль, тошноту, при выявлении подъема артериального давления у пациентов. При необходимости проводили подачу увлажненного кислорода через носовые канюли, применяли аспиратор при появлении рвоты. В связи с опасностью заноса содержащих ферромагнетики оборудования в зону Гаусса магнитно-резонансного томографа проводили фиксацию оборудования к полу.

После финального лечебного воздействия до снятия пациента со стола также проводили контрольное МРТ головного мозга в режимах T2, SWAN, диффузионно-взвешенных изображений для измерения размеров очага, диаметра зоны отека и последующей оценки нарастания изменений окружающих мишень тканей. После завершения МРТ головного мозга проводилось неврологическое исследование неврологом и нейрохирургом для совместной оценки результатов лечения. На этом этапе всегда приглашали близких пациента, чтобы согласованно завершить лечение методом МР-ФУЗ. После этого проводили удаление воды из системы аппарата и пациента освобождали от мембраны, стереотаксического шлема, обрабатывали места фиксации рамы асептическими спиртовыми салфетками и накладывали повязки.

Через два часа после лечения проводили контрольное МРТ головного мозга в режиме T2 FSE по 2 мм в аксиальной и коронарной плоскостях, а также исследование таламуса в аксиальной плоскости (срезы по 1 мм) режимах SWAN, DWI, T1 FSPGR. После исследования в зависимости от выраженности зоны отека вокруг очага назначали дексаметазон.

Лечение методом МР-ФУЗ проводили в дневном стационаре, вечером в день манипуляции всех пациентов выписывали после МРТ контроля. Повторный осмотр невролога с нейрохирургом проводили на следующий день после контрольного МРТ головного мозга в режимах T2, SWAN, диффузионно-взвешенных изображений. Также на следующий день обычно требовалась перевязка небольших ран в местах установки пинов стереотаксической рамы.



Рисунок 9 - Разметка запрещенных для ультразвука областей.

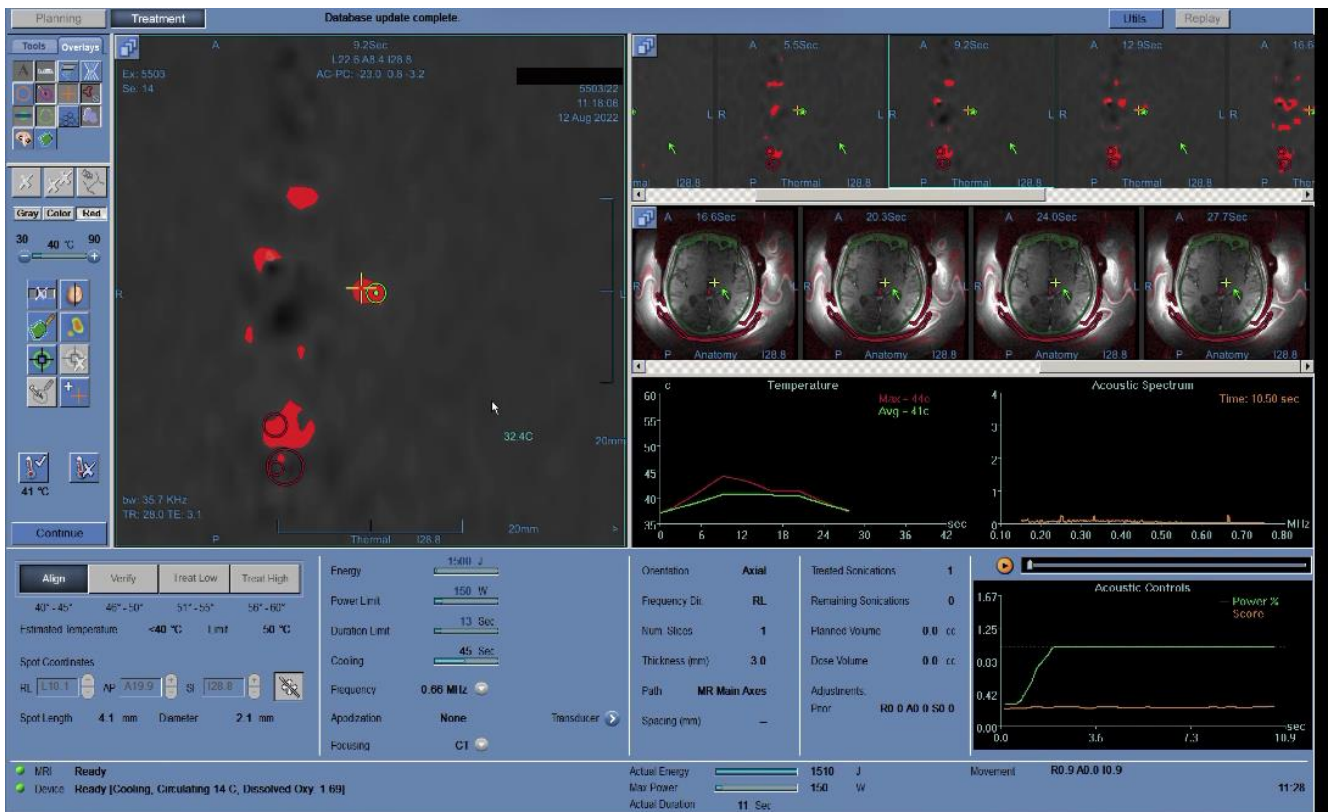


Рисунок 10 - Этап анатомической верификации.

Две недели после проведенного лечения пациенты принимали кортикостероиды как минимум 2 недели для профилактики избыточного отека в области воздействия. Контрольные МРТ головного мозга проводили всем больным по единому протоколу каждые 3 месяца.

2.3 Методы анализа собранных данных

Собранный материал анонимизировали и вносили в общие таблицы:

1. Общая для всех таблица, содержащая данные, относящиеся к пациенту с любым видом операции. Количество строк соответствует количеству пациентов – 152. Количество столбцов – 70, среди которых: идентификатор пациента (число), идентификатор лечения (число), дата лечения (дата), дата рождения (дата), пол (фактор), кодированный диагноз (фактор), продолжительность болезни (месяцы), успешна ли операция (да/нет), участвовал ли эксперт контроля от производителя (да/нет), окончательный результат (пятибальная шкала), осложнения (текст), количество соникаций (число), сторона воздействия (фактор), первая или повторная операция на этой стороне (фактор), первая, вторая сторона двустороннего лечения или одновременное двустороннее лечение (фактор), было ли воздействие на следующие мишени (да/нет) – паллидотрактомия (РТТ), внутренняя часть бледного шара (GPi), вентрооральное ядро (VO), вентральное промежуточное ядро (VIM), неопределенная зона (ZI), капсулотомия, центральное ядро таламуса, коэффициент ультразвуковой проводимости костной ткани (число от 0-1), аппарат на котором проводили КТ (фактор), время первой и последней соникации (дата, время), максимальный размер отека в очаге, данные согласно шкалам – Монреальской когнитивной шкалы (MoCA) [431], госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) [463], по шкале Монтгомери-Асберга (MADRS) [345], по шкале депрессии Бека (Beck) [165], были ли во время операции следующие явления (да/нет) - головная боль, головокружение, тошнота, рвота, онемение, атаксия, парезы, птоз угла рта, медикаментозное лечение (текст), максимальное артериальное давление во время операции.

2. Отдельно для каждой нозологии дополнили данными по шкалам, используемым при заболеваниях.

2.1. Для ЭТ – 131 столбец, куда включили показатели по шкале CRST с исходными данными, до, после, и при последнем осмотре для каждого больного в отдельной строке с идентификатором на основании даты лечения.

2.2. Для БП – 130 столбцов, стадии болезни по шкале Хен–Яра, форма болезни, UPDRS до, после операции и при повторном осмотре (по частям I, II, III, IV и отдельно общая сумма).

2.3. Для дистонии – 127 столбцов: форма заболевания: цервикальная дистония, миоклонус-дистония, сегментарная дистония (фактор), до, после операции и на повторном осмотре: Unified Dystonia Rating Scale [393], Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale (BFMDRS) [226,454], Unified Myoclonus Rating Scale (UMRS) [436], Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS) [395].

3. Таблица со всеми пациентами, содержащая результаты отдаленного наблюдения – 152 строки, столбцы: идентификатор лечения (дата манипуляции), повторное ли лечение на этой стороне (да/нет), диагноз (фактор), лечащий врач невролог (текст), статус (жив/нет), дата данных о состоянии (повторный осмотр или дата смерти), наличие возврата симптомов (да/нет), количество дней и месяцев до появления возврата (число), особенности возврата, план устранения возврата, наличие прогресса основного заболевания.

4. Для анализа расположения мишеней, термометрии, энергий и мощностей каждой из соникаций был написан скрипт на языке R, позволяющий извлечь параметры прицеливания и соникаций из архивной резервной копии МР-ФУЗ станции. Сложность получения данных заключалась в том, что клинически важно знать расположение точки соникации относительно отрезка, соединяющего переднюю и заднюю комиссуру (АС-РС), что является универсальной системой координат у пациентов. МРТ имеет свою систему координат RAS, расположение относительно изоцентра аппарата. Кроме того, ФУЗ-станция имеет свою систему

координат относительно своей точки фокуса. Все три системы координат соотносятся по-разному в зависимости от положения оборудования. В электронном журнале в ФУЗ-станции координаты соникации указаны относительно координатной системы RAS. Но для понимания анатомической вариабельности мишеней было необходимо знать их расположение относительно задней комиссуры. Поэтому в скрипте реализовали программу пересчета координат в зависимости от положений нулевой точки МРТ и ФУЗ-станции. На рисунке 11 представлен пример соотношения этих систем координат, где RAS это координаты относительно изоцентра МРТ, Transducer Focal - координаты ФУЗ-станции, а AC-PC Target - координаты относительно задней комиссуры в плоскости AC-PC.

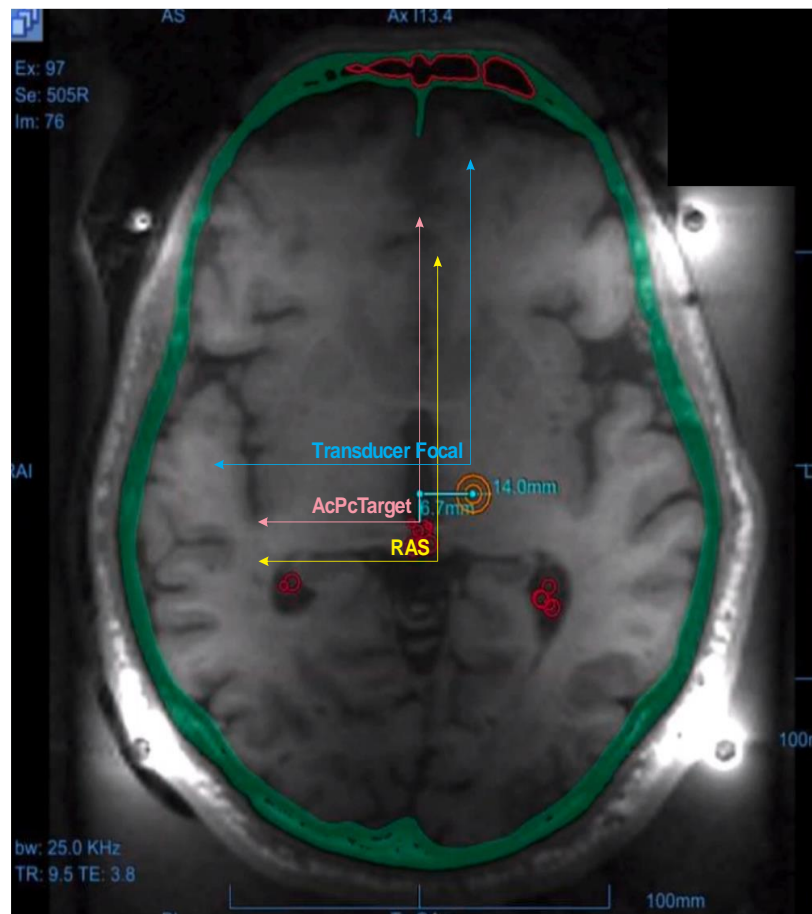


Рисунок 11 - Системы координат МРТ, ФУЗ-станции и пациента.

2.4 Методы статистического анализа

Анализ проводили на платформе x86_64-apple-darwin17.0 под macOS Monterey 12.0.1 в пакете программного обеспечения R версии 4.2.1 (2022-06-23), распространяемого по открытой лицензии. Непрерывные числовые переменные проверяли на нормальность распределения по критерию Шапиро-Уилка. При относительно небольшом количестве наблюдений, отсутствии нормального распределения величин использовали непараметрические методы и в тексте указывали медиану [квартиль 1, квартиль 3]. Сравнения зависимых проводили парным тестом Уилкоксона, независимых групп – тестом Уилкоксона. При наличии более двух групп использовали метод сравнения Крускала-Уоллиса. Проводили корреляционный анализ по Спирману. Использовали также построение линейных моделей. Для визуального анализа материала строили графики, используя встроенные в R функции, а также пакет ggplot2 версии 3.3.6.

Анализ сроков возврата симптомов оценивали методами анализа выживаемости Каплана–Мейера с использованием пакетов survival версии 0.4.9 и survminer версии 0.4.9.

Нейросетевое моделирование использовали для построения сложных многофакторных моделей зависимости, задач классификации и построения регрессии, для чего использовали открытые библиотеки для машинного обучения производственного уровня TensorFlow версии 2.9.0. В качестве интерфейса между R и Tensorflow R использовали библиотеку с открытым кодом Keras 2.9.0, созданную на Python для взаимодействия с различными искусственными нейронными сетями. Для оценки уровня значимости принимали $p < 0,05$.

2.5 Особенности исследованной когорты пациентов

В настоящее проспективное исследование включено 152 пациента, которые прошли лечение фокусированным ультразвуком в «Клинике интеллектуальной нейрохирургии» Международного Медицинского Центра им. В.С. Бузаева (г.

Уфа) с 5 мая 2020 года по 01 июля 2023 года. Дата начала исследования определена моментом открытия центра МР-ФУЗ.

По нозологическими формам пациенты распределялись следующим образом:

- БП с преобладанием дрожательного фенотипа заболевания – 82 человека (условно эта группа обозначена нами как Д-БП);
- БП с преобладанием акинетико-ригидного фенотипа заболевания (условно эта группа обозначена нами как АР-БП) – 4 человека;
- ЭТ – 45 человек;
- различные формы дистонии – 19 человек;
- по одному человеку с невропатическая болью и гамартомой гипоталамуса.

В литературе описано всего несколько случаев лечения невропатической боли и гамартмы гипоталамуса методом МР-ФУЗ. Мы решили не исключать единичные случаи из нашего исследования, так как перечисленные заболевания достаточно редкие и мировой опыт их МР-ФУЗ лечения ограничен. Эти операции нами выполнены наряду с несколькими центрами, имеющими мировой приоритет, поэтому мы вынесли эти клинические случаи в отдельную главу.

Возраст пациентов в указанных группах (Рисунок 12) по основным нозологиям различался статистически значимо (Крускал-Уоллис, p -value < 0,001): средний возраст пациентов с БП составил 65 (55; 71) лет, пациентов с ЭТ – 56 (41; 65) лет, пациентов с дистониями – 46 (39; 53,5) лет, с прочими заболеваниями – 54 (51,75; 54,75) лет. При тесте нормальности распределения возраста во всей когорте по Шапиро-Уилку получено значение $p=0,007$, что свидетельствует о том, что нулевая гипотеза о нормальности распределения отклоняется и распределение не является нормальным; это, наиболее вероятно, связано с гетерогенностью рекрутируемых в исследование групп пациентов. Так, например, при отдельном анализе возраста в более молодой и более однородной группе пациентов с ЭТ получено нормальное распределение (Шапиро-Уилка, $p = 0,2524$).

При сравнении возраста мужчин и женщин значимых различий в когорте не наблюдалось (Уилкоксон, $p=0,33$). Медиана возраста мужчин составила 60 (51; 68) лет, женщин – 59 (49; 64) лет (Рисунок 13).

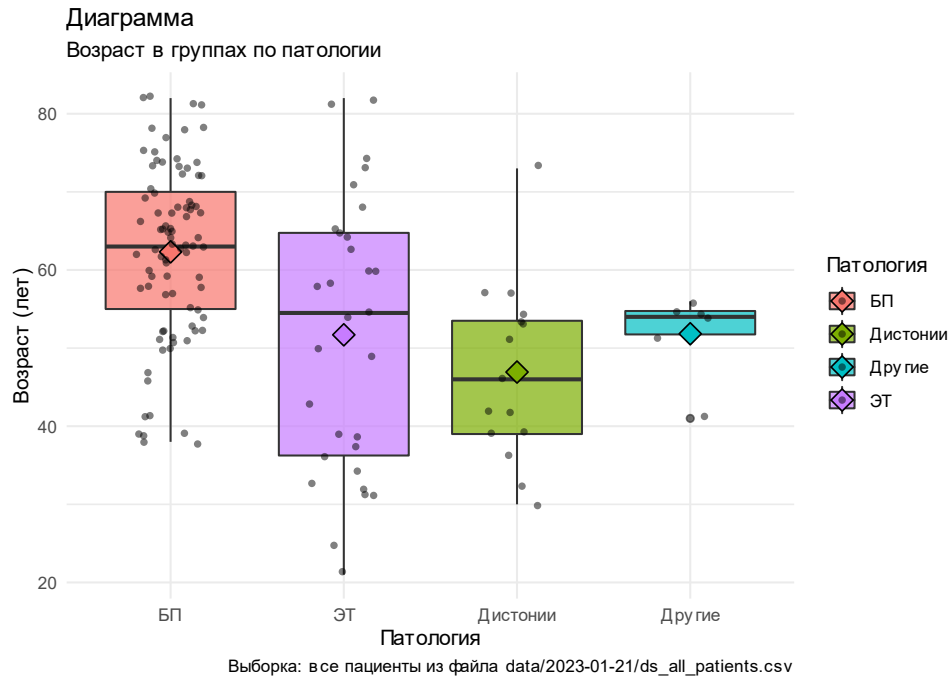


Рисунок 12 - Возраст пациентов, сгруппированных по диагнозу.

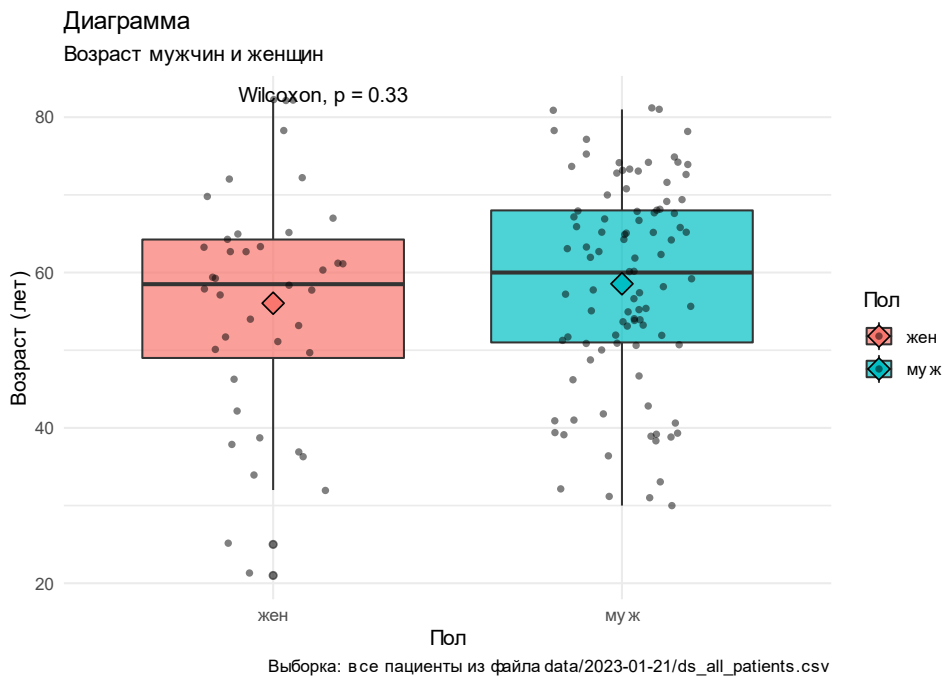


Рисунок 13 - Возраст мужчин и женщин.

Медиана продолжительности лечения по времени в среднем по всей когорте составила 98,7 (74,7; 132,6) минут, в том числе в группе с БП – 97,2 (73,6; 126,4) минут, с ЭТ – 96,1 (72,8; 126,4) минут, с дистониями – 117,1 (79,1; 139,2) минут, с другими состояниями – 117,8 (92,6; 142,8) минут, различия статистически не значимы, Крускал-Уоллис $p = 0,53$ (Рисунок 14).

Медиана количества соникаций по всей когорте составила 11 (10; 14), при лечении БП – 11 (9,5; 13), при лечении ЭТ – 11 (10; 13,8), при лечении дистоний – 12 (11; 14,5), в других случаях – 14 (11,8; 16,2), различия статистически не значимы, Крускал-Уоллис $p = 0,10$ (Рисунок 15).

На рисунке 16 представлена максимальная температура очага соникации во время лечения. При анализе по всей когорте пациентов она составила 61,6 (59,8; 63), при этом она различалась по группам (Крускал-Уоллис, $p = 0,04$), максимальная энергия соникации составила 20035 Дж (14030; 32330). На рисунке 17 максимальная энергия соникации представлена по группам ($p = 0,051$).

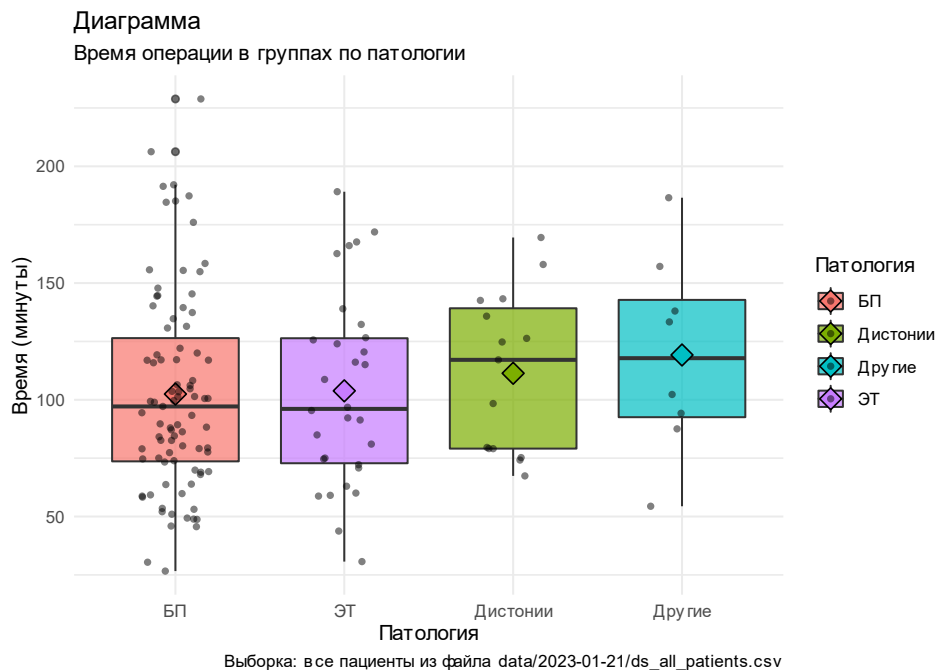


Рисунок 14 - Время операции в различных группах.

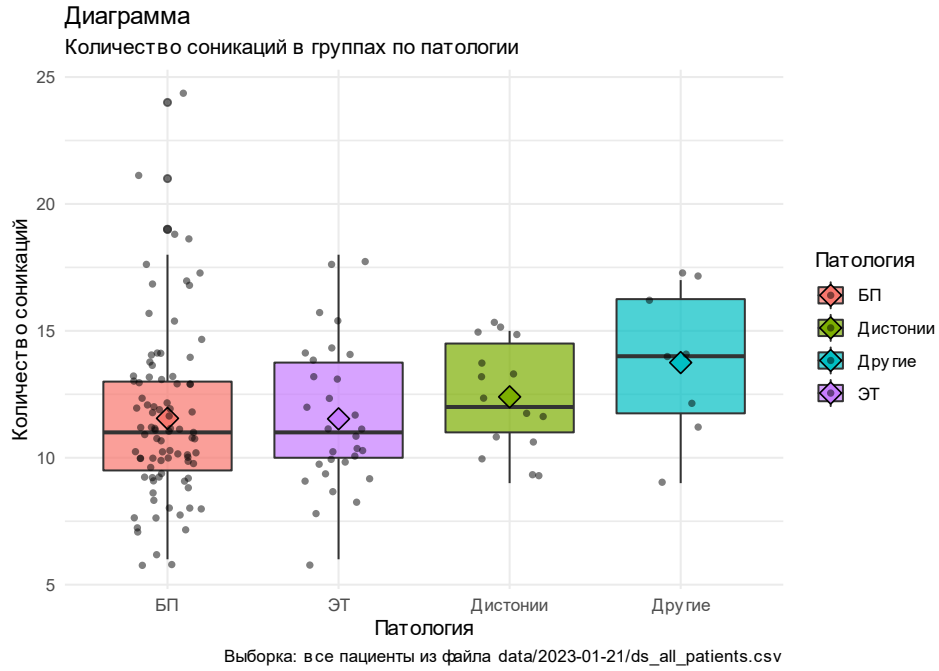


Рисунок 15 - Количество воздействий ультразвуком у пациентов по группам.

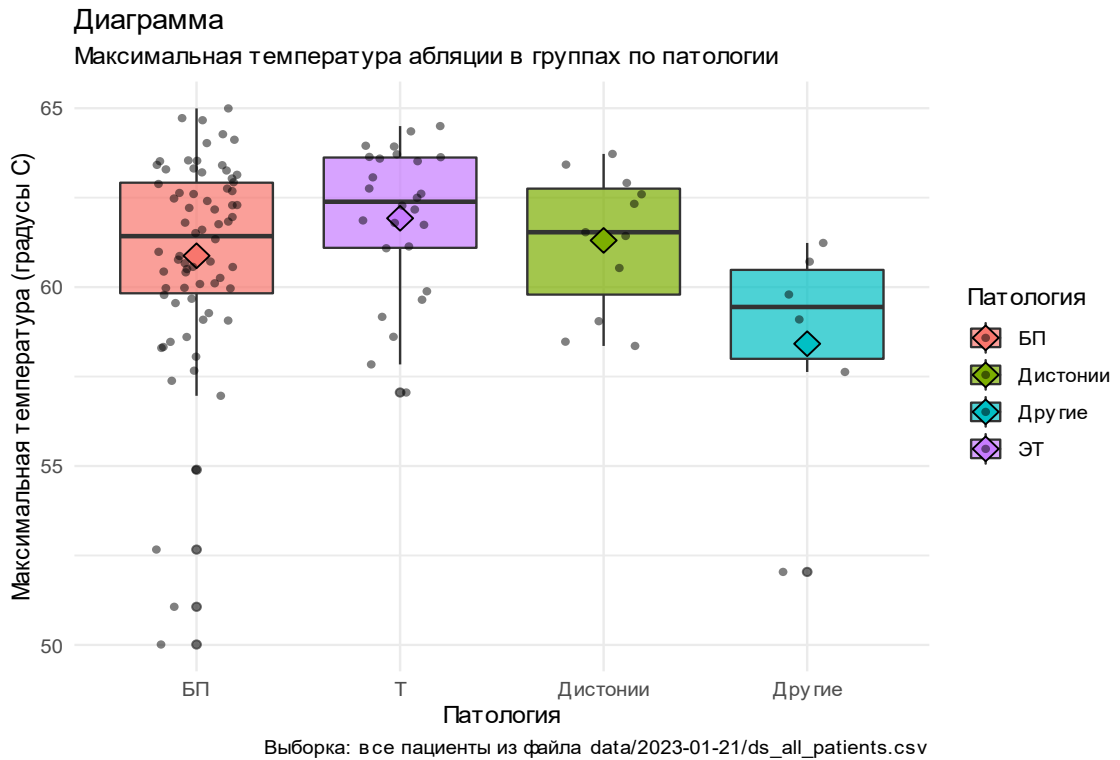


Рисунок 16 - Максимальная температура очага соникации во время операции по группам.

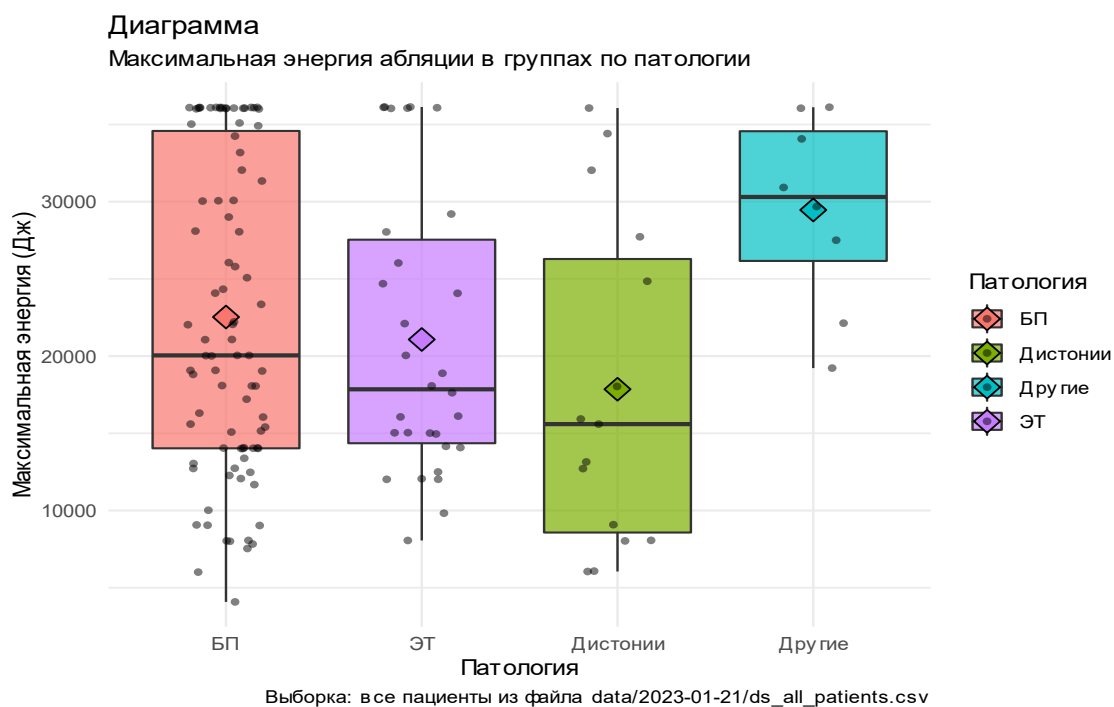


Рисунок 17 - Максимальная энергия соникации по группам.

На рисунке 18 представлена карта лечебных соникаций для всех пациентов на МРТ в аксиальной плоскости, проходящей через линию, соединяющую переднюю и заднюю комиссуры (АС-РС).

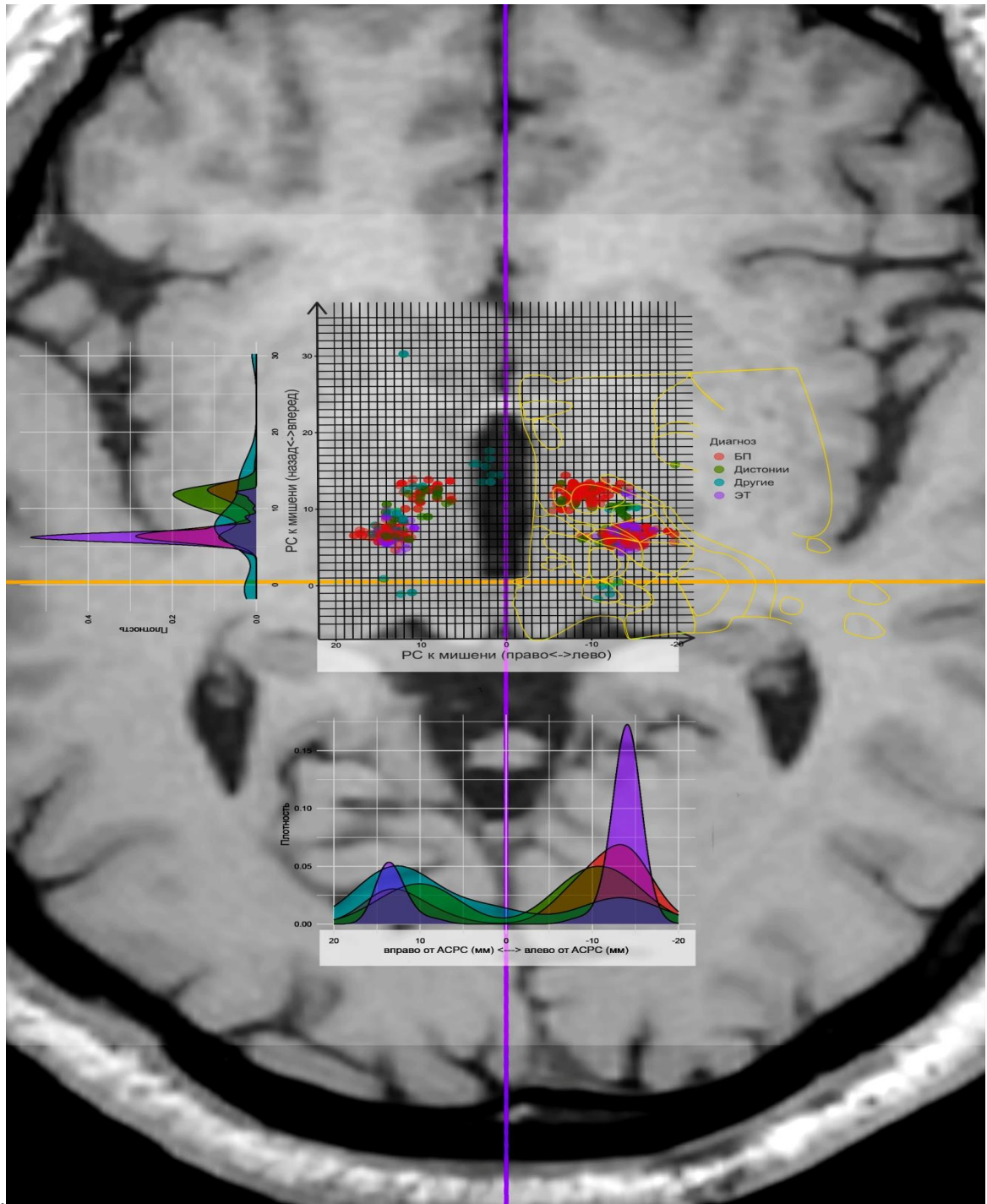


Рисунок 18 - Карта и диаграммы плотности соникаций пациентов в аксиальной плоскости, проходящей через линию АС-РС.

ГЛАВА 3. Одностороннее лечение эссенциального тремора методом МР-ФУЗ

3.1 Полученные результаты

При лечении ЭТ методом МР-ФУЗ в качестве мишени (целевого участка таламуса) использовали VIM-ядро таламуса. В исследование эффективности и безопасности лечения ЭТ были включены 45 пациентов, среди них 27 мужчин и 18 женщин. Все пациенты не имели противопоказаний к проведению лечения, таких как деменция, прием препаратов, влияющих на свертываемость крови, опухолей и мальформаций и т.д.; кроме того, пациенты не имели клаустрофобии и имплантов, не совместимых с МРТ.

Тридцати семи больным из 45 проводили одностороннюю операцию, пятерым больным – двустороннюю поэтапную операцию и трем больным – двустороннюю одномоментную. Левый таламус с воздействием на симптомы со стороны правой половины тела оперирован у 29 пациентов, правый таламус (для левой половины тела) – у 8, трем пациентам воздействовали на обе стороны одномоментно, пятерым двустороннее воздействие было проведено поэтапно (отсроченно).

Распределение мужчин и женщин по возрасту представлено на рисунке 19. Медиана (квартиль 1; квартиль 3) возраста пациентов составила 56 [41; 65] лет. Возраст варьировал от 21 до 82 лет; статистически значимых различий между мужчинами и женщинами не было ($p=0,5$, тест Уилкоксона).

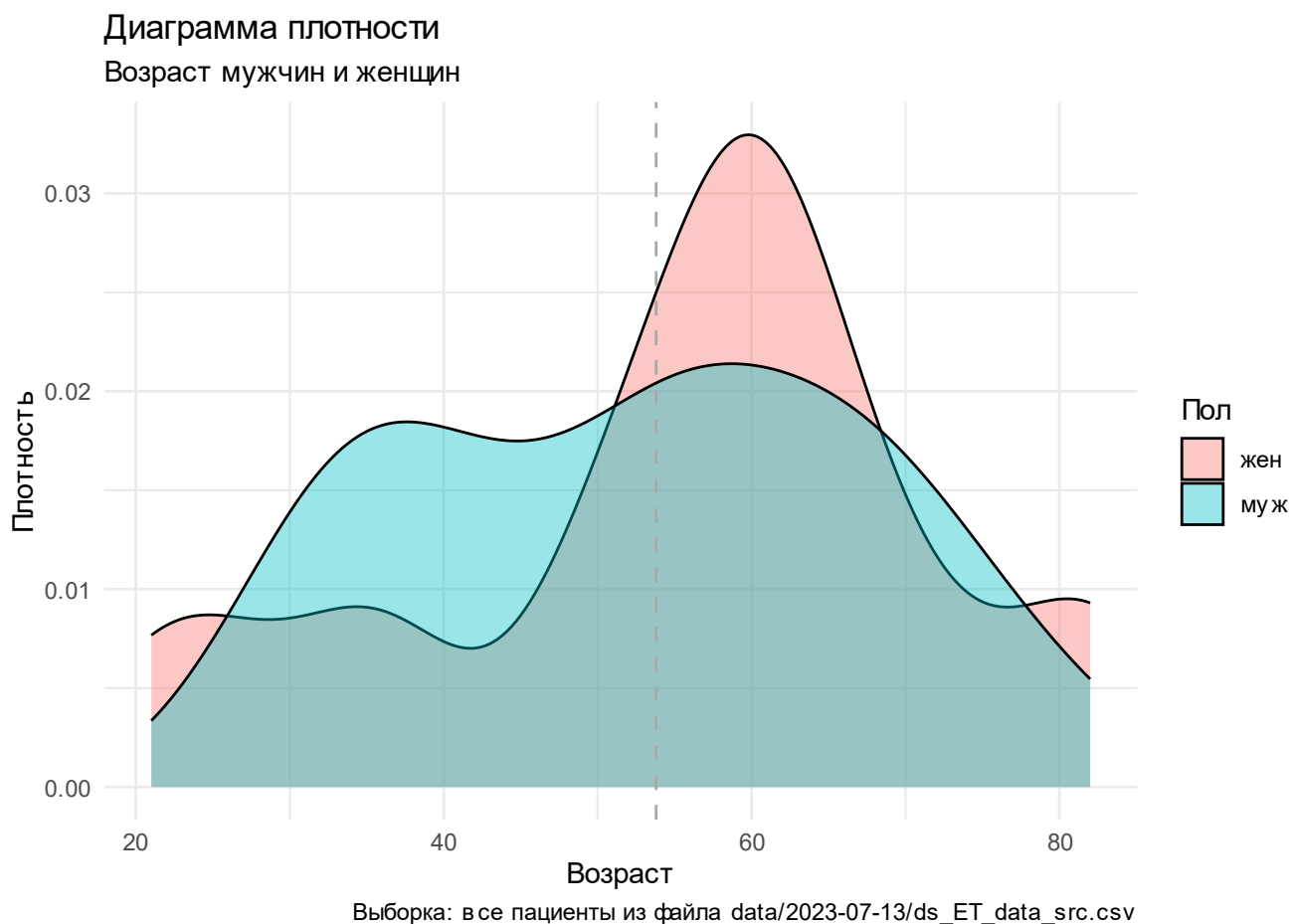


Рисунок 19 - График плотности распределения больных по полу и возрасту.

Критерии оценки. Эффект лечения методом МР-ФУЗ оценивали по шкале CRST, разработанной S. Fahn, E. Tolosa и C. Marin в 1988 году, с модификацией 1993 года. Шкала стала общепризнанной и валидизированной в России [191,193,237]. В этой шкале выделено три части. Первая часть (А) количественно по баллам определяет тремор в покое (R) и при движении (кинетический (K), постуральный тремор (P)). Оценка выраженности двигательных нарушений проводится для языка (R/P), лица (R), головы (R/P), голоса (K) и туловища (R/P), для правой и левой верхних конечностей отдельно. Вторая часть (B) определяет степень кинетического тремора в руках во время написания (только доминантная рука) и выполнения трех заданий, в том числе рисование и переливание воды (для обеих сторон). Третья часть (C) определяет степень инвалидности, нарушение речи, приема еды, жидкости, уход за собой, надевание одежды, письмо и работу.

Каждый показатель оценивается от нуля до четырех, поэтому максимумы, которые можно набрать при использовании первой версии CRST, составляют 80, 36 и 28 для каждой из частей, то есть всего 144 – это максимально возможный суммарный балл. В пересмотренной версии CRST от 1993 года были включены два показателя в первую часть (постуральный тремор лица и ортостатический) и один – в третью часть (социальная адаптация) [237].

Результаты лечения методом МР-ФУЗ оценивали, используя общую часть шкалы CRST, так и отдельные ее фрагменты для правых и левых конечностей отдельно. Тремор оценивали до процедуры, во время и после каждого воздействия ультразвуком, оценивали показатели шкалы сразу после операции, затем наблюдали пациента в течение года.

Первым одиннадцати пациентам проводили лечение методом МР-ФУЗ с привлечением зарубежных экспертов от компании производителя, ввиду пандемии COVID-19 и эпидемиологических запретов на перемещение между странами данный этап осуществлялся с использованием телемедицинских технологий. Этому посвящена отдельная глава работы (ГЛАВА 8. Разработка технологии применения метода МР-ФУЗ в режиме телемедицины).

Координаты расположения точек воздействия у пациентов с эссенциальным тремором представлены на рисунке 20: по оси X (от РС до мишени по RL) расстояние вправо-влево в миллиметрах, по оси Y вверх-вниз, по оси Z вперед-назад. Расстояния измерены относительно точки задней комиссуры.

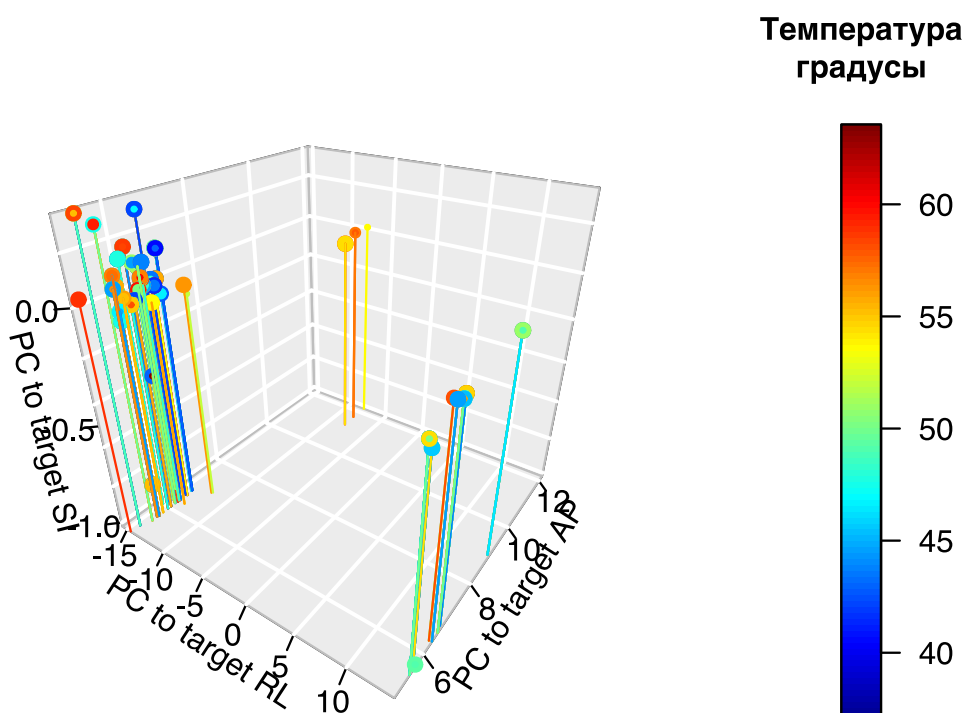


Рисунок 20 - Карта соникаций у пациентов с ЭТ.

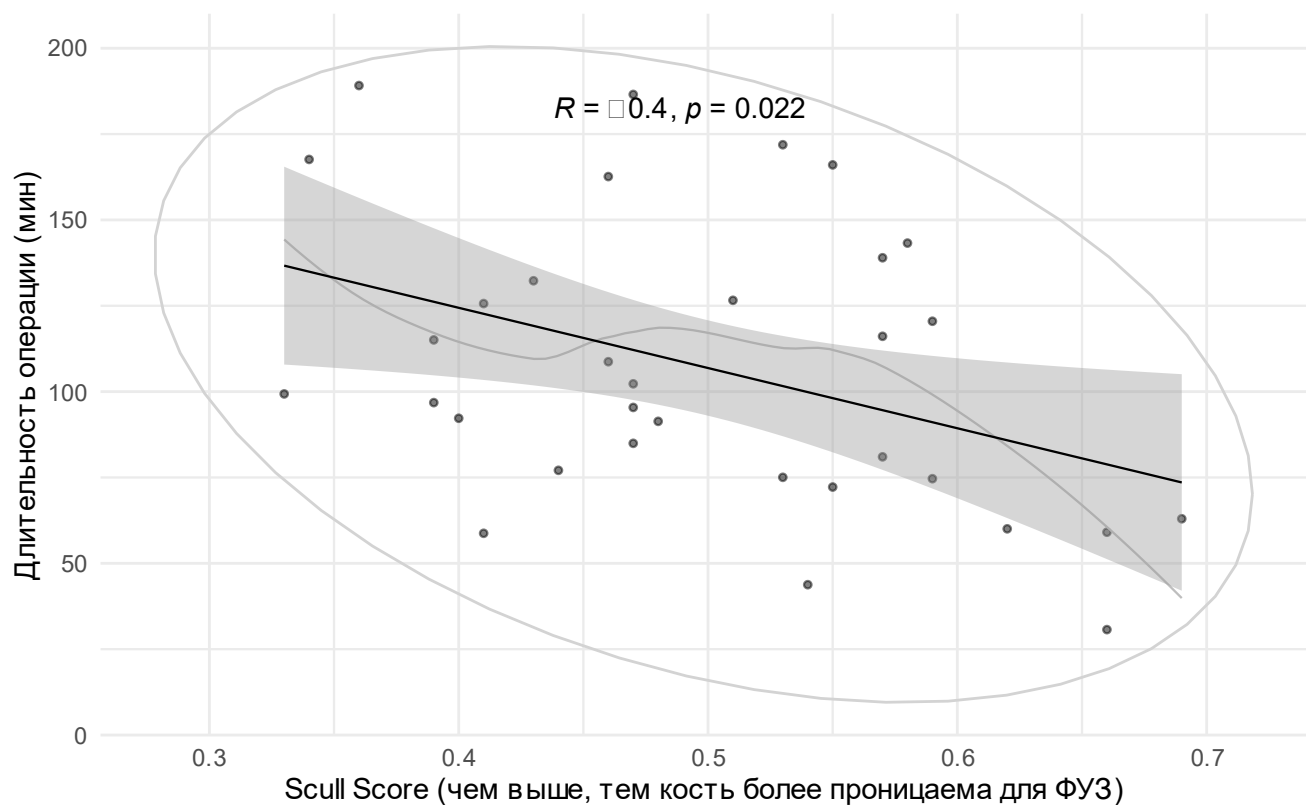
У 44 пациентов был достигнут успех: 25 больных получили после воздействия МР-ФУЗ результат «отлично», 17 – «хорошо», 2 – «удовлетворительно». Продолжительность заболевания варьировала от 3 до 58 лет (медиана – 143,0 (107,5; 155,0) лет) и не коррелировала с тяжестью симптомов по шкале CRST ($R=0,2$, $p=0,3$), что свидетельствует о значительной вариабельности темпа прогрессирования болезни.

Показатель КУПКТ варьировал в диапазоне от 0,34 до 0,69, средний показатель – 0,52 (0,41; 0,57). Имелась слабая тенденция укорочения времени лечения при увеличении данного коэффициента (Рисунок 21).

Из 45 пациентов с ЭТ одна (2,2%) не ответила на 15 проверочных соникаций, эффективная точка у нее не была найдена, несмотря на абляцию в ожидаемом расположении VIM-ядра. Пациентку выписали без осложнений, но результат не был достигнут. В когорте пациентов с ЭТ не было ни одного случая ухудшения состояния после вмешательства.

Диаграмма рассеяния

Scull score и длительность операции



Источник: data/2023-07-13/ds_ET_data_src.csv

Рисунок 21 - График рассеяния: продолжительность процедуры в минутах в сопоставлении с показателем КУПКТ.

Нами были отмечены определенные побочные эффекты, связанные с процедурой МР-ФУЗ: часть из них возникала во время проведения таламотомии, а некоторые были послеоперационными. Возникшие во время лечения побочные эффекты включали головную боль (18 пациентов), головокружение (7 пациентов), тошноту (6), рвоту (2); кроме того, в 20% случаях возникала гипертония выше 120 мм рт. ст. для систолического давления и больше 90 для диастолического. Во всех случаях проводили симптоматическую терапию. Головная боль оценивалась по визуальной аналоговой шкале от 0 до 10 баллов, при оценке пациента головной боли более 6–7 баллов проводили обезболивание, при этом во всех случаях получено уменьшение интенсивности боли с возможностью продолжения лечения.

Двоим пациентам из-за некупируемых побочных эффектов лечение вынуждены были остановить с субоптимальным результатом, а затем повторить на этой же стороне через 12 месяцев.

У одного пациента во время укладки после заполнения холодной водой шлема МР-ФУЗ, возникла головная боль с резкой реакцией по типу панической атаки. Пациент был снят со стола до начала процедуры МР-ФУЗ. Обследован на наличие холодовой аллергии у аллерголога, и после подготовки лечение было повторено. Для этого мы заранее установили теплую температуру воды, заполняющей шлем (18–20°C) и плавно охлаждали воду перед самой соникацией. Это позволило успешно провести процедуру без осложнений.

У 30% больных наблюдались послеоперационные нежелательные эффекты, которые исчезли в течение месяца после процедуры. Среди них у одного пациента отмечалась атаксия с нарушением походки (2,2%), четыре пациента субъективно расценивали свою походку как неустойчивую (8,8%) (что соответствует наблюдениям Е. Сачо-Асенхо и соавторов [235]), у двух наблюдалось опущение уголка рта (4,4%), у одного временно нарушалась речь (2,2%); у двух пациентов возникала слабость в конечностях на соответствующей таламотомии стороне (4,4%), что можно связать с вовлечением в отек внутренней капсулы. В связи с обратимостью указанных побочных эффектов и характерного времени их появления побочные эффекты были связаны с нарастающим отеком вокруг очага воздействия МР-ФУЗ.

Для оценки связи опыта выполнения данного вмешательства и длительности процедуры мы выразили опыт в количестве предыдущих лечений с использованием МР-ФУЗ (в т.ч. и при других диагнозах) и провели соответствующий корреляционный анализ. При этом была получена слабая связь (Рисунок 22) между опытом и продолжительностью лечения, $R = -0,35$ ($p < 0,05$). Длительность лечения от первого до последнего ультразвукового воздействия составила 99,3 (75; 132,3) минут, причем самая короткая по времени процедура заняла 30,7 минуты, самая продолжительная – 189,1 минуты.

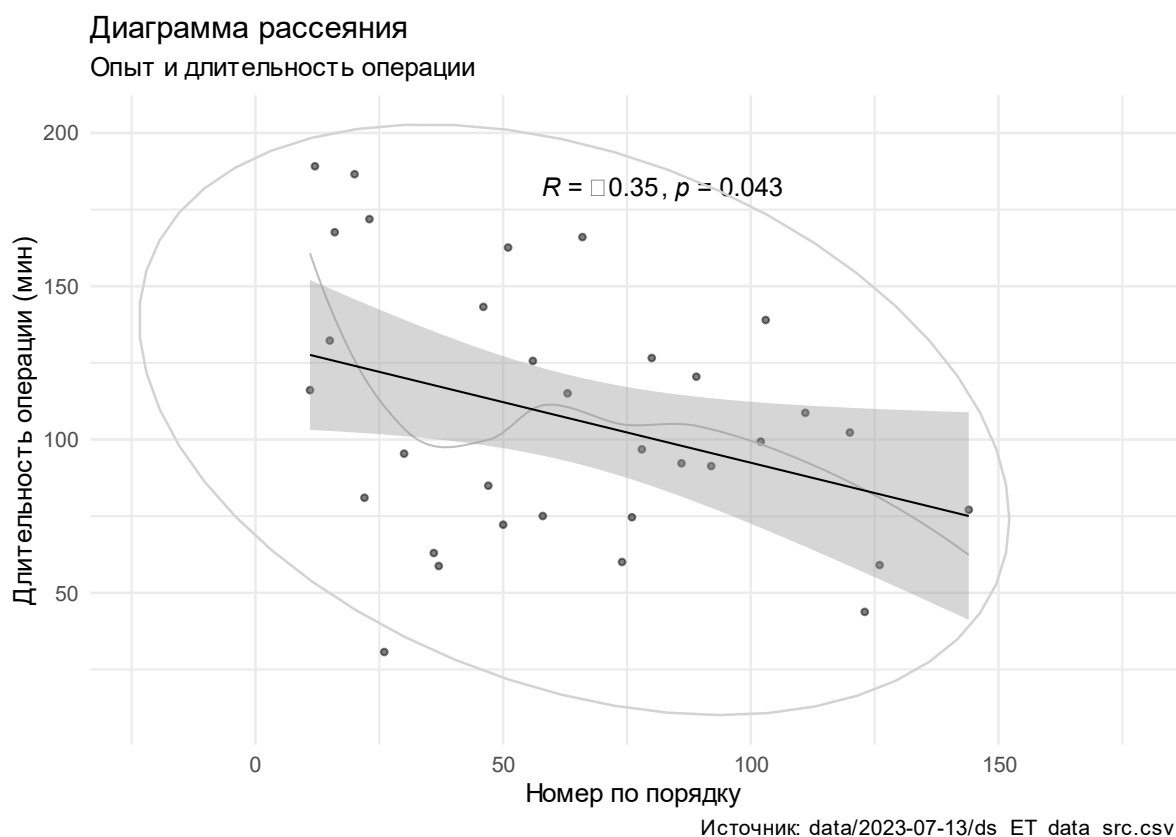


Рисунок 22 - График рассеяния: опыт и продолжительность лечения.

В таблице 4 представлены результаты, полученные сразу после лечения методом МР-ФУЗ.

Для статистического анализа мы использовали парный тест Уилкоксона, с помощью которого сравнивали выраженность тремора до и после процедуры, используя шкалу CRST. Нами получены статистически значимые различия, говорящие об улучшении после лечения. Показатель CRST снизился в общем на 37,1% ($V=351, p<0,001$). На стороне лечения снижение балла CRST составило 71,4% ($V=325, p<0,001$), а на стороне контроля различий не было ($V=15, p>0,05$). На рисунке 23 представлена диаграмма с результатами на контрольной и оперированной стороне, не включающая пациентов с одномоментным двусторонним лечением. В трех наблюдениях на контрольной стороне показатель CRST также уменьшился, но это явление было преходящим. На рисунке 24 представлены суммы показателей полной шкалы CRST.

Таблица 4 - Результаты лечения методом МР-ФУЗ у пациентов с ЭТ сразу после воздействия

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

Период наблюдения за пациентами после проведенного лечения методом МР-ФУЗ составил 109,0 (53,0; 231,0) дней, наибольшее время наблюдения – 627 дней. В течение года у 6 пациентов произошел частичный рецидив тремора. Среди 6 пациентов у 4 не было показаний для повторного проведения лечения. Процент увеличения общего балла по шкале CRST в сравнении с полученным после операции составил лишь 5,3%, 26,3%, 22,2% и 15,4%. В первом случае произошел рецидив тремора в нижней конечности через год; в остальных трех – в течение 3 месяцев после операции. Во втором случае вновь появился тремор головы, в третьем случае отмечен рецидив интенционного тремора в руке без возврата постурального тремора, в четвертом – возник рецидив постурального тремора руки и головы. Все 4 пациента отмечали, что частичный рецидив тремора не отразился на их жизни в бытовом и социальном плане, поэтому они не рассматривают вариант повторного вмешательства.

Диаграмма

состояние по шкале тремора до и после на стороне операции (кроме одномоментных)

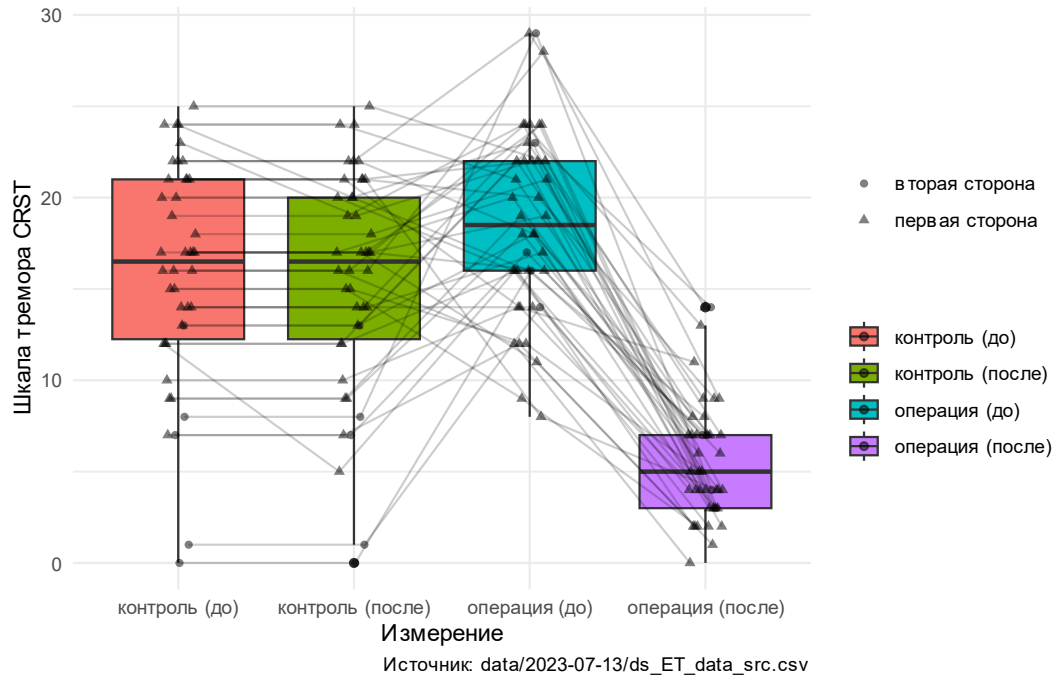


Рисунок 23 - CRST до и после процедуры (по сторонам).

Диаграмма

Изменения после операции значений по шкале тремора CRST

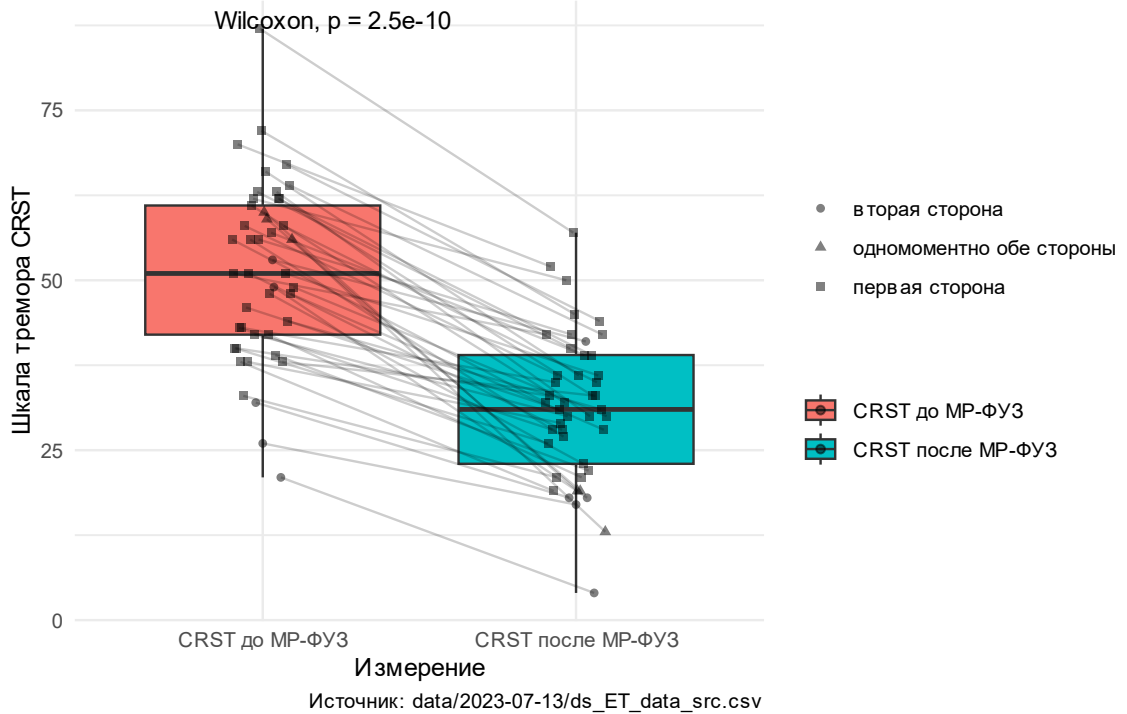


Рисунок 24 - Сумма показателей CRST двух сторон до и после процедуры.

Двоим пациентам с рецидивом тремора повторно провели лечение методом МР-ФУЗ. Поскольку мировой опыт повторных операций ограничен, мы подробно остановились на данных случаях ниже.

Пациентка Л12112021, 1957 г.р., болеет со школьных лет, когда появился тремор правой руки и мешал ей писать диктанты; к 17 годам была вынуждена начать писать левой рукой, которая дрожала меньше. Лечение пропранололом, топироматом было не эффективно. В момент проведения лечения принимала по поводу гипертонической болезни эналаприл по 5 мг два раза в день. До лечения тремора головы, мимических мышц, языка и туловища не наблюдалось, но был выраженный кинетический и постуральный тремор в руках, преимущественно справа. Пробу с удержанием стакана с водой, переливанием воды выполнить не могла. Аналогичные затруднения с рисованием спирали и письмом. Кроме того, имелся умеренный тремор покоя в правой руке. В ногах тремора не было зарегистрировано. Степень тремора по шкале CRST – 63 балла. Когнитивные функции не нарушены – 26 баллов по МОСА.

Лечение методом МР-ФУЗ проведено 12 ноября 2021 года, при проведении четвертой лечебной соникации появилась сильная головная боль с гипертоническим кризом (180/110 мм. рт. ст.). На фоне симптоматической терапии (назначение каптоприла 25 мг внутрь и внутривенного введения 4 мл кетопрофена 50 мг/мл струйно) самочувствие пациентки не улучшалось. Совместно решено лечение прервать на этапе проведенных четырех лечебных соникаций левого VIM ядра таламуса с максимальной температурой 57°C. Сразу после лечения было заметное уменьшение интенционного тремора в правой руке, кинетический и постуральный тремор уменьшились наполовину. Сумма баллов по шкале CRST после лечения составила 42 (достигнуто снижение на 21 балл). В связи с тем, что ожидаемый результат не был достигнут, пациентке предложили повторное проведение лечения сразу после разрешения отека вокруг целевой области. 14 ноября 2022 удалось повторить процедуру на левом таламусе. После пяти лечебных воздействий ультразвуком (до 57°C) получено значительное

уменьшение тремора. После второго лечения методом МР-ФУЗ кинетический и постуральный компоненты тремора в правой верхней конечности уменьшились на 90% в сравнении с данными до первой операции. По шкале CRST тремор уменьшился на 39 баллов.

Пациентка В18102022, 1972 г.р., со времени учебы в университете жалуются на дрожание обеих рук, которое постепенно усиливалось, особенно справа. Пропранолол 40 мг 2 раза в сутки обеспечивал временный эффект, который вскоре исчез. В руках – среднеразмашистый постурально-кинетический тремор и мелкоразмашистый постуральный (преимущественно справа), а также мелкоразмашистый тремор покоя в правой кисти, в ногах – постуральный тремор с двух сторон. Тесты с ложкой и со стаканами с водой справа провести невозможно. Без фиксации правой руки пациентка не могла нарисовать спираль. Сумма баллов по общей шкале CRST – 63, когнитивные функции не нарушены (по МОСА - 28 баллов).

18 ноября 2022 года проведена процедура МР-ФУЗ на область левого VIM-ядра таламуса. Было выполнено 5 лечебных воздействий (до 60°C). При проведении соникаций появилась выраженная (до 9 баллов по ВАШ) головная боль, не купируемая кетоналом, поэтому совместно с пациенткой было решено процедуру прервать. Сразу после процедуры МР-ФУЗ постурально-кинетический тремор правой руки уменьшился на 90%, но постуральный тремор в некоторых положениях руки, например, при сгибании в локте, сохранился. Оценка по шкале CRST после операции – 39 баллов, что соответствует снижению на 24 балла. Через 5 месяцев пациентка пожаловалась, что постуральный тремор ограничивает качество жизни и самообслуживание в определенных положениях согнутой руки (например, при поднесении стакана с водой или ложкой ко рту), в связи с чем с пациенткой обсужден вопрос завершения лечения. Повторное лечение проведено 24 марта 2023 года с мишенью в области левого VIM-ядра таламуса, в результате которого выраженность тремора по шкале CRST составила 33 баллов, (снижение на 30 баллов).

На основании анализа проведенных лечений методом МР-ФУЗ больным с ЭТ, повторных вмешательств при субоптимальных результатах после первого воздействия, нами разработан алгоритм ведения пациентов с совершенствованием критериев их отбора и неврологического сопровождения на всех этапах лечения с определением ключевой роли невролога по двигательным расстройствам для улучшения результатов применения фокусированного ультразвука и снижения осложнений. На рисунке 25 представлен данный алгоритм с указанием роли невролога на каждом этапе сопровождения пациента с ЭТ.

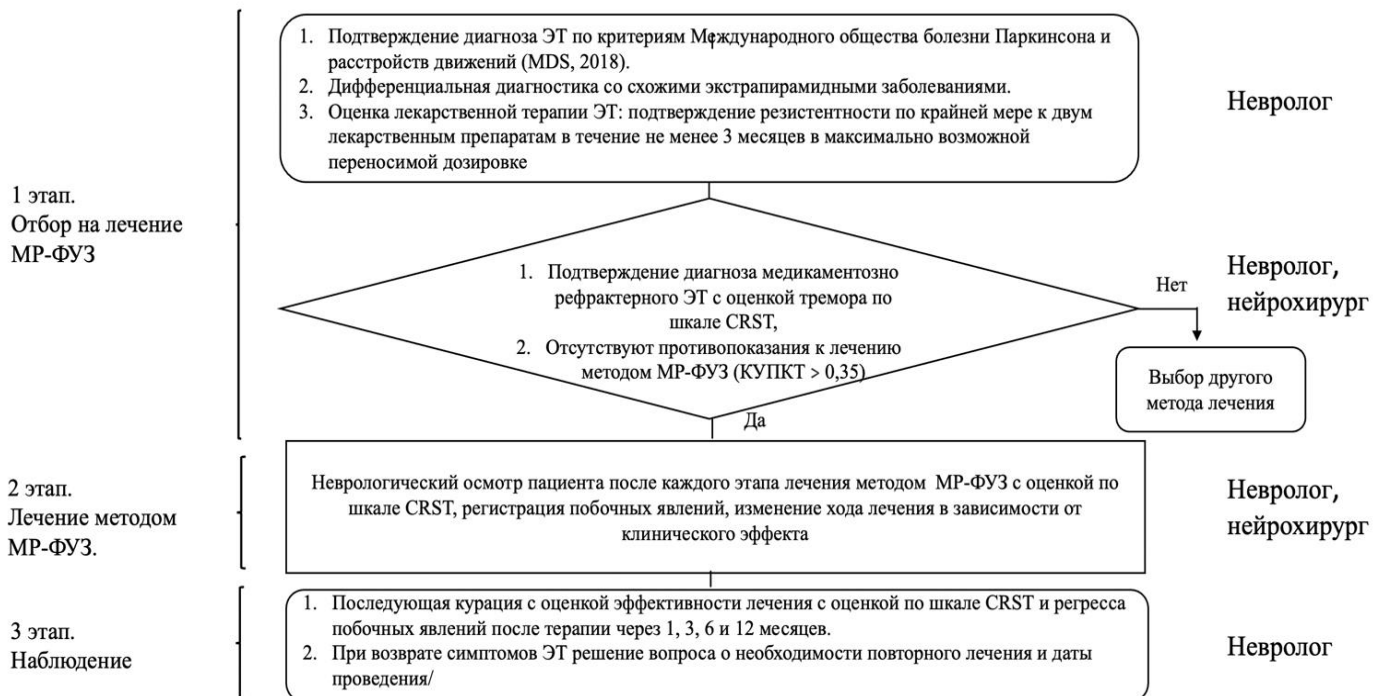


Рисунок 25 - Алгоритм ведения пациентов с ЭТ при осуществлении лечения с использованием метода МР-ФУЗ.

3.2 Обсуждение

В настоящей работе описан первый в России опыт лечения больных с ЭТ при помощи метода МР-ФУЗ. Почти у всех пациентов степень дрожания значительно уменьшилась, а те побочные эффекты, которые возникали во время проведения процедур, были незначительными и быстро проходящими. Эффект лечения был стабильным на протяжении всего срока наблюдения после процедуры.

В настоящее время методом выбора лечения симптомов ЭТ, устойчивых к препаратам, считается глубинная стимуляция VIM-ядер таламуса. Наши результаты лечения таких пациентов посредством МР-ФУЗ сопоставимы с описанными в литературе односторонними операциями стимуляции VIM-ядра таламуса. Стимуляция VIM-ядра при ЭТ приводит к уменьшению тремора примерно на 90% при горизонте наблюдения до двух лет [354]. В когорте наших пациентов лечение посредством МР-ФУЗ уменьшило дрожание сразу же после операции у 96,3% больных. Но самое главное отличие метода МР-ФУЗ от DBS – это высокий профиль безопасности, отсутствие нежелательных побочных эффектов и отдаленных последствий. У наших больных даже после двусторонних операций наблюдались лишь преходящие и достаточно легкие побочные явления, тогда как при DBS частота осложнений, согласно публикации А. Fasano с соавторами [239], по данным их регистра с более чем 600 пациентами с ЭТ, отмечена у 7,1%.

Одним из распространенных инвазивных методов лечения ЭТ является радиочастотная таламотомия. По данным литературы [260], радиочастотная абляция соизмерима с МР-ФУЗ и DBS по достигаемому эффекту (снижение дрожания до 90%). Различие между радиочастотной абляцией и методом МР-ФУЗ заключается в частоте нежелательных эффектов и в открытом оперативном доступе. В отличие от МР-ФУЗ, после радиочастотной абляции наблюдались серьезные осложнения, включающие внутримозговое или кровоизлияние в

оболочки мозга, инфицирование, напряженную пневмоцефалию. Кроме того, для радиочастотной абляции характерно прямое повреждение вещества мозга при проведении электродов [251].

Таламотомия гамма-ножом приводит к уменьшению дрожания на 90% в случае ЭТ [260], но отличается от других ранее перечисленных способов и метода МР-ФУЗ тем, что дрожание уменьшается не сразу и эффект проявляется через определенный промежуток времени. Этот срок может составлять от нескольких месяцев до года после лучевой терапии, что неудобно для пациента и его родственников, но самое главное – не позволяет оценить эффективность и безопасность воздействия, проявляющегося слишком поздно. После лечения тремора гамма-ножом часто наблюдаются парезы (от легкой временной слабости до стойкого гемипареза), нарушение глотания, описана даже смерть после этого вида лечения [260]. У 4% пациентов описаны временные побочные эффекты с симптомами лучевой болезни [251].

В нашей когорте пациентов процедура МР-ФУЗ оказалась эффективной у 98% пациентов, и это сопоставимо с другими методами лечения ЭТ. Достоинством лечения посредством МР-ФУЗ является то, что процедура не вызывает серьезных побочных эффектов и может осуществляться в условиях дневного стационара без наркоза. Только у этого метода имеется возможность точного обратимого прицеливания на мишень, проводя оценку соответствия симптомов с гомункулусом Пенфилда. Это дает возможность проводить лечение и немедленно уменьшать дрожание в разных частях тела, а не только в руке. В связи с отсутствием разрезов нет рисков инфицирования, кровопотери, отсутствие имплантируемых устройств исключает возможность их поломок и необходимость замены.

Таким образом, при лечении ЭТ методом МР-ФУЗ в нашей группе пациентов технология позволила в среднем за 99,3 (75; 132,3) минут снизить выраженность тремора по общей шкале CRST на 37,1% ($V=351$, $p<0,001$), на оперированной половине – на 71,4% ($V=325$, $p<0,001$), с высоким профилем

безопасности (через 2 недели ни у одного из пациентов не наблюдалось неврологических дефицитов и других осложнений). В отдаленном периоде за время наблюдения 109,0 (53,0; 231,0) с наибольшим временем наблюдения 627 дней произошло шесть рецидивов, из которых 4 не снижали качества жизни, а двум проведено успешно повторное лечение. На основании накопленного опыта проведения лечений методом МР-ФУЗ и отбора пациентов нами разработан алгоритм ведения пациентов с ЭТ, совершенствованы критерии их отбора и неврологического сопровождения на всех этапах лечения с указанием ключевой роли невролога.

Можно заключить, что МР-ФУЗ – новый бескровный эффективный и безопасный метод лечения пациентов с ЭТ, который может быть рекомендован для внедрения в широкую клиническую практику.

ГЛАВА 4. Этапное и одномоментное двустороннее лечение эссенциального тремора методом МР-ФУЗ

4.1 Результаты исследования

Нами выдвинута гипотеза о том, что технические преимущества метода МР-ФУЗ с возможностью создания микроочага (1 мм), который нейрохирург делает только после подтверждения правильной локализации мишени, должны позволить безопасно проводить двусторонние абляции, достигая уменьшения тремора без риска побочных эффектов.

Двусторонняя таламотомия с использованием метода МР-ФУЗ проведена 8 пациентам. У всех пациентов был тяжелый, устойчивый к консервативной терапии ЭТ. При этом пяти пациентам мы провели двустороннюю таламотомию поэтапно, трем – одномоментно. В таблице 5 представлены данные о включенных в настоящую часть исследования пациентах.

Мишенью воздействия фокусированным ультразвуком во всех случаях было VIM-ядро таламуса. На первой стороне мы создавали воздействие диаметром 8 мм. Прицеливание второго очага проводили на 1 мм более дорсально, чем с первой стороны, для получения ассимметричного воздействия. Лечение на второй стороне останавливали, получив изотерму МР-термометрии 5–6 мм в диаметре и после достижения значительного уменьшения тремора (более 50%). Мы стремились создать эффективное повреждение, но при этом меньшее по размеру, чтобы уменьшить риск побочных эффектов.

Полученные очаги абляции в таламусе оценивали по МРТ головного мозга сразу после лечения (Рисунок 26). Средний объем абляции первой стороны сразу после лечения составил 79 мм³ (диапазон, 57–158 мм³; IQR, 53 мм³), в то время как повреждение со второй стороны сразу после вмешательства составляло 41 мм³ (диапазон, 13–75 мм³; IQR, 47 мм³). Правая и левая мишени поражения были позиционированы ассимметричными.

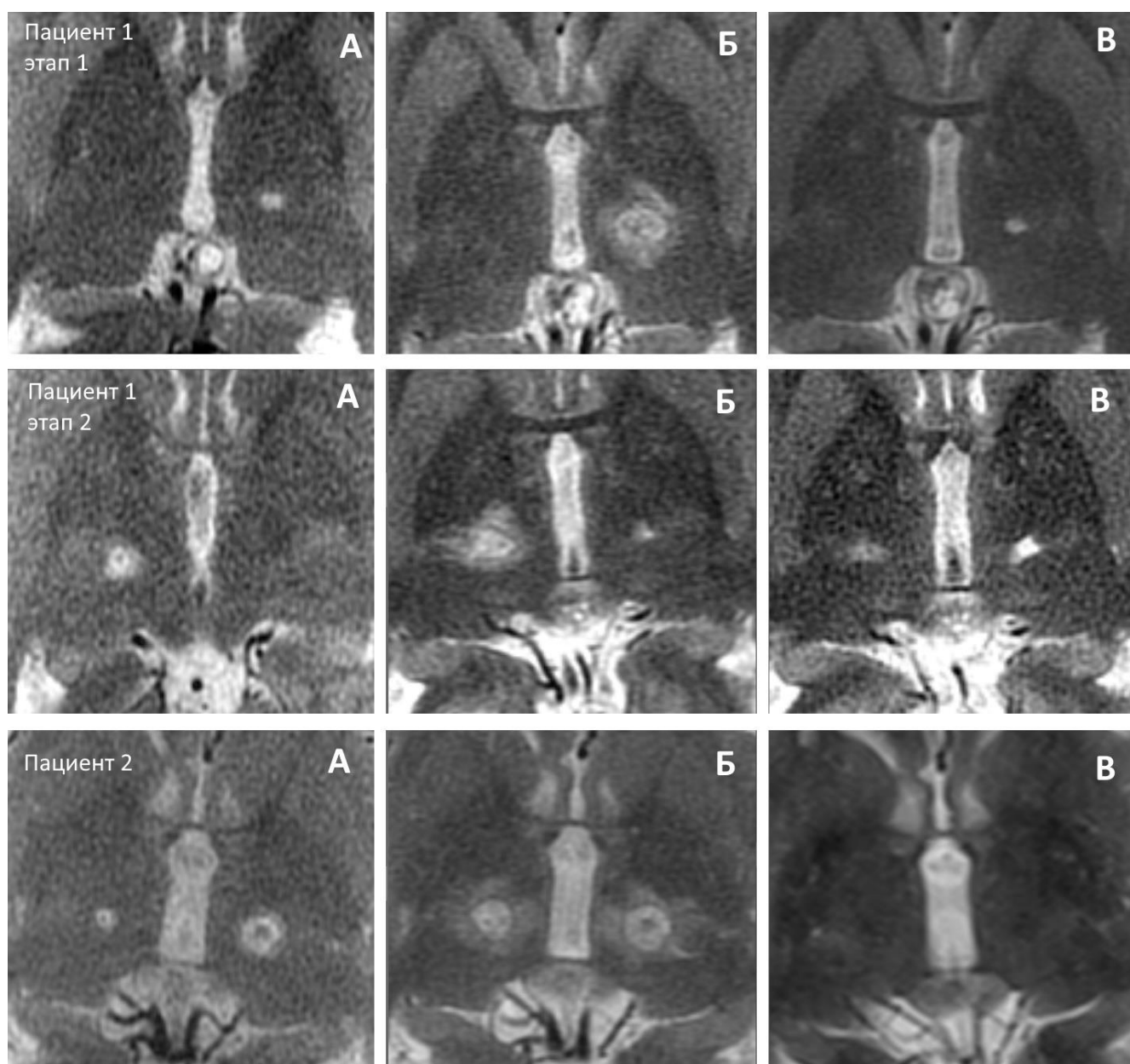


Рисунок 26 - МРТ пациентов в аксиальной проекции с ЭТ после лечения методом МР-ФУЗ (А – сразу после лечения, Б – через 2 часа, В – через 1 год).

Пациент 1 после этапного двустороннего лечения, пациент 2 после одномоментного двустороннего лечения

Таблица 5 – Общая характеристика пациентов с ЭТ, которым выполнено двустороннее лечение методом МР-ФУЗ.

	Пол	Возраст	Общий балл по CRST до операции	КУПКТ (Scull Score)
Пациент 1 М05112021	Мужской	31	56	0,39
Пациент 2 Ж20012022	Мужской	33	40	0,39
Пациент 3 М22092022	Мужской	56	43	0,47
Пациент 4 К11072022	Мужской	55	62	0,46
Пациент 5 З30012023	Женский	59	42	0,49
Пациент 6 Ж01022022	Мужской	65	60	0,51
Пациент 7 П03032022	Мужской	71	59	0,59
Пациент 8 С16062023	Мужской	63	56	0,56
Медиана (Q1;Q3)		57,5 (49,5; 63,5)	56 (42,75; 59,25)	0,48 (0,44; 0,52)

Эффективность лечения представлена в таблице 6. Оценку симптомов проводили до, в период и сразу после лечения. Пациенты оставались под наблюдением в течение 12 месяцев после процедуры.

Побочные эффекты оценивали во время лечения и в течение 12 месяцев после воздействия. Также побочные эффекты отслеживал и сам пациент после каждой соникации во время лечения (Таблица 7).

На рисунке 27 в качестве примера представлен тест рисования спиралей пациента П03032022 при одновременном двустороннем лечении.

Таблица 6 - Результаты оценки тремора по шкале CRST до и после проведения двусторонних лечений методом МР-ФУЗ.

	Общий балл CRST до операции	Общий балл CRST после двусторонней таламотомии	Уменьшение, %	Этапность
Пациент 1 М05112021	56	18	48,3	Поэтапно
Пациент 2 Ж20012022	40	17	57,5	Поэтапно
Пациент 3 М22092022	43	18	58,1	Поэтапно
Пациент 4 К11072022	62	41	33,9	Поэтапно
Пациент 5 330012023	42	4	90,5	Поэтапно
Пациент 6 Ж01022022	60	19	68,3	Одномоментно
Пациент 7 П03032022	59	19	67,8	Одномоментно
Пациент 8 С16062023	56	13	55,8	Одномоментно
Медиана (Q1; Q3)	56 (42,75; 59,25)	18 (16; 19)	67.8 (58; 70,4)	-

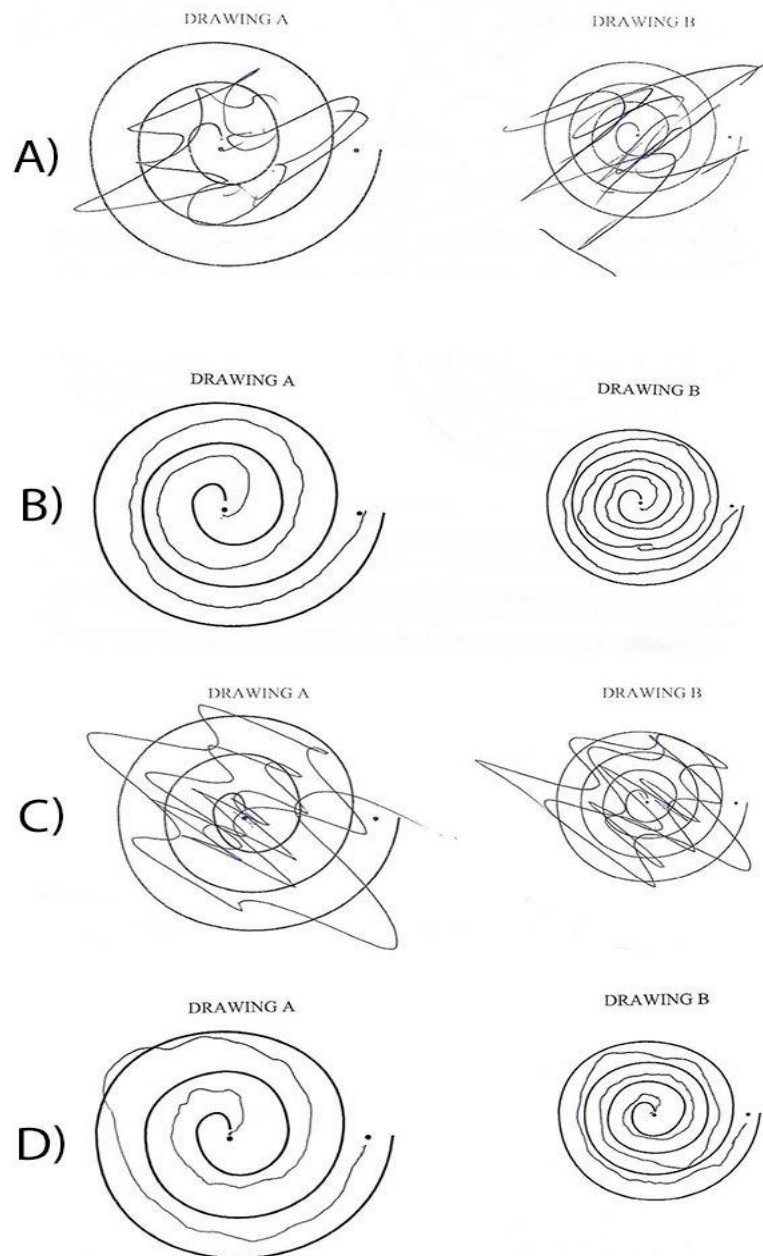


Рисунок 27 - Тест рисования спиралей пациента П03032022, при одновременном двустороннем лечении методом МР-ФУЗ. А – правая рука до лечения, В – правая рука после лечения, С – левая рука до лечения, D – левая рука после лечения.

Таблица 7 - Побочные эффекты двусторонних таламотомий с использованием метода МР-ФУЗ у пациентов с ЭТ

		Во время операции	Сразу после операции	Через 6 мес. после операции
Пациент 1 M0511202 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 Ж2001202 2	Первый этап: левосторонняя таламотомия	Головная боль, тошнота	Головная боль	Отсутствуют
	Второй этап: левосторонняя таламотомия	Тошнота	Головная боль	Отсутствуют
Пациент 3 M2209202 2	Первый этап: левосторонняя таламотомия	Отсутствуют	Отсутствуют	Отсутствуют
	Второй этап: правосторонняя таламотомия	Головокружение, повышение артериального давления до 170/90 мм рт. ст.	Отсутствуют	Отсутствуют
Пациент 4 K1107202 2	Первый этап: левосторонняя таламотомия	Отсутствуют	Отсутствуют	Отсутствуют
	Второй этап: правосторонняя таламотомия	Отсутствуют	Отсутствуют	Отсутствуют

Продолжение таблицы 7

Пациент 5 33001202 3	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 Ж01022022		Головная боль	Отсутствуют	Отсутствуют
Пациент 7: одномоментная двусторонняя таламотомия П03032022		Головная боль	Головная боль	Отсутствуют
Пациент 8: одномоментная двусторонняя таламотомия С16062023		Головная боль	Отсутствуют	Отсутствуют

Результаты двустороннего лечения (8 пациентов) сравнивали с результатами односторонних вмешательств методом МР-ФУЗ (37 пациентов). В группе с односторонним лечением медиана возраста была 54 (41; 65) лет, в группе с двусторонним лечением – 57,5 (49,5; 63,5) лет.

Изначально сумма баллов по общей шкале CRST в группе одностороннего лечения составила 56 (43; 63), в группе двустороннего лечения – 56 (42,8; 59,2) (Wilcoxon, $p=0,97$); после одностороннего лечения она составила 33 (28; 39), после двустороннего – 18 (16; 19), $p = 0,00048$ (сравнение представлено на рисунке 28). Разность суммы баллов по шкале CRST до и после лечения составила 21 (14; 24) для одностороннего лечения, 38 (24,5; 40,2) для двустороннего ($p=0,0015$) (Рисунок 29). Полученные различия оказались статистически значимыми (Крускал-Уоллис, $p=0,028$) и свидетельствуют о лучших результатах

двустороннего лечения – как поэтапного, так и одновременного – в сравнении с односторонним.

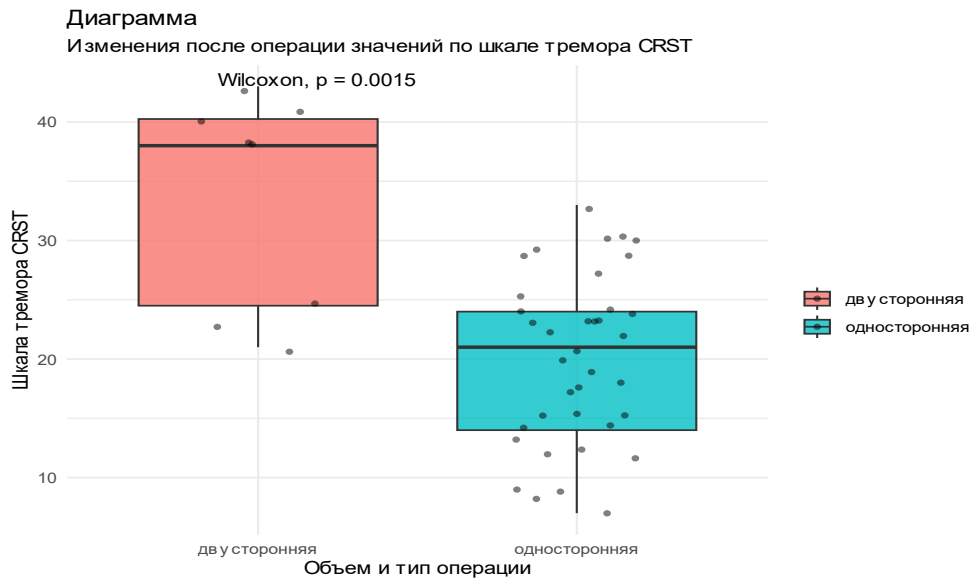


Рисунок 28 - Разница суммы баллов по шкале CRST до и после лечения в группах пациентов (одностороннее, двустороннее лечение).

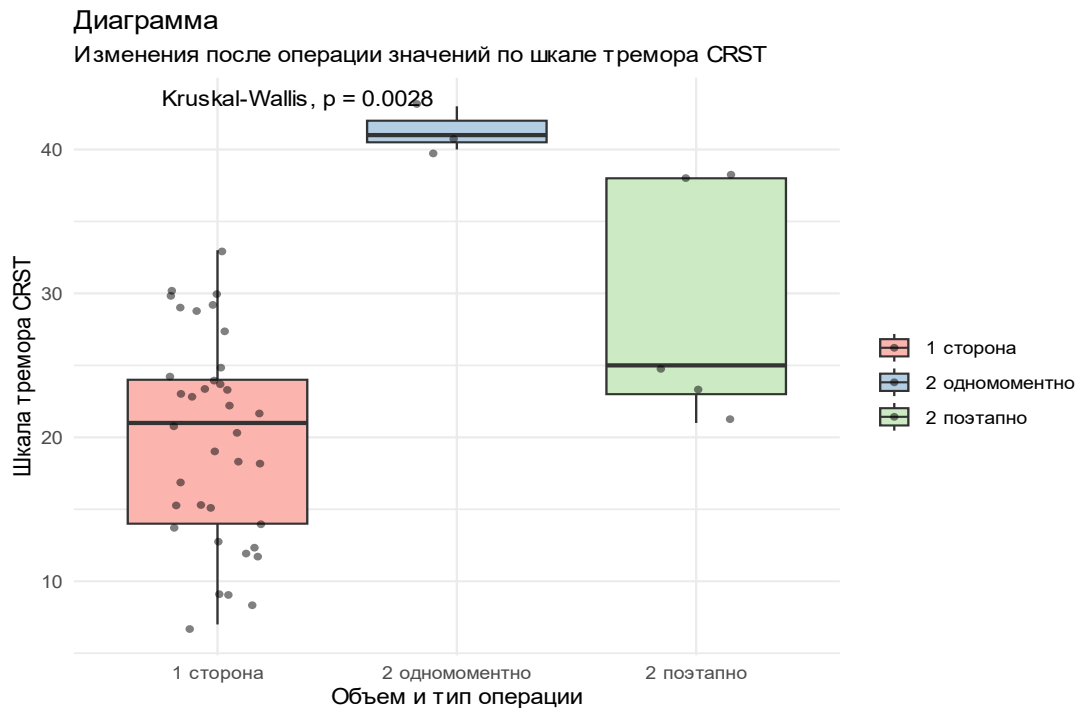


Рисунок 29 - Разница суммы баллов по шкале CRST до и после лечения в группах пациентов (одностороннее, двустороннее одновременное и двустороннее поэтапное лечение).

4.2 Обсуждение

В настоящей работе мы подтвердили, что проведение этапных двусторонних лечений методом МР-ФУЗ у пациентов с ЭТ можно осуществить без побочных эффектов, а также представили впервые в мире полученный опыт безопасного одномоментного двустороннего проведения лечения методом МР-ФУЗ у пациентов с эссенциальным тремором.

Нами были найдены единичные статьи об опыте двусторонней этапной таламотомии посредством метода МР-ФУЗ [167,168,169]. Данные исследования, особенно BEST-FUS (Phase 2 Trial) продемонстрировали, что такое лечение возможно с разумным профилем безопасности [167]. Безопасность соизмерима с операцией односторонней таламотомии, но двустороннее лечение значительно уменьшает дрожание и улучшает качество жизни больных с ЭТ [167]. Опасения по поводу двусторонних вмешательств исторически связаны с отмеченными при хирургической таламотомии высоким риском дизартрии и нарушениями равновесия, которые возникали при классической двусторонней хирургической таламотомии (например, радиочастотной абляции), в основном при БП [160]. В доступной литературе мы не обнаружили упоминаний о проведении одномоментной двусторонней таламотомии посредством МР-ФУЗ, но именно данная новая технология может предоставить такую возможность, так как она значительно точнее в воздействии на мишень и не приводит к повреждению мозга по пути следования стереотаксических хирургических инструментов к мишени.

Полученные нами данные позволяют по-новому взглянуть на двустороннее лечение ЭТ с использованием метода МР-ФУЗ. Помимо уже указанных выше в главе 3 преимуществ, при использовании фокусированного ультразвука наведение на очаг осуществляется с точностью 0,1 мм под контролем функциональных (клинических) интраоперационных проб, что создает безопасные условия для двустороннего лечения без повреждения дополнительных участков.

При проведении этапного двустороннего лечения с помощью метода МР-ФУЗ в настоящем исследовании не было зарегистрировано никаких осложнений или побочных эффектов у пятерых пациентов, которые, как ранее считалось, неизбежно возникают при двусторонних абляционных вмешательствах на подкорковых ядрах. Следует отметить также, что второй этап лечения переносился легче, чем первый; это может быть связано с рядом факторов, таких как опыт команды, меньший размер поражения и др.

Мы провели двустороннюю одномоментную таламотомию троим пациентам без осложнений. На наш взгляд, при правильных показаниях и точно рассчитанной мишени, такая одномоментная двусторонняя операция осуществима и экономически оправдана. Опыт одномоментной двусторонней МР-ФУЗ-таламотомии, полученный нами в настоящей работе, является мировым приоритетом [243]. Согласно полученным данным, двустороннее лечение посредством метода МР-ФУЗ позволяет добиться статистически значимо ($p=0,0015$) более выраженного улучшения в сравнении с односторонним.

Основываясь на текущих результатах, метод МР-ФУЗ может быть рекомендован как эффективный метод лечения симптомов ЭТ, резистентного к фармакологическим методам лечения, без использования имплантируемых устройств, с которыми связаны риски и нейрохирургические осложнения. Метод может рассматриваться как вариант двустороннего лечения для пациентов с ЭТ, но для более глубоких выводов о действенности и безопасности требуется проведение дополнительных исследований. Более детализированные сравнительные оценки одномоментного и поэтапного лечения требуют проведения многоцентрового рандомизированного исследования.

ГЛАВА 5. Лечение болезни Паркинсона методом МР-ФУЗ

5.1 Лечение преимущественно дрожательного фенотипа болезни Паркинсона

В исследование были включены 82 пациента с Д-БП, в том числе 62 мужчины и 20 женщин. Средний возраст составил 65,0 (52,5; 70,0) лет, у мужчин - 64,5 (55; 70,5), у женщин - 63,0 (61,0; 72,0); по данному показателю статистически значимых различий обнаружено не было (Уилкоксона, $p=0,95$). Распределение пациентов по возрасту представлено на рисунке 30. Вторая стадия по функциональной шкале Hoehn-Yahr была у 37 пациентов, стадия 2,5 – у 16, стадия 3 – у 28, стадия 4 – у одного.

Во всех случаях мы проводили вмешательство только с одной стороны. Это связано с тем, что повышенный риск неврологических осложнений по типу дизартрии и др. проявлений при двусторонней таламотомии был ранее описан именно у пациентов с БП.

В начале разработки технологии проведения лечений методом МР-ФУЗ мишенью для пациентов с Д-БП было выбрано VIM-ядро таламуса у первых пациентов. Это было связано с тем, что выбор данной мишени являлся стандартом для контролирующих экспертов производителя. Со временем появились публикации о второй перспективной мишени – паллидоталамическом тракте на уровне полей Фореля Н1 и Н2 (pallidothalamic tract или РТТ), что позволило нам включить нам его для лечения пациентов с БП. Из 82 случаев воздействие на РТТ был выбран в 12 случаях, VIM – в 34 случаях, комбинация VIM и РТТ – в 36 случаях. Координаты расположения точек воздействия представлены на рисунке 31. Медиана КУПКТ составила 0,48 (0,41; 0,58).

Воздействие в области левого таламуса было проведено у 51 пациента, на стороне правого таламуса – у 31 пациентов.

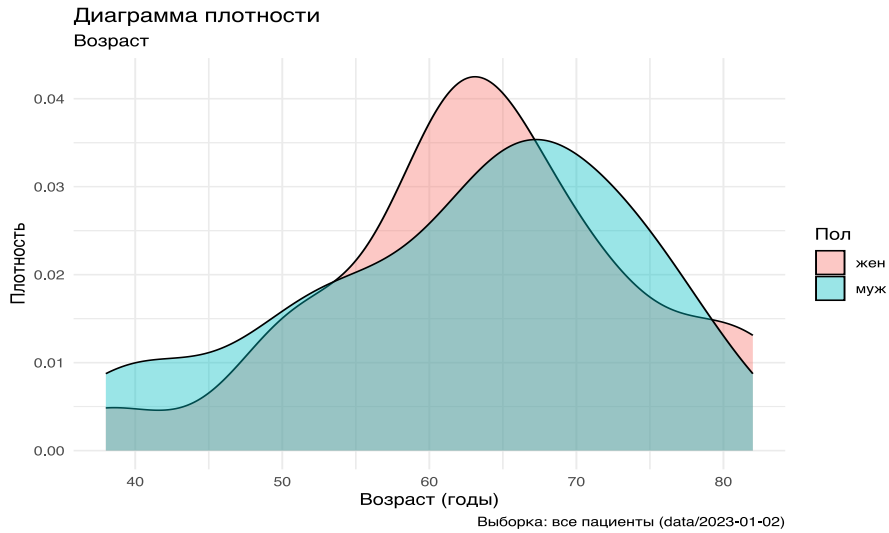


Рисунок 30 - Плотность распределения по возрасту мужчин и женщин – оперированных пациентов с Д-БП.

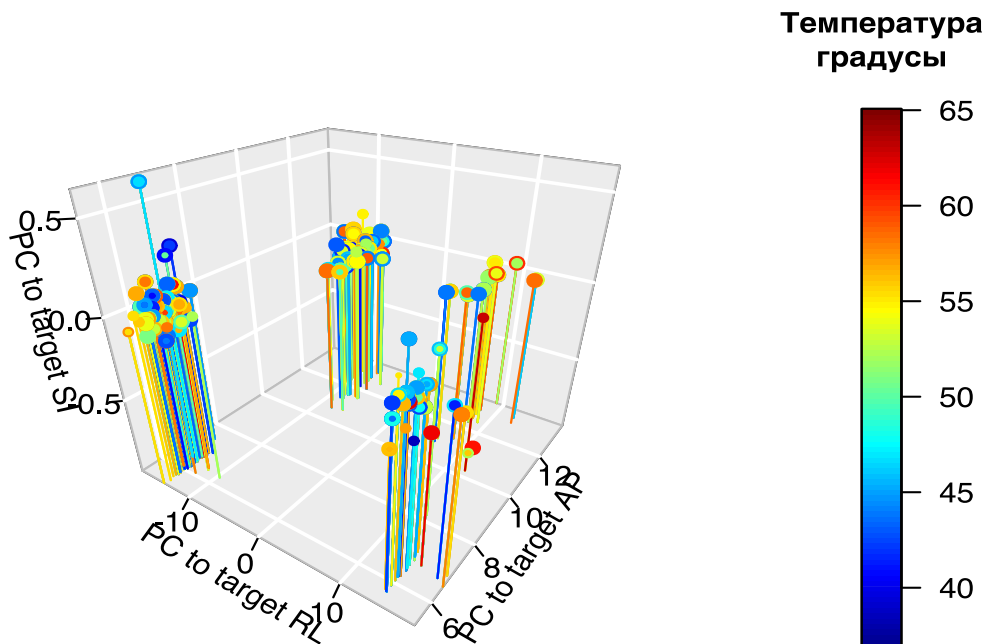


Рисунок 31 - Карта соникации, проводимых при МР-ФУЗ у пациентов с Д-БП. По оси X (PC to target RL) указано расстояние вправо-влево в миллиметрах, по оси Y – расстояние вверх-вниз, по оси Z – расстояние вперед-назад. Расстояния измерены относительно точки РС.

5.1.1 Ближайшие результаты

Положительный эффект применения лечения методом МР-ФУЗ при Д-БП был достигнут у всех пациентов, за исключением одного случая. У одной пациентки (Р.06.04.2021) положительный результат не был достигнут в связи с невозможностью добиться лечебной температуры: показатель КУПКТ данного пациента, измеренный на основании КТ до лечения, был 0,35, но при проведении воздействий фокусированными ультразвуковыми волнами добиться температуры выше 50°C в точке воздействия не удалось, после десяти пробных соникаций пациента сняли со стола без побочных эффектов.

Отличный результат получен у 56 пациентов, хороший – у 24 пациентов, удовлетворительный – у одного, у одной пациентки, как описано выше, результат получен не был. Медиана значения общей суммы баллов по шкале UPDRS III до операции составила 54 (43; 65), после операции – 31 (24; 39), различия статистически значимые ($p < 0,00001$). Медиана разности баллов до и после применения МР-ФУЗ – 21,5 (13; 31), что составило 40,1% (30,2; 51,7) улучшения по сравнению с исходным состоянием.

Всех пациентов осматривали по утвержденному протоколу с проведением клинико-неврологического обследования, МРТ головного мозга как минимум через 1 месяц, 3, 6 и 12 месяцев.

Результаты лечения анализировали по третьей части шкалы UPDRS. Согласно тесту нормальности (Шапиро-Уилка normality test $p = 0,007$) данные не соответствовали нормальному распределению, поэтому мы использовали для анализа непараметрические методы, такие как тест Уилкоксона. Для наблюдений типа "до" и "после" у одних и тех же пациентов использовали парный тест Уилкоксона. Медиана UPDRS часть III до лечения составила 54 (43; 65), после - 31 (24; 39) баллов, различия статистически значимые с $p < 0,00001$.

В графическом виде результаты лечения Д-БП с применением метода МР-ФУЗ представлены на рисунке 32.

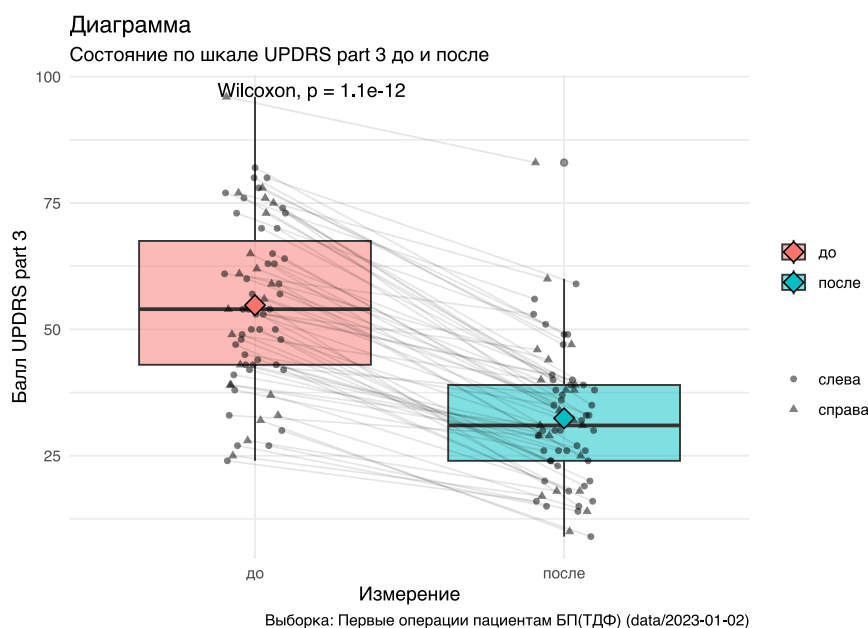


Рисунок 32 – Результаты лечения Д-БП (значения UPDRS часть III) с применением метода МР-ФУЗ.

У мужчин и женщин результаты лечения, выраженные в процентах разности исходного и полученного значения UPDRS часть III, к исходному значению, статистически значимо не отличались и составили, соответственно, 40% (31,8; 52) и 43,9 (29,6; 51,5), $p=0,68$ (Рисунок 33, 34). На приводимых диаграммах видно, что улучшение в рамках шкалы UPDRS часть III в баллах было более отчетливым при использовании РТТ в качестве мишени. В группе только VIM улучшение было на 32,0% (24,5; 40,2), VIM с РТТ 50,0% (40,3; 57,5), в группе только РТТ 40,1% (37,2; 58,7), различия значимы (Крускал-Уоллис $p<0,001$).

Если сравнивать достигнутое улучшение (в процентах от исходного значения суммы баллов по шкале UPDRS часть III) у пациентов с РТТ в качестве мишени и пациентов с воздействием на VIM, то выявленные различия статистически значимы (Уилкоксона, $p = 0,000024$). Однако при сравнении групп с использованием двух мишеней (РТТ и VIM) и одной мишени (РТТ) статистически значимых различий выявлено не было ($p = 0,9245$).

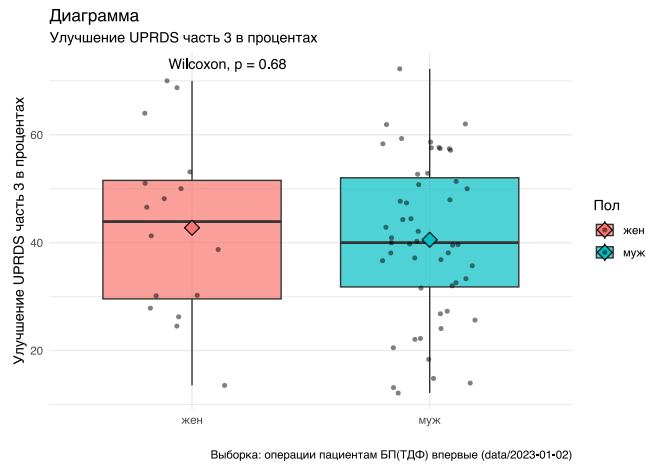


Рисунок 33 – Улучшение, достигнутое у пациентов с Д-БП после применения лечения МР-ФУЗ (UPDRS III) в процентах от исходного уровня у мужчин и женщин.

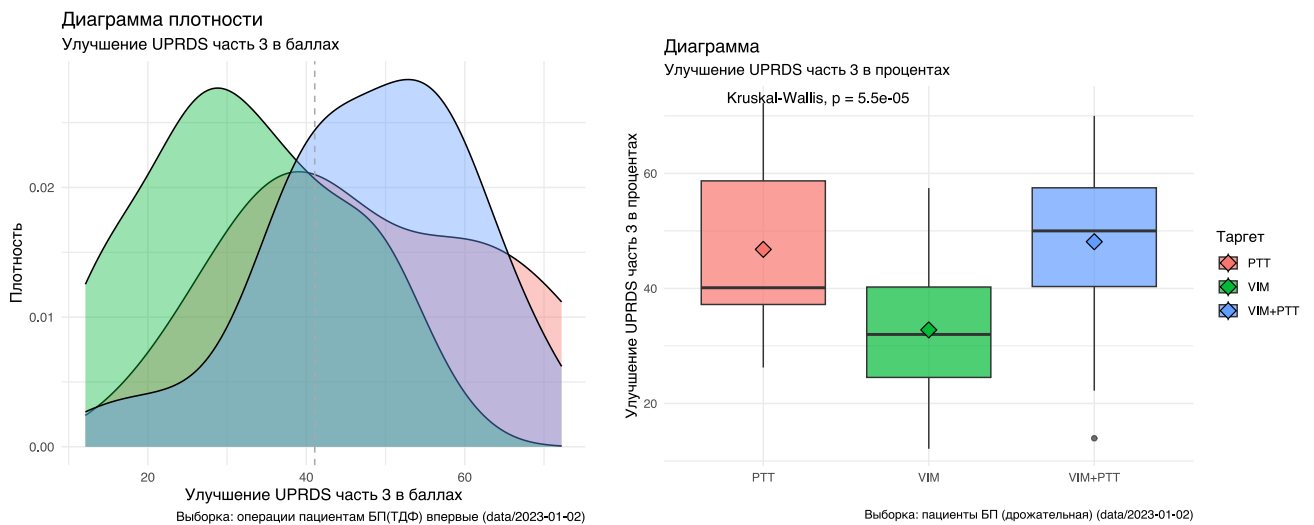


Рисунок 34 – Улучшение, достигнутое у пациентов с Д-БП после применения лечения МР-ФУЗ (UPDRS III) в процентах от исходного уровня в зависимости от мишени.

Медиана улучшения по шкале UPDRS часть III (в процентах) в группе с РТТ мишенью составила 47,9% (38,8; 57,6), а без РТТ мишени – 32% (24,2; 40,2). В абсолютных значениях медиана улучшения по шкале UPDRS часть III с РТТ

мишенью составила 29 (21; 34) баллов, а без РТТ мишени – 13,5 (10,2; 21) баллов (Уилкоксона, $p < 0,0001$).

5.1.2 Отдаленные результаты

Медиана продолжительности наблюдения за пациентами с Д-БП, оперированными с применением МР-ФУЗ, составила 376 дней (107,5; 612). Частичный возврат тремора меньшей степени выраженности по сравнению с двигательным состоянием до операции имел место у 18 пациентов. В группе с РТТ мишенью такой рецидив наблюдался у 5 пациентов, в группе без РТТ мишени – у 13.

Девяти пациентам из 18 было проведено лечение повторно (2 женщины, 7 мужчин, медиана возраста 63 (41; 69) лет). Всем 9 пациентов процедура была проведена успешно. Пятерым проведены соникации мишени РТТ, троим – VIM и одному произведена абляция обеих мишеней (РТТ и VIM). В итоге отличный результат после повторной операции был отмечен в 7 случаях, хороший – в двух.

У 8 пациентов с рецидивом тремора симптомы были не столь значимыми, чтобы установить показания для повторного лечения, и они были оставлены под наблюдением. Один пациент отказался от повторного вмешательства.

Дальнейший анализ проводили методом выживаемости по Каплану-Мейеру в программном продукте R-studio версии 2021.09.2 В382 с использованием библиотек "survminer" версии 0.4.9 и "survival" версии 3.3-1. Кривые Каплана-Майера после применения МР-ФУЗ у мужчин и женщин представлены на рисунке 35, значимых различий отдаленных результатов между ними не выявлено ($p=0,64$). На рисунке 36 представлены графики Каплана-Майера в зависимости от мишени. На рисунке 37 и в таблице 8 представлен анализ отдаленных результатов лечения методом МР-ФУЗ у пациентов с Д-БП с использованием в качестве мишени РТТ и без использования РТТ. Как видно на рисунке и в таблице, одномоментное воздействие на РТТ с VIM позволило достичь статистически

значимо лучших отдаленных результатов, чем без воздействия на данную мишень ($p=0,039$).

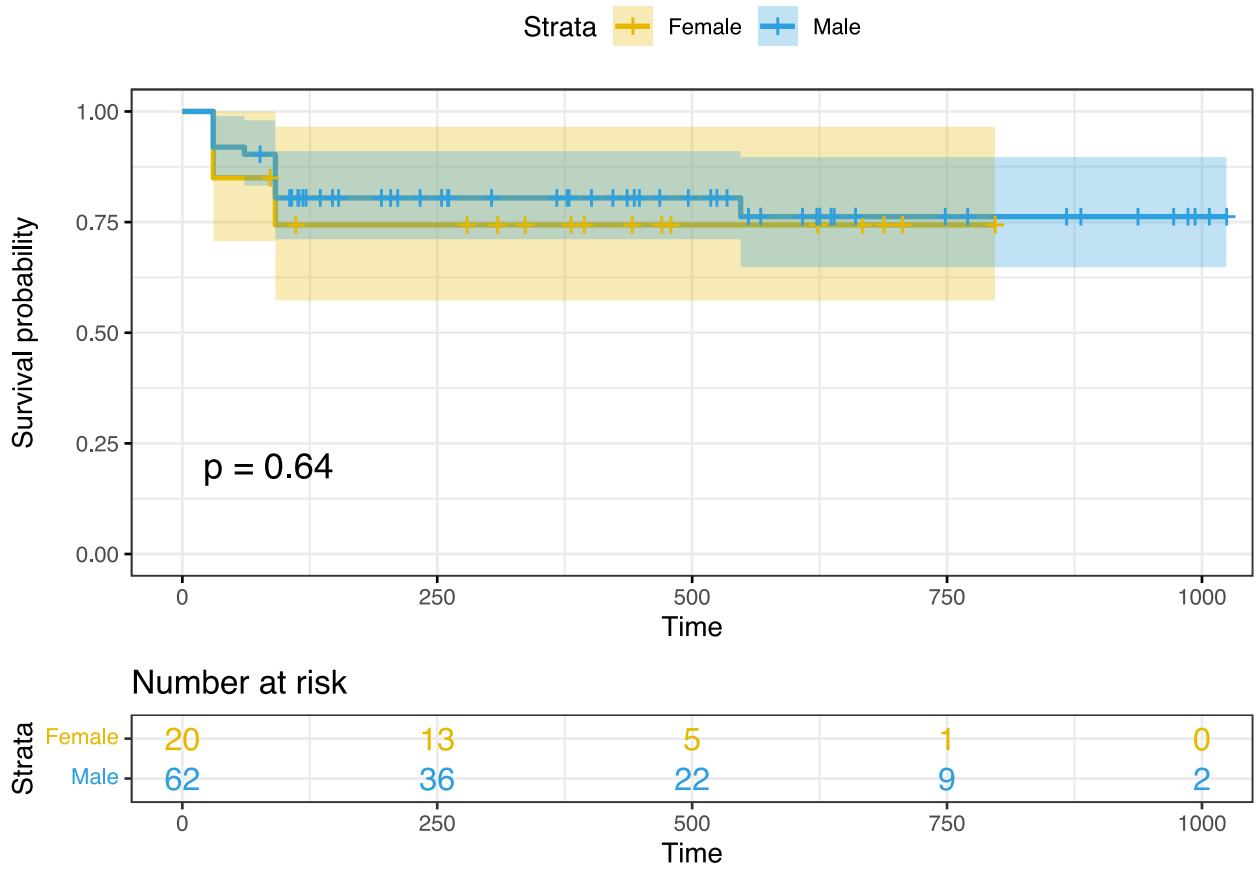


Рисунок 35 - График кривых Каплана-Майера: возврат симптомов в зависимости от пола пациентов с Д-БП.

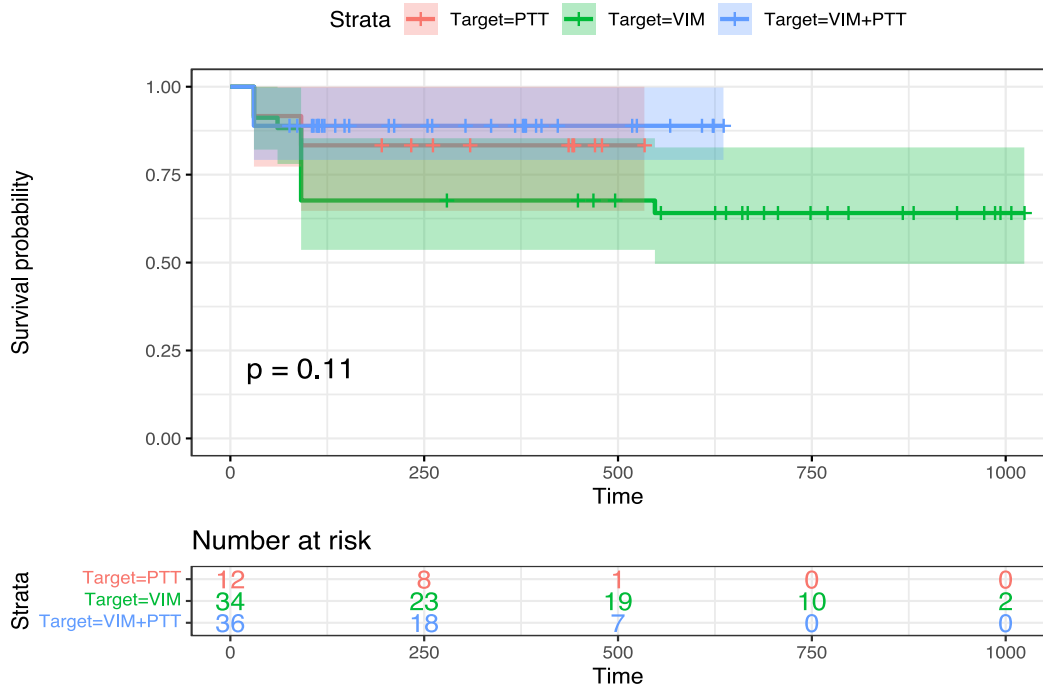


Рисунок 36 - График кривых Каплана-Майера: возврат симптомов в зависимости от мишени. Линии располагаются в следующем порядке: сверху комбинация VIM+РТТ, сразу под ней – РТТ, ниже – VIM ($p=0,11$).

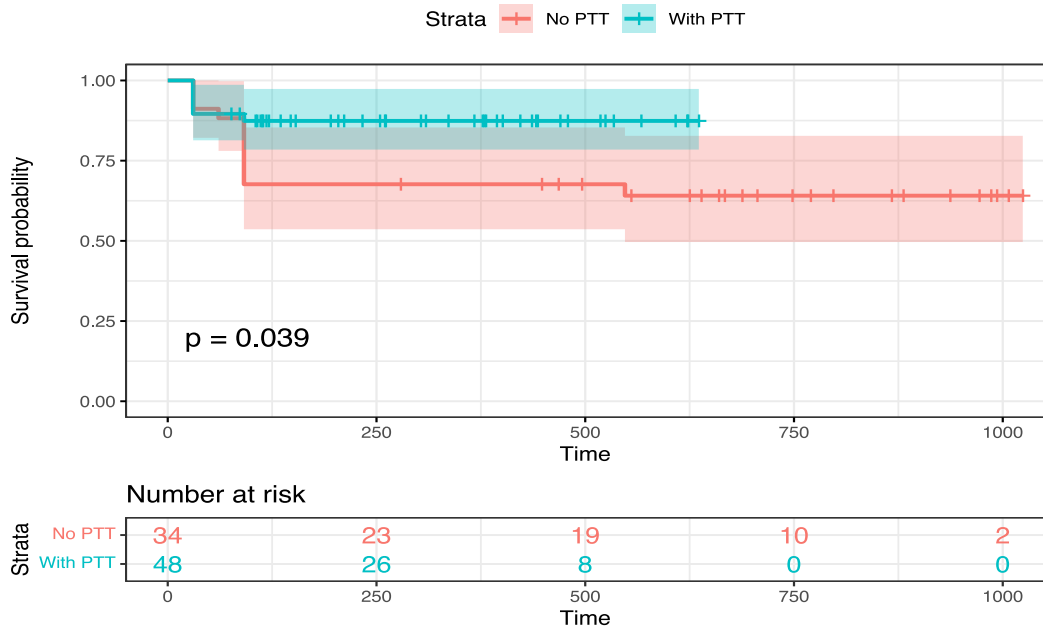


Рисунок 37 - График кривых Каплана-Майера: возврат симптомов в зависимости от использования или неиспользования РТТ как мишени.

Таблица 8 - Возврат симптомов Д-БП в зависимости от воздействия на РТТ

Время	Выживаемость	Ст. ошибка	- 95%	+95%
Без использования РТТ как мишени				
30,4	0,912	0,0486	0,821	1,000
60,8	0,882	0,0553	0,780	0,998
91,3	0,676	0,0802	0,536	0,853
547,6	0,641	0,0835	0,496	0,827
С использованием РТТ как мишени				
30,4	0,896	0,0441	0,813	0,987
91,3	0,874	0,0481	0,785	0,974

5.1.3 Осложнения

У 73 пациентов лечение методом МР-ФУЗ прошло успешно без побочных эффектов. Во время проведения самого лечения МР-ФУЗ отмечали следующие осложнения: головную боль, послужившую причиной досрочного завершения манипуляции (n=1); головную боль, не послужившую причиной досрочного завершения манипуляции (n=3); артериальную гипертензию (n=5); временное угнетение сознания до оглушения (n=1); гипотензия в ответ на введение лидокаина в процессе установки стереотаксической рамы (n=2). Данные нарушения после завершения процедуры не определялись.

Осложнения, возникшие ввиду развития отека в проекции точки воздействия после завершения лечения МР-ФУЗ у пациентов с Д-БП представлены в таблице 9. В первый месяц после операции апраксия возникла у 6 из 48 в группе РТТ, в группе без РТТ - у 2 из 34 (Chi-квадрат $p=0,32$), у двух пациентов была дизартрия, у одного заторможенность речи, у одного онемение кончика языка. Как минимум одно осложнение наблюдалось у 9 из 48 при РТТ и у

3 из 34 без РТТ (Хи-квадрат $p=0,21$). Большинство неврологических дефицитов уменьшилось к 6 месяцам наблюдения. Через год апраксия при РТТ сохранилась у 2, без РТТ - у 2 (Хи-квадрат $p=1$). У одного возникла нормотензивная гидроцефалия, что, скорее всего, не связано с проведенным лечением, поскольку симптомы появились спустя 6 месяцев.

Таблица 9 - Ближайшие и отдаленные осложнения лечения МР-ФУЗ у пациентов с Д-БП в зависимости от использования и неиспользования РТТ в качестве мишени

	1 месяц	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев
С воздействием на РТТ*				
апраксия	6	5	3	2
дизартрия	2	2	0	0
нарушения походки	3	1	0	0
заторможенность речи	1	0	0	0
онемение кончика языка	1	0	0	0
как минимум, одно вышеизложенное	9	6	4	0
Нормотензивная гидроцефалия	0	0	1	1
нет осложнений	36	29	21	18
срок не наступил	0	10	20	27
Всего	45	45	45	45
Без воздействия на РТТ*				
апраксия	2	2	2	2
угнетение сознания	1	0	0	0
как минимум одно вышеизложенное	3	2	2	2
нет осложнений	34	35	32	31
срок не наступил	0	0	3	4

Продолжение таблицы 9

Всего	37	37	37	37
-------	----	----	----	----

Примечание к таблице: * вышеизложенные осложнения были у некоторых пациентов в комбинации.

На основании полученного опыта у пациентов с преимущественно дрожательным фенотипом БП нами был разработан алгоритм ведения пациентов, совершенствование критериев их отбора и неврологического сопровождения на всех этапах лечения с целью улучшения результатов применения МР-ФУЗ и снижения послеоперационных осложнений с определением ключевой роли невролога по двигательным расстройствам на каждом этапе оказания данного вида помощи (Рисунок 38).

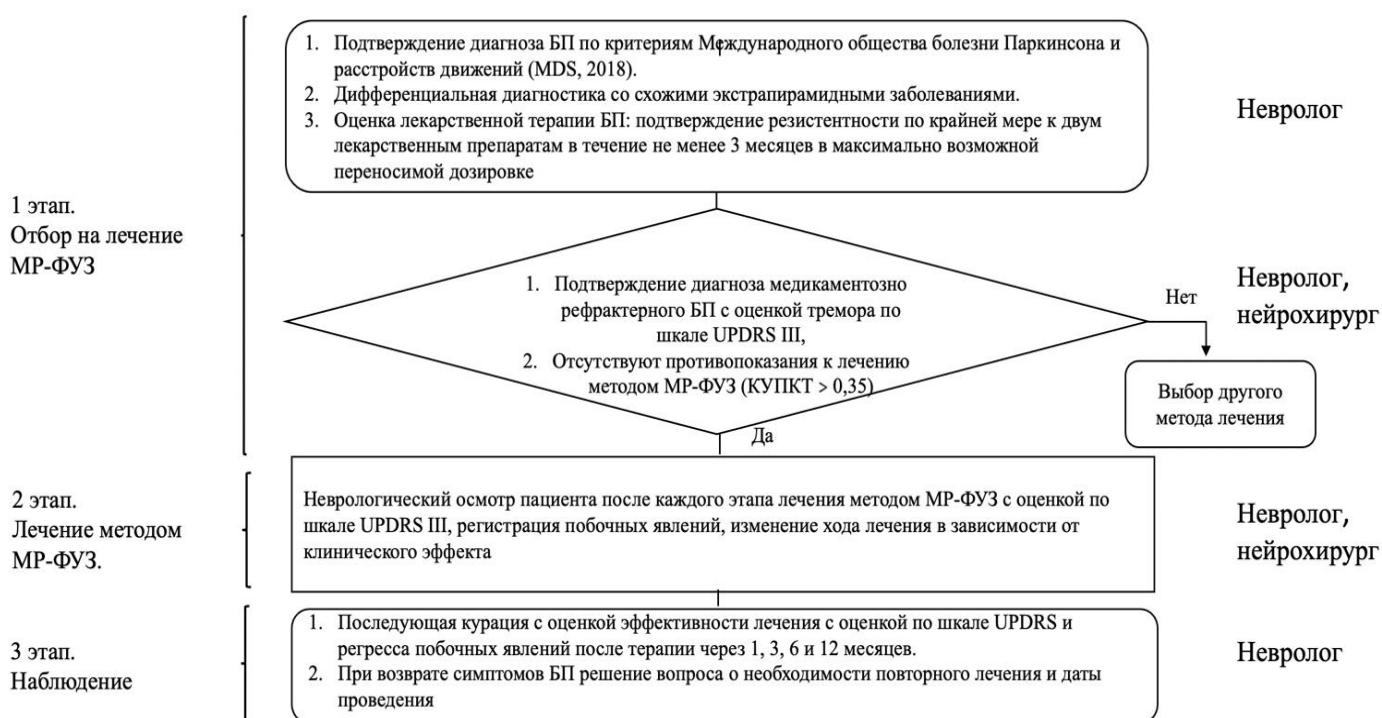


Рисунок 38 - Алгоритм ведения пациентов с Д-БП при осуществлении лечения с использованием метода МР-ФУЗ.

5.2 Лечение преимущественно акинетико-ригидного фенотипа болезни Паркинсона методом МР-ФУЗ

Четверым пациентам было проведено лечение методом МР-ФУЗ по поводу акинетико-ригидного фенотипа болезни Паркинсона (АР-БП). Поскольку эти наблюдения единичны, приводим их все как клинические наблюдения.

Пациент Р., 64 лет, с 2004 страдает АР-БП. Заболевание началось со скованности левой руки, которая постепенно прогрессировала. Диагноз был установлен только через 5 лет. Лечение начато с прамипексола, после чего пациент отмечал заметное улучшение состояния. С 2012 был начат прием леводопы (леводопа-карбидопа 250 + 25 мг). Достигнут хороший эффект, но постепенно длительность действия леводопы снижалась («эффект истощения»), в связи с чем приходилось постоянно увеличивать кратность приемов. К моменту консультации в нашей клинике пациент получал противопаркинсонические лекарства по следующей схеме: леводопа-карбидопа (250 + 25 мг) по одной таблетке 10 раз в сутки, утром леводопа-карбидопа-энтакапон (100 мг леводопы), прамипексол 24-часового действия (1,5 мг). Основной жалобой пациента и его близких был непостоянный и кратковременный (менее двух часов) эффект леводопы. Также у пациента весь период бодрствования имелся распространенный хореиформный гиперкинез. Он был почти полностью обездвижен, не мог сам вертикализироваться и передвигаться в периоды «выключения». При этом пациент не соблюдал режим приема леводопы (сложность терапевтической схемы).

Неврологический статус проверяли через 1,5 часа после приема леводопы («включение») и через 2 часа после приема («выключение»). В состоянии «выключения» пациент не мог самостоятельно передвигаться. В эти моменты за ним ухаживала супруга, помогала садиться, вставать, ходить. Отмечались многочисленные застывания при инициации, попытке передвижения, выраженная гипомимия. Речь умеренно замедлена, брадилалия. Тонус мышц в конечностях

значительно повышен по экстрапирамидному типу. Пациент не мог сам поднять руки для выполнения проб на гипокинезию, выполнял пробы только при опущенных руках. В правой руке брадикинезия, гипокинезия максимальны. Пациент может только произвести легкую пронацию-супинацию на 30-40 градусов. В левой руке может объем движений несколько больше. В ногах наблюдается гипокинезия с декрементом амплитуды и скорости движений, не может выполнять движения дистально правой ногой, левой ногой движения ограничено возможны. Тремора не отмечалось. Осанка в легкой степени нарушена, наклон кпереди. Оценка по отдельным подшкалам UPDRS составила: UPDRS-I – 10 баллов, UPDRS-II – 16 баллов, UPDRS-III – 82 балла, UPDRS-IV – 15 баллов.

Продолжительность периода «включения» и клиническое состояние пациента в этот момент мы оценивали после приема разных доз лекарств. Так, при приеме разовой дозы (леводопа-карбидопа 250 + 25 мг) период «включения» наступает через 1 час 10 минут, при этом длительность периода «включения» после приема указанной дозы составляла 1,5 часа. У пациента возникал выраженный распространенный хореический гиперкинез в туловище и конечностях в течение всего времени «включения», кроме последних 10 минут. В этот момент возникала и постепенно усиливалась мышечная скованность в правой нижней конечности, на фоне имеющегося гиперкинеза в туловище и левых конечностях. Длительность периода «включения» после приема 3/4 таблетки составляла 45 мин. В клинической картине наблюдался умеренный хореический гиперкинез. Длительность этого периода после половины таблетки была около 20 мин. В таком случае наблюдалось неполное «включение», умеренная скованность в правой ноге. При приеме 1/2 таблетки период «включения» иногда не наступал.

В течение трех месяцев пациента готовили и консультировали с использованием телемедицинских технологий. За период подготовки поэтапно корректировали схему медикаментозного лечения: снижали разовую дозу

леводопы, увеличили суточную дозу агонистов дофаминовых рецепторов. Дополнительно назначили ингибиторы моноаминоксидазы типа Б, амантадины. Однако коррекция схемы не позволила улучшить состояние пациента. Как и прежде, оставались выраженные дискинезии на небольших дозах леводопы и выраженная акинезия после короткого «включения». Амантадины вызывали зрительные галлюцинации. Пациент отказался от приема атипичных нейролептиков с целью снижения дискинезий. Было предложено направить пациента на проведение глубинной стимуляции головного мозга либо установки помпы с интестинальным введением геля с леводопой, но пациент отказался от данных инвазивных процедур.

В связи с отсутствием эффекта от медикаментозного лечения и из-за отказа пациента от проведения глубинной стимуляции, 6 апреля 2022 года пациенту была проведена паллидотракотомия с использованием метода МР-ФУЗ. Выбор мишени РТТ был обусловлен тем, что предпочли сохранить субталамическое ядро на случай проведения DBS в будущем.

Длительность лечения составила 176 минут. Средняя максимальная энергия достигла $30\,750,25 \pm 6246,06$ Дж (диапазон 20 096 – 35 731 Дж) со средней максимальной температурой $58,8 \pm 3,1$ °С (диапазон, 54–62°С). РТТ был расположен на средней комиссуральной линии в переднем направлении, 10,0 мм латеральнее от межкомиссуральной линии, на 7,5 мм к таламо-желудочковой границе и на 2 мм ниже до межсообщенной линии в дорсовентральном направлении. Центр мишени РТТ слева был отрегулирован примерно на 3 мм латеральнее от мамиллоталамического тракта (МТТ), выше и медиальнее от субталамического ядра (STN). Вторая мишень была на 0,5 мм кзади, на 1 мм выше и 2 мм латеральнее от первой цели. МРТ пациента сразу после операции представлено на рисунке 39. Пациент лечение перенес удовлетворительно без побочных эффектов.

В результате лечения достигнуто улучшение с уменьшением суммы баллов по шкале UPRDS (часть III) с 82 до 50 баллов, по шкале UPRDS (часть IV) с 15 до

6 баллов. После лечения пациента наблюдали в течение 48 часов, оценивая его неврологический статус. В состоянии «выключения» после лечения МР-ФУЗ пациент самостоятельно вставал и мог перемещаться с небольшой опорой на трость, периодически застывал при начале ходьбы, а также на поворотах. Отмечалась гипомимия средней степени на фоне симметрии лица. Речь была умеренно замедлена. Тонус в мышцах умеренно повышен по экстрапирамидному типу (в правой руке – 1 балл, в левой – 3–4 балла). Тонус в правой ноге без патологических изменений, в левой – повышен до 2–3 баллов. При проведении проб на гипокинезию регистрируется уменьшение амплитуды и скорости с правой – до 1 балла с левой стороны до 3–4 баллов. Тремор не отмечался. Обследование в состоянии «выключения»: сумма баллов по шкале UPRDS-III составила 50 баллов, по UPRDS-IV – 6 баллов.

В течение недели после проведенного лечения методом МР-ФУЗ мы оценивали неврологический статус после приема 1/2 таблетки стандартной леводопы-карбидопы (250+25 мг). После разовой дозы период «включения» возникал через 1 час. Длительность этого периода составила 2,5 часа. Лишь в левой руке и ноге при ходьбе и в положении сидя возникали дискинезии малой степени выраженности.

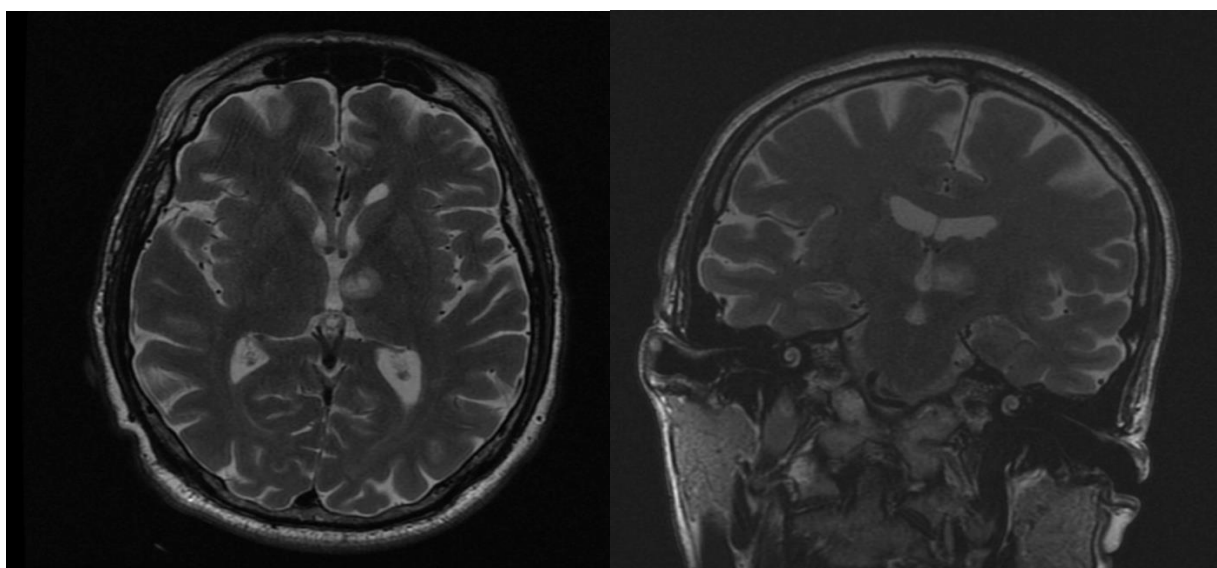


Рисунок 39 - МРТ пациента Р. сразу после лечения методом МР-ФУЗ.

При оценке спустя 1 месяц после лечения методом МР-ФУЗ общая двигательная активность сохранялась в период «выключения» на прежнем уровне, как после проведенного лечения. Пациент мог передвигаться, сам себя обслуживать, выходить во двор. В период «выключения» пациент научился преодолевать застывания, используя зрительные и слуховые способы немедикаментозной помощи передвижению (проговаривание марша и яркая разметка на полу). Длительность эффекта $\frac{1}{2}$ таблетки препарата удлинилась и стала около двух с половиной часов, удалось уменьшить дозу принимаемых препаратов (леводопа/карбидопа 250+25 мг) – с 11 таблеток (2750 г леводопы) до 6 таблеток (1500 г леводопы) в сутки. Выраженность дискинезий, связанных с приемом лекарств, заметно уменьшилась после лечения методом МР-ФУЗ. Они наблюдаются лишь в левой руке и левой ноге и при психоэмоциональном напряжении. Пациент прибавил в весе на 5 кг, изменилась осанка, он стал устойчивым, улучшилось настроение в течение всего дня.

Пациент Б., 54 года, больна в течение 7 лет. Первым признаком были скованность и ограничение подвижности в правой руке, в дальнейшем присоединились нарушение ходьбы в виде подволакивания правой ноги, походка стала слегка прихрамывающей. Диагноз был установлен через полгода, пациенту был назначен прамипексол в стандартной дозе 1,5 мг/сут, на фоне чего пациент отмечал умеренный положительный эффект в виде частичного регресса скованности и гипокинезии. Ввиду постепенного прогрессирования заболевания и присоединения постуральной неустойчивости через 1 год были добавлены препараты леводопы с хорошим положительным эффектом. Пациент наблюдался в очном формате 1,5 года. На момент крайнего осмотра принимал препарат леводопа-карбидопа (250 + 25 мг) по $\frac{1}{2}$ таблетки 4 раза в сутки, прамипексол ПД 1,5 мг однократно, ПК-Мерц 100 мг по 3 таблетки в сутки, разагилин 1 мг. Его беспокоили моторные и немоторные флуктуации в виде истощения дозы, при этом увеличивать дозу леводопы он категорически не хотел, мотивируя отказ возможным их негативным влиянием на желудочно-кишечный тракт. Увеличение

дозы других противопаркинсонических препаратов (амантадина, прамипексола) не привело к ожидаемому эффекту. Добавить ингибитор КОМТ (сталево) пациент не смог ввиду экономических причин.

За период наблюдения пациент был консультирован ведущим неврологом-паркинсологом в ФГБУ «Научный центр неврологии» (диагноз и варианты коррекции противопаркинсонической схемы подтверждены), осмотрен функциональным нейрохирургом НМИЦ им. ак. Н.Н. Бурденко – на момент осмотра показаний для проведения глубокой стимуляции не выявлено.

Пациент осмотрен в двух состояниях, через 1,5 часа после приема $\frac{3}{4}$ таблетки препарата леводопа-карбидопа (250 + 25 мг) для оценки состояния «включение» и через 6 часов для определения неврологического статуса в «выключение».

В период «выключение» через 6 часов после приема данной дозы препарата леводопы определяется умеренная гипомимия, речь – легкая дизартрофония, мышечный тонус в конечностях повышен по экстрапирамидному типу – в правых конечностях 4 балла, в левых конечностях – 2 балла. Умеренная брадикинезия, гипокинезия в правых конечностях при выполнении проб 4 балла, слева – 2–3 балла. Тремора нет. Ходьба замедленная, темп и высота шага снижены, редкие застывания. Постуральная неустойчивость – 2–3 шага. Осанка изменена в легкой степени в виде наклона кпереди.

«Включение» через 1,5 часа после приема леводопа-карбидопа (250 + 25 мг) $\frac{3}{4}$ таблетки: выявляется легкая гипомимия, речь не изменена, мышечный тонус в конечностях повышен по экстрапирамидному типу - в правых конечностях 2 балла, в левых – в пределах нормы. Брадикинезия, гипокинезия в правых конечностях при выполнении проб 1–2 балла, в левых – 1 балл. Тремора нет. Ходьба в хорошем темпе, без застываний. Постуральная неустойчивость сохраняется 2–3 шага. Осанка изменена в легкой степени в виде наклона кпереди.

Оценка по шкале MDS-UPRDS составила: III часть в период «выключение» – 48 баллов, «включение» – 32 балла, IV часть – 6 баллов.

Ввиду отсутствия эффекта медикаментозного лечения и отказа в проведении глубинной стимуляции мозга, пациенту была проведена паллидотрактомия слева фокусированным ультразвуком под контролем МРТ 21 июня 2022 года. Вся терапия фокусированным ультразвуком заняла 1 час 50 минут. Пациент перенес лечение МР-ФУЗ удовлетворительно без осложнений с улучшением по MDS-UPRDS (III часть) с 48 до 28 баллов, UPRDS (IV часть) с 6 до 4 баллов.

При наблюдении через день после проведенного лечения в периоде «выключение» выявлено уменьшение акинезии (гипо- и брадикинезии) в правых конечностях до 80%, уменьшение ригидности в правой нижней конечности до 90%, уменьшение ригидности в правой верхней конечности проксимально до 50%, дистально - до 95%, уменьшение аксиальной ригидности до 70%, улучшение осанки, по сравнению с двигательным состоянием до терапии.

Последующее наблюдение в течение 1,5 лет показало сохранение функциональности и повседневной бытовой, социальной активности даже в период «выключения». Удалось уменьшить суточную дозу противопаркинсонических препаратов – отменили амантадин. Пациент набрал массу тела на 6 кг, выпрямился, стал субъективно устойчивее, улучшились сон и настроение.

Пациент В., 59 лет, больна с 2014 года. Дебют заболевания наблюдался с дрожания пальцев правой руки, однако при дальнейшем прогрессировании тремор пальцев был не выражен. При установлении диагноза в 2016 году пациенту были назначены агонисты дофаминовых рецепторов (прамипексол) с последующим через 2 года включением в схему препаратов леводопы. На момент осмотра пациент принимал противопаркинсонические препараты по следующей схеме: леводопа-карбидопа-энтакапон (сталево) 150 мг 5 раз в сутки в 7:00, 10:00, 13:00, 17:00, 21:00), амантадин (ПК-Мерц) 1 таблетка 3 раза в сутки, прамипексол (мирапекс) 1 мг 4 раза в сутки. Пациента и его родственников беспокоило быстрое «выключение», наблюдавшееся через час после наступления эффекта леводопы, и неравномерное действие леводопы, заключавшееся в отсроченном

«включении» или непредсказуемом отсутствии ее эффекта. Кроме того, у пациента наблюдались множественные и инвалидизирующие застывания, возникающие только в период «выключения», при инициации, поворотах и при ходьбе по прямой.

Пациент наблюдался очно в течение двух лет в нашем центре. За это время были проведены попытки коррекции медикаментозной схемы лечения – увеличения амантадина (были вызваны лекарственные зрительные галлюцинации), добавления разагилина (клинически значимого эффекта не было получено). Было проведено обучение немедикаментозным методам коррекции застываний (зрительная и слуховая стимуляция). От проведения инвазивных процедур (глубинной стимуляции мозга и установки помпы с интестинальным введением геля с леводопой) в ходе многочисленных бесед пациент информированно воздержался.

Неврологический осмотр в состоянии «включения» через 1,5 часа после приема 150 мг леводопа-карбидопа-энтакапон и в состоянии «выключения» через 4 часа после приема.

«Выключение» через 4 часа после приема леводопа-карбидопа-энтакапон 150 мг: гипомимия умеренная, речь – легкая дизартрофония, мышечный тонус в конечностях повышен по экстрапирамидному типу, выявляется в левых и правых конечностях 3 степени (чуть сильнее слева), тонус в ногах – симметричный 3 степени симметрично. Брадикинезия, гипокинезия в правых конечностях при выполнении проб 4 балла, в левых – 3 балла. Ходьба с застываниями (контролирует с помощью стратегий зрительных и слуховых подсказок). Постуральная неустойчивость – 2–3 шага. Осанка изменена в легкой степени в виде наклона кпереди.

«Включение» через 1,5 часа после приема леводопа-карбидопа-энтакапон 150 мг: гипомимия умеренная сохраняется, речь – легкая дизартрофония, мышечный тонус в конечностях повышен по экстрапирамидному типу, выявляется в левых и правых конечностях по 1 баллу, тонус в ногах не повышен. Брадикинезия,

гипокинезия в левых конечностях при выполнении проб 1-2 степени (больше слева). Тремора нет. Ходьба с единичными застываниями (при поворотах), контролирует. Постуральная неустойчивость – 2–3 шага. Осанка изменена в легкой степени в виде наклона кпереди. Оценка по MDS-UPRDS III часть в период «выключение» составила 80 баллов, IV часть - 6 баллов.

Множественные, длительные застывания наблюдались у пациента почти все время в период «выключения», а также единичные – период «включения». Дискинезий у пациента не отмечалось.

Ввиду отсутствия эффекта медикаментозного лечения и отказа в проведении глубокой стимуляции мозга, пациенту была проведена паллидотрактомия справа фокусированным ультразвуком под контролем МРТ 3 июня 2022 года. Все лечение фокусированным ультразвуком заняло 1 час 20 минут. Лечение было завершено с улучшением – согласно шкале MDS-UPRDS III часть мы получили улучшение с 80 до 50 баллов. Клиническое улучшение достигнуто в виде уменьшения акинезии (гипо- и брадикинезии) в правых конечностях до 80%, уменьшение ригидности в конечностях до 70%, уменьшение аксиальной ригидности до 70%, улучшилась осанка и постуральная устойчивость, по сравнению с двигательным состоянием в период «выключения» до терапии.

Наблюдение в течение 1 года показало сохранение двигательной активности за счет увеличения длительности «включения» примерно на 30-40 минут (каждый прием леводопы) с уменьшением дозы леводопа содержащего препарата с 750 мг до 350 мг и общего уменьшения симптомов паркинсонизма в левых конечностях, улучшение настроения и аппетита, увеличение массы тела. Застывания сохранились в период «выключения», но в настоящее время пациент передвигается самостоятельно, используя методы зрительной и слуховой стимуляции.

Пациентка У., 59 лет, болеет с 2014, когда появились трудности при ходьбе, скованность больше в правых конечностях. Диагноз АР-БП выставлен в 2017 году, назначен ПК-Мерц 100 мг по 1 таблетке 1 раз в день со слабо

положительным эффектом. Препараты леводопы в виде леводопа-карбидопа (250 + 25 мг) начала принимать с 2021 года по 1/2 таблетки 2 раза в сутки. На фоне приема наблюдалось незначительное улучшение в виде небольшого уменьшения мышечной скованности, которая затем постепенно всё же постепенно прогрессировала до почти прежнего уровня. На момент осмотра пациентка принимала противопаркинсонические препараты в следующей схеме: леводопа-карбидопа (250 + 25 мг) по 1/2 таблетки 2 раза в сутки, ПК-Мерц 1 таблетка 2 раза в сутки. На момент консультации пациентку беспокоили сильная мышечная скованность (больше в правой половине тела), затруднение ходьбы, ощущение внутреннего дрожания, недостаточный эффект противопаркинсонических препаратов.

Оценка двигательного состояния и неврологического статуса в период «выключение» через 24 часа после приема 1/2 таблетки леводопа-карбидопа (250 + 25 мг): положение активное, гипомимия умеренно выраженная, речь – умеренная дизартрофония, мышечный тонус в конечностях повышен по экстрапирамидному типу, выявляется в руке справа 4 балла и слева 2 балла, в ногах справа – 3 балла, слева – 2 балла. Брадикинезия, гипокинезия при выполнении проб в правой руке 4 балла, в левой руке 2 балла. В ногах – гипокинезия с декрементом амплитуды и скорости, 3–4 балла справа, 3 балла в левой ноге. Осанка изменена в легкой степени в виде наклона кпереди. Ходьба замедленная, высота и длина шага уменьшены.

В период «включение» через 2 часа после приема леводопа-карбидопа (250 + 25 мг) 1 таблетки: положение активное, гипомимия легкой степени выраженности, речь – легкая дизартрофония, мышечный тонус в конечностях повышен по экстрапирамидному типу, выявляется в правой руке 1 балл, в левой не выявляется, в ногах по 1 баллу. Брадикинезия, гипокинезия при выполнении проб в правой руке 2 балла, в левой руке без патологических изменений. В ногах – гипокинезия с декрементом амплитуды и скорости сохраняется, 2 балла справа,

1 балл в левой ноге. Осанка изменена в прежней степени, по просьбе может выпрямиться. Ходьба в более быстром темпе, высота и длина шага уменьшены.

Оценка по MDS-UPRDS составила: III часть в период «выключение» - 47 баллов, IV часть – 6 баллов.

Пациентка, будучи специалистом с высшим медицинским образованием, информированно отказалась от проведения поэтапной медикаментозной коррекции схемы лечения (увеличения суточной дозы леводопы, включения в схему дофаминовых агонистов), мотивируя возможным развитием множества побочных эффектов лекарственных препаратов, в пользу проведения неинвазивной деструкции фокусированным ультразвуком под контролем МРТ.

9 июня 2022 года пациентке была проведена паллидотрактомия фокусированным ультразвуком слева. Терапия фокусированным ультразвуком заняла 1 час 50 минут. Лечение было завершено с улучшением: согласно MDS-UPRDS III достигнуто улучшение с 47 до 23 баллов, IV часть – с 6 до 4 баллов после проведенного лечения. Клиническое улучшение было достигнуто в виде уменьшения гипобрадикинезии и мышечной ригидности – на 90%. Удалось уменьшить количество принимаемых противопаркинсонических препаратов в виде отмены приема ПК-Мерц.

В ходе наблюдения в течение года после лечения методом МР-ФУЗ сохраняется хороший эффект на двигательные симптомы в правых конечностях (нет гипокинезии и мышечной ригидности).

Пациентка К., 65 лет, больна с 2012. В качестве первых симптомов отметила характерной дрожание пальцев правой кисти, что позволило быстро, в течение года выставить правильный диагноз. Лечение было начато с назначения прамипексола и препаратов леводопы с выраженным положительным эффектом. В последние 2 года начала отмечать выраженные непроизвольные движения в правых конечностях, сопровождающиеся сильными болезненными судорогами в мышцах шеи справа и мышцах конечностей. На момент осмотра пациентка принимала противопаркинсонические препараты по следующей схеме: леводопа-

карбидопа-энтакапон 150 мг по 1 таблетке 3 раза в сутки (7:00, 12:00, 17:00), леводопа-карбидопа (мадопар ГСС) 125 мг в 21:00, синдранол 8 мг в 7:00, ПК-Мерц 3 таблетки в сутки. Эффекта препаратов леводопы, со слов пациентки, хватало на короткое время, примерно на 2 часа, во время которых пациентка могла передвигаться, но терпела боль и насильственные, изнуряющие движения в правой руке и ноге. В период «выключения» пациентка испытывала серьезные ограничения в самостоятельной подвижности - могла встать и ходить только с поддержкой. Ночью пациентка плохо спала ввиду трудностей с переворотами в постели.

Пациентка наблюдалась дистанционно в течение трех месяцев. За это время были проведена поэтапная коррекция медикаментозной схемы лечения: уменьшение разовой дозы леводопы с увеличением её кратности (привело к периодическому непредсказуемому отсутствию эффекта дозы), увеличение суточной дозы леводопы (усиление и утяжеление дискинезий и дистонии), увеличение суточной дозы агонистов дофаминовых рецепторов (усиление дискинезий), включение в схему амантадинов (с недостаточным положительным эффектом), ингибиторов ферментов катехол-орто-метилтрансферазы (с достаточным клиническим эффектом и небольшим увеличением длительности периода «включения» без существенного усиления дискинезий), ингибиторов моноаминоксидазы типа В (пациентка не смогла приобрести по экономическим соображениям). От проведения инвазивных процедур (глубинной стимуляции мозга) пациентка категорически (информированно) воздержалась.

В период подготовки к проведению лечения течении двух дней, с детальной оценкой неврологического статуса, оценивали состояния в разные периоды.

В период «выключение» через 15 часов после приема допалево 100 мг: сохранялась гипомимия легкая, речь была не нарушена, мышечный тонус в конечностях повышен по экстрапирамидному типу, выявляется в левых по 2 балла и в правых конечностях по 4 балла. Брадикинезия, гипокинезия в руках 4 балла справа, 2 балла слева, в ногах 2–3 балла справа, 1 балл слева.

Эпизодический мелкоамплитудный тремор постуральный в пальцах рук. В ногах тремора нет. Пробы на гипокинезию - ходьба без застываний, в замедленном темпе, длина шага уменьшена. Постурально неустойчива (3–4 шага). Осанка не изменена.

Период «включение» через 1 час после приема допалево 100 мг: речь не нарушена, гиперкинез преимущественно в мышцах шеи в виде болезненных стягиваний и насильственного наклона головы вправо, напряжения мышц, в правых конечностях в виде хореодистонии в руке и во всей стопе. Ходьба без застываний, дискинезии сохраняются во время ходьбы, преимущественно в правых конечностях, с баллическим компонентом в руке. Постурально неустойчива - 3-4 шага. Осанка не изменена.

Оценка по MDS-UPRDS составила III часть в период «выключения» - 66 баллов, IV часть – 17 баллов.

Ввиду отсутствия эффекта медикаментозного лечения и отказа от проведения глубокой стимуляции мозга, пациентке была проведена паллидотрактомия посредством МР-ФУЗ 20 января 2023 года. Вся терапия фокусированным ультразвуком заняла 3 часа. Во время лечения с целью индукции дискинезий назначено допалево 100 мг – отмечено появление эпизодических дискинезий в правых конечностях очень легкой степени выраженности, при этом болезненных дистоний в мышцах шеи справа не выявлено.

Лечение было завершено с улучшением и достижением уменьшения акинезий (гипо- и брадикинезии) в правых конечностях до 90%, уменьшение ригидности в конечностях до 99%, уменьшение проявлений болезненной дистонии до 99%, дискинезий до 50–60%. Согласно шкале MDS-UPRDS III части мы получили улучшение с 66 до 25 баллов, а по IV части этой же шкалы – улучшение с 17 до 7 после проведенного лечения.

В ходе наблюдения в течение дня после лечения – сохранялась легкая дискинезия в правой ступне в течение 6 часов после приема леводопы.

Наблюдение в течение последующих после лечения методом МР-ФУЗ трех месяцев выявило увеличение длительности эффекта препаратов леводопы (вместо двух часов до трех-четырёх часов), сохранение полученного эффекта на двигательные симптомы – почти полную регрессию дискинезий (сохраняется лишь очень легкая дискинезия в правой ступне) и полное устранение болезненных дистоний/кramпи в мышцах шеи и плеча справа. На данный момент пациентка может принимать прежние дозы леводопы с возможным увеличением суточной дозы при наличии клинической необходимости без риска усиления инвалидизирующих дискинезий и болезненной дистонии. Пациентка набрала в весе около 5 кг, значительно улучшились настроение и ночной сон.

5.3 Обсуждение

Метод МР-ФУЗ в лечении преимущественно дрожательного фенотипа БП в нашей когорте пациентов позволил достичь отличного результата у 68%. Только у одной пациентки (1,2%) результат не был получен. Препятствием стало ультразвуковая проницаемость костей черепа, остальные имели хорошие и удовлетворительные результаты. Ближайшие результаты показали медиану разности баллов UPDRS III части до и после операции 21,5 (13; 31) со статистически значимым снижением симптомов по оценке UPDRS III части на 40,1% (30,2; 51,7). Нами разработано технологическое решение одномоментного воздействия дополнительно на РТТ с VIM, что позволило достичь более выраженного улучшения по UPDRS III в баллах в сравнении со стандартной методикой, рекомендованной производителем. В отдаленном периоде с медианой времени наблюдения 376 дней (107,5; 612) возникло 18 рецидивов, 9 из которых были прооперированы успешно повторно. Одновременное воздействие на РТТ и VIM позволяло наряду с лучшими ближайшими результатами достичь статистически значимо лучших отдаленных результатов, чем без РТТ у пациентов с преимущественно дрожательным фенотипом БП.

Несмотря на то, что в большинстве случаев лечение двигательных расстройств при АР-БП проводится с использованием лекарственной терапии, а возникающие при этом выраженные двигательные осложнения являются основными показаниями для нейрохирургического лечения путем проведения глубокой стимуляции головного мозга [416], метод МР-ФУЗ может рассматриваться, как альтернатива DBS, особенно с учетом высокой стоимости и ограниченности квот и сложности данной инвазивной процедуры.

При АР-БП наш первый опыт лечения методом МР-ФУЗ свидетельствует, что устранение симптомов возможно провести без осложнений и с хорошим ближайшим результатом. Однако в настоящий момент мало данных о долгосрочных результатах МР-ФУЗ лечения пациентов с недрожательными фенотипами БП, поэтому необходимо проводить дальнейшие исследования в этом направлении.

Опираясь на данные проведенного исследования, можно сделать вывод о возможности включения лечения методом МР-ФУЗ для оказания медицинской помощи пациентам с преимущественно дрожательными и акинетико-ригидными фенотипами БП. Для более полного ответа на данный вопрос требуется проведение обширных рандомизированных исследований с включением нескольких центров.

ГЛАВА 6. Лечение дистоний методом МР-ФУЗ

В нашем исследовании мы провели лечение посредством МР-ФУЗ 19 пациентам с различными видами дистоний. Среди них 13 – с цервикальной дистонией, 3 пациента – с миоклонус-дистонией, по одному – с мультифокальной, тардивной, сегментарной дистониями.

С учетом чрезвычайной гетерогенности наблюдавшихся случаев дистонии и небольшого числа отдельных форм дистонии мы представляем полученные результаты в виде серии клинических описаний, ряд из которых имеют мировой приоритет. Мы использовали различные комбинации мишеней, подбирая их индивидуально для пациента на основании из описанных в литературе клинических случаев МР-ФУЗ и радиочастотных абляций у пациентов с дистониями, поскольку на сегодня не существует единого стандарта или научного обоснования преимуществ какой-либо мишени. Пробные обратимые воздействия ультразвуком позволяют моделировать эффект воздействия на какую-либо область мозга и находить наиболее эффективную у данного пациента мишень. Мишени подвергались по крайней мере двум воздействиям ультразвуком при температуре выше 55°C. Диапазон времени операции составлял от 150 до 240 мин. Разброс энергий составил 20 096 – 35 731 Дж при колебании температур в диапазоне 54–62°C.

6.1 Цервикальная дистония

Мы оценили эффективность лечения методом МР-ФУЗ у 13 пациентов с цервикальной дистонией. Средний возраст пациентов составил 42 (39; 53) лет, что представлено на рисунке 40. У всех пациентов семейный анамнез по дистонии или другим двигательным расстройствам был отрицательным. Все пациенты с ЦД прошли несколько курсов инъекций ботулотоксина (более 5) и были рефрактерны к такому виду терапии. Возможность DBS была отклонена в силу субъективного неприятия имплантации механического устройства в головной мозг (отказ

пациентов) либо из-за трудности доступа к медицинским центрам, которые проводят подбор параметров стимуляции.

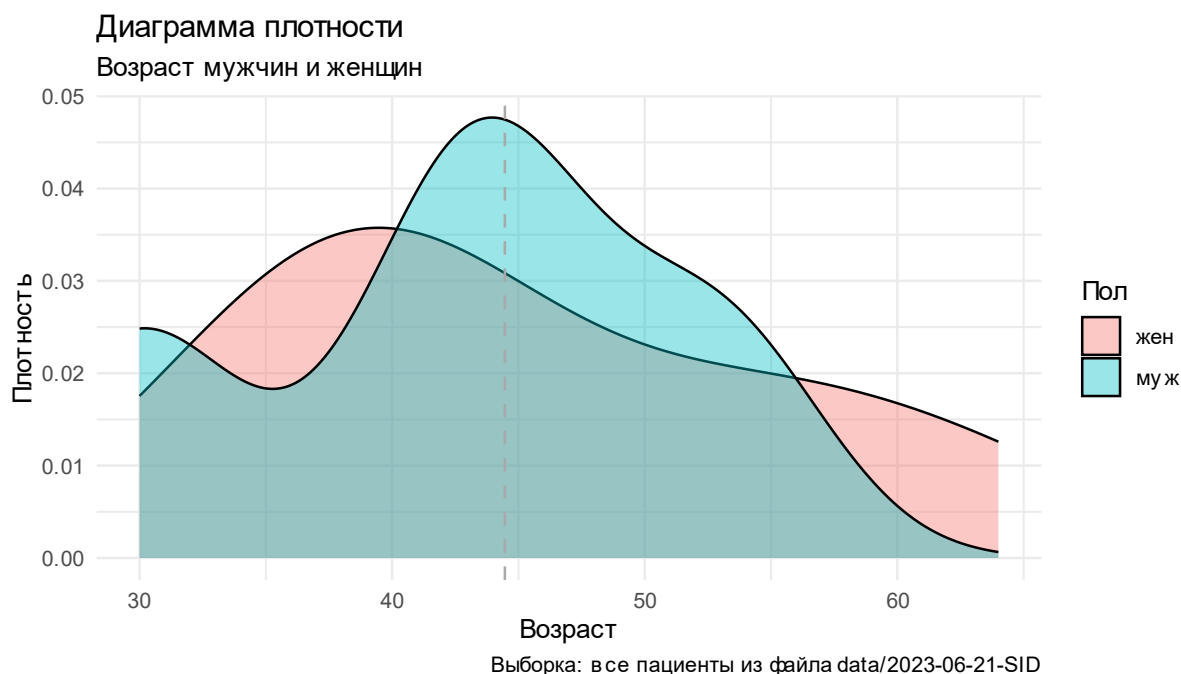


Рисунок 40 - Распределение пациентов с ЦД по возрасту.

В качестве мишеней мы использовали РГТ, вентро-оральное ядро таламуса (VO) или их комбинацию (Таблица 10). Поскольку не существует научно обоснованного единого стандарта преимуществ какой-либо мишени, выбор осуществлялся индивидуально, с учетом описанного в литературе опыта при конкретных особенностях клинического синдрома ЦД. Пробные обратимые воздействия фокусированным ультразвуком позволяют моделировать эффект воздействия на какую-либо область мозга и находить наиболее эффективную мишень у конкретного пациента. Мишени подвергались по крайней мере двум воздействиям ультразвуком при температуре выше 55°C. Медиана времени проведения лечения методом МР-ФУЗ составила 117 (79; 139) мин., медиана количества соникаций – 12 (11; 14,5). Разброс значений энергии составил 20096–35731 Дж при колебании температур в диапазоне 54–62°C.

Таблица 10 - Характеристики пациентов с ЦД, включенных в исследование

Клинические проявления ЦД	Возраст на момент проведения МР-ФУЗ	Возраст дебюта ЦД	Пол	Сумма баллов по шкале TWSTRS		Мишень воздействия (полушарие)	
				до лечения	после лечения	правое	левое
Пр. тортиколлис, Пр. латероколлис, Тремор головы	42	4	м	16	9	-	РТТ VO
Лев. тортиколлис, Лев. латероколлис, Тремор головы	53	33	м	22	6	РТТ VO	-
Пр. тортиколлис,	53	43	ж	22	4	-	РТТ VO
Пр. тортиколлис, Тремор головы	36	31	ж	23	6	-	РТТ VO
Пр. тортиколлис, Тремор головы	39	23	ж	4	0	-	РТТ VO
Лев. тортиколлис, Пр. латероколлис, Орофациальная дистония	39	37	м	27	9	VO	РТТ
Лев. тортиколлис, Лев. латероколлис, Тремор головы	42	18	ж	17	4	РТТ VO	-
Пр. тортиколлис, Лев. латероколлис, Орофациальная дистония	57	26	м	29	15	VO	РТТ
Лев. тортиколлис, Ретроколлис	46	33	ж	26	10	РТТ	VO
Лев. тортиколлис, Тремор головы	30	15	м	9	4	РТТ	-
Пр. тортиколлис, Тремор головы	57	27	ж	13	2	-	РТТ VO
Пр. латероколлис, Тремор головы	32	17	ж	17	5	VO	РТТ
Пр. латероколлис,	47	27	ж	25	14	-	РТТ

Средний период клинического наблюдения за пациентами составил $13,3 \pm 3,4$ месяцев с июля 2021 года по апрель 2023 года. Средняя сумма баллов по шкале TWSTRS (оценка тяжести цервикальной дистонии) составила 22 [16; 25] до лечения методом МР-ФУЗ и 6 [4; 9] в последний доступный период наблюдения; таким образом, достигнуто улучшение на 70,6 % [55,6; 76,5] (парный критерий Вилкоксона $p = 0,0025$) (Рисунок 41).

Всем пациентам сразу и через два часа после завершения лечения методом МР-ФУЗ проводили МРТ головного мозга для оценки полученных очагов и отека вокруг точек воздействия. На рисунке 42 представлено МРТ пациента через 2 часа после воздействия на РТТ и VO справа для лечения симптомов ЦД методом МР-ФУЗ в аксиальной и коронарной проекции.

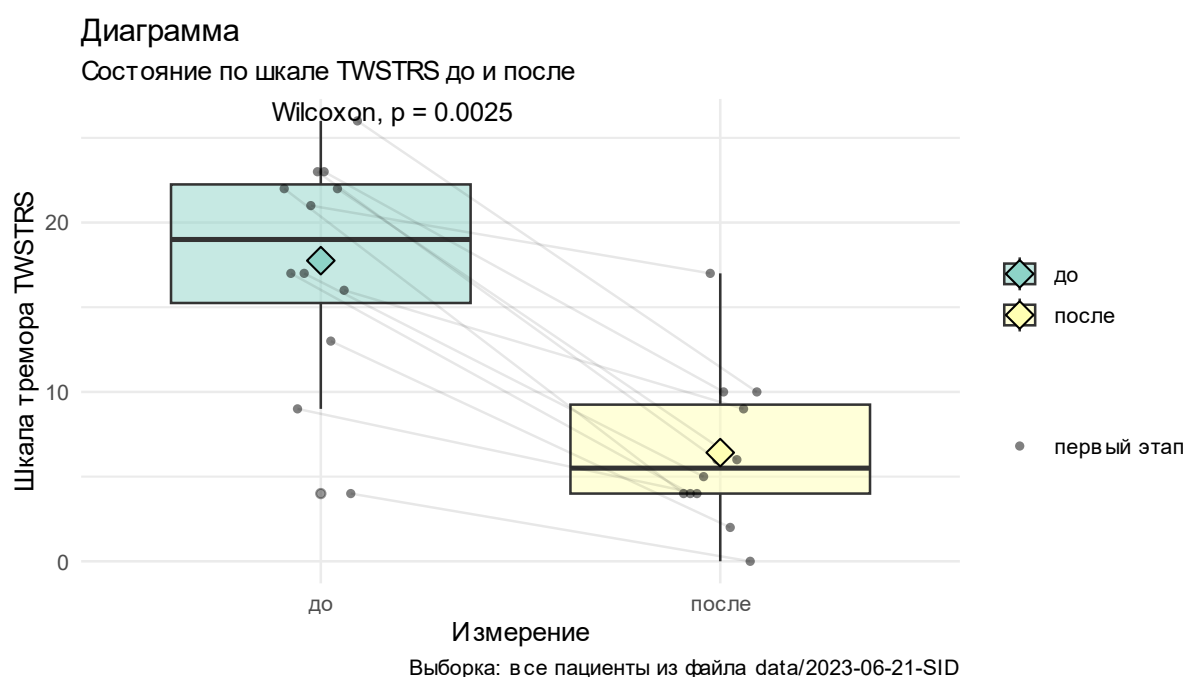


Рисунок 41 - Динамика по шкале TWSTRS до и после применения метода МР-ФУЗ у пациентов с цервикальной дистонией.

Шесть пациентов испытали легкие побочные эффекты в виде нарушения походки и постуральной нестабильности, которое сохранялись в течение трех недель. У двух пациентов была выраженная логорея, полностью регрессировавшая в течение месяца на фоне кветиапина в дозе 25 мг ежедневно.

Двое пациентов женского пола отметили снижение памяти через месяц после лечения МР-ФУЗ с последующим постепенным восстановлением к окончанию первого года наблюдения. У двух пациентов выявлено изменение почерка с развитием незначительной микрографии и постепенным восстановлением в процессе послеоперационного наблюдения.

У одного пациента с выраженным тремором головы наблюдался возврат гиперкинеза через 6 месяцев после воздействия методом МР-ФУЗ. Данному пациенту выполнено повторное лечение через 9 месяцев после первого воздействия, и в последующие 4 месяца наблюдения возобновления симптомов дрожания головы не наблюдалось. Стоит отметить, что ни у кого из оперированных возврата проявлений латероколлиса либо тортиколлиса не наблюдалось.

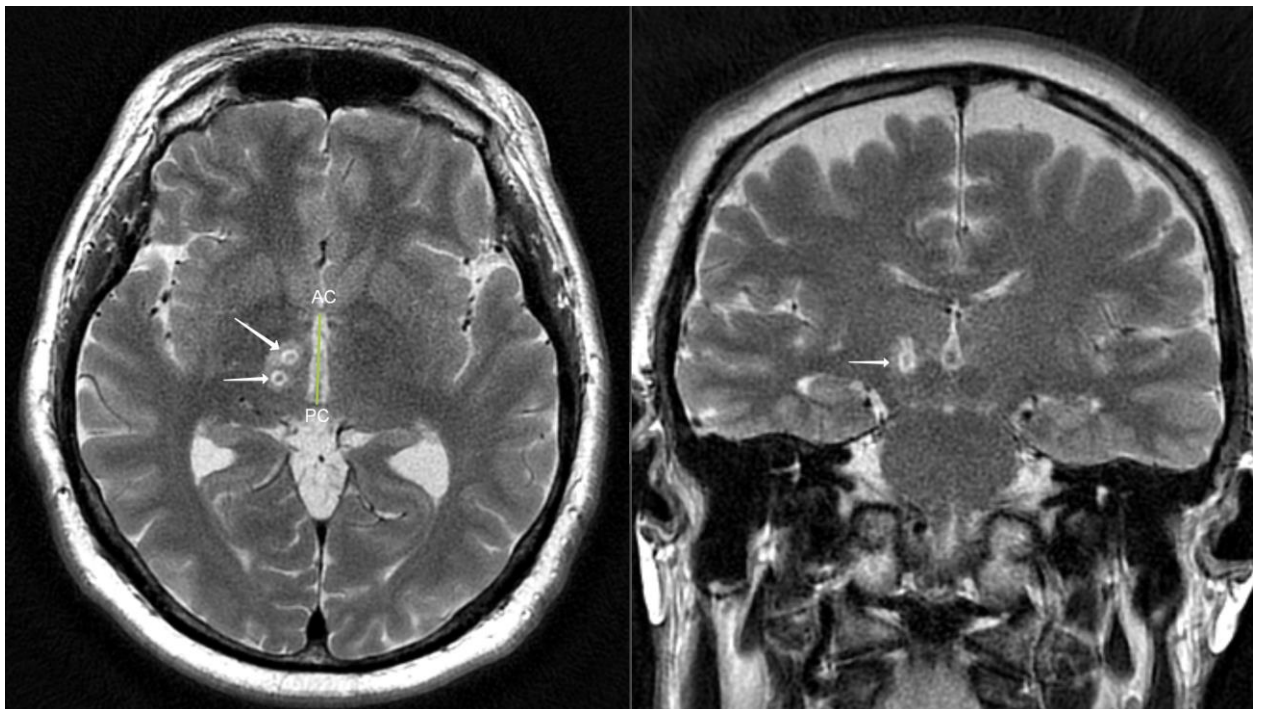


Рисунок 42 - МРТ пациента через 2 часа после РТТ и VO справа для лечения симптомов ЦД методом МР-ФУЗ в аксиальной и коронарной проекции.

Стрелками указаны очаги абляции.

6.2 Миоклонус-дистония

Лечение методом МР-ФУЗ выполнено 3 пациентам с миоклонус-дистониями, из которых одна пациентка имела постгипоксическую миоклонус-дистонию (синдром Ланса–Адамса).

Пациент 1 (X02.02.2022), мужчина 73 лет, правша, страдающий миоклонус-дистонией в течение 10 лет. При первом обращении к неврологу выявлены симптомы сегментарной дистонии, более выраженные в левой руке, с тортиколлисом влево и миоклонусом в области лица, шеи, рук и рта. Лечение клоназепамом 4 мг в сутки было неэффективным, более высокие дозы непереносимы из-за седативного эффекта. Проба с леводопой была отрицательной. Исходная общая оценка по унифицированной шкале оценки дистонии (UDRS) составляла 38, сумма баллов по шкале дистонии Берка-Фана-Марседена (BFM-MS) была 45, по унифицированной шкале оценки миоклонуса (UMRS) – 84. Проведено лечение посредством МР-ФУЗ с таргетированием РТТ и VIM справа. В первые сутки после лечения регресс симптомов субъективно составил 65%, а при осмотре через 3 месяца достиг уже 85%. Показатели по шкале UDRS снизились с 38 до 29 баллов, по шкале BFM-MS – с 22 до 9, по шкале UMRS – с 84 до 22, по шкале TWSTRS – с 22 до 19.

Пациент 2 (X01.03.2023), женщина 47 лет, с генерализованной персистирующей идиопатической спорадической миоклонус-дистонией. Дебют в раннем взрослом возрасте с правосторонним латероколлисом и тортиколлисом с вовлечением туловища, нижних конечностей в виде пострурального тремора и тремора покоя в нижних конечностях, миоклонуса в нижних конечностях. Проведено воздействие посредством МР-ФУЗ на GPI и РТТ слева, субъективный регресс симптомов составил 50%. Сумма баллов по шкале TWSTRS снизилась с 25 до 14 баллов, по шкале UDRS – с 45,5 до 27,5 баллов, по CRST– с 34 и 21 баллов. Результатом первого этапа лечения пациент доволен, продолжается динамическое наблюдение и планируется второй этап.

Пациент 3: постгипоксический миоклонус. У женщины 55 лет развились тяжелый генерализованный миоклонус и афония через 8 недель после эпизода длительной аноксии вследствие травматической асфиксии в 2019 году. Она не могла стоять, требовала постороннего ухода, кормления. Клоназепам, леветирацетам, леводопа, прегабалин, нормокинезтин в максимально переносимых дозах были неэффективны. Консультировалась у нескольких нейрохирургов по поводу DBS, но операция не была предложена из-за отсутствия опыта лечения этим методом пациентов с синдромом Ленса–Адамса.

При осмотре в правой руке были легкие спонтанные миоклонические подергивания. Миоклонус действия возникал при каждом активном действии в каждой конечности. Выявлен стимул-индуцированный миоклонус с тактильной стимуляцией правых конечностей. Из-за выраженного негативного миоклонуса в ногах ей требовалась помощь, чтобы встать.

Паллидотрактомия с помощью МР-ФУЗ была выполнена в январе 2022 г. Мы выбрали мишенью РТТ из-за профиля безопасности и эффективности, используя полученный ранее опыт лечения дистонии.

После операции сумма баллов по шкале UDRS улучшилась с 49 до 29 баллов, по шкале BFMDRS – с 58 до 40 баллов, по Унифицированной рейтинговой шкале миоклонуса (UMRS) – со 100 до 60 баллов. Во время лечения с использованием МР-ФУЗ она начала общаться простыми словами. После лечения зарегистрирован только миоклонус легкой степени в правых конечностях. Уменьшилась выраженность негативного миоклонуса нижних конечностей, что позволило ей стоять, отталкиваясь обеими руками, и пройти несколько метров с помощью одного человека. Она могла держать предметы каждой рукой. Тем не менее, у пациентки сохранялся разнообразный набор неврологических симптомов после гипоксии, многие из которых устранить с помощью МР-ФУЗ невозможно. Несмотря на документально зафиксированное улучшение, пациентка осталась недовольна результатом, что ставит этический вопрос отбора пациентов на такое лечение в будущем.

На момент написания работы существуют единичные публикации лечения дистоний методом МР-ФУЗ, изложенные выше. В основном это авторы из Японии лаборатории Такаоми Тaira и Shiro Horisawa. Описанная нами серия случаев демонстрирует, что односторонняя МР-ФУЗ с мишенями VIM и РГТ является эффективной при цервикальной дистонии и генерализованной дистонии, если использовать критерии отбора исходя из оценки дистонии по шкалам TWSTRS, UDRS, BFM-MS. МР-ФУЗ может рассматриваться как вариант хирургического лечения для пациентов с цервикальной и миоклонус-дистонией, что требует подтверждения в дополнительных исследованиях.

Наш опыт показывает, что лечение МР-ФУЗ может быть безопасным методом лечения постгипоксического миоклонуса. Выраженный неврологический дефицит после гипоксического повреждения центральной нервной системы невозможно излечить с помощью МР-ФУЗ, поэтому такое лечение данного заболевания может рассматривать как паллиативное.

6.3 Другие формы дистоний (мультифокальная, сегментарная, тардивная)

Мужчина (K10.08.2022) 57 лет, с мультифокальной прогрессирующей персистирующей идиопатической спорадической дистонией с дебютом во взрослом возрасте с вовлечением верхних конечностей, жевательной мускулатуры и правосторонним латеро-ретро-тортиколлисом. Первые симптомы болезни появились в 1996 году. Неоднократно проводилось введение ботулотоксина. Лечение методом МР-ФУЗ проведено этапно, точками воздействия выбраны РГТ и VO слева на первом лечении, VO справа – на втором. Во время проведения лечения регресс симптомов субъективно пациентом оценены на 60%. До лечения показатель по BFM-MS составил 40,5 баллов и 26,5 после, по TWSTR – 29 баллов, после - 15 баллов. Показатели по CRST уменьшились с 46 до 25 баллов.

Мужчина (X25.02.2022) 51 лет, с мультифокальной преимущественно с краниоцервикальной персистирующей идиопатической спорадической миоклонус-дистонией с дебютом во взрослом возрасте больше в левых

конечностях с латеро-тортиколлисом вправо. Проведена абляция РТТ фокусированным ультразвуком слева на первом этапе лечения с регрессом субъективно на 50%, показатели улучшились по UDRS с 34 до 13, BFM-MS с 20 до 5, TWSTRS с 17 до 6. У пациента случился частичный возврат симптомов через 4 месяца, проведен второй этап лечения 17 марта 2023 года. Точками воздействия выбраны РТТ справа. UDRS до второго этапа 49 баллов, после терапии 15,5 баллов, CRST 38 баллов до и 21 балл после завершения, UMRS 54 балла до и 15 баллов после.

Мужчина (Т03.05.2022) 39 лет, с тардивной орофациальной дистонией с левосторонним латеро-тортико-ретроколлизом. Проведено МР-ФУЗ воздействие на РТТ и VO справа, VO слева. Показатели улучшились по UDRS с 20 до 6, BFM-MS с 20 до 6, TWSTRS с 27 до 9, субъективно улучшение составило 55%, но через 6 месяцев эффект увеличился до 90%. Из особенностей, через неделю после операции у пациента началась логорея, которая разрешилась через месяц.

В настоящей работе мы представили первый в нашей стране опыт применения метода МР-ФУЗ у пациентов с различными формами дистоний, а также опыт успешного повторного проведения лечения у тех больных, у которых оптимальный клинический эффект не был получен после первого воздействия фокусированным ультразвуком под контролем МРТ. На основании опыта был разработан алгоритм ведения пациентов с различными формами дистоний с определением роли невролога по двигательным расстройствам на каждом этапе оказания помощи (Рисунок 43).



Рисунок 43 – Алгоритм ведения пациентов с различными формами дистоний в период проведения лечения методом МР-ФУЗ и в последующий период наблюдения.

6.4 Обсуждение

Эффективность медикаментозной терапии при лечении любых дистоний ограничена, ботулинический токсин типа А при цервикальной дистонии требует частых инъекций, а при генерализованной дистонии играет ограниченную роль; DBS также имеет ограничения в связи с ее инвазивным характером, хирургическими рисками, необходимость повторного наблюдения за пациентом для программирования стимулятора. По этим причинам МР-ФУЗ может стать методом выбора при изучении лечения дистонии и уже показала положительные результаты. Так, МР-ФУЗ таламотомия значительно улучшала фокальную дистонию кисти [153,335], а РТТ-трактотомия методом МР-ФУЗ описана как

эффективная процедура при X-сцепленной дистонии-паркинсонизме (XDP) с оценкой динамики по шкале XDP-MDSP, за исключением поведенческих симптомов [296].

МР-ФУЗ при цервикальной дистонии осложняется иммобилизацией головы, что не позволяет оценить ее эффективность. В связи с чем нами привлекались пациенты с цервикальной дистонией в сочетании с дистоническим тремором головы и рук для ориентирования во время лечения. Кроме того, нами разработаны устройства-датчики для оценки тремора головы, описанные в настоящей работе (см. далее, стр. 188).

При лечении различных форм дистонии пробные обратимые воздействия ультразвуком позволяют моделировать эффект воздействия на какую-либо область мозга и находить наиболее эффективную у данного пациента мишень, для этих целей можно применять комбинации VIM, PTT, VO. У пациентов с цервикальной дистонией статистически значительно улучшилось состояние по шкале TWSTRS с 17 (13.8; 22) до 4,5 (4; 6) $p < 0,01$. Метод может рассматриваться как вариант хирургического лечения для пациентов с другими дистониями, но делать выводы об эффективности и безопасности невозможно из-за небольшого количества наблюдений, что требует подтверждения в дополнительных исследованиях. Получен положительный опыт эффективного двухэтапного лечения при возврате симптомов. При постгипоксическом миоклонусе выраженный неврологический дефицит из-за гипоксического повреждения центральной нервной системы невозможно излечить с помощью деструкции фокусированным ультразвуком, поэтому МР-ФУЗ лечение такого заболевания скорее паллиативное и далеко не полноценное, что ставит под сомнение смысл операций при синдроме Ланса–Адамса.

Поскольку МР-ФУЗ становится одним из эффективных нейрохирургических методов, можно ожидать, что его применение для лечения и других редких двигательных нарушений будет расширяться.

ГЛАВА 7. Лечение методом МР-ФУЗ заболеваний, не относящихся к двигательным нарушениям

7.1 Невропатическая боль

Приводим описание клинического случая.

Пациент Н., 39 лет, поступил с жалобами на непрекращающиеся боли в нижних конечностях ноющего характера до 10 баллов по визуальной-аналоговой шкале (ВАШ). Пациент отмечает жжение, отсутствие чувствительности нижней части тела от уровня 4 межреберья. Движения в нижних конечностях невозможны, нарушена функция тазовых органов.

В 2011 году у пациента манифестировал сахарный диабет 2 типа, требующий введения инсулина с 2020 г. Оформлена инвалидность I группы. Неврологические симптомы возникли с 2015 г. после гнойного эпидурита на уровне С7-Th6 позвонков, вероятно, возникшего как осложнение септицемии. С 16 июня 2015 года стали отмечаться сильные боли под левой лопаткой. Боль усиливалась, а через неделю появились нарушения функций тазовых органов. Затем присоединилась и нижняя параплегия. 24 июня 2015 года проведена экстренная ламинэктомия Th2-Th4 с удалением и дренированием паравертебрального абсцесса и эпидуральной эмпиемы на уровне С7-Th6. После операции нижняя параплегия и нарушение функций тазовых органов сохранялись. Далее присоединился устойчивый, описанный в жалобах невропатический болевой синдром. В качестве противоболевой терапии назначен баклофен 25 мг 3 раза в день, габапентин 400 мг 3 раза в день. На этом фоне боль уменьшается незначительно, поэтому пациент до 3 раз в неделю проводит инъекции трамадола в дозах 50–100 мг однократно в день внутримышечно или принимает per os. Проводилась попытка увеличить дозу габапентина до 2400 мг/сутки, но на такой дозе общее самочувствие пациента ухудшается, при этом боль сохраняется. Пациент пробовал принимать: amitriptilin 50 мг 3–4 мес., дулоксетин 60 мг в сутки 6 мес., прегабалин 150 мг в сутки 3 мес. При приеме всех вышеуказанных

препаратов наблюдалась плохая переносимость (вялость, сонливость, заторможенность, без уменьшения боли). Пациент регулярно 2-3 раза в год проходил курсы реабилитации в специализированных стационарах, в том числе в ФМНЦ ФМБА РФ, где в 2017 году на две недели был имплантирован эпидуральный электрод для хронической эпидуральной стимуляции (Медтроник), в 2018 и 2019 гг. – двухуровневое проведение эпидуральных электродов на две недели (Медтроник), но они давали незначительное уменьшение болевого синдрома, в виду чего не были установлены на постоянной основе.

В связи с отсутствием ответа на лекарственную терапию (с достаточными дозами препаратов из разных групп) и отсутствием эффекта эпидуральной стимуляции пациент обратился в клинику с целью лечения с помощью МР-ФУЗ. Постоянная боль достигала 8 баллов по ВАШ, периодически усиливаясь до 9–10 баллов, с максимальной интенсивностью в стопах, боль сопровождалась гипестезией, парестезиями в виде жжения, покалывания или пощипывания.

При поступлении состояние удовлетворительное, соматически без особенностей. Пациент передвигался на коляске.

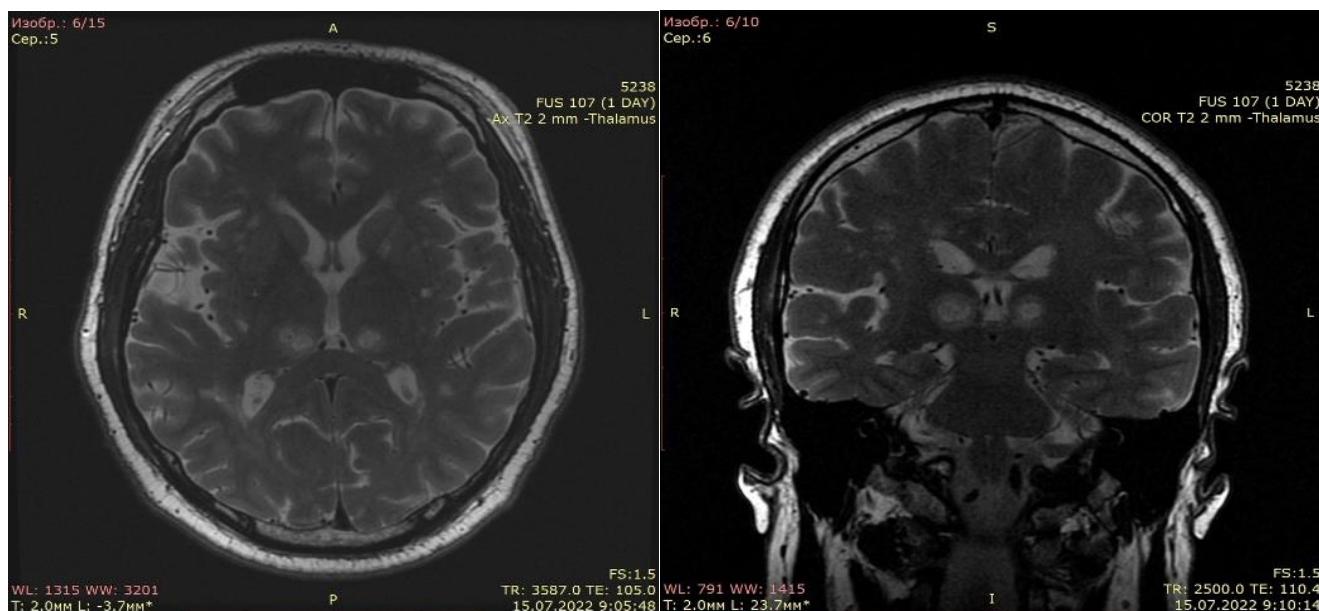
Неврологический статус. Сознание ясное, ориентируется правильно. Черепные нервы без патологии. В плечевом поясе, шее и руках сила и тонус мышц не нарушены. Периостальные и сухожильные рефлексы на руках симметричные, сохраненные, патологические – не вызываются. В ногах активные движения отсутствуют, пассивные движения не ограничены. Мышцы нижних конечностей со сниженным тонусом, гипотрофичны. Коленные рефлексы оживлены. Рефлексы на ахилловых сухожилиях не вызываются, но с обеих сторон вызываются патологические стопные симптомы. Ниже уровня Th4 поверхностная, глубокая и болевая виды чувствительности отсутствуют. Функция тазовых органов нарушена, нуждается в памперсах. PAIN Detect опросник – 13 баллов.

Общий анализ крови и мочи без особенностей, в биохимическом анализе уровень глюкозы сыворотки повышен до 7,9 ммоль/л. При ультразвуковом

дуплексном сканировании артерий шеи и сосудов нижних конечностей патологии не выявлено.

На консилиуме в составе невролога, нейрохирурга и психиатра проведение МР-ФУЗ лечения расценено как возможное. Пациент дал информированное согласие на проведение лечения. В качестве мишеней для проведения лечения методом МР-ФУЗ выбраны центральные боковые (CLT) ядра таламуса с обеих сторон. Лечение провели 14 июля 2022 года.

Во время лечения пациент был в сознании, это создавало возможность контролировать эффект и предотвратить осложнения в виде очагового неврологического дефицита. Получены очаги таламотомии в области центральных боковых ядер таламуса (CLT) слева размером 4 x 5 мм, справа 4 x 7 мм (Рисунок 44). Лечение заняло 3 часа 15 минут и прошло без осложнений. На следующий день на МРТ головного мозга (рисунок 44) определялись очаги в проекции CLT с двух сторон 4 на 5 мм и 4 на 7 мм, на SWAN-сканах признаков кровоизлияний нет, отек вокруг очага оставил 2 мм.



А

В

Рисунок 44 - МРТ головного мозга пациента с невропатической болью после лечения методом МР-ФУЗ на вторые сутки. А – аксиальная, В – коронарная проекция.

Улучшение наступило тотчас после процедуры МР-ФУЗ в виде уменьшения боли до 4 баллов. Дозу габапентина удалось снизить до 800 мг в день.

Пациент наблюдался после проведенного лечения дистанционно в течение года, вел дневник боли каждый день. В первый месяц средняя интенсивность боли составила 5,9 баллов, пациент всего 4 раза принимал трамадол, на втором месяце – 6,3, трамадол только 3 раза, на третьем месяце 6,7 баллов и потребность в трамадоле увеличилась до 8 раз, на четвертом месяце увеличилась до 7,2 баллов, за пятый до 7,6 баллов и за шестой до 8,0 баллов, у пациента нарастала потребность в трамадоле, за четвертый месяц до 13 раз, пятый до 16 и за и шестой до 18, но со слов пациента он принимал трамадол больше из-за «тревоги, паники, нервозности возникновения боли». Психиатр нашего центра установил, что боль носит смешанный характер имеется дисфункциональный компонент и рекомендовал когнитивно-поведенческую терапию. Через три месяца терапии пациент отметил значительное снижение болевого синдрома до 6 баллов и введение трамадола один раз в месяц, которое сохраняется до настоящего времени.

Представленный клинический случай достаточно сложно сравнить с данными других авторов, указанных ранее. Процент снижения боли по ВАШ не отражает в полной мере картины улучшения, поскольку оценка боли до операции проводилась на фоне больших доз обезболивающих, включая наркотические. К сожалению, к 6-му месяцу боль у нашего пациента усилилась, однако потребность в наркотических препаратах отсутствовала, пациент отмечал, что принимал препараты заблаговременно в страхе, что сейчас боль начнется вновь. Сейчас пациент проходит психотерапевтическое лечение с положительным результатом.

Таким образом, для подобной тяжелой группы пациентов с рефрактерной к лекарственной терапии невропатической болью одним из способов лечения следует рассматривать двустороннюю МР-ФУЗ таламотомию. Но требуются рандомизированные контролируемые исследования для оценки эффективности, безопасности, а также определения критериев отбора на подобное лечение.

7.2 Гамартома гипоталамуса

Представляем клинический случай лечения посредством МР-ФУЗ 32-летней женщины, у которой на МРТ диагностирована гамартома гипоталамуса, справа от срединной линии тип II (Рисунок 45). Дебют заболевания – в возрасте 3 лет, когда впервые появились редкие эпизоды неестественного смеха. Больная консультирована педиатром, рекомендовано наблюдение. В 16 лет отмечено учащение приступов геластических припадков с присоединением слезно-кистозных припадков, развитие билатеральных тонико-клонических припадков. Был проведен подбор противосудорожной терапии, но приступы сохранялись много лет без положительной реакции.

В начале лечения наблюдались три типа судорог: 1) изолированные геластические и дакрицистозные приступы с сохранением сознания; 2) очаговые гипомоторные с потерей сознания, сопровождающаяся слезотечением, ороалиментарными и бимануальными автоматизмами, речевыми персеверациями, амбулаторными автоматизмами; 3) очаговые, с эволюцией в двусторонние тонико-клонические.

Проводилось лечение окскарбамазепином, леветирацетамом, ламотриджином, депакином с 16 лет. При обращении в центр за помощью пациентка получала окскарбамазепин 1200 мг в сутки, леветирацитам 500 мг в сутки, карбамазепин 400 мг в сутки. Несмотря на проводимую терапию частота приступов сохранялась высокой, геластические приступы – до 5–6 раз в сутки, фокальные гипомоторные – 2–4 раза в месяц, двусторонние тонико-клонические – один раз в 2 месяца.

Семейный анамнез судорог: двоюродный брат по отцовской линии находится под наблюдением эпилептолога, получает противосудорожную терапию.

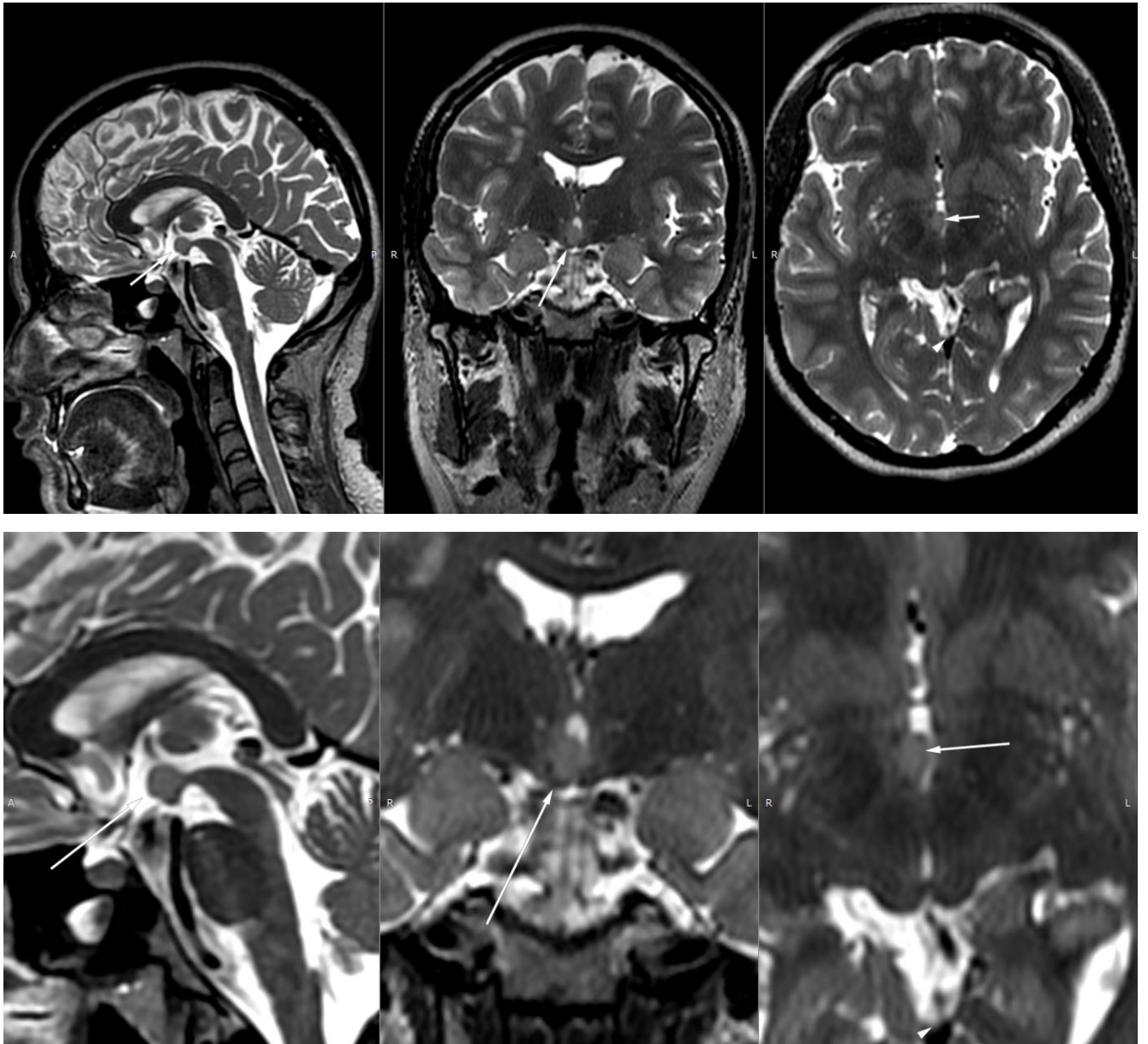


Рисунок 45 - МРТ пациентки с гамартомой гипоталамуса до лечения. Выявляется гиперинтенсивное на T2 образование, не накапливающее контрастное вещество, вдоль передней и правой стенки третьего желудочка, размером 8 на 8 на 8 мм, соответствующее гамартоме гипоталамуса II типа. По переднему и нижнему контурам опухоли определяется сосуд диаметром 1 мм (вероятно, вена).

Видео-ЭЭГ-мониторирование проведено без депривации сна в течение 94 часов в состоянии активного и пассивного бодрствования, во сне и после пробуждения с функциональными пробами (13.10.2022). Запись осуществлена на системе видео-ЭЭГ-мониторинга «Микромед», применялась международная

система наложения электродов «10-20» с использованием дополнительных электродов: ЭКГ, нижняя скуловая дуга (F9, F10, T9, T10, P9, P10).

ЭЭГ во время пассивного бодрствования. Основной ритм представлен регулярным, устойчивым, модулированным альфа-ритмом, частотой около 9,5–10 Гц, амплитудой до 75 мкВ, регистрируется в затылочных отведениях с распространением на задневисочные и теменные области полушарий. Зональные различия четко выражены. В заднелобно-центральных отделах регистрируется регулярный устойчивый сенсомоторный ритм дугообразной конфигурации частотой 8,5–9,5 Гц с амплитудой 60 мкВ (Рисунок 46). Во сне и бодрствовании зарегистрирована региональная эпилептиформная активность в правых заднелобной, височной областях в виде одиночных острых волн, комплексов острая-медленная волна, индекс представленности в бодрствовании низкий, во сне отмечается нарастание индекса до среднего. Также независимо во сне зарегистрирована региональная эпилептиформная активность в левой височной области в виде одиночных комплексов острая-медленная волна, низким индексом (единичные).



Рисунок 46 - ЭЭГ пациентки с гамартомой гипоталамуса до лечения. Отмечены комплексы острая-медленная волна.

Лечение посредством МР-ФУЗ было направлено на проведение диссекции опухоли от окружающих тканей 05.12.2022 года. Во время лечения для оценки воздействия был использован режим T2 FSE в аксиальной, сагиттальной и корональной плоскостях. Плоскость аксиальных и корональных срезов была соответственно параллельна и перпендикулярна линии, соединяющей переднюю и заднюю спайки, сагиттальной – параллельна серпу мозга с захватом только зоны воздействия МР-ФУЗ. Дополнительный температурный контроль проводили в зрительном тракте, сосцевидном теле при каждом ультразвуковом воздействии. Проведено 9 лечебных воздействий ультразвуком с постепенным увеличением от 10 000 до 22 000 Дж, продолжительность их составила от 15 до 25 секунд, с достижением температуры от 52 до 58 С.

На рисунке 47 представлено МРТ-исследование во время лечения методом МР-ФУЗ. Интраоперационная визуализация не выявила признаков кровоизлияния или нецелевого нагрева.

Серьезных осложнений во время процедуры не возникло. Один приступ судорог был во время первой лечебной обработки ультразвуком. Для контроля изменений после МР-ФУЗ была использована комбинация режимов T2 cube и T2 FSE с вышеописанными параметрами с использованием 32-канальной головной катушки. Через 3 часа после лечения в проекции вышеописанной гамартомы определились две зоны некроза с цитотоксическим отёком размером по 3 мм, окружённые вазогенным отёком толщиной до 4 мм (Рисунок 48).

Пациентка через 10 дней вернулась к профессиональной деятельности. Отметила большую уверенность на работе в связи с отсутствием приступов. В настоящее время наблюдаем пациентку более 12 месяцев, не выявлено ни одного геластического или дакриоцистического припадка после лечения, что соответствует IA классу по шкале исходов хирургического лечения эпилепсии по J. Engel (1993).

На контрольном МРТ головного мозга через три месяца после проведенного лечения (Рисунок 49) отмечается полный регресс вазогенного отёка. В проекции

гамартомы определяются два гиперинтенсивных на T2 очага размерами 3 на 2 на 3 мм и 2 на 3 на 4 мм, что соответствует точкам соникации проведенным по видимому краю образования.

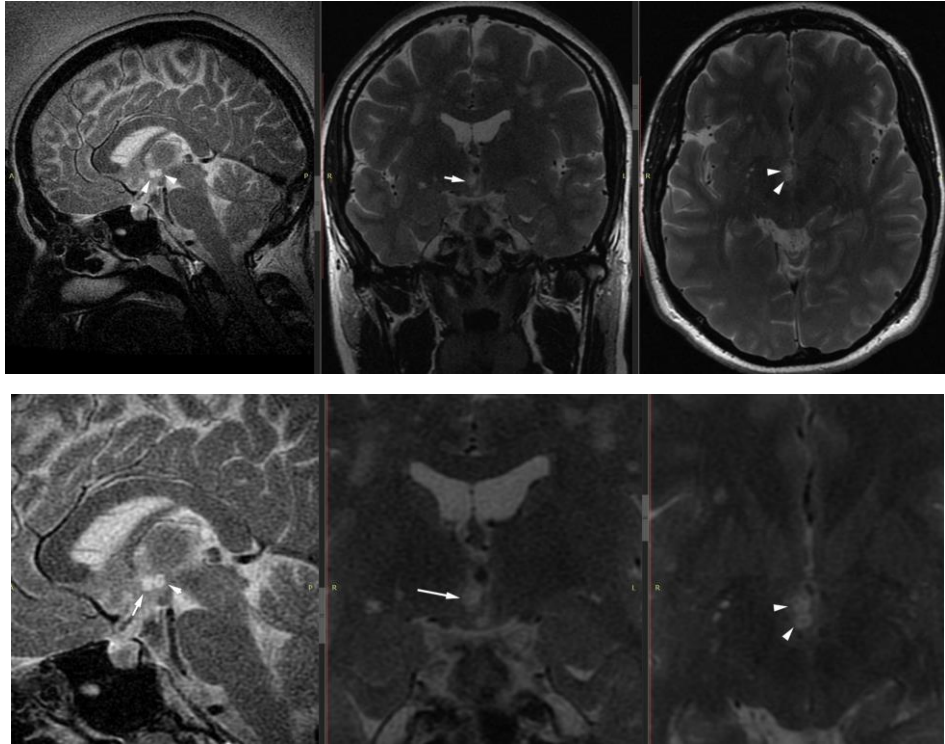


Рисунок 47 - МРТ во время процедуры МР-ФУЗ.

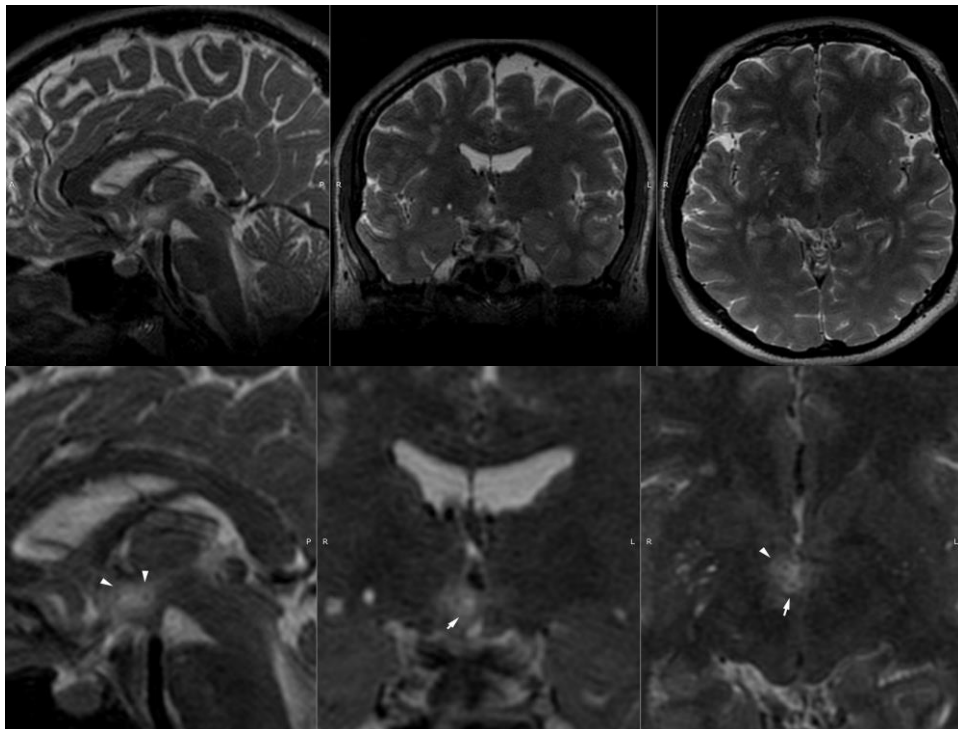


Рисунок 48 - МРТ через 3 часа после лечения.

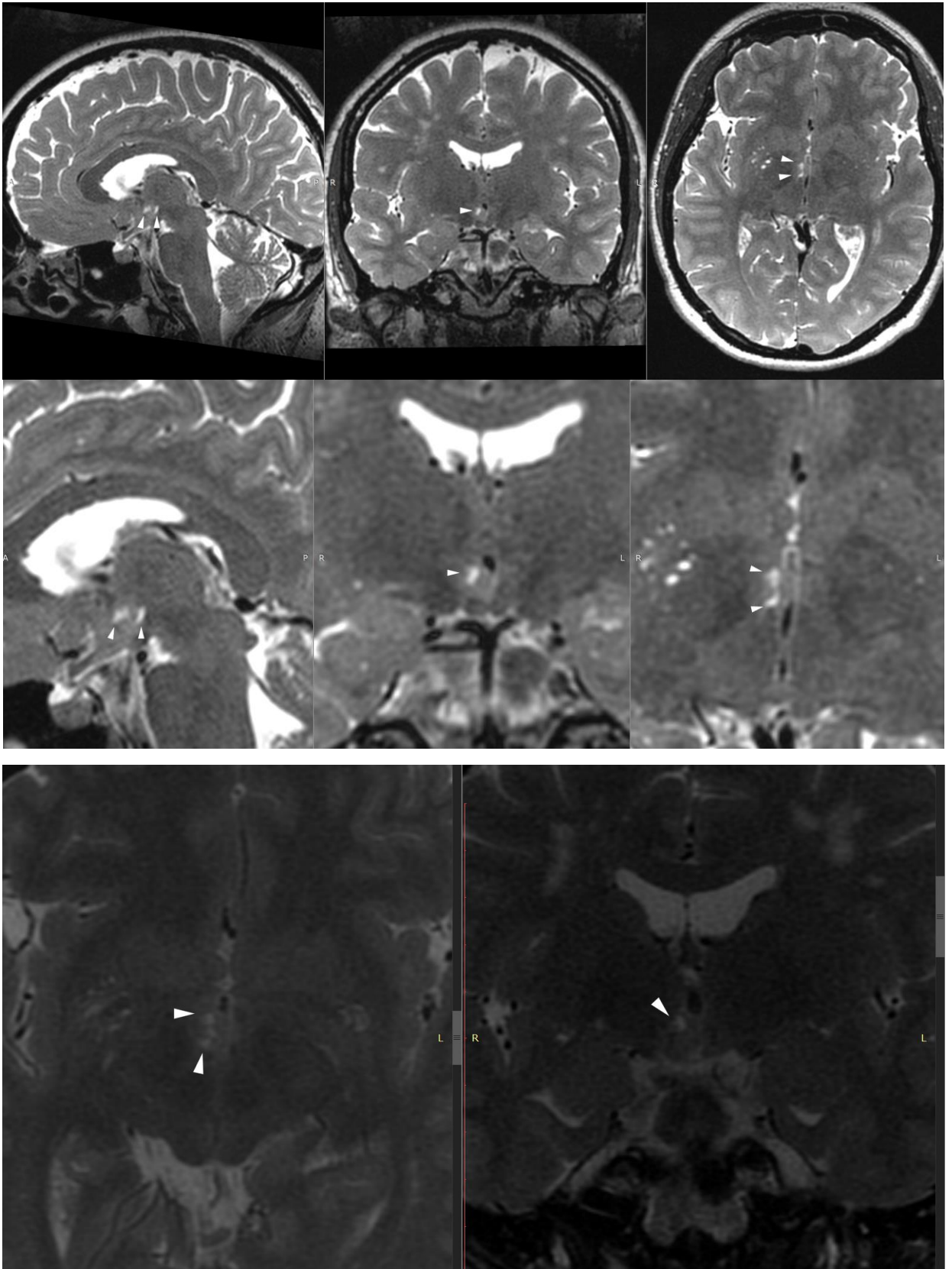


Рисунок 49 - МРТ головного мозга через 3 месяца после лечения пациентки с гамартомой гипоталамуса.

На рисунке 50 представлено ЭЭГ через три месяца после лечения во сне и бодрствовании, где зарегистрирована региональная эпилептиформная активность в правой височной области в виде одиночных комплексов острая-медленная волна, индекс представленности низкий. В сравнении с ЭЭГ до операции отмечается положительная динамика в виде значительного снижения индекса представленности эпилептиформной активности в области правого полушария головного мозга.



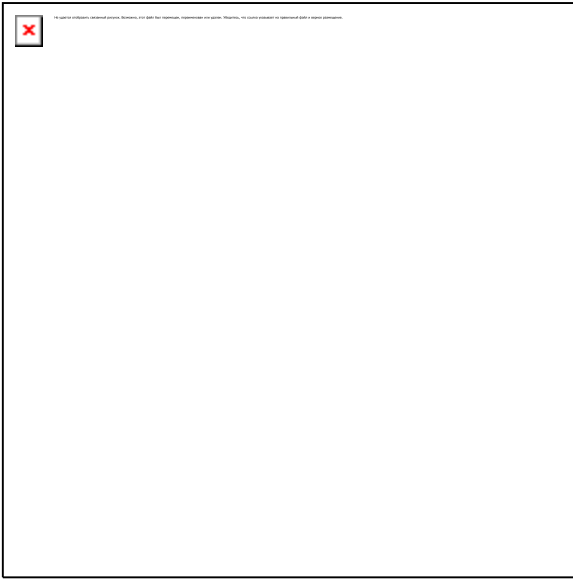


Рисунок 50 - ЭЭГ пациентки с гамартомой гипоталамуса через три месяца после лечения методом МР-ФУЗ.

Описанный клинический случай показывает, что диссекция гамартомы с помощью метода МР-ФУЗ было эффективным в отношении контроля над эпилептическими приступами, без каких-либо побочных эффектов. При хирургически недоступной гамартоме гипоталамуса технология позволила полностью (в течение более годового наблюдения) избавить пациентку от эпилептических приступов, насильственного смеха и плача без каких-либо побочных эффектов. Эффективность может зависеть от точности нацеливания, охвата термоповреждением, выбранной целевой области и размера гамартомы гипоталамуса. Проведение исследований в этом направлении затруднено из-за крайней редкости заболевания, на момент написания работы в мировой литературе найдено только две публикации о МР-ФУЗ лечении симптомов гамартомы гипоталамуса, но появление новых подходов является важным для облегчения состояния пациентов, которые годами испытывают сложные фармакарезистентные эпилептические приступы, эндокринологические нарушения и социально-бытовую стигматизацию.

ГЛАВА 8. Разработка технологии применения метода МР-ФУЗ в режиме телемедицины

8.1 Введение

Обычно для теоретической подготовки врачей и развития их мануальных навыков используются специальные обучающие программы от производителя. Но наилучшей практикой является наличие специального человека для контроля и консультирования первых операций [312]. Установление такого рода партнерства может помочь обучению в сложных ситуациях [164]. Многие производители не позволяют запускать свои программы лечения без помощи и контроля, особенно если это касается новых технологий. Обычно, согласно политике производителя, первые 20-25 операций можно провести под наблюдением, а затем бригада получает статус «соло», то есть разрешение на самостоятельное выполнение процедуры.

Ограничения на поездки в период пандемии COVID-19 привели к масштабному переходу образовательных программ различных уровней на онлайн цифровое и дистанционное обучение. Но внедрение таких подходов может быть связано с определенными трудностями [426]. В частности, ограничения на поездки из-за пандемии COVID-19 стали серьезной проблемой для внедрения новых технологий. В настоящей главе описан наш первый в мире опыт запуска программы лечения метолом МР-ФУЗ с международным дистанционным онлайн контролем, его эффективность, безопасность и ближайшие результаты. Эта работа проводилась под научно-методическим руководством в сотрудничестве с Научным центром неврологии и Национальным обществом по изучению болезни Паркинсона и двигательных расстройств.

8.2 Методы

Дизайн исследования. Исследование представляет собой когортное одноцентровое контролируемое проспективное исследование без рандомизации. Рандомизация была невозможна, потому что на момент запуска у оперирующих хирургов не было разрешения на самостоятельную работу. Мы зарегистрировали всех 94 пациентов, перенесших МР-ФУЗ для лечения двигательных нарушений. 38 пациентов лечились под онлайн телемедицинским контролем и 56 – без него (самостоятельно). Группы пациентов для удобства назвали «Онлайн Курация» и «Соло». Команда была сертифицирована для самостоятельной работы после 38 лечебных процедур.

Целью исследования было разработать методологию удаленного экспертного контроля при внедрении лечения методом МР-ФУЗ, оценить целесообразность, эффективность, безопасность программы удаленного экспертного контроля выполнения всех этапов процедуры онлайн.

Исследование было начато 5 мая 2020 года с момента первой процедуры и продолжалось в течение 1 года 9 месяцев. Как уже указывалось выше, причиной, по которой появилась необходимость запустить программу МР-ФУЗ дистанционно, стала невозможность личного приезда экспертов производителя из-за карантинных ограничений новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

В начале марта 2020 года была завершена установка оборудования Exablate 4000 (Insightec). На тот момент в листе ожидания операции в клинике было 32 пациента. По этическим причинам все первые операции проводились с удаленным экспертным контролем, без рандомизации пациентов на «онлайн» и «соло» группы, чтобы не подвергать первых пациентов неоправданному риску.

Пациенты. В анализ вошли 27 пациентов с ЭТ и 67 пациентов с Д-БП (94 процедуры МР-ФУЗ). При анализе результатов «попыткой» будет обозначаться ситуация, когда пациент был уложен на стол МР-ФУЗ и произведено первое ультразвуковое воздействие. У всех больных отсутствовали противопоказания к данному виду лечения. Все пациенты были проинформированы о методике

лечения, количестве выполненных перед ними процедур и о дистанционном наблюдении из-за рубежа. Всем пациентам лечение МР-ФУЗ проводилось по стандартной методике.

Успех процедуры определяли как уменьшение тремора на 30% по шкалам CRST или UPDRS III на стороне операции.

Телемедицинский удаленный экспертный контроль. Первая в мире телемедицинская реализация технологии МР-ФУЗ состоялась 5 мая 2020 года. Нами было создано виртуальное присутствие экспертов компании Insightec Пола Регга, (Великобритания), Тессы Кейс (Испания), Даниила Молчанова (Россия), а также кураторов проекта главного специалиста по двигательным расстройствам академика Сергея Николаевича Иллариошкина и главного нейрохирурга Министерства Здравоохранения Республики Башкортостан Шамиля Махмутовича Сафина во время первой процедуры. До проведения первого лечения МР-ФУЗ в течение двух недель проходил процесс обучения данной процедуре с предварительным обсуждением каждого пациента с целью отбора.

Для организации первого телемедицинского лечения фокусированным ультразвуком, кроме традиционной организации видеоконференции со всеми участниками, необходимо было решить три задачи.

Во-первых, для обеспечения безопасности и постоянного визуального контроля за пациентом нам необходимо было обеспечить защищенную видеотрансляцию в режиме реального времени состояния пациента в кабинете МРТ во время лечения. Кроме того, международную команду интересовали неврологические тесты, проведенные нашей командой неврологов для оценки эффективности лечения, на каждом этапе. Проблема заключалась в том, что из-за особенностей конструкции кабинета МРТ и постоянно действующего магнитного поля мы не могли разместить камеры непосредственно внутри. Мы провели три процедуры с использованием веб-камеры Microsoft на потолке кабинета МРТ. Но на третьей операции на МРТ-термометрии начал появляться интенсивный шум, поэтому единственным выходом для нас было убрать камеру из комнаты МРТ и

установить ее перед окном наблюдения (камера 2 на рисунке 51). Видеопоток с камер мы транслировали в видеоконференцию Microsoft Teams. При проведении неврологических тестов использовали портативный ноутбук MacBook Pro со встроенной камерой (портативный ноутбук 2 на рисунке 51).

Во-вторых, необходимо было организовать передачу телеметрии с оборудования Insightec международной команде специалистов, чтобы они имели возможность наблюдать, насколько выбранная тактика лечения согласуется с настройками оборудования, и при необходимости корректировать их для достижения желаемого лучшего результата. Проблема заключалась в том, что телемедицинское лечение фокусированным ультразвуком проводилось впервые и на тот момент не было готового и апробированного решения. Проанализировав все доступные технологии, наиболее перспективными, на наш взгляд, показались технологии Virtual Network Computing (VNC) и Port Address Translation (PAT), с помощью которых нам удалось организовать безопасные сеансы удаленного подключения для экспертов, находящихся в Великобритании, Испании, Израиле и Санкт-Петербурге во время лечения (Рисунок 51).

В-третьих, требовалось обеспечить передачу МРТ-картины пациента, чтобы международная команда имела возможность оценивать эффективность лечения и корректировать тактику вместе с нами. Поскольку программно-аппаратный комплекс General Electric представлял собой полностью закрытую систему, у нас не было возможности подключиться к нему напрямую или использовать дополнительные технологии для перехвата и трансляции изображения наподобие преобразователей HDMI в USB. Таким образом, для решения этой задачи мы решили использовать камеру, направленную на МРТ-монитор, а видеопоток с камеры передавался на видеоконференцию всем участникам (камера 1 на рисунке 51). Это изображение не использовалось для принятия клинических решений, а только использовалось для управления настройками рентгенлаборанта на консоли. МРТ-изображение максимального качества в режиме реального времени как обычно передавалось на Insightec Exablate 4000 (рабочая станция Insightec на

рисунке 51) в соответствии с протоколом устройства Insightec. Затем изображение транслировалось с консоли Insightec экспертам по протоколу VNC. Microsoft Teams использовали как платформу для видеоконференций между всеми участниками (Рисунок 51). Выбор этой технологии был обусловлен корпоративным стандартом Insightec, а ее функциональность соответствовала всем нашим требованиям. Мы использовали четыре камеры: камера 1 для консоли МРТ, камера 2 для кабинета МРТ, камера 3 для нейрохирурга, камера 4 для неврологических тестов и временных крупных планов внутри кабинета МРТ. «Портативный» ноутбук 2 с камерой 4 проносили в кабинет МРТ только тогда, когда аппарат МРТ не сканирует (Рисунок 51).

Нейрохирург, радиолог и МРТ-техник общались с экспертами с помощью «основного» ноутбука 1 (Рисунок 52). Консоль рабочей станции Insightec, используя протокол VNC, позволяла управлять МР-ФУЗ аппаратом как нейрохирургу в Уфе, так и давала возможность использовать курсор мыши совместно с экспертами компании производителя операционного стола. Консоль рабочей станции МРТ контролировалась врачом-рентгенологом и специалистом по МРТ.

Таким образом, решение этих трех задач позволило обеспечить необходимый уровень безопасности пациента и провести первое в мире телемедицинское лечение фокусированным ультразвуком.

8.3 Результаты

Из 94 пациентов, получавшим лечение методом МР-ФУЗ по поводу тремора (27 больных ЭТ и 67 пациентов с Д-БП), 38 пациентам МР-ФУЗ-таламотомия была выполнена под международным онлайн-наблюдением (Рисунок 53).

Распределение больных по возрасту представлено на рисунке 54. Медиана возраста оперированных больных составила 61,5 (50,0; 68,25) лет, в диапазоне от 21 до 82 лет; мужчины и женщины по этому показателю статистически значимо не различались ($p=0,88$, критерий Уилкоксона).



Рисунок 51 - Положение камер и вид из комнаты проведения лечения МР-ФУЗ.

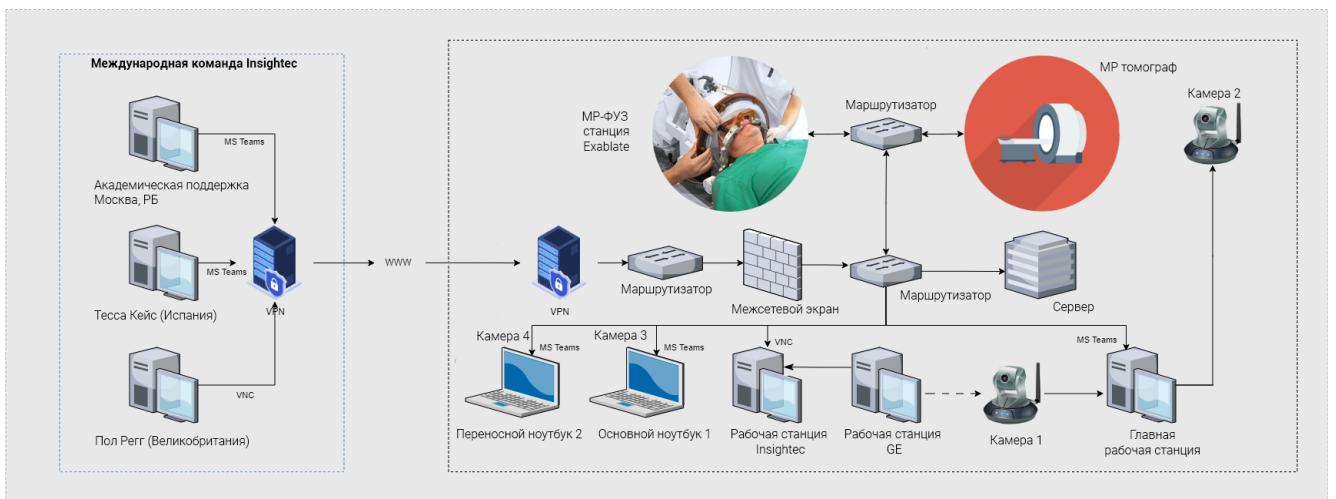


Рисунок 52 – Инфраструктура для телемедицинского контроля процедуры МР-ФУЗ.

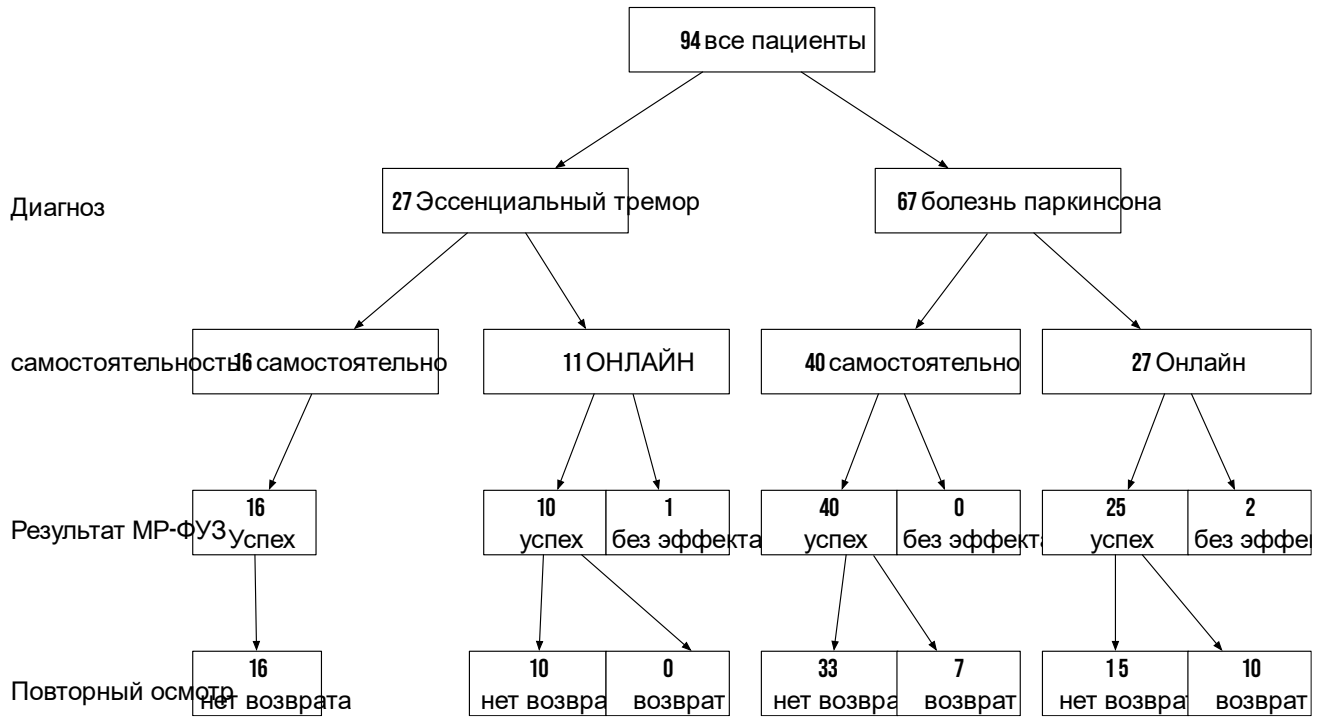


Рисунок 53 - Диаграмма потока исследования.

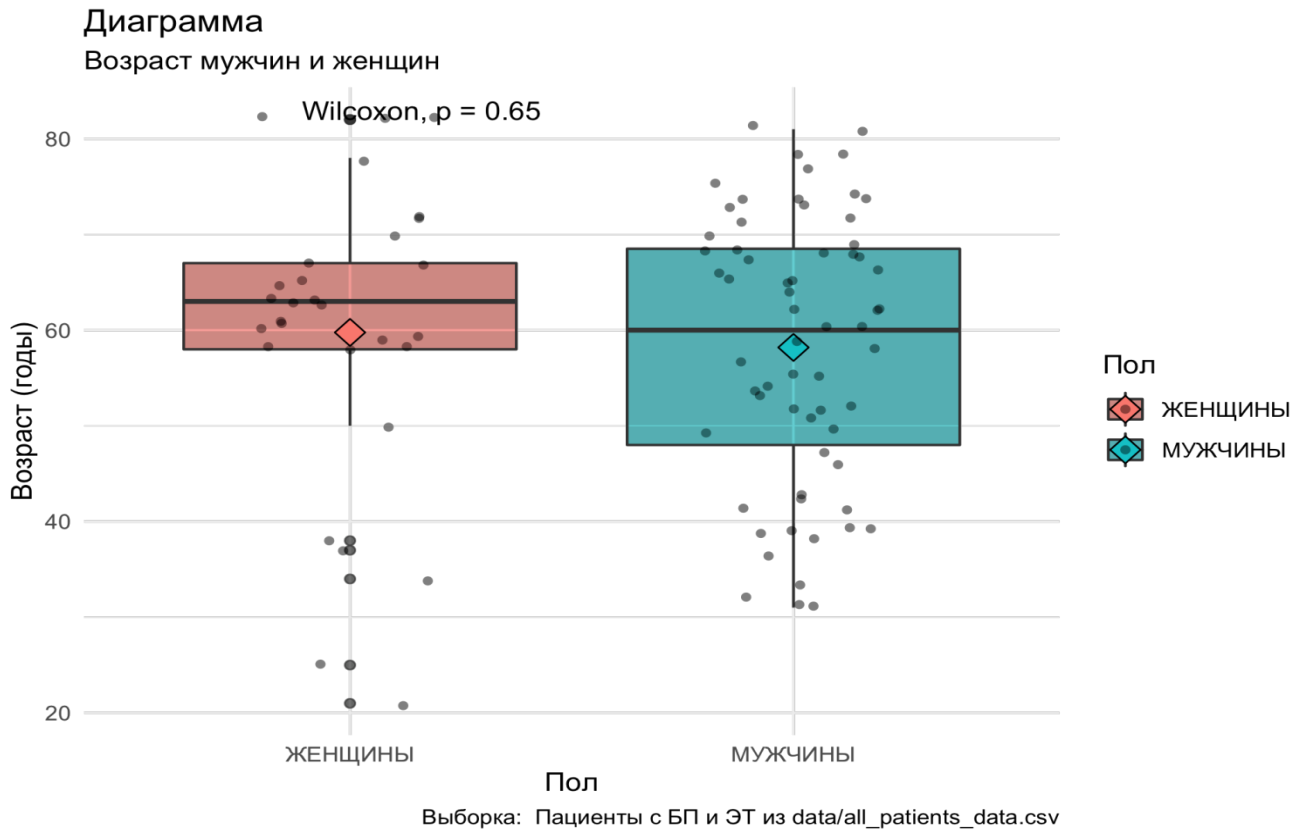


Рисунок 54 - Возраст пациентов – мужчин и женщин.

После операции врачи клиники продолжали регулярное наблюдение за всеми пациентами, медиана срока наблюдения на данный момент составляет 109,0 (53,0; 231,0) дней, максимум 625 дней.

Результаты лечения ЭТ. Таламотомия с использованием системы МР-ФУЗ выполнена 27 пациентам с тяжелым рефрактерным ЭТ (мужчины – 17, женщины – 10).

В большинстве случаев (22 пациента из 27) выполнялось одностороннее вмешательство: левый таламус с воздействием на симптомы с правой стороны тела - 18 пациентов; правый таламус, левая половина тела - 7. Лечение ЭТ с обеих сторон поэтапно с интервалом в 12 месяцев в нашем исследовании проведено двум пациентам. Кроме того, двум пациентам с ЭТ было проведено лечение сразу с обеих сторон за одну процедуру. Исходные клинические характеристики пациентов приведены в таблице 11.

У 26 больных эффект расценен как удовлетворительный (уменьшение тремора на оперированной стороне на 30% и более). Лечение проведено на левом таламусе у 19 больных, на правом таламусе - у 6, сразу на обеих сторонах - у 2 больных. Из этой когорты у двух пациентов было проведено двустороннее этапное лечение. Длительность тремора варьировала от 3 до 58 лет (медиана 26 (18,50; 34,75) лет). Длительность тремора не коррелировала с его выраженностью по шкале CRST ($R=0,2$, $p=0,3$). Медиана показателя КУПКТ составила 0,52 (0,41; 0,57) с разбросом от 0,34 до 0,69, при менее плотных костях черепа имелась тенденция к увеличению времени операции.

Один пациент с ЭТ (3,8%) с группы «Онлайн Курация» не ответил на 15 пробных ультразвуковых воздействий; в типичном расположении ядра VIM не было обнаружено эффективной мишени, и пациент был выписан безрезультатно.

В группе ЭТ с телемедицинской поддержкой общий показатель успеха составил 10/11 (81,8%), в группе «Соло» – 16/16 (100%), значение p хи-квадрат = 0,2191. В группе ЭТ рецидивов тремора не было в обеих группах.

Среди побочных эффектов у одного пациента была аномальная реакция на наполнение шлема холодной водой с ознобом и кратковременной остановкой дыхания; головная боль отмечена у 11 больных, головокружение у 4, тошнота у 3, рвота у 2, онемение у 1 и атаксия у 1. Эти симптомы были кратковременными и исчезли сразу же при переводе больных в палату. У 5 больных после операции отмечалась неустойчивость походки, которая полностью исчезла через 2 нед., что согласуется с данными Cacho-Asenjo с соавторами [235].

Корреляционный анализ стажа и продолжительности операции ($R=-0,078$, $p=0,71$), а также стажа и количества ультразвуковых воздействий ($R=-0,3$, $p>0,05$) не выявил достоверной связи между сравниваемыми показателями. Медиана продолжительности операции от первой до последней обработки ультразвуком составила 115,07 (81,02; 132,28) минут, самая быстрая операция заняла 30,7 мин., самая длинная - 189,1 мин.

В таблице 11 представлены непосредственные результаты лечения (сразу после лечения), оцененные по шкале CRST. Для оценки результатов лечения мы провели парный тест Уилкоксона (показатели выраженности тремора до и после операции по шкале CRST), при этом получили статистически значимые различия, свидетельствующие о значительном улучшении состояния. Общее снижение суммы баллов по шкале CRST составило 37,51% ($V=351$, $p<0,001$), на стороне операции снижение достигло 64,73% ($V=325$, $p<0,001$) (Рисунок 55), а на контрольной стороне разница в CRST до и после лечения не была статистически значимой ($V=15$, $p>0,05$).

За период наблюдения ни у одного из 26 успешно оперированных больных не было выявлено возврата (с полным исчезновением гиперкинеза) или усиления тремора (с его уменьшением после лечения).

Таблица 11 - Базовые характеристики пациентов с ЭТ в группах с удаленным экспертным контролем и без него.

Показатель	Общая группа, N = 27	Соло ¹ , N = 16	Онлайн ¹ , N = 11	Значение p ²
Возраст	49,0 (35,0; 64,0)	56,0 (38,2; 63,5)	39,0 (33,0; 62,5)	0,5
Площадь черепа	317,0 (301,0; 356,0)	316,0 (282,5; 344,5)	329,5 (315,5; 376,2)	0,3
КУПКТ	0,5 (0,4; 0,6)	0,5 (0,4; 0,6)	0,5 (0,4; 0,6)	>0,9
Продолжитель ность болезни	26,0 (18,5; 34,8)	30,0 (22,5; 45,0)	20,0 (17,5; 24,0)	0,045
Пол				0,7
женский	10,0 (37,0%)	5,0 (31,2%)	5,0 (45,5%)	-
мужской	17,0 (63,0%)	11,0 (68,8%)	6,0 (54,5%)	-
Сторона таламуса				0,6
левая	19,0 (70,4%)	10,0 (62,5%)	9,0 (81,8%)	-
обе	2,0 (7,4%)	2,0 (12,5%)	0,0 (0,0%)	-
правая	6,0 (22,2%)	4,0 (25,0%)	2,0 (18,2%)	-
Успешно				0,4
нет	1,0 (3,7%)	0,0 (0,0%)	1,0 (9,1%)	-
да	26,0 (96,3%)	16,0 (100,0%)	10,0 (90,9%)	-
Стадия				0,4
первая	23,0 (85,2%)	12,0 (75,0%)	11,0 (100,0%)	-
вторая	2,0 (7,4%)	2,0 (12,5%)	0,0 (0,0%)	-
одновременно	2,0 (7,4%)	2,0 (12,5%)	0,0 (0,0%)	-
Количество соникаций	5,0 (4,0; 7,0)	5,0 (4,5; 7,0)	5,5 (4,2; 7,8)	0,9

Продолжение таблицы 11

На стороне операции				
CRST до	17,5 (15,2; 22,0)	22,0 (16,5; 24,0)	16,0 (13,0; 17,5)	0,007
CRST после	5,5 (4,0; 7,0)	7,0 (4,5; 8,5)	4,0 (2,0; 7,0)	0,094
CRST разница	12,0 (10,0; 14,0)	12,0 (9,5; 16,5)	12,0 (10,0; 12,5)	0,3
Сторона контроль				
CRST до	16,5 (12,0; 21,0)	20,0 (15,5; 22,0)	15,0 (11,0; 18,5)	0,2
CRST после	16,0 (9,0; 20,0)	16,0 (8,0; 20,0)	15,0 (9,5; 18,5)	0,8
CRST разница	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 2,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,3
Время операции (мин)	115,1 (81,0; 132,3)	115,1 (86,4; 126,1)	105,8 (67,5; 141,4)	>0,9
1 Медиана (квартильный интервал); количество (%)				
2 Тест Уилкоксона; тест Фишера; Сумма рангов Уилкоксона				

Результаты лечения БП. В группе с удаленным экспертным контролем при БП успех процедуры был достигнут у 25/27 (92,6%), в «Соло» группе – у 40/40 (100%), $p=0,08$ (критерий хи-квадрат). Частота рецидивов в течение года составила 10/25 (40%) в группе онлайн и 7/40 (17,5%) в группе самостоятельного лечения, значение $p = 0,04$ (критерий хи-квадрат), т.е. в группе «Соло» были значительно лучшие результаты с точки зрения рецидива. Оценка по шкале UPDRS III после операции статистически значимо снизилась с 54 (43,00; 65,00) до 33,00 (24,00; 40,75) (критерий знакового ранга Уилкоксона, p -значение $<0,001$), график представлен на рисунке 56, В «Соло» мы использовали в качестве мишени ядро VIM в 30 случаях, РТТ в 25 случаях (в том числе в 15 случаях – обе мишени). У 7/30 (23%) пациентов с целевым ядром VIM и у 3/25 (12%) пациентов

в группе РТТ через 1 год возник рецидив. Одному больному успешно проведена реоперация. У одного в течение 1 года была дизартрия, у двух – значительное прогрессирование болезни без возврата тремора. В таблице 12 представлены клинические характеристики пациентов с Д-БП, включенных в исследование.

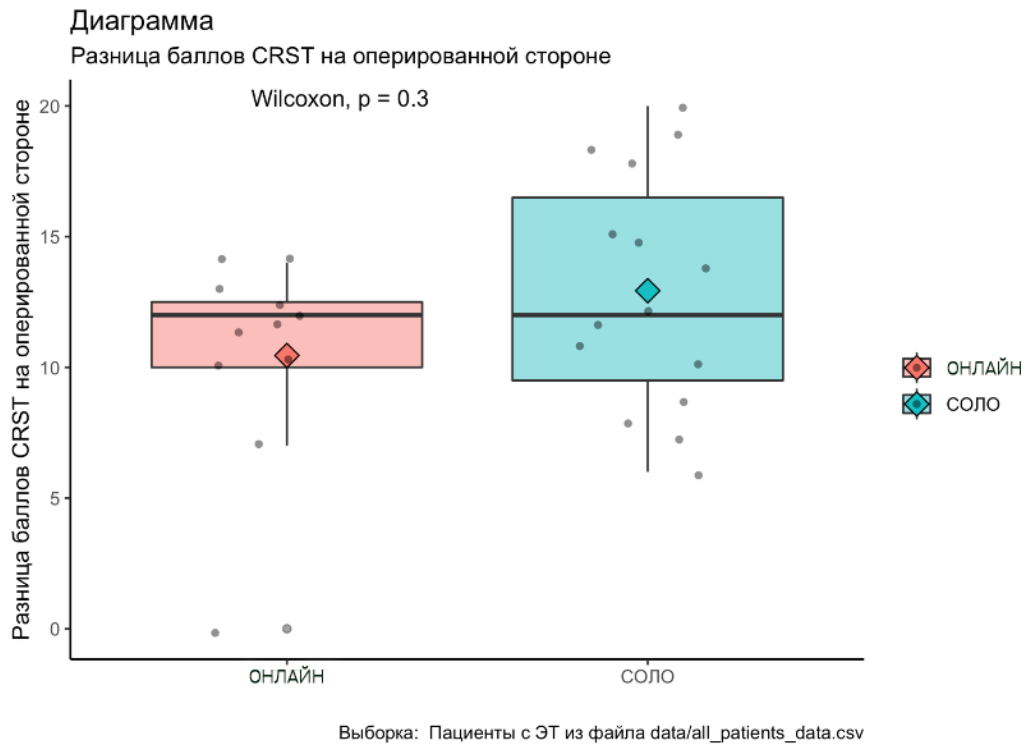


Рисунок 55 - Уменьшение суммы баллов по шкале CRST в группах «Соло» и «Онлайн Курация».

В группе «Онлайн курация» мишень VIM использовалась во всех 27 случаях, в 2 случаях она была неэффективна, а в 10 случаях наблюдался рецидив в течение одного года (37%). В группе онлайн у 5 пациентов из 10 с рецидивом успешно проведена повторная операция МР-ФУЗ уже самостоятельно. Во время процедуры у 6 больных возникла головная боль, у 2 – головокружение, у 3 – тошнота, у 1 – рвота, у 1 – онемение и у 1 – преходящая дизартрия. Большинство симптомов исчезли сразу после процедуры. У одного пациента через 1 год наблюдения развилась атаксия. Один пациент умер через 2 года от несчастного случая, не связанного с БП и с лечением. На рисунке 57 представлено снижение суммы баллов по UPDRS III (%) в группах «Соло» и «Онлайн курация».

Таблица 12 - Клинические характеристики пациентов с Д-БП

Показатель	Всего ¹	Соло, N = 40 ¹	Онлайн, N = 27 ¹	p ²
Возраст	63,0 (55,0; 70,0)	63,0 (58,5; 69,5)	64,0 (51,2; 72,0)	0,7
Площадь черепа	348,0 (333,0; 365,8)	346,0 (333,5; 365,0)	354,0 (322,0; 365,5)	0,8
КУПКТ	0,5 (0,4; 0,6)	0,5 (0,4; 0,6)	0,5 (0,4; 0,6)	>0,9
Болен (лет)	5,0 (4,0; 9,0)	6,0 (5,0; 11,2)	4,5 (3,8; 5,2)	0,058
Пол				0,8
женский	19,0 (28,4%)	11,0 (27,5%)	8,0 (29,6%)	-
мужской	48,0 (71,6%)	29,0 (72,5%)	19,0 (70,4%)	-
Сторона воздействия				0,3
левая	38,0 (56,7%)	25,0 (62,5%)	13,0 (48,1%)	-
правая	29,0 (43,3%)	15,0 (37,5%)	14,0 (51,9%)	-
Успех				0,2
нет	2,0 (3,0%)	0,0 (0,0%)	2,0 (7,4%)	-
да	65,0 (97,0%)	40,0 (100,0%)	25,0 (92,6%)	-
МР-ФУЗ лечение				0,7
Первое	59,0 (88,1%)	36,0 (90,0%)	23,0 (85,2%)	-
Повторное	8,0 (11,9%)	4,0 (10,0%)	4,0 (14,8%)	-
Соникаций	6,0 (5,0; 8,0)	6,0 (5,0; 9,0)	6,0 (5,0; 8,0)	0,6
UPDRS III до	54,0 (43,0; 65,0)	56,0 (46,5; 71,5)	47,5 (38,2; 59,5)	0,035
UPDRS III после	33,0 (24,0; 40,8)	35,5 (26,0; 39,8)	29,5 (24,0; 47,2)	>0,9
UPDRS III улучшение (%)	37,8 (28,0, 47,2)	39,9 (36,7; 48,0)	30,1 (21,7; 37,0)	0,003
1 Медиана (интерквартильный интервал); n (%)				
2 Точный критерий суммы рангов Уилкоксона; критерий суммы рангов Уилкоксона; критерий хи-квадрат Пирсона; Точный тест Фишера				

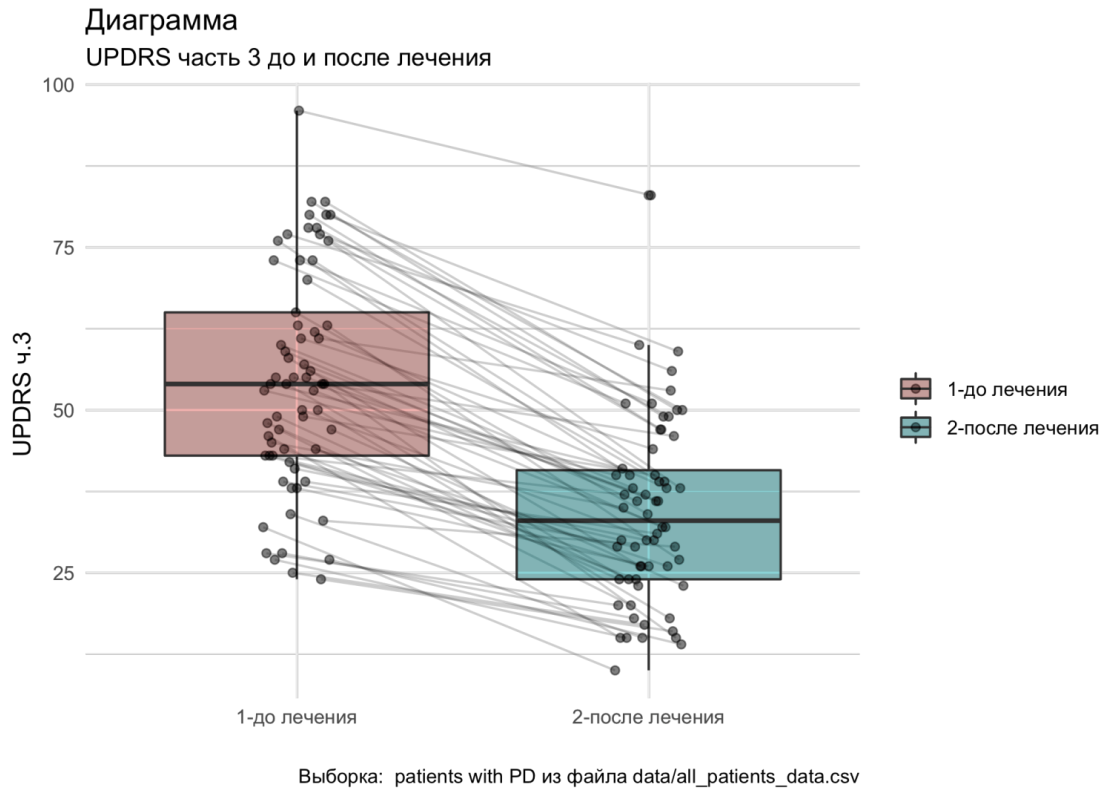


Рисунок 56 – Значения UPDRS III до и после лечения. Тест Wilcoxon signed rank test $V = 1953$, $p < 0,001$.

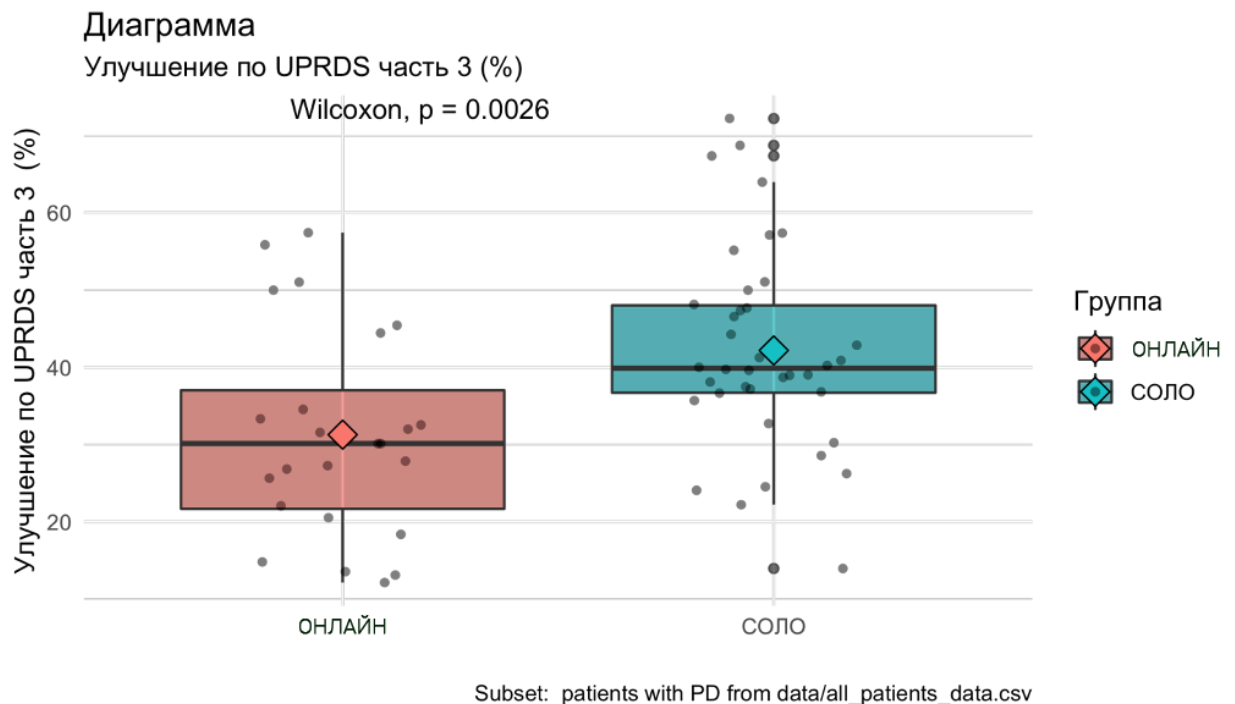


Рисунок 57 - Снижение суммы баллов по UPDRS III (%) в группах «Соло» и «Онлайн курация».

8.4 Обсуждение

В нашем исследовании было продемонстрировано, что удаленный экспертный контроль при выполнении лечения МР-ФУЗ эффективен и безопасен. Представленный опыт процедуры МР-ФУЗ с телемедицинским удаленным экспертным контролем является первым в мировой практике.

Высокий общий показатель успеха при ЭТ сразу после запуска программы составил 26/27 (96,3%). В группе ЭТ рецидивов не было в обеих группах. Это соответствует результатам операций без удаленного экспертного контроля, где подавление тремора после МР-ФУЗ-таламотомии по поводу ЭТ стабильно сохранялось в течение 2 лет, а латентные или отсроченные осложнения после лечения не развивались [151,255].

В группе с удаленным экспертным контролем при БП процедурный успех был достигнут у 25/27 (92,6%) пациентов, в «Соло» группе – у 40/40 (100%), $p=0,08$. Оценка по шкале UPDRS III после операции достоверно снизилась с 54 (43,0;65,0) до 33,0 (24,0; 40,8) (критерий знакового ранга Уилкоксона, значение $p < 0,001$), это соответствует результатам Н.М. Eisenberg с соавторами [351]. Частота рецидивов в течение года – 10/25 (40%) в группе удаленного экспертного контроля и 7/40 (17,5%) в группе «Соло», $p = 0,04$: эти данные сопоставимы с результатами одной из групп авторов, где у 2 пациентов из 26 был полный возврат тремора и у 8 – частичный возврат тремора 38 % [247].

Снижение суммы баллов по шкале CRST при ЭТ не имело статистической разницы в группе удаленного экспертного контроля «Онлайн Курация» и «Соло», но в группе пациентов с БП результаты в группе «Соло» были статистически значимо лучше. Результат можно объяснить тем, что эксперты ограничились более старым протоколом, разрешенным компанией на ядре VIM, в то время как существуют другие, более эффективные мишени для БП, описанные в литературе, например РТТ или ZI [238].

Таким образом, нами разработана осуществимая и безопасная методика запуска телемедицинской дистанционной программы лечения МР-ФУЗ под наблюдением в режиме онлайн. В процессе работы не было зафиксировано осложнений, связанных с процедурой, у всей когорты пациентов. Мы не обнаружили статистически значимой разницы между эффектами лечения в группе «Соло» и удаленного экспертного контроля с точки зрения частоты осложнений, эффекта и отдаленных результатов в группе ЭТ. Более того, лечение БП имело несколько меньшую степень улучшения по шкале UPDRS III в группе с удаленным экспертным контролем 30,1% по сравнению с 39,9% в группе «Соло» ($p = 0,003$). При БП строгий протокол, установленный экспертами, ограничивал использование новых мишеней, не включенных в протокол производителя, на стадии кривой обучения, но это ограничение представляется разумным.

Проведенное исследование имеет определенные ограничения. Исследование было одноцентровым без рандомизации. Нет сомнения, что без экспертного контроля запустить эту технологию не представляется возможным. Исследование показывает, что удаленный экспертный онлайн-контроль эффективен и безопасен с точки зрения немедленного успеха процедуры. Одноцентровый анализ с относительно небольшим числом пациентов можно рассматривать как недостаток исследования, но также и как возможность центра представить эту сложную и очень сложную программу в режиме онлайн. Требуются дальнейшие рандомизированные многоцентровые исследования с анализом экономической эффективности и долгосрочными клиническими результатами в сопоставляемых группах онлайн и оффлайн с экспертным контролем.

Кривая обучения лечению под наблюдением эксперта удаленно в нашем случае составила 38 пациентов, после чего наш медицинский центр получил полную лицензию. В настоящее время с развитием Интернета очевидно, что многие медицинские технологии могут быть реализованы дистанционно, и проведенное нами является примером этого. В этом состоит практическая значимость данной чати работы.

Работа также продемонстрировала, что адекватное обучение и международное наблюдение за внедрением сложной технологии являются необходимостью и предпосылкой для достижения высоких общих показателей успеха с приемлемым уровнем осложнений и отличной долгосрочной выживаемостью. Полученный уникальный опыт может быть перенесен из нейрохирургии и в другие клинические специальности.

ГЛАВА 9. Разработанные технологии по улучшению эффективности и безопасности при планировании и проведении лечения методом МР-ФУЗ

9.1 Стандартизация процесса лечения с использованием метода МР-ФУЗ

Новизна технологии МР-ФУЗ и отсутствие стандартов проведения процедуры подразумевает совершенствование всех деталей и этапов его использования с целью снижения риска, опасных ситуаций и осложнений. Нами разработан ряд мероприятий дополнительно к протоколу производителя оборудования.

Перед началом проведения лечения методом МР-ФУЗ проверяли готовность с зачитыванием вслух разработанного чеклиста (Приложение 3). Это было необходимо для безопасности пациента, бригады, готовности оборудования, правильности планируемой стороны вмешательства.

Нами предложено фиксировать все дополнительное оборудование альпинистскими стропами строгой длины к прибитым к полу петлям, для того чтобы в экстренной ситуации кислородный обогатитель, отсос или дефибриллятор невозможно было занести в зону 1 Гаусса (Рисунок 58), поскольку их попадание в магнитное поле чревато серьезной травматизацией как пациента, так и персонала.

С другой стороны, аспирация у пациента во время процедуры очень опасна и требует быстрых манипуляций. При отсутствии системы отсоса рядом снятие со стола занимает большое время, так как пациент жестко фиксирован рамой к столу фокусированного ультразвука. В такой ситуации любая задержка опасна для больного. В 6 случаях у нас возникала необходимость в использовании вакуумного отсоса. Для фиксированный стропами отсос заносили на безопасное расстояние к столу, а далее удлиненной силиконовой трубкой проводили необходимую санацию.



Рисунок 58 - Фиксация дополнительного оборудования альпинистскими стропами строгой длины к прибитым полу петлям.

Нами разработан список необходимого оборудования и расходных материалов для проведения лечения методом МР-ФУЗ на основании опыта, описанного в настоящей работе (Приложение 4).

Концепция открытой операционной

Во время проведения процедуры с пациентом необходим постоянный контакт. Согласно инструкции к оборудованию для безопасности процедуры пациенту в руку требуется давать кнопку экстренной остановки. Но этого недостаточно, и дополнительно очень важен адекватный инструктаж. Пациент должен знать в каких случаях нужно нажать кнопку, а какие ощущения являются обычными и не должны вызывать тревоги.

Обычные ощущения у пациентов при МР-ФУЗ:

1. Головокружение
2. Тошнота
3. Легкая боль
4. Вкусовые ощущения (горечь)

Требуют остановки соникации:

1. Запредельная боль
2. Возникший неврологический дефицит
3. Рвота

Пациент должен чувствовать, что он в безопасности и, находясь в сознании, способен общаться с бригадой на протяжении всей процедуры. Это позволит избежать прерывания соникаций и достигнуть как лучшего результата с точки зрения эффективности, так и меньшего размера отека в области воздействия с точки зрения безопасности.

Для создания благоприятных условий с целью эффективного проведения процедуры нами предложена концепция открытой операционной. Пультовая операционной отделена стеклянной перегородкой с жалюзи. При согласии пациента комнату можно сделать хорошо обозреваемой, установив за стеклом кресла для родственников пациента. Родственникам разрешается зайти в пультовую, озвучить свое беспокойство, предложить помощь. В случае плохой толерантности пациента к длительному нахождению в одиночестве в комнате МРТ мы разрешаем родственникам быть в рядом и держать пациента за руку во время процедуры. В связи с отсутствием разрезов данное лечение не требует стерильности условий, и родственники могут свободно находиться рядом с пациентом. Преимуществом нахождения родственников рядом также является возможность обсудить дальнейшую тактику. Это очень помогает в ситуациях, когда достигнут субоптимальный результат, но дальнейшее лечение сопряжено с риском формирования неврологического дефицита. Пациент и родственники получают максимально полную информацию и осознанно принимают решение: будут ли они рисковать или ограничатся субоптимальным результатом; в итоге возрастает удовлетворенность пациента лечением.

Представленная концепция подразумевает высокие требования к подготовке высококвалифицированной бригады.

Стандартизация процесса лечения с использованием МР-ФУЗ

В связи с новизной метода МР-ФУЗ для начала работы требуется подготовка персонала дополнительно к их базовому обучению, необходимому для получения аккредитации. Создание стандартизованного процесса позволяет всей команде разговаривать на одном языке, понимать весь процесс от начала до конца, обеспечить стабильное качество помощи. Нами разработан протокол проведения лечения с использованием МР-ФУЗ, представленный в Приложение 5.

Разработанная нами тактика проведения операций с использованием МР-ФУЗ в качестве одного из ключевых элементов предполагает необходимость полного неврологического обследования, а не просто контроля тяжести тремора или другого таргетного симптома между соникациями для безопасности пациента. Разумеется, детальный неврологический осмотр в академическом варианте классического подхода сложно применим в данной ситуации, но ключевые моменты его были сохранены. Подобный осмотр занимает около 15 минут и позволяет оценить баланс эффективности и безопасности лечения, в том числе необходимый момент для завершения манипуляции (Приложение 2).

Можно выделить несколько оснований для проведения относительно полного неврологического осмотра между соникациями при проведении лечения МР-ФУЗ.

1. Оценка эффективности лечения пациента. При осмотре устранение тремора или других двигательных расстройств после соникации свидетельствует о правильно выбранной мишени. На стадии верификации очага нейрохирург подбирает максимально эффективную мишень воздействия, основываясь на данных, полученных неврологом на основании осмотра пациента.

2. Оценка безопасности проведения манипуляции. Полное неврологическое обследование выявляет неожиданный неврологический дефицит (например, из-за атипичной анатомии у конкретного пациента), что можно упустить, если ограничиться простыми пробами на тремор или мышечную ригидность.

3. Полное неврологическое обследование позволяет обсудить с пациентом и родственниками дальнейший ход лечения, обратить внимание пациента и родственников на свои неврологические находки, чтобы согласовать с ними завершение процедуры с неоптимальным результатом во избежание осложнений.

У части пациентов имеются определенные стереотипные движения, которые они выполняют рутинно в профессиональной деятельности. Многие из них выражают беспокойство до начала лечения о возможности оценить выраженность тремора именно при выполнении данных действий. В таких ситуациях мы готовим муляжи предметов, которые совместимы с оборудованием МРТ, и используем их для оценки эффективности лечения. Так, например, одной пациентке, служащей в МВД и имевшей трудности со стрельбой из пистолета, для оценки эффекта процедуры мы изготовили самостоятельно муляж пистолета с лазерной указкой (Рисунок 59). Кроме того, тремор головы оценить невозможно из-за фиксации ее в стереотаксической раме. Для оценки этих колебаний мы разработали специальное устройство, описанное в следующей подглаве.



Рисунок 59 - Устройство для оценки тремора предплечья и кисти во время процедуры МР-ФУЗ.

9.2 Оценка тремора головы, фиксированной в стереотаксической раме

Во время лечения посредством МР-ФУЗ голова пациента фиксируется стереотаксической рамой, которая предотвращает смещение головы во время процедуры МР-ФУЗ. И если контроль тремора рук во время операции легко определяется визуально с помощью стандартных проб, то оценка эффективности лечения тремора головы затруднена вследствие ее жесткого закрепления. Существующие способы оценки тремора головы, фиксированной в стереотаксическом шлеме, не удовлетворяют новым требованиям совместимости с МРТ, поскольку оказывают влияние на качество изображения, наводящими помехами от электрической проводной системы, повышая риск проведения точных процедур операции, или делают проведение операции невозможным или даже опасным [309]. Например, в 2000 г. Н.Д. Крейнер предложил методику определения движений головы, основанную на регистрации ответа с элементов конструкции стереотаксического шлема или шейных мышц пациента, вызванных самопроизвольными движениями головы пациента, используя тензодатчики, которые крепятся на опорные элементы стереотаксического шлема и передают сигнал по электрическим проводам до зоны размещения интерфейса и монитора оператора, но данный способ передачи данных сопровождается помехами, ухудшающими вывод информации на современных МР-томографах, что делает невозможным применение данного способа [309]. Кроме того, тензорезисторы требуют относительно высоких сил для измерения, что говорит о низкой чувствительности прибора. Таким образом, существует потребность в усовершенствовании конструкции фиксации головы аппарата МР-ФУЗ, чтобы было возможно точно и безопасно оценить во время операции тремор головы.

Для обеспечения МРТ-совместимости необходимо использовать сенсоры или датчики упругих деформаций, не имеющие в своем составе электронных компонентов и ферромагнитных материалов, поскольку они размещаются непосредственно в зоне работы аппарата МРТ. Нами предложено новое устройство для определения самопроизвольных движений головы пациента в

режиме реального времени с высокой частотой дискретизации, с возможностью графически визуализировать движения головы пациента, жестко зафиксированной стереотаксическим шлемом. Мы предложили использовать пьезооптический преобразователь, который может быть установлен на конструкционные элементы стандартного стереотаксического шлема или элементы его крепления при проведении лечения МР-ФУЗ. Известно, что пьезооптические преобразователи, используемые для измерения деформаций (напряжений), обладают наибольшей чувствительностью по сравнению с другими.

Устройство для определения самопроизвольных движений головы пациента с применением пьезооптического преобразователя позволяет фиксировать напряжения на высокочувствительном элементе, вызванные упругими деформациями штока, позволяя определить движения зафиксированной головы пациента. Оно состоит из сенсора, интегрированного в корпус опорного винта, оптических магистралей в виде оптического волокна и интерфейса обработки сигнала. Сенсор состоит из корпуса в виде винта, в котором установлен фотоупругий элемент. Корпус и элементы устройства изготовлены из неферромагнитных материалов, таких как полимеры (например, полиамид) цветных металлов и их сплавов (например, дюраль или латунь), а также других типов карбона. Это позволяет использовать устройство в зоне работы аппарата МРТ.

К устройству подключаются три оптоволоконных кабеля, которые выводятся из комнаты управления, в зону действия магнитного поля аппарата МРТ. Одна нить оптического кабеля доставляет свет от светодиода до сенсора, а далее, от сенсора, по двум оптическим нитям в виде двух световых потоков I_1 и I_2 на двух-площадочный фотоприемник, возвращаясь в комнату управления из зоны воздействия МРТ. В комнате управления, за пределами действия магнитного поля аппарата МРТ, оптоволоконные кабели подключаются к аналого-цифровому преобразователю, который подключен через интерфейс к персональному

компьютеру с установленным специальным программным обеспечением. Измеренные значения передаются через интерфейс на персональный компьютер, где графически визуализируются в режиме реального времени и сохраняются посредством специального программного обеспечения.

Предлагаемое устройство, отличается от предложенного Н.Л. Kreiner и взятого в качестве прототипа тем, что не содержит магнитных элементов и электрических компонентов, позволяя использовать его в зоне работы аппарата МРТ. Оно позволяет в режиме реального времени с высокой частотой дискретизации (до 5000 измерений в секунду и более) графически визуализировать движения головы пациента, жестко зафиксированной стереотаксическим шлемом.

Сенсоры и/или датчики могут закрепляться на одном или нескольких конструктивных элементах стереотаксической рамы и/или элементах его крепления (Рисунок 60). В используемой раме четыре опорные стойки имеют специальные винты для фиксации головы (Рисунок 61). На одну из стоек устанавливается преобразователь или сенсор (Рисунок 62), который регистрирует упругие деформации от давления головы на один из опорных винтов.

Нами в устройстве определения тремора головы использован пьезооптический сенсор, котором последовательно расположены источник света (например, светодиод красного спектра, длиной волны 640 нМ), по пути прохождения светового луча расположен поляризатор, фазовая пластина, чувствительный элемент – плавленый кварц или призма из поликарбоната, далее анализатор из двух ортогонально расположенных поляризаторов и двухплощадочного фотоприемника.

Информация о присутствии тремора или его прекращении визуализируется выходным сигналом с оптического датчика, регистрирующим напряжения от упругих деформаций на конструктивном элементе стереотаксического шлема, при этом луч от источника света, расположенного в зоне оператора по оптическому волокну попадает на чувствительный элемент сенсора, и возвращается на

фотоприемник с величиной, пропорциональной величине напряжений от упругих деформаций на конструктивном элементе стереотаксического шлема, вызванных тремором головы. По величине амплитуды выходного сигнала визуализируется наличие тремора или его остановка при воздействии.

Информация, переданная датчиком на систему мониторинга, позволяет визуально определять присутствие или выключение тремора головы в процессе МР-ФУЗ лечения.

В некоторых вариантах реализации, возможно применение нескольких датчиков, установленных как на конструктивных элементах стереотаксического шлема или элементах его крепления, так и на шейных мышцах, вовлеченных в тремор головы. При этом визуальная информация отображается с датчиков независимо и параллельно, что позволяет более точно контролировать состояние пациента и минимизирует возможность ошибки при проведении процедуры лечения.

Применение данной методики не требует внесения каких-либо конструктивных и технологических изменений в существующие технологии и оборудование, применяемые для проведения лечения способом МР-ФУЗ, установка сенсора осуществляется надежным механическим способом, без использования клея. Монтаж связи с оператором не требует сложных, дорогостоящих работ, исключает возможные магнитные и электрические помехи и не требует затрат по экранированию линии передачи данных для снижения уровня «шума».

На рисунке 63 изображен собранный и изготовленный под проект сенсор. На рисунке 64 представлен чертеж датчика тремора головы. Рисунок 65 отражает весь набор для измерения тремора головы с креплением датчика в стойку и набор устройств. На рисунке 66 представлен скриншот программного обеспечения с визуализацией тремора.

В настоящее время проведение процедуры МР-ФУЗ у пациентов с тремором головы представляет собой не решенную задачу, ввиду сложности оценки

клинического проявления из-за технических особенностей. Разработка данного сенсорного устройства для регистрации тремора головы, жестко зафиксированной в стереотаксической раме, позволяет регистрировать дрожание и оценивать эффективность проводимого лечения МР-ФУЗ.



Рисунок 60 - Вариант используемого стереотаксического шлема согласно настоящему изобретению. Устройство фиксации головы с возможными местами расположения датчиков.



Рисунок 61 - Четыре опорные стойки имеют специальные винты для фиксации ГОЛОВЫ.

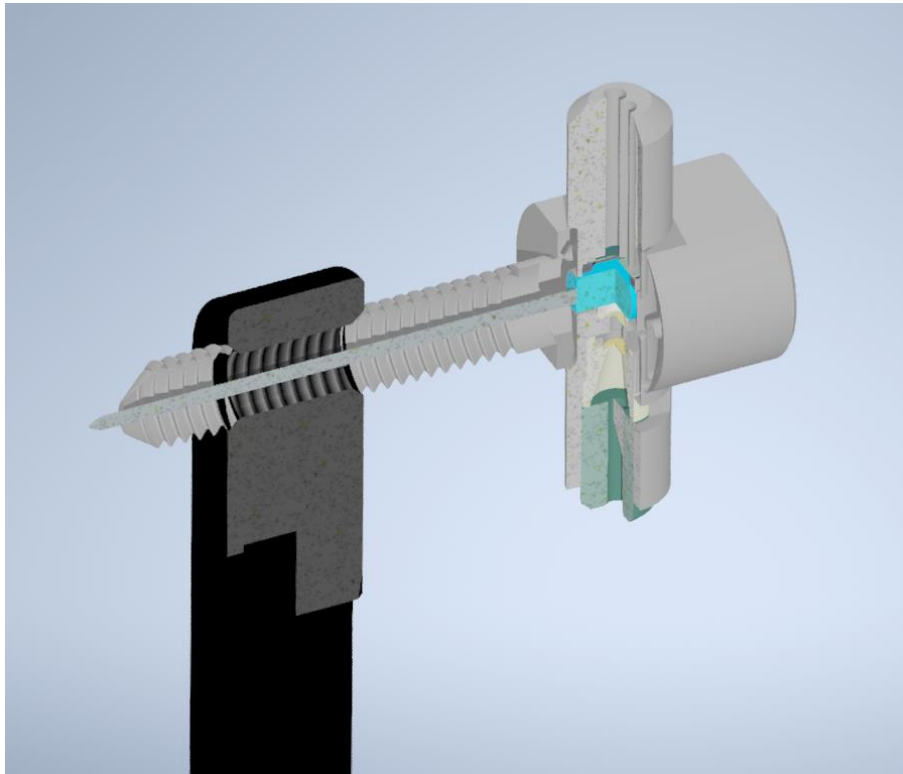
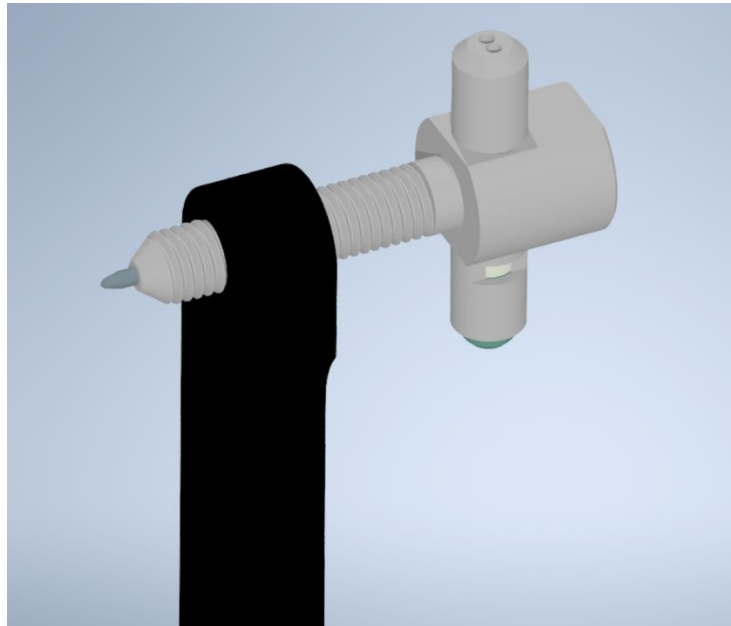


Рисунок 62 - Сенсор на одной из опорных стоек.



Рисунок 63 - Собранный и изготовленный под проект сенсор.



- 1- опорная стойка.
- 2- корпус сенсора – интегрированного в винт
- 3- упорный шток (выполнен из титана, стерильный)
- 4- чувствительный элемент (кварц, или прозрачный полимер)
- 5- коннектор со встроенным анализатором (поз.9) (двух ортогонально направленных поляризационных пленок) и выводом двух световодов.
- 6- коннектор подводящего света.
- 7- фазовая четверть волновая пластина

Рисунок 64 - Чертеж датчика тремора головы.

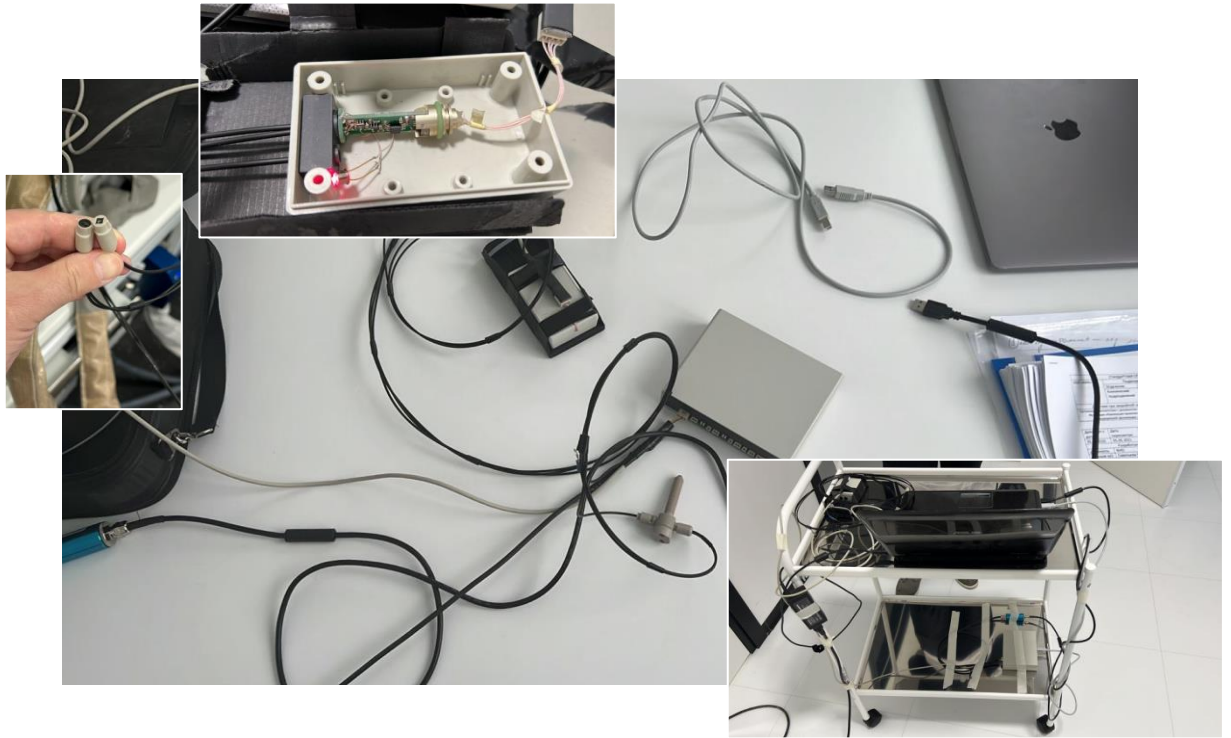


Рисунок 65 - Набор для измерения тремора головы с креплением датчика в стойку.



Рисунок 66 - Программное обеспечение с визуализацией тремора.

9.3 Расчет точной температуры мишени при проведении лечения методом МР-ФУЗ

При проведении соникации во время МР-ФУЗ лечения набор температуры происходит с различной скоростью. Взаимосвязи между параметрами соникации описаны С. Gagliardo [445], авторы делают вывод о факторах, которые значительно влияют на ход процедуры МР-ФУЗ. Опыт, полученный в этом исследовании, показывает, что коэффициент ультразвуковой проводимости костей черепа остается одним из наиболее важных технических параметров, которые необходимо учитывать при проведении лечения методом МР-ФУЗ. Авторы считают, что возможность проспективного определения энергии ультразвука в соответствии с представленными ими кривыми доставки энергии в зависимости от коэффициента ультразвуковой проводимости костей черепа для каждого этапа лечения может обеспечить больший контроль за процедурой. Тем не менее, ими не предложена четкая формула, как рассчитывать энергию нагрева.

При проведении лечения МР-ФУЗ нейрохирург использует три взаимосвязанных параметра для регулировки интенсивности нагрева: энергия в Джоулях, мощность в Ваттах и время в секундах. На первой соникации, которая называется ALIGN, нейрохирург выставляет мощность 250 Ватт и 10 секунд, что соответствует отданной энергии 2500 Джоулей.

В следующих соникациях набор температуры регулируется следующим образом. Нейрохирург увеличивает мощность, которую следует сделать такой, чтобы нагревание не происходило очень быстро, потому что при быстром нагревании можно легко перешагнуть безопасный предел температуры обратимого воздействия. То есть мощность должна быть настолько большой, чтобы в заданное время нагреть участок до нужной температуры с такой скоростью, чтобы нейрохирург в случае перегрева успел остановить соникацию. Слишком большая мощность может мгновенно перегреть участок. Неблагоприятным фактором является и то, что некоторые пациенты ощущают

соникацию: с увеличением мощности часто усиливается головная боль, больной может прервать соникацию или даже отказаться от операции. Слишком маленькая мощность не позволит в заданное время нагреть участок, но при этом эта лишняя соникация может усилить ненужный отек тканей, пусть временный, но меняющий неврологический статус.

С другой стороны, время определяет нагрев. За большее время можно отдать больше энергии участку и сильнее его нагреть. Слишком короткое время не даст достаточно энергии, чтобы нагреть ткани, слишком длинное будет плохо переноситься пациентом и приводит к головной боли у пациентов в течении соникации. Сокращение времени в этом смысле увеличивает переносимость пациентом лечебного воздействия. Возникают случаи, когда максимальная мощность, переносимая пациентом или создаваемая аппаратом, позволяет нагреть участок до необходимой температуры только за счет удлинения соникации. Энергия, которая должна быть приложена для нагрева до необходимой температуры, рассчитывается как произведение мощности на время. Но для нагревания у разных пациентов участка до определенной температуры необходимо разное время.

В инструкции к оборудованию отмечено, что на потери энергии влияет показатель КУПКТ. С увеличением коэффициента проводимости уменьшается рассеянная энергия. Одной и той же энергии для пациентов с разными коэффициентами ультразвуковой проводимости костной ткани достаточно для нагревания до разных температур у каждого из них.

Но кроме костей черепа на пути ультразвука стоит, во-первых, вода с разными концентрациями пузырьков кислорода. Кислород поглощает ультразвук. Эта проблема устраняется стандартизованным охлаждением воды, когда растворимость кислорода резко снижается со снижением температуры. Состояние тканей на пути ультразвука тоже меняет его проводимость. Поэтому использование показателя КУПКТ как единственного ориентира невозможно. Установление дополнительных клинически значимых факторов было бы полезно

для построения модели температуры от мощности, времени, коэффициента костной ткани и ряда других факторов.

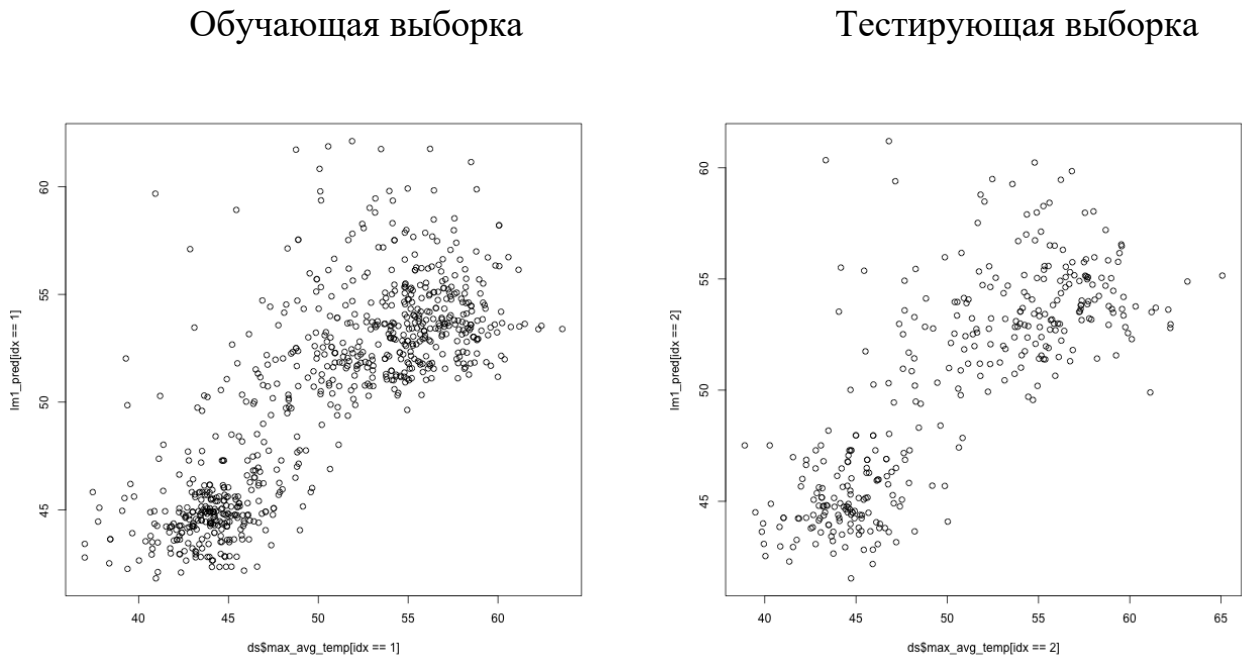
В нашей работе решение проблемы точного подбора параметров проводили следующим образом. Нами создана специальная таблица, в которую включили следующие параметры: идентификатор пациента, порядковый номер соникации, достигнутая температура ($^{\circ}\text{C}$), мощность (Вт), время соникации (с), досрочная остановка (1 – да, 0 – нет), измеренная энергия (Дж), КУПКТ (ед.), аппарат КТ на котором определяли КУПКТ (Siemens, GE, Toshiba, Philips). Предполагалось также, что по ответу на первую ALIGN-соникацию можно судить об ответе соникаций в будущем у этого пациента, поэтому фиксировали параметры мощности, времени и энергии первой соникации. Мы предположили, что, возможно, пол и возраст могут повлиять на проводимость тканей и поглощение энергии мишенью.

Собранная таблица содержит 1151 строк, по одной на каждую соникацию и 17 столбцов с факторами. Медианы числовых величин с первым и третьим квартилем были следующие: максимальная температура – $50,7^{\circ}$ (44,7; 55,4) $^{\circ}\text{C}$, мощность – 847 (300; 852) Вт, продолжительность – 11,5 (11,1; 19,1) с, измеренная энергия – 7015 (3008; 14556) Дж, КУПКТ – 48,0 (0,43; 0,58), площадь черепа – 334,0 (308,0; 358,0), количество задействованных ультразвуковых элементов – 920 (842; 949), возраст – 60 (42; 68) лет, мощность первой соникации – 200 (200; 250) Вт, энергия первой соникации – 2016 (2003; 2514) Дж, максимально достигнутая температура на первой соникации – 42,85 (41,07; 44,39) $^{\circ}\text{C}$, продолжительность первой соникации – 11,14 (11,04; 11,25) с.

Линейную модель строили в R package RStudio 2021.09.2 сборка 382, R version 4.2.1 (2022-06-23) штатной командой lm.

Первая модель зависимости температуры была построена от мощности, энергии, времени и КУПКТ. 782 соникации случайно отобраны для обучения линейной модели, 369 – для тестирования. После обучения предсказания на тестовой выборке имели среднеквадратичную ошибку (RMSE) = 3,68;

коэффициент детерминации $R^2 = 0,62$, средняя абсолютная ошибка (MAE) = 2,78; на обучающей RMSE = 3,55; $R^2 = 0,64$; MAE = 2,67. На рисунке 67 представлен график взаимосвязи между наблюдаемыми и прогнозируемыми температурами.



RMSE 3,55, R-squared 0,64, MAE 2,67. RMSE 3,68, R-squared 0,62, MAE 2,78

Рисунок 67 - График наблюдения и прогноза модели. Слева обучающая выборка, справа тестирующая. По оси абсцисс наблюдаемая температура, по оси ординат прогнозная температура.

Вторую модель строили, используя максимальное количество вышеизложенных параметров, чтобы определить, какие из них значительно влияют на температуру. Значимо на температуру в модели влияли мощность ($p < 0,05$) время соникации, досрочная остановка, КУПКТ, параметры первой соникации и ее результат, возраст и пол.

Третью модель строили после удаления лишних параметров командой `lm(formula = max_avg_temp ~ power + stopped + scull_score + first_measured_energy + first_max_avg_temp + actual_duration + age + gendermale, data = ds [idx == 1,])`. После обучения $p < 2,2 \cdot 10^{-16}$, медиана остатков была равна 0,05 (близко к нулю) как и требовалось. Но модель больше ошибалась в пользу занижения

температуры, максимально 17,8 градусов. Таблица 13 содержит параметры линейной модели.

Таблица 13 - Коэффициенты модели прогнозирования температуры

	Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t)	
(Intercept)	5,9513128	2,4767214	2,403	0,016511	*
Мощность (power)	0,0131968	0,0004608	28,637	$< 2*10^{-16}$	***
Продолжительность	0,1706348	0,0168204	10,145	$< 2*10^{-16}$	***
Остановка (stopped)	1,1448043	0,3413393	3,354	0,000838	***
КУПКТ (scull_score)	8,4071908	1,4172244	5,932	$4,59*10^{-9}$	***
Температура на ALIGN	0,7456789	0,0556243	13,406	$< 2*10^{-16}$	***
Энергия на ALIGN	-0,0012530	0,0001831	-6,842	$1,64*10^{-11}$	***
Возраст	-0,0190515	0,0078899	-2,415	0,015992	*
Пол	0,7334997	0,2569256	2,855	0,004426	**

Примечание: статистическая значимость ‘***’ 0,001 ‘**’ 0,01 ‘*’ 0,05

На тестовой выборке средняя абсолютная ошибка (MAE) = 2,2; среднеквадратичная ошибка (RMSE) = 3,12; частота ошибок = 6%; максимальная ошибка = 14,9°C; на тренирующей выборке MAE = 2,32, RMSE = 3,14. Отсутствие различий RMSE на обучающей и тестовой выборке исключает, что модель переобучена (overtrained). Во всей когорте MAE = 2,29; RMSE = 3,13; частота ошибок = 6,2%; максимальная ошибка = 17,8.

Современные компьютерные возможности позволяют использовать более сложные алгоритмы для построения моделей в условиях нескольких факторов и неопределенности. Нами было предположено, что линейная модель не идеально прогнозирует температуру в связи с возможными нелинейными зависимостями. Для построения модели могло подойти решение регрессионной задачи с помощью нейронных сетей.

Нейросетевую модель строили в R package RStudio 2021.09.2 сборка 382, R version 4.2.1 (2022-06-23) для чего использовали открытые библиотеки для машинного обучения производственного уровня TensorFlow. Использовали библиотеки Tensorflow R interface версии 2.9.0 и Keras 2.9.0 - библиотека с открытым кодом, созданная на Python и для взаимодействия с различными искусственными нейронными сетями.

В качестве основы использовали глубинную нейронную сеть, поскольку она позволяет находить корректный способ математических вычислений, чтобы на основании входных данных получить выходные независимо от линейной или нелинейной регрессии.

Для решения задачи использовали сверточную нейронная сеть (CNN), которая имела скрытые слои, нейроны которых соответствуют возможным абстрактным представлениям входных признаков. Модель построена последовательным способом (sequential). Первый слой модели являлся нормальным полносвязным плотным слоем в нейронной сети (Dense) и определялся размерностью обучающих входных данных. За ним следующий слой нейронной сети для этой задачи состоит из 64 нейронов, что получено методом подбора, с активационной функцией "выпрямленная линейная единица" (ReLU). Эта функция имеет два основных преимущества перед сигмоидальными функциями активации нейронных сетей, во-первых, ReLU очень просто вычислить, так как он включает только сравнение между входом слоя и значением 0, во-вторых, имеет производную либо 0, либо 1, в зависимости от того, является ли его вход соответственно отрицательным или нет. Использование ReLU помогает предотвратить экспоненциальный рост объема вычислений, необходимых для работы нейронной сети. Далее использовали плотный слой. Следующий слой состоял из вдвое большего количества нейронов (128) и нес функцию Dropout. Слой Dropout предотвращает переобучение модели во время обучения. Dropout случайным образом деактивирует некоторые нейроны слоя, тем самым сводя на нет их вклад в вывод. После Dropout слоя добавлены два

плотных слоя, один из которых выходной и состоит из одного нейрона. В таблице 14 приведены параметры нейронной сети.

Таблица 14 - Параметры многослойной нейронной сети для прогнозирования температуры во время соникации

Model: "sequential_3"		
Layer (type)	(Output, Shape)	Param
dense_15 (Dense)	(None, 64)	448
re_lu_3 (ReLU)	(None, 64)	0
dense_14 (Dense)	(None, 128)	8320
dropout_3 (Dropout)	(None, 128)	0
dense_13 (Dense)	(None, 64)	8256
dense_12 (Dense)	(None, 1)	65
Total params:		17,089
Trainable params:		17,089
Non-trainable params:		0

Ниже приведен листинг программы создания и обучения нейронной сети. Вектор `y_train` и матрица `x_train` содержат входные данные для обучения, `x_train` аргументы, `y_train` правильный ответ. 80% данных использовали для обучения сети, 20% для тестирования.

```
#Функция создания нейронной сети :
build_model <- function() [
  model <- keras_model_sequential()
  model %>%
  layer_dense(units = 64,
  input_shape = dim(x_train)(2),
  kernel_regularizer = regularizer_l2(l = 0,001)) %>%
  layer_activation_relu() %>%
```

```
layer_dense(units = 128,
activation = 'relu') %>%
layer_dropout(0.6) %>%
layer_dense(units = 64,
activation = 'relu') %>%
layer_dense(units = 1)
model %>% compile(
loss = "mse",
optimizer = optimizer_rmsprop(),
metrics = list("mean_absolute_error")
model
model <- build_model()
print_dot_callback <- callback_lambda(
on_epoch_end = function(epoch, logs) [
if (epoch %% 80 == 0) cat("\n")
cat(".")
early_stop <- callback_early_stopping(monitor = "val_loss", patience = 20)
epochs <- 200
# Обучение модели
history <- model %>% fit(
x_train,
y_train,
epochs = epochs,
validation_split = 0,2,
verbose = 1,
callbacks = list(early_stop, print_dot_callback)
```

На рисунке 68 представлен процесс обучения нейронной сети в 200 эпох, на графике справа внизу показано снижения количества ошибок регрессионной модели на каждой эпохе.

После обучения нейронной сети на тестовой выборке 230 случаев, содержащих как параметры соникации, так и температуру, проведена проверка модели.

На тестирующей выборке получены MAE = 1,93; RMSE = 2,69; частота ошибок = 5,37%; максимальная ошибка = 12,100С; на обучающей MAE = 1,93; RMSE = 2,56; частота ошибок = 5,10%, максимальная ошибка = 10,93 ОС. При проверке всей когорты MAE = 1,93; RMSE = 2,59, частота ошибок = 5,16%, максимальная ошибка = 12,10.

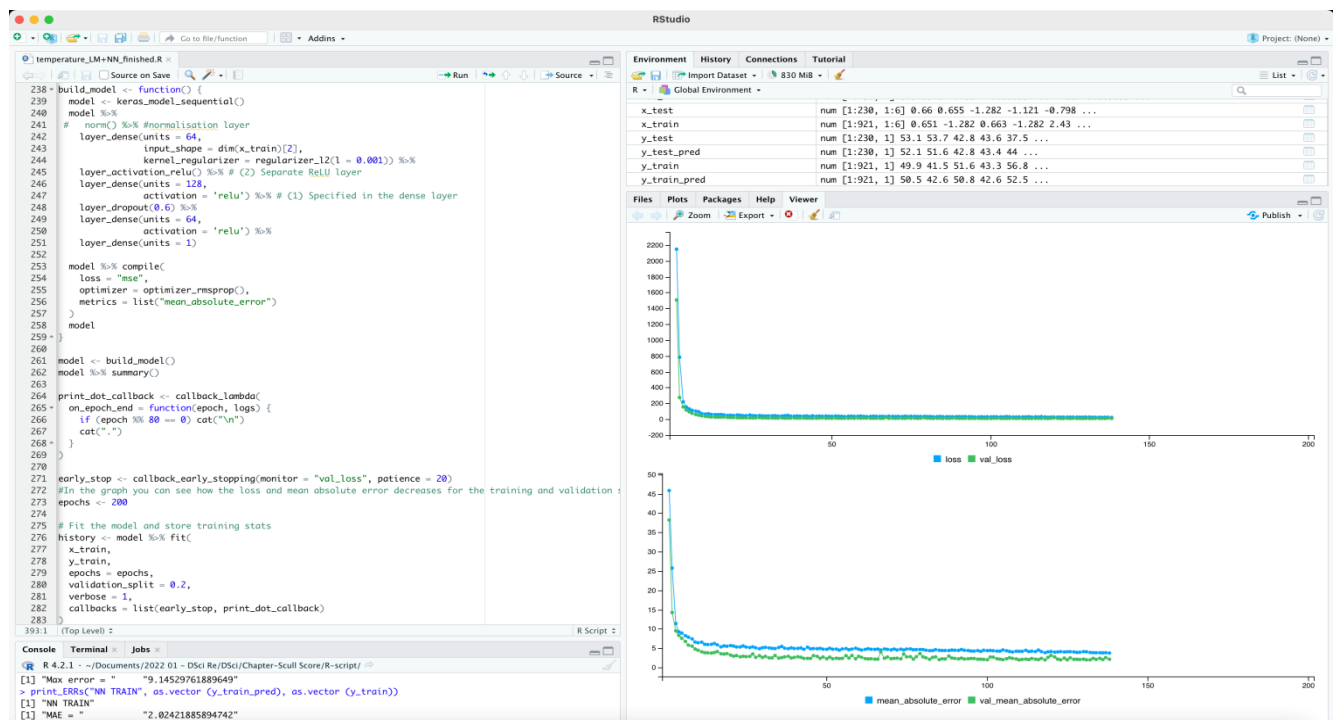


Рисунок 68 - Обучение нейронной сети.

На рисунке 69 представлены показатели точности прогнозирования линейной и нейросетевой моделей. По оси абсцисс отложили наблюдаемую температуру, по оси ординат – спрогнозированную температуру. Левый столбец для обучающей матрицы, правый столбец для тестирующей. Сверху линейная

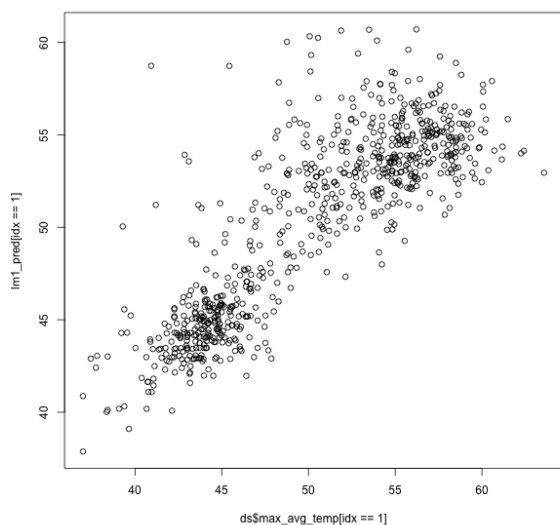
модель, снизу сетевая модель. На графиках видно, что нейросетевая модель дает меньший разброс значений остатков, это подтверждается параметром RMSE, который для линейной модели был больше (3,12), чем у нейросетевой (2,56). Максимальная ошибка прогнозирования линейной модели была $17,8^{\circ}\text{C}$, нейросетевой – $12,1^{\circ}\text{C}$. Из этого можно сделать вывод, что нейросетевая модель оказалась лучше. На рисунке 70 представлена диаграмма плотности распределения остатков: видно, что нейросетевая модель располагается ближе к нулевой ошибке. Для удобства в операционной, если нет под рукой компьютера с установленным пакетом R и библиотеками, возможно использовать и линейную модель, прописав коэффициенты в программе Microsoft Excel, как на рисунке 71.

Таким образом, на температуру мишени при нагревании ультразвуковыми волнами влияют не только мощность, энергия и время соникации, но и КУПКТ пациента, а также пол и возраст, что, по-видимому, связано с возрастными и половыми особенностями тканей. Параметры первой ALIGN соникации и ответ на нее полезны для оценки и прогнозирования параметров следующих соникаций. Линейная модель позволяет спрогнозировать температуру со средней абсолютной ошибкой (MAE) = $2,78^{\circ}\text{C}$, и коэффициентом детерминации $R^2 = 0,71$, тогда как нейросетевая – со средней абсолютной ошибкой $1,93^{\circ}\text{C}$, $R^2 = 0,76$. Недостатком линейной модели является меньшая точность, но она легко доступна и удобна в использовании, поскольку не требует дополнительного программного обеспечения.

Обучающая выборка

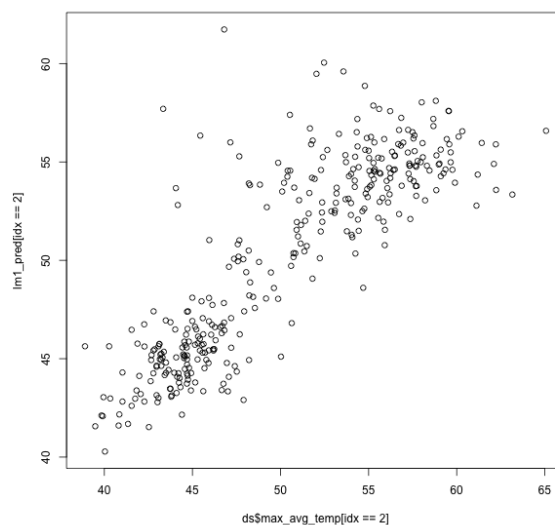
Тестирующая выборка

Линейная модель



MAE = 2,32; RMSE = 3,14

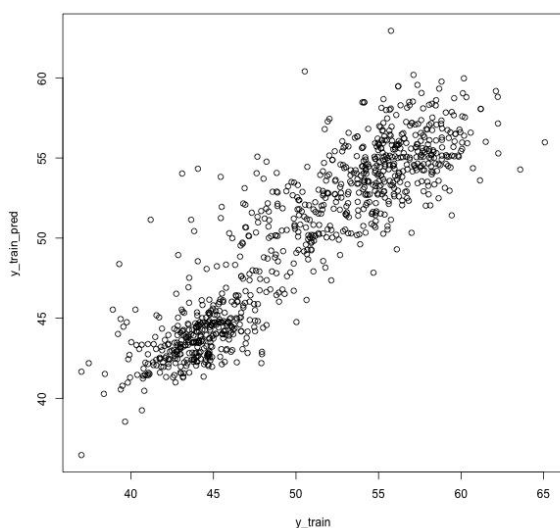
Error rate = 6,3%; Max error = 17,80°C

Коэффициент детерминации $R^2 = 0,71$ 

MAE = 2,2; RMSE = 3,12

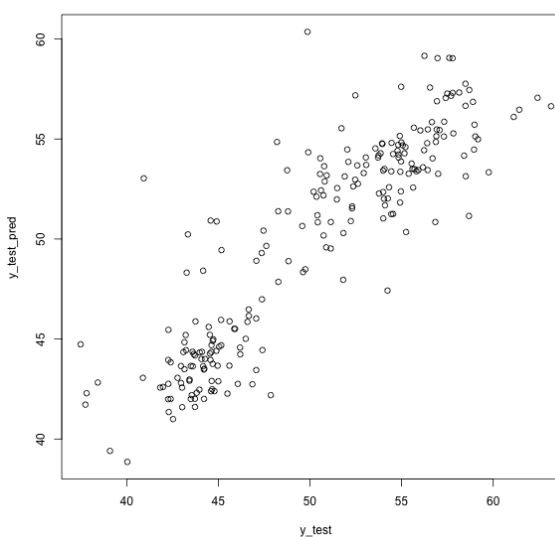
Error rate = 6%; Max error = 14,9°C

Нейросетевая модель



MAE = 1,93; RMSE = 2,56

Error rate = 5,10%; Max error = 10,93

Коэффициент детерминации $R^2 = 0,76$ 

MAE = 1,93; RMSE = 2,69;

Error rate = 5,37%; Max error = 12,10

Рисунок 69 - Показатели точности прогнозирования линейной и нейросетевой моделей. По оси абсцисс – наблюдаемая температура, по оси ординат – спрогнозированная температура.

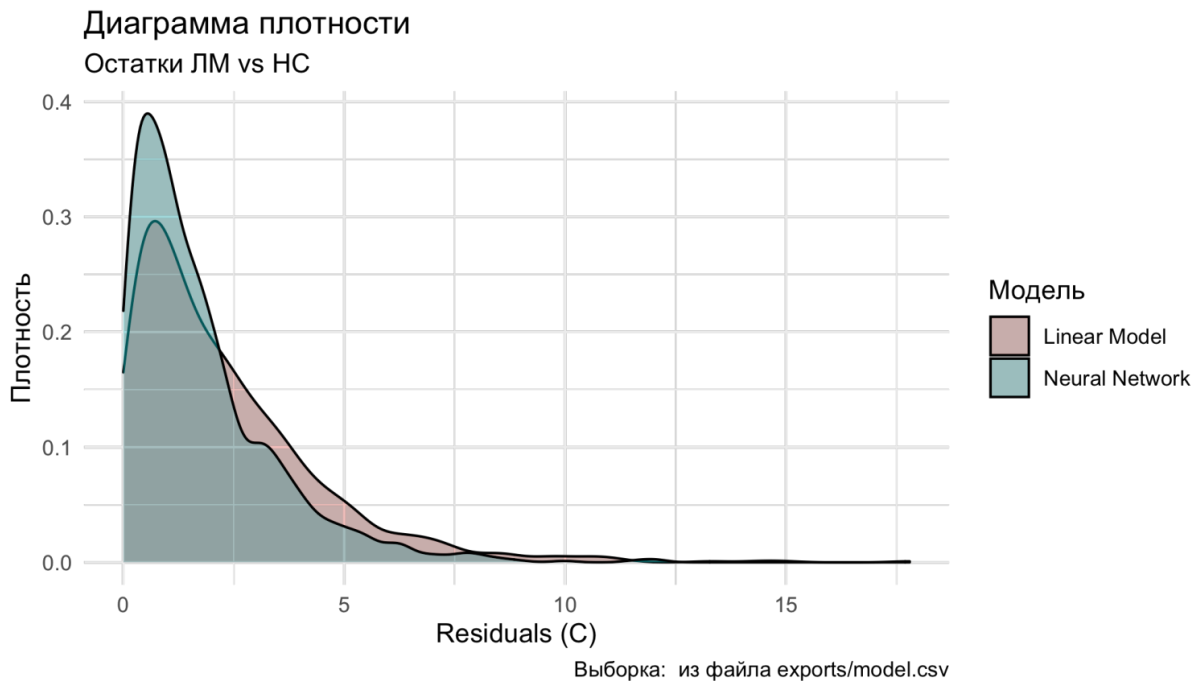


Рисунок 70 - Диаграмма плотности распределения остатков (разницы между прогнозированной и полученной температурой).

	A	B	C	D	E
1		5,9513128	1	5,95131	
2	Мощность	0,0131968	750	9,89760	
3	Время нагрева	0,1706348	6	1,02381	
4	КПКТ	8,4071908	0,38	3,19473	
5	Энергия на ALIGN	-0,001253	2516	-3,15255	
6	Температура на ALIGN	0,7456789	39,8	29,67802	
7	Возраст	-0,019052	50	-0,95258	
8	Мужской пол	0,7334997	1	0,73350	
9					
10	Температура	46,4			
11	Энергия	4500			

Рисунок 71 - Таблица Excel для автоматического расчета температуры.

Заключение

В настоящей работе, посвященной инновационному методу в неврологии и функциональной нейрохирургии – МР-ФУЗ, рассмотрены новые технологические решения, тактика осуществления, вопросы отбора и неврологического сопровождения пациентов, ближайшие и отдаленные результаты лечения заболеваний центральной нервной системы, в первую очередь экстрапирамидных расстройств, а также другой редкой патологии.

Лечение неврологических заболеваний является актуальной проблемой из-за широкой распространенности, значительного снижения качества жизни и, зачастую, неэффективности консервативной терапии. Общая заболеваемость экстрапирамидными расстройствами достигает 170,7 на сто тысяч населения, причем 18,7 случаев на сто тысяч населения обнаруживаются впервые [137]. Распространенность БП составляет от 120 до 180 на сто тысяч населения [18,452], ЭТ – от 0,3% до 22% по данным различных источников [31,44,222,284,324,325]. Пациенты, страдающие экстрапирамидными расстройствами, часто нетрудоспособны и требуют постороннего ухода. Таким образом, решение данной проблемы имеет не только медицинское, но и важное социально-экономическое значение. Эффективные способы лечения расстройств движений могли бы значительно улучшить качество жизни, социально адаптировать пациентов, дать возможность заниматься любимым делом.

В России до открытия первого центра МР-ФУЗ среди методов лечения БП, ЭТ, дистонии использовались консервативная терапия, DBS, а также абляционные операции (радиочастотная термодеструкция, воздействие гамма-ножом) [33,36,47,69,76,88,90,104]. Первые два хирургических метода сопряжены с трепанацией черепа и проведением в глубинные структуры мозга инородных тел, инструментов или электродов. В связи с этим несут все риски открытой хирургии, такие как кровотечения, нагноения, отторжение имплантов. Радиохирургическая таламотомия основана на анатомическом расчете точки воздействия без

функциональных проб и, у пациентов с вариантами расположения ядер, приводит к тому, что необратимое воздействие ионизирующим излучением не дает эффекта или вызывает осложнения в виде неврологического дефицита [104].

В мире метод МР-ФУЗ начали применять менее 15 лет назад, первые результаты лечения пациентов экстрапирамидными двигательными расстройствами данным способом опубликованы в 2013 году [150]. Широкое использование технологии началось именно с двигательных расстройств, ввиду такого уникального преимущества метода, как возможность пробного обратимого воздействия с оценкой неврологического статуса и побочных эффектов до абляции нейронов, когда исчезновение тремора и других симптомов можно увидеть сразу. Позже появились многочисленные публикации по лечению невропатической боли [444,446], труднодоступной для хирургов и редкой опухоли гамартумы гипоталамуса [293,330], обсессивно-компульсивных расстройств (с помощью капсулотомии и цингулотомии) [134,139,173,234,331,421,443], дистоний [153,367,407], эпилепсии [330,332,333], невралгии тройничного нерва [254,327,432] и т.д.

Несмотря на одобрение лечения ЭТ и преимущественно дрожательных фенотипов БП с помощью утвержденных МР-ФУЗ подходов, в литературе продолжает обсуждаться вопрос разработки и совершенствования технологических решений лечения других экстрапирамидных двигательных расстройств с исследованием новых мишеней и расширением показаний [151,163,167,173,178,202,240]. Например, в некоторых центрах в Японии все шире оказывают подобную помощь пациентам с различными формами дистоний [147,296,335], но на момент написания работы существуют лишь единичные публикации по лечению методом МР-ФУЗ дистоний. Полноценное одномоментное двустороннее лечение при ЭТ является не менее значимой научно-практической проблемой, но до сегодняшнего дня результаты двустороннего лечения опубликованы в единичных статьях, причем это всегда было поэтапное лечение [167,168]. До настоящей работы не были предложены

технологии безопасного двустороннего воздействия МР-ФУЗ одним этапом лечения. Все вышеперечисленное и определило цель настоящей работы – качественное расширение возможностей неинвазивного лечения заболеваний ЦНС путем внедрения и совершенствования инновационной технологии МР-ФУЗ, включая разработку алгоритмов ведения пациентов, совершенствование критериев их отбора и неврологического сопровождения на всех этапах лечения, улучшение результатов применения МР-ФУЗ и снижение послеоперационных осложнений.

Для достижения цели было поставлено несколько задач. В первую очередь, создать медицинский центр для проведения лечения методом МР-ФУЗ и внедрить этот инновационный метод лечения. Решение этой задачи осложнилось ограничением приезда экспертов во время эпидемии COVID-19, что потребовало разработать и внедрить первую в мире операционную с дистанционным экспертным онлайн-контролем. Затем требовалось усовершенствовать существующие технологические процессы лечения ЭТ и БП, в частности – разработать и внедрить технологическое решение для двустороннего лечения ЭТ, расширить показания метода, включив помощь при преимущественно акинетико-ригидных фенотипах БП, определить оптимальную из существующих мишеней для лечения БП. Кроме того, была поставлена задача внедрить лечение дистоний методом МР-ФУЗ, а также редких не двигательных расстройств, таких как гамартома гипоталамуса и невропатическая боль. Для более объективного измерения эффективности процедуры было необходимо предложить специальные устройства, а для большей безопасности метода – разработать модель для подбора параметров соникации и предложить способы снижения риска процедуры.

Мы оценивали как ближайшие, так и отдаленные результаты, для чего все включенные пациенты наблюдались, как минимум, год. Пациенты осматривались через 1, 3, 6, 9, 12 месяцев после лечения, с ними была всегда возможна круглосуточная связь, и эта связь сохранялась и после года. В случае рецидива симптомов рассматривался вопрос о возможности и безопасности повторного

лечения. К моменту написания работы в проспективное когортное исследование включены все 152 пациента, прошедшие лечение методом МР-ФУЗ в нашем центре с момента открытия с 5 мая 2020 г. по 01 июля 2023 г. Помимо БП и ЭТ, в когорте пациентов были пациенты с миоклонус-дистонией, мультифокальной дистонией, сегментарной дистонией, невропатической болью, гамартомой гипоталамуса. В литературе описано всего несколько случаев МР-ФУЗ-лечения дистоний и гамартмы гипоталамуса, эти заболевания редки, что затрудняет набор большой группы. С учетом мирового приоритета, мы не стали исключать единичные случаи из настоящей работы, а вынесли в отдельную главу.

Мы разработали алгоритм осмотра до, во время и после лечения методом МР-ФУЗ. Для объективной оценки, принятия решений, постановки диагноза и построения выводов при ЭТ, БП использовали шкалы, как UPDRS, CRST, Hoehn-Yahr, MoCA, HADS. У пациентов с дистонией использовали шкалы UDRS, BFMDRS, UMRS, TWSTRS. После построения дизайна исследования создали Google таблицы, в которые вносили данные после анонимизации. В исследовании использовали таблицу, содержащую общие для всех видов лечения данные (70 столбцов), такие как демографические данные, особенности операции, непосредственные результаты, осложнения, а также мишени. Отдельно выделили специализированные для каждой патологии таблицы: для ЭТ (131 столбец), БП (130 столбцов), дистоний (27 столбцов). Кроме того, создана таблица с повторными осмотрами и отдаленными результатами у всех пациентов. Для того, чтобы строить карты воздействий фокусированным ультразвуком, анализировать параметры соникации, температуру и реакцию тканей на нее создан скрипт на языке R, извлекающий все что происходило во время операции из архива log-файлов МР-ФУЗ станции. Для того, чтобы знать расположение мишени относительно задней комиссуры (PC), скрипт проводил пересчет координат в зависимости от изоцентров МРТ (RAS) и ФУЗ-станции (transducer focal). Собранные данные анализировали на x86_64-apple-darwin17.0 macOS Monterey 12.0.1 в распространяемом по открытой лицензии пакете R версии 4.2.1 (2022-06-

23). Непрерывные переменные после проверки на нормальность тестом Шапиро-Уилка. Большинство данных не были нормально распределены, поэтому их анализировали непараметрическими методами, такими как тест Уилкоксона для независимых и парных сравнений, Крускала-Уоллиса, корреляционным анализ по Спирману. Визуально материал анализировали с помощью графиков, построенных штатными средствами R или с помощью библиотеки ggplot2. Отдаленные результаты оценивали по Каплану-Мейеру. Математические модели строили с помощью линейных и нейросетевых моделей. Нейросетевое моделирование использовали для построения сложных многофакторных моделей зависимости, задач классификации и построения регрессии для чего использовали открытые библиотеки для машинного обучения производственного уровня TensorFlow версии 2.9.0. Для оценки уровня значимости принимали $p < 0,05$.

В наше исследование ЭТ мы включили 45 пациентов с ЭТ (27 мужчин и 18 женщин), которым проведено лечение методом МР-ФУЗ путем воздействия на VIM-ядро таламуса. 37 больным из 45 проводили одностороннее лечение, пятерым больным – поэтапную двустороннюю и трем больным – одномоментную двустороннюю. Только на левом таламусе работали у 29 пациентов, на правом – у 8, трем пациентам воздействовали на обе стороны одномоментно, пятерым оперировали поэтапно обе стороны.

Результат лечения оценивали по шкале CRST [191,192,201]. У 44 (98%) больных достигнуто улучшение, которым считалось любое заметное уменьшение тремора на стороне операции. В ходе исследования мы выяснили, что МР-ФУЗ позволяет за 109,0 (53,0; 231,0) минут снизить тремор по шкале CRST на 71,4% ($V=325$, $p < 0,001$) для стороны тела, которая соответствует мишени соникации, а на стороне контроля различий не было ($V=15$, $p > 0,05$). Общая оценка по шкале CRST снижалась на 37,1% ($V=351$, $p < 0,001$). У метода отмечалась высокая степень безопасности. Через две недели ни у одного из пациентов не было неврологических нарушений и других осложнений. Из 45 пациентов одна не ответила на 15 проверочных соникаций, эффективную мишень при соникации в

типичном расположении VIM-ядра найти не смогли. Пациентка выписана без осложнений.

В ходе самого лечения в одном случае до начала соникаций мы наблюдали патологическую реакцию на холодную воду, 18 пациентов отмечали головную боль, 7 – головокружение, 6 – тошноту, рвота была у двух, у одного отмечено онемение и у одного – атаксия. Достаточно распространенной (20% пациентов) была артериальная гипертония выше 120 мм рт. ст. для систолического давления и больше 90 мм для диастолического. У 30% больных нежелательные эффекты возникали непосредственно после лечения, но исчезли в течение месяца после процедуры. Мы наблюдали один случай атаксии с нарушением походки, 4 случая субъективной «неустойчивости» походки по ощущениям самих пациентов, у 2 отмечено преходящее опущение уголка рта, в одном случае возникла временная дизартрия, у 2 была слабость в конечностях на соответствующей операции стороне. Обратимые нежелательные эффекты возникали в период времени, когда появлялся отек, и разрешались вместе с его разрешением вокруг очага МР-ФУЗ воздействия.

В отдаленном периоде за время наблюдения 109,0 (53,0; 231,0) дней произошло 6 рецидивов, из которых 4 не снижали качества жизни, а двум пациентам проведена успешно повторная операция. Наибольшее время наблюдения составило 625 дней.

Таким образом, наше исследование подтвердило эффективность и безопасность одностороннего лечения МР-ФУЗ при ЭТ с воздействием на VIM-ядро таламуса с уменьшением выраженности дрожания по шкале CRST на 71,4%. Но при этом отдельной стояла задача возможность внедрения двустороннего этапного и одномоментного лечения. Опираясь на описанные в литературе единичные исследования по данному вопросу [167,168], мы провели 8 пациентам с тяжелым, фармакорезистентным ЭТ двустороннюю таламотомию по разработанной нами асимметричной методике воздействия на VIM-ядра таламуса. При этом пятерым пациентам мы провели двустороннюю таламотомию поэтапно,

трем – одновременно, последнее является мировым приоритетом. На момент написания работы публикаций об одновременном лечении ЭТ методов МР-ФУЗ нами не найдено.

Мишенью во всех восьми случаях было VIM-ядро таламуса. Специальное асимметричное воздействие заключалось в следующем. Мы проводили лечение на первой стороне (чаще это доминантная рука), создавая поражение диаметром не более 8 мм. Прицеливание второго очага проводили на 1 мм в дорсальном направлении, чем с первой стороны для получения асимметричного воздействия. Лечение на второй стороне мы прекращали при достижении изотермы МР-термометрии в диапазоне 5–6 мм в диаметре после достижения значительного уменьшения тремора (более 50%). Мы стремились создать эффективное повреждение, но при этом меньшее по размеру, чтобы уменьшить риск побочных эффектов. Изначальные показатели по шкале CRST в группе одностороннего лечения составили 56 (43; 63), двустороннего – 56 (42,8; 59,2), показатели CRST после одностороннего лечения стали 33 (28; 39), двустороннего – 18 (16; 19), $p = 0,00048$.

Нами показано, что двустороннее лечение посредством метода МР-ФУЗ позволяет добиться статистически значимо более выраженного улучшения на 38 баллов (24,5; 40,2) в сравнении с односторонним – улучшение на 21 балл (14; 24) по шкале CRST. Единственным осложнением через 6 месяцев в группе с двусторонним лечением была горечь на корне языка. Дизартрия, описанная при двустороннем лечении двигательных расстройств другими исследователями, значительно более травматичными хирургическими методами (химической, холодной, электрокоагуляционной абляцией), в наших наблюдениях не возникала. Таким образом, первый опыт свидетельствует, что предложенное нами асимметричное двустороннее лечение ЭТ посредством метода МР-ФУЗ возможно провести одновременно с двух сторон без серьезных осложнений при правильном выборе пациентов. Для оценки рациональности проведения одновременного лечения, а также частоты осложнений нужно проводить дальнейшие

многоцентровые научные рандомизированные сравнительные исследования, где этапное лечение используется в качестве контроля. Нами в ходе данной работы были созданы соответствующие технологические карты и предложен ряд усовершенствований для повышения эффективности и безопасности процедуры, которые описаны в отдельной главе.

Высокая эффективность метода, как с точки зрения ближайших, так и отдаленных результатов, дает основание рассматривать способ лечения МР-ФУЗ при ЭТ как безопасный, действенный метод, имеющий хорошие отдаленные результаты, причем двустороннее лечение возможно и позволяет добиться более выраженного улучшения. При проведении двустороннего лечения следует использовать предложенную нами асимметричную МР-ФУЗ процедуру, которая позволяет провести одномоментное лечение с двух сторон без серьезных осложнений.

При освоении метода МР-ФУЗ у пациентов с преимущественно дрожательным фенотипом БП проводившие обучение эксперты ориентировали нашу команду на использование VIM-ядра в качестве мишени (стандарт для компании-производителя). Но в связи с нашими наблюдениями быстрого возврата симптомов дрожания у части пациентов с БП, а также в связи с необходимостью расширения показаний к методу МР-ФУЗ и включения в оперируемую выборку акинетико-ригидных фенотипов требовались новые технологические решения. Альтернативной мишенью могло быть субталамическое ядро, но мы решили сохранять его, чтобы оставить пациентам возможность проведения DBS в будущем. В связи с этим в 2021 году, параллельно с M. Gallay (2021), мы начали осваивать применение в качестве мишени паллидоталамического тракта (РТТ).

После внедрения метода мы рандомизировали пациентов, сначала добавляя к VIM новую мишень РТТ, а затем (после отработки метода) мы начали использовать РТТ изолированно или в комбинации в зависимости от неврологического статуса пациента. Из 82 случаев Д-БП мишень РТТ была выбрана в 12 случаях, VIM – в 34 случаях, комбинация VIM+РТТ – в 36 случаях.

Метод МР-ФУЗ в лечении преимущественно дрожательного фенотипа БП в нашей когорте пациентов позволил достичь отличного результата у 68%. Только у одной пациентки (1,2%) результат не был достигнут (препятствием стала плохая ультразвуковая проницаемость костей черепа и, как следствие, невозможность достичь терапевтической процедуры). Медиана UPDRS III до лечения составила 54 (43; 65), после – 31 (24; 39), различия статистически значимые ($p < 0,00001$). Анализ ближайших результатов показал уменьшение симптомов по UPDRS III на 21,5 (13; 31) баллов, то есть на 40,1% (30,2; 51,7), $p < 0,00001$. Сравнивая степень улучшения по шкале UPDRS III в процентах от исходного у пациентов с РТТ и без РТТ, различия были статистически значимыми в пользу применения РТТ с уровнем $p < 0,001$. Но между группами РТТ + VIM и РТТ статистически значимых различий не было выявлено ($p = 0,9245$). Медиана улучшения по шкале UPDRS III в процентах в группе с РТТ составила 47,9% (39,5; 57,6), без РТТ – 31,8% (24,2; 40,2). В абсолютных значениях медиана улучшения по шкале UPDRS III с РТТ в качестве мишени составила 29 (21; 34) баллов, без РТТ – 13,5 (10,2; 21) баллов (Wilcoxon $p < 0,001$). Таким образом, наше технологическое решение с введением в качестве мишени РТТ позволило достичь более выраженного улучшения по UPDRS III в баллах в сравнении со стандартной методикой, рекомендованной производителем ($p < 0,001$). Одномоментное воздействие на РТТ с VIM позволяло наряду с лучшими ближайшими результатами достичь статистически значимо лучших отдаленных результатов в отношении безрецидивного течения ($p = 0,039$).

Медиана времени наблюдения за пациентами с БП на настоящий момент составляет 374 (105,5; 610) дней. За время наблюдения полного возврата тремора не было зафиксировано ни у одного пациента. В отдаленном периоде с медианой времени наблюдения 376 дней (107,5; 612) мы наблюдали 18 неполных рецидивов тремора, у пятерых с воздействием на РТТ, у тринадцати – без воздействия на РТТ. Из 18 пациентов 9 прооперировали повторно (все после VIM-таламотомии, 2 женщины, 7 мужчин). Из них пятерым проведены соникации РТТ, троим – VIM и одному – VIM+РТТ. У больных с операцией по поводу рецидива отличный

результат достигнут в 7 случаях, хороший – в двух, что говорит о возможности эффективной повторной операции МР-ФУЗ в случае возврата симптомов у пациентов с БП.

После внедрения РТТ, как мишени, мы стали наблюдать у пациентов с БП, помимо регресса тремора, уменьшение мышечной ригидности, поэтому решили расширить показания и начать лечение пациентов с акинетико-ригидным фенотипом БП. У всех четырех наших пациентов с акинетико-ригидным фенотипом лечение не имело осложнений, показало хорошие ближайшие результаты, что говорит о том, что выполнение вмешательств при этом фенотипе заболевания принципиально возможно с использованием МР-ФУЗ. Пока недостаточно данных о долгосрочных результатах такого МР-ФУЗ лечения АР-БП, что должно стать предметом дальнейших исследований. Таким образом, у пациентов как с преимущественно дрожательным, так и акинетико-ригидным фенотипом БП, при неэффективности лекарственной терапии или при ее непереносимости необходимо рассматривать возможность лечения с использованием МР-ФУЗ. Мы пришли к выводу, что при БП обязательно следует рассматривать одномоментное воздействие на РТТ и VIM при лечении методом МР-ФУЗ, поскольку оно позволяет достичь лучших ближайших и отдаленных результатов.

Лечение дистоний с помощью стереотаксических операций проводилось ранее – на вентро-оральном ядре таламуса, субталамической области (поля Фореля Н1 и Н2), ядре Кахала [127], бледном шаре [144], вентральном таламусе [64]. Мировой опыт хирургического лечения дистоний методом МР-ФУЗ ограничен, на момент написания главы существует лишь 10 таких публикаций. Мы провели лечение 19 пациентов с различными формами дистоний, войдя в число первых 10 центров в мире, оказывающих такой вид помощи. Эффективность оценивали по UDRS [393], BFMDRS [226,454], UMRS [436], TWSTRS) [395], CRST [191,192,201]. Нами были предложены и внедрены

технологические решения лечения дистоний методом МР-ФУЗ на основании превалирующей клинической картины с воздействием на мишени VO и PTT.

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

Мировой приоритет касается проведенного лечения посредством метода МР-ФУЗ постгипоксической миоклонус-дистонии (синдрома Ленса–Адамса); после лечения сумма баллов по шкале UDRS улучшилась с 49 до 29 баллов, по шкале BFMDRS – с 58 до 40 баллов, по UMRS – со 100 до 60 баллов. Лекарственное лечение синдрома Ланса–Адамса часто неэффективно. В мире на момент написания работы нет других публикаций о лечении методом МР-ФУЗ симптомов этого заболевания, но описаны единичные случаи проведения DBS с противоречивыми результатами [295]. Оперированной пациентке удалось вернуть голос и возможность говорить, а также писать, хотя в целом эффект операции был достаточно ограниченным.

Нами был расширен спектр лечений с применением метода МР-ФУЗ за счет редких двигательных расстройств, таких как гамартома гипоталамуса и невропатическая боль. Этически такое расширение показаний было оправдано тем, что гамартома гипоталамуса почти не доступна для других видов операций. К нам обратилась пациентка, которая ежедневно многократно за день испытывала эпилептические приступы с насильственного смеха и плача, подтвержденные на ЭЭГ и не поддающиеся терапии. Мы провели лечение методом МР-ФУЗ, суть которого заключалась в изоляции опухоли вокруг многократными термическими воздействиями. Лечение прошло успешно, без осложнений. Пациентка на момент написания главы наблюдается более 12 месяцев, возврата эпилептических приступов с потерей сознания, насильственным смехом и плачем не было ни разу.

Имеются небольшие неврологические проявления заболевания, без ухудшения качества жизни.

Нами также проведено МР-ФУЗ-лечение невропатической боли у молодого пациент после гнойного миелита, с болевым синдромом 9-10 баллов по шкале ВАШ на фоне приема наркотических анальгетиков. Консервативная терапия была неэффективна, все попытки хирургического лечения путем имплантации электродов для электростимуляции также были безуспешными. В качестве мишеней для лечения методом МР-ФУЗ, после анализа литературы, нами были выбраны центральные боковые ядра таламуса с обеих сторон (CLT). Непосредственно после операции интенсивность болей снизилась до 4 баллов без наркотических анальгетиков, но к 6 месяцам у пациента появились признаки не только невропатической, но и дисфункциональной боли, достигающей 7 баллов. Пациент периодически начал принимать наркотические препараты, однако больше из страха боли, чем из-за самого болевого синдрома как такового. Пациент прошел курс когнитивно-поведенческой терапии с положительным результатом. Через три месяца терапии пациент отметил значительное снижение болевого синдрома до 6 баллов и введение трамадола один раз в месяц, которое сохраняется до настоящего времени. Наш опыт лечения невропатической боли методом МР-ФУЗ у данного пациента свидетельствует о возможности использования его для помощи пациентам с данной проблемой.

Одним из вызовов был запуск данной новой технологии после монтажа оборудования. Дело в том, что оборудование было смонтировано в феврале, а в марте 2020 года все границы были закрыты из-за пандемии. Политика производителя оборудования требует надзора экспертов на первых этапах обучения для безопасного внедрения методики, обычно на первых 20 операциях лично присутствуют опытные специалисты. На тот момент у нас в листе ожидания операции было 32 пациента. Было очевидно, что ход пандемии непредсказуем и нет уверенности в продолжительности карантинных

ограничений. Поэтому нами была разработана технология удаленного телемедицинского экспертного контроля метода МР-ФУЗ.

Для организации первого телемедицинского лечения посредством метода МР-ФУЗ, кроме традиционной организации видеоконференции со всеми участниками, необходимо было решить три задачи. Во-первых, нужно было обеспечить виртуальное присутствие экспертов в самой пультовой и комнате МРТ, трансляция должна быть без задержек и защищена. Известно, что посторонние электронные устройства наводят помехи в МРТ, а также создают опасность. Поэтому камеры внутри расположить мы не смогли и установили их за окном пультовой МРТ. Видеопоток с камер мы передавали в видеоконференцию Microsoft Teams. При проведении неврологических тестов использовали ноутбук MacBook Pro со встроенной камерой. Во-вторых, нужно было передавать данные телеметрии с оборудования Insightec международной команде инженеров, для чего мы использовали Virtual Network Computing (VNC) протокол. В-третьих, нужно было передавать содержимое экрана МРТ-консоли для обеспечения поддержки лаборантов и рентгенолога в работе с оборудованием; мы использовали камеру, направленную на экран МРТ-консоли, а видеопоток с камеры передавался на видеоконференцию всем участникам. Переданное таким образом изображение мы не использовали для принятия клинических решений, а только для управления настройками рентгенолаборанта на консоли. МРТ-снимки для решения клинических задач мы передавали через консоль МР-ФУЗ машины в соответствии с ее заводским протоколом.

Перед первым лечением вся команда две недели проходила ежедневно обучение на специальных, изготовленных компанией Insightec муляжах. Отрабатывали связь, общение всех членов международной команды, навыки работы с самим оборудованием. Решение этих трех задач обеспечило необходимый уровень безопасности пациента и позволило нам провести первое в мире телемедицинское лечение фокусированным ультразвуком с виртуальным

присутствием экспертов из разных мест 5 мая 2020 года (Великобритания, Испания, Москва, Санкт-Петербург).

По этическим причинам мы начали все первые случаи с удаленным экспертным контролем и не рандомизировали пациентов на группы «Онлайн Курации» и «Соло», чтобы не подвергать первых пациентов неоправданному риску.

Первые манипуляции выполняли пациентам с ЭТ и БП. В группе ЭТ (27 пациентов) с телемедицинской поддержкой общий показатель успеха составил 81,8%, в «Соло» группе – 100%, $p=0,2191$ (хи-квадрат). Общее снижение суммы баллов по шкале CRST составило 37,51% ($p<0,001$), а на стороне проведенного лечения оно достигло 64,73% ($p<0,001$). В контрольной группе разница в баллах по шкале CRST до и после лечения не была статистически значимой ($V=15$, $p>0,05$). В группе ЭТ рецидивов не было в обеих группах. С Д-БП было 67 пациентов, из них 40 в группе «Соло» и 27 – с удаленным экспертным контролем. Успех процедуры был достигнут у 92,6% с удаленным экспертным контролем, а в «Соло» группе – у 100%, $p=0,08$ (хи-квадрат). В группе «Соло» также значительно лучше были результаты с точки зрения рецидива: частота рецидивов в течение года составила 40% в группе с удаленным экспертным контролем и 17,5% в группе «Соло», $p = 0,04$ (критерий хи-квадрат). По шкале UPDRS часть III выраженность симптомов снизилась с 54 (43,00; 65,00) до 33,00 (24,00; 40,75) баллов (критерий знакового ранга Уилкоксона, $p<0,001$). В группе «Онлайн Курации» мы всегда использовали мишенью ядро VIM, в группе «Соло» мишенью был также РТТ в 25 случаях (где 15 обе мишени). Значительно лучшие результаты в группе «Соло» можно объяснить дополнительным воздействием на РТТ, что показано в главе о лечении БП. Действительно, у экспертов существует строгий протокол, что ограничивает использование новых мишеней на стадии кривой обучения. При ЭТ мы не обнаружили статистически значимых различий между эффектами лечения в группе «Соло» и группе с удаленным экспертным контролем с точки зрения частоты осложнений, эффекта и отдаленных

результатов. Таким образом, телемедицинский запуск программы лечения посредством МР-ФУЗ под наблюдением экспертами в режиме онлайн возможен и безопасен.

Настоящая диссертационная работа – первая в России по использованию метода МР-ФУЗ, поэтому мы посчитали необходимым предложить наши разработки по увеличению объективности оценки неврологического статуса, а также письменные протоколы и чеклисты. Это практически поможет избежать осложнений вновь открывающимся центрам и начинающим бригадам. Мы модифицировали рекомендованный ВОЗ хирургический чеклист с учетом особенностей метода МР-ФУЗ и всегда перед началом лечения зачитывали его вслух. Также мы предлагаем фиксировать все дополнительное оборудование в комнате МРТ для безопасности, чтобы их было невозможно занести в зону 1 Гаусса (в экстренных ситуациях персонал легко может забыть про магнитное поле, оказывая реанимационные мероприятия). Кроме того, в процессе работы сформировался обязательный достаточный протокол неврологического обследования между соникациями, а также разработаны алгоритмы отбора, подготовки и ведения пациентов с двигательными расстройствами при проведении лечения методом МР-ФУЗ. Нами предложена концепция открытой операционной. Пациент должен чувствовать, что он в безопасности и, находясь в сознании, общаться с лечащей бригадой на протяжении всей процедуры, это позволяет избежать прерывания соникаций и, как следствие, достигнуть лучшего результата. При согласии пациента комнату можно сделать хорошо обзорваемой, за стеклом стоят кресла для родственников пациента. Родственникам разрешается зайти в пультовую, озвучить свое беспокойство, предложить помощь, что особенно полезно в случае плохой толерантности пациента к длительному нахождению в одиночестве. Участие родственников в лечении помогает также спокойно обсудить дальнейшую тактику, например – в ситуациях, когда получен субоптимальный результат, но дальнейшее лечение сопряжено с риском.

Во время процедуры МР-ФУЗ жестко фиксируется голова пациента, а контроль эффекта и осложнений проводится с помощью осмотра и стандартных функциональных тестов, но при этом оценка тремора головы затруднена. Существующие способы оценки тремора головы, фиксированной в стереотаксическом шлеме, не удовлетворяют новым требованиям электромагнитной совместимости с МРТ. Нами предложен прототип устройства для оценки тремора головы, совместимого с МРТ. Для этого мы предложили использовать пьезооптический преобразователь, который может быть установлен на место винтов стандартного стереотаксического шлема, состоящий из сенсора, интегрированного в корпус опорного винта, оптических магистралей в виде оптического волокна и интерфейса обработки сигнала. Сенсор амагнитный, а передача деформаций проводится по оптоволокну, которое выводится из комнаты управления в зону действия магнитного поля аппарата МРТ. Это позволяет использовать устройство в зоне работы аппарата МРТ. Измеренные значения передаются через ряд преобразователей на компьютер, где графически визуализируются в режиме реального времени.

При проведении соникации во время лечения методом МР-ФУЗ набор температуры происходит с различной скоростью. При проведении МР-ФУЗ нейрохирург использует три взаимосвязанных параметра для регулировки интенсивности нагрева – энергию (Дж), мощность (Ватт) и время (с). На первой соникации он выставляет мощность 250 Ватт и 10 секунд, что соответствует отданной энергии 2500 Дж; в последующих соникациях набор температуры нейрохирург регулирует с помощью мощности и времени. Для достижения хороших результатов и избегания интраоперационных осложнений скорость нагревания (связанная с паттерном нарастания мощности) должна быть оптимальной. Для точного подбора параметров соникации мы разработали линейную и нейросетевые модели, позволяющие спрогнозировать температуру: линейная модель – со средней абсолютной ошибкой (MAE) = 2,78°C и коэффициентом детерминации $R^2=0,71$, нейросетевая модель – со средней

абсолютной ошибкой $1,93^{\circ}\text{C}$, $R^2 = 0,76$. Недостатком линейной модели является меньшая точность, но она легко доступна и удобна в операционной, поскольку не требует дополнительного программного обеспечения.

Описанные выше технологии, чеклисты, формулы и устройства внедрены в рутинную клиническую практику в Международном медицинском центре им. В.С. Бузаева (г. Уфа), а также в учебный процесс в ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, производителя оборудования стола фокусированного ультразвука. Предложенные новые научно обоснованные технологические решения при ведении пациентов с двигательными расстройствами и разработанные мероприятия улучшают результаты лечения двигательных расстройств.

Если вернуться к истории функциональной нейрохирургии с использованием фокусированного ультразвука под контролем МРТ, то создание компанией Insightec аппарата для МР-ФУЗ в 2001 году и лечение посредством МР-ФУЗ первых пациентов с экстрапирамидной патологией в 2009 году [126] можно считать началом третьего, неинвазивного этапа нейрохирургии, когда нет необходимости в разрезах и наркозе, а нейрохирург, пользуясь пробной соникацией, как своего рода «черновиком», проводит моделирование лечения перед окончательным необратимым этапом воздействия.

Будущее метода МР-ФУЗ – это не только совершенствование уже утвержденных абляционных методик, расширение спектра заболеваний и поиска новых более эффективных мишеней, но и разработка новых методов лечения, таких как временное разрушение гематоэнцефалического барьера для доставки лекарств при опухолях и нейродегенеративных заболеваниях. Выполненное исследование вносит свой вклад в становление этой новой области неврологии и нейрохирургии в нашей стране.

Выводы

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Практические рекомендации

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

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

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

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

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

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

Список рисунков

Рисунок 1 - Расчет коэффициента ультразвуковой проводимости костной ткани (КУПКТ).....	66
Рисунок 2 - График распределения ультразвуковой проницаемости костей черепа у мужчин и женщин.	66
Рисунок 3 - МРТ черной субстанции режим SWI/SWAN с шагом 1 мм.....	72
Рисунок 4 - Рентгенлаборант собирает фантом для ежедневного контроля качества.	74
Рисунок 5 - Нейрохирург с операционной сестрой надевают мембрану.....	75
Рисунок 6 - Бригада укладывает пациента.	76
Рисунок 7 - Получение гибридного изображения КТ и МРТ.....	77
Рисунок 8 - Установка фидуциальных маркеров.....	78
Рисунок 9 - Разметка запрещенных для ультразвука областей.....	81
Рисунок 10 - Этап анатомической верификации.	81
Рисунок 11 - Системы координат МРТ, ФУЗ-станции и пациента.....	84
Рисунок 12 - Возраст пациентов, сгруппированных по диагнозу.....	87
Рисунок 13 - Возраст мужчин и женщин.....	87
Рисунок 14 - Время операции в различных группах.	88
Рисунок 15 - Количество воздействий ультразвуком у пациентов по группам.	89
Рисунок 16 - Максимальная температура очага соникации во время операции по группам.....	89
Рисунок 17 - Максимальная энергия соникации по группам.	90
Рисунок 18 - Карта и диаграммы плотности соникаций пациентов в аксиальной плоскости, проходящей через линию АС-РС.....	91
Рисунок 19 - График плотности распределения больных по полу и возрасту.	93
Рисунок 20 - Карта соникаций у пациентов с ЭТ.	95
Рисунок 21 - График рассеяния: продолжительность процедуры в минутах в сопоставлении с КУПКТ.	96

Рисунок 22 - График рассеяния: опыт и продолжительность лечения.....	98
Рисунок 23 - CRST до и после процедуры (по сторонам).....	100
Рисунок 24 - Сумма показателей CRST двух сторон до и после процедуры.	100
Рисунок 25 - Алгоритм ведения пациентов с ЭТ при осуществлении лечения с использованием метода МР-ФУЗ.	103
Рисунок 26 - МРТ пациентов с ЭТ после первого и второго лечения методом МР-ФУЗ.....	108
Рисунок 27 - Тест рисования спиралей пациента П03032022, при одновременном двустороннем лечении методом МР-ФУЗ. А – правая рука до лечения, В – правая рука после лечения, С – левая рука до лечения, D – левая рука после лечения.	111
Рисунок 28 - Разница суммы баллов по шкале CRST до и после лечения в группах пациентов (одностороннее, двустороннее лечение).....	114
Рисунок 29 - Разница суммы баллов по шкале CRST до и после лечения в группах пациентов (одностороннее, двустороннее одновременное и двустороннее поэтапное лечение).....	114
Рисунок 30 - Плотность распределения по возрасту мужчин и женщин – оперированных пациентов с Д-БП.	118
Рисунок 31 - Карта соникаций, проводимых при МР-ФУЗ у пациентов с Д-БП. По оси X (PC to target RL) указано расстояние вправо-влево в миллиметрах, по оси Y – расстояние вверх-вниз, по оси Z – расстояние вперед-назад. Расстояния измерены относительно точки PC.....	118
Рисунок 32 – Результаты лечения Д-БП (значения UPDRS III) с применением метода МР-ФУЗ.....	120
Рисунок 33 – Улучшение, достигнутое у пациентов с Д-БП после применения лечения МР-ФУЗ (UPDRS III) в процентах от исходного уровня у мужчин и женщин.....	121

Рисунок 34 – Улучшение, достигнутое у пациентов с Д-БП после применения лечения МР-ФУЗ (UPDRS III) в процентах от исходного уровня в зависимости от мишени.....	121
Рисунок 35 - График кривых Каплана-Майера: возврат симптомов в зависимости от пола пациентов с Д-БП.	123
Рисунок 36 - График кривых Каплана-Майера: возврат симптомов в зависимости от мишени. Линии располагаются в следующем порядке: вверху комбинация VIM+РТТ, сразу под ней – РТТ, ниже – VIM (p=0,11).	124
Рисунок 37 - График кривых Каплана-Майера: возврат симптомов в зависимости от использования или неиспользования РТТ как мишени.....	124
Рисунок 38 - Алгоритм ведения пациентов с Д-БП при осуществлении лечения с использованием метода МР-ФУЗ.	127
Рисунок 39 - МРТ пациента Р. сразу после лечения методом МР-ФУЗ.....	131
Рисунок 40 - Распределение пациентов с ЦД по возрасту.....	144
Рисунок 41 - Динамика по шкале TWSTRS до и после применения метода МР-ФУЗ у пациентов с цервикальной дистонией.	146
Рисунок 42 - МРТ пациента через 2 часа после РТТ и VO справа для лечения симптомов ЦД методом МР-ФУЗ в аксиальной и коронарной проекции. ...	147
Рисунок 43 – Алгоритм ведения пациентов с различными формами дистоний в период проведения лечения методом МР-ФУЗ и в последующий период наблюдения.	152
Рисунок 44 - МРТ головного мозга пациента с невропатической болью после лечения методом МР-ФУЗ на вторые сутки. А – аксиальная, В – коронарная проекция.	156
Рисунок 45 - МРТ пациентки с гамартомой гипоталамуса до операции.	159
Рисунок 46 - ЭЭГ пациентки с гамартомой гипоталамуса до лечения.	160
Рисунок 47 - МРТ во время процедуры МР-ФУЗ у пациентки с гамартомой гипоталамуса.....	162

Рисунок 48 - МРТ через 3 часа после лечения пациентки с гамартомой гипоталамуса.....	162
Рисунок 49 - МРТ головного мозга через 3 месяца после лечения пациентки с гамартомой гипоталамуса.	163
Рисунок 50 - ЭЭГ пациентки с гамартомой гипоталамуса через три месяца после лечения методом МР-ФУЗ.	165
Рисунок 51 - Положение камер и вид из комнты проведения лечения МР-ФУЗ.	171
Рисунок 52 – Инфраструктура для телемедицинского контроля процедуры.....	171
Рисунок 53 - Диаграмма потока исследования.	172
Рисунок 54 - Возраст пациентов – мужчин и женщин.	172
Рисунок 55 - Уменьшение суммы баллов CRST в «Соло» и «Онлайн Курация» группах.	177
Рисунок 56 – Значения UPDRS III до и после лечения. Тест Wilcoxon signed rank test $V = 1953$, $p < 0,001$	179
Рисунок 57 - Снижение суммы баллов по UPDRS III (%) в группах «Соло» и «Онлайн курация».	179
Рисунок 58 - Фиксация дополнительного оборудования альпинистскими стропами строгой длины к прибитым полу петлям.	184
Рисунок 59 - Устройство для оценки тремора предплечья и кисти во время процедуры МР-ФУЗ.	187
Рисунок 60 - Вариант используемого стереотаксического шлема согласно настоящему изобретению. Устройство фиксации головы с возможными местами расположения датчиков.....	192
Рисунок 61 - Четыре опорные стойки имеют специальные винты для фиксации головы.....	192
Рисунок 62 - Сенсор на одной из опорных стоек.....	193
Рисунок 63 - Собранный и изготовленный под проект – сенсор.	193
Рисунок 64 - Чертеж датчика тремора головы.	194

Рисунок 65 - Набор для измерения тремора головы с креплением датчика в стойку.	195
Рисунок 66 - Программное обеспечение с визуализацией тремора.....	195
Рисунок 67 - График наблюдения и прогноза модели. Слева обучающая выборка, справа тестирующая. По оси абсцисс наблюдаемая температура, по оси ординат прогнозная температура.	199
Рисунок 68 - Обучение нейронной сети.....	204
Рисунок 69 - Показатели точности прогнозирования линейной и нейросетевой моделей. По оси абсцисс – наблюдаемая температура, по оси ординат – спрогнозированная температура.....	206
Рисунок 70 - Диаграмма плотности распределения остатков (разницы между спрогнозированной и полученной температурой).	207
Рисунок 71 - Таблица Excel для автоматического расчета температуры.....	207

Список таблиц

Таблица 1 – Краткая хронология нейрохирургического лечения экстрапирамидных двигательных расстройств до внедрения метода МР-ФУЗ.	26
Таблица 2 – Краткая история развития технологии МР-ФУЗ и ее применения при лечении двигательных расстройств	42
Таблица 3 – Сравнительная оценка мирового опыта хирургического лечения дистоний за последние пять лет	52
Таблица 4 - Результаты лечения методом МР-ФУЗ у пациентов с ЭТ сразу после воздействия	99
Таблица 5 – Общая характеристики пациентов с ЭТ, которым выполнено двустороннее лечение методом МР-ФУЗ	108
Таблица 6 - Результаты оценки тремора по шкале CRST до и после проведения двусторонних лечений методом МР-ФУЗ.	110
Таблица 7 - Побочные эффекты двусторонних таламотомий с использованием метода МР-ФУЗ у пациентов с ЭТ.	112
Таблица 8 - Возврат симптомов Д-БП в зависимости от воздействия на РТТ	125
Таблица 9 - Ближайшие и отдаленные осложнения лечения МР-ФУЗ у пациентов с Д-БП в зависимости от использования и неиспользования РТТ в качестве мишени	126
Таблица 10 - Характеристики пациентов с ЦД, включенных в исследование	145
Таблица 11 - Базовые характеристики пациентов с ЭТ в группах с удаленным экспертным контролем и без него	175
Таблица 12 - Клинические характеристики пациентов с Д-БП.....	178
Таблица 13 - Коэффициенты модели прогнозирования температуры	200
Таблица 14 - Параметры многослойной нейронной сети для прогнозирования температуры во время соникации	202

Список сокращений

АД – Артериальное давление

БП – Болезнь Паркинсона

КТ – Компьютерная томография

КУПКТ – Коэффициент ультразвуковой проводимости костной ткани (skull score)

МРТ – Магнитно-резонансная томография

МР-ФУЗ – Фокусированный ультразвук под контролем МРТ

ЦД – Цервикальная дистония

ЭТ – Эссенциальный тремор

CRST – Шкала клинической оценки тремора ()

DBS – Глубинная стимуляция мозга (Deep Brain Stimulation)

DTI – Диффузионно-тензорная визуализация (diffusion tensor imaging)

GPI – Внутренний сегмент бледного шара (internal globus pallidus)

HADS – госпитальная шкала тревоги и депрессии

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

MDS - Международное общество изучения расстройств движения и болезни Паркинсона

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

MoCA – Монреальская когнитивная шкала

РТТ – Паллидоталамический тракт

STN – Субталамическое ядро таламуса (subthalamic nucleus)

VIM – Вентральное промежуточное ядро таламуса (ventral intermediate nucleus)

VO – Вентрооральное ядро таламуса

Список основной литературы

1. Аслямов, А. Впервые в России: в Уфе с помощью ультразвука начали лечить тремор / А. Аслямов // Сетевое издание «Государственный Интернет-Канал «Россия». – 2020. – Режим доступа: <https://gtrk.tv/novosti/178607-vpervye-rossii-ufe-pomoshchyu-ultrazvuka-nachali-lechit-tremor> (Дата обращения: 02.08.2021).
2. Атипичная тригеминальная невралгия: поможет ли микроваскулярная декомпрессия? / Д. А. Рзаев [и др.] // Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова. – 2016. – Т. 8, № 3. – С. 53-61.
3. Аффективные расстройства в дебюте болезни Паркинсона. Клинический случай / М. А. Самушия [и др.] // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2019. – № 4. – С. 160-167.
4. Байтимеров, А. Р. Эпидемиологическое и клинико-генетическое изучение болезни Паркинсона в Республике Башкортостан : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.13 / Байтимеров Азамат Рамзович. – Уфа, 2007. – 142 с.
5. Барабаш, Т. Терапия будущего: без боли, без крови, без наркоза / Т. Барабаш // Вечерняя Уфа. – 2020. - № 34(13413).
6. Богданов, Р. Р. Депрессивные расстройства при болезни Паркинсона / Р.Р. Богданов // Доктор. Ру. – 2010. – № 4. – С. 17-23.
7. Богданов, Р. Р. Дифференциальная диагностика паркинсонизма / Р. Р. Богданов // Земский врач. – 2011. – № 3. – С. 11-16.
8. Богданов, Р. Р. Дифференциальная диагностика синдрома паркинсонизма в клинической практике / Р. Р. Богданов // Доктор. Ру. – 2013. – № 6-1. – С. 15-19.
9. Богданов, Р. Р. Когнитивные и аффективные расстройства на ранних стадиях болезни Паркинсона / Р. Р. Богданов, А. Р. Богданов, С. В. Котов // Альманах клинической медицины. – 2015. – № 39. – С. 90-96.

10. Богданов, Р. Р. Личностный профиль пациентов с начальными проявлениями болезни Паркинсона / Р. Р. Богданов // Альманах клинической медицины. – 2016. – Т. 44, № 3. – С. 329-335.
11. Богданов, Р. Р. Нарушения аффективной сферы у пациентов с начальными проявлениями болезни Паркинсона / Р. Р. Богданов, С. Ю. Борисова, С. В. Котов // Нервные болезни. – 2014. – № 2. – С. 12-14.
12. Богданов, Р. Р. Нарушения параметров основного обмена при начальных проявлениях болезни Паркинсона / Р. Р. Богданов, А. Р. Богданов, С. В. Котов // Клиническая геронтология. – 2014. – Т. 20, № 7-8. – С. 16-20.
13. Богданов, Р. Р. Опыт применения препарата Азилект (разагилин) в лечении больных с начальными проявлениями болезни паркинсона / Р. Р. Богданов, Л. Г. Турбина, С. В. Котов // Эффективная фармакотерапия. – 2012. – № 1. – С. 46-49.
14. Богданов, Р. Р. Особенности метаболических расстройств при начальных проявлениях болезни Паркинсона / Р. Р. Богданов, А. Р. Богданов, С. В. Котов // Вопросы диетологии. – 2013. – Т. 3, № 3. – С. 17-21.
15. Богданов, Р. Р. Распространенность болезни Паркинсона в Московской области / Р. Р. Богданов, С. В. Котов // Доктор. Ру. – 2016. – № 4 (121). – С. 5-9.
16. Богданов, Р. Р. Тактика ведения пациентов с начальными проявлениями болезни Паркинсона / Р. Р. Богданов, А. Р. Богданов, С. В. Котов // Доктор. Ру. – 2012. – № 5 (73). – С. 15-21.
17. Болезнь Паркинсона в нейрохирургической практике / Ч. Шашкин [и др.] // Нейрохирургия и неврология Казахстана. – 2013. – Т. 30, № 1. – С. 132-133.
18. Болезнь Паркинсона, вторичный паркинсонизм и другие заболевания, проявляющиеся синдромом паркинсонизма: клинические рекомендации / Всероссийское общество неврологов [и др.]. – М., 2021.
19. Вегетативные расстройства при болезни Паркинсона на фоне хронической двусторонней электростимуляции субталамического ядра (обзор

- литературы) / М. Махмудов [и др.] // Фарматека. – 2019. – Т. 26, № 9. – С. 21-25.
20. Визуализация дофаминергических структур среднего мозга при болезни Паркинсона / Р. Р. Богданов [и др.] // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2013. – Т. 7, № 3. – С. 31-36.
21. Влияние гена моноаминоксидазы типа Б на развитие леводопа-индуцированных дискинезий при болезни Паркинсона / Г. Ахмадеева [и др.] // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2019. – № 2. – С. 4-5.
22. Влияние дофаминергической терапии на нейропсихологические функции у больных болезнью Паркинсона / О. С. Левин [и др.] // Неврологический журнал. – 2004. – Т. 9, № 3. – С. 31-31.
23. Влияние накопления железа в базальных ганглиях на функциональность белого вещества головного мозга у пациентов на ранней и развернутой стадиях болезни Паркинсона / А.Б. Буряк, А.Г. Труфанов, С.Н. Рашидова [и др.] // РМЖ. Медицинское обозрение. - 2021. – Т. 5, № 10. - С. 623-629.
24. Возможности нейрохирургического лечения "тяжелой" хронической нейропатической боли / В. М. Джафаров [и др.] // Российский журнал боли. – 2019. – Т. 17, № 1. – С. 26-33.
25. Возможности преодоления проблем поздних стадий болезни Паркинсона с помощью постоянной инфузии интестинального геля, содержащего леводопу/карбидопу / И.В. Литвиненко, А.А. Тимофеева, С.Ю. Киртаев [и др.] // Нервные болезни - 2020. - № 4. – С. 12-18.
26. Выявление фосфорилированного α -синуклеина в биопсийном материале слюнных желез при болезни Паркинсона / В. Б. Соболев [и др.] // Нервные болезни. – 2018. – № 3. – С. 44-50.
27. Гаврилов, Л. Р. Фокусированный ультразвук высокой интенсивности в медицине / Л. Р. Гаврилов // Известия Южного федерального университета. Технические науки. – 2013. – № 11 (148). – С. 208-217.

28. Генетическая предрасположенность к болезни Паркинсона / С. Иллариошкин [и др.] // Медицинская генетика. – 2005. – Т. 4, № 5. – С. 196.
29. Генетические аспекты болезни Паркинсона / С. Иллариошкин [и др.] // Неврологический журнал. – 2002. – Т. 7, № 5. – С. 47-51.
30. Глубокая стимуляция мозга у пациентов с болезнью Паркинсона: показания, порядок отбора, результаты лечения / С. А. Лихачев [и др.] // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2018. – Т. 17, № 1. – С. 137-142.
31. Говорова, Т. Г. Эпидемиология эссенциального тремора в мире / Т. Г. Говорова, Т. Е. Попова // Забайкальский медицинский вестник. – 2018. – № 1. – С. 141-151.
32. Гурбатов, С. Н. Влияние радиационной силы на процесс оседания эритроцитов / С. Н. Гурбатов, А. В. Клемина // Вестник Нижегородского университета им. НИ Лобачевского. – 2011. – № 5-3. – С. 136-141.
33. Гусев, Е. Глубокая стимуляция мозга в лечении болезни Паркинсона / Е. Гусев, Е. Катунина, Н. Титова // Вестник Росздравнадзора. – 2016. – № 6. – С. 54-60.
34. Гусев, Е. И. Неврология и нейрохирургия / Е. И. Гусев, А. Н. Коновалов, Г. С. Бурд. – М.: Медицина, 2000. – 396 с.
35. Гусев, Е. Неврология и нейрохирургия: учебник: в 2 т. / Е. Гусев, А. Коновалов, В. Скворцова. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 624 с.
36. Гуща, А. О. Современные возможности хирургической нейромодуляции / А. О. Гуща, В. М. Тюрников, А. А. Кащеев // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2018. – № 12. – С. 32-37.
37. Джафаров, В. Транскраниальный фокусированный ультразвук в нейрохирургии: первоначальный опыт / В. Джафаров, И. Сенько // Материалы Третьего Сибирского нейрохирургического Конгресса. – Новосибирск, 2022. – С. 20.

38. Дифференциальная диагностика ранних проявлений заболеваний, сопровождающихся тремором, на основе анализа их клинико-нейрофизиологических характеристик / А. Н. Куницына [и др.] // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2011. – Т. 5, № 4. – С. 11-16.
39. Ибрагимова, Р. Современный подход в лечении эссенциального тремора / Р. Ибрагимова // *Международный журнал гуманитарных и естественных наук*. – 2021. – № 4-2. – С. 139-142.
40. Идентификация лиц в латентной стадии болезни Паркинсона (исследование ПАРКИНЛАР): первые результаты и оптимизация алгоритма / Е. Федотова [и др.] // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2015. – № 6. – С. 4-11.
41. Изменения клинико-нейрофизиологических характеристик у больных с болезнью Паркинсона под влиянием специфической терапии / А. Н. Куницына [и др.] // *Клиническая геронтология*. – 2010. – Т. 16, № 9-10. – С. 43-44.
42. Иллариошкин, С. Н. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование в неврологии / С. Н. Иллариошкин, И. А. Иванова-Смоленская, Е. Д. Маркова. – М.: МИА, 2002. – 591 с.
43. Иллариошкин, С. Н. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование / С. Н. Иллариошкин. – М.: МИА, 2004. – 207 с.
44. Иллариошкин, С. Н. Дрожательные гиперкинезы / С. Н. Иллариошкин, И. А. Иванова-Смоленская. – М.: Атмосфера, 2011. – 360 с.
45. Иллариошкин, С. Н. Нейротрансплантация: настало ли время? / С. Н. Иллариошкин // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2018. – № 12. – С. 16-24.
46. Иллариошкин, С. Н. Паркинсонизм с ранним началом / С. Н. Иллариошкин // *Нервные болезни*. – 2006. – № 3. – С. 14-20.

- 47.Иллариошкин, С. Н. Современные подходы к лечению болезни Паркинсона / С. Н. Иллариошкин // Нервные болезни. – 2004. – № 4. – С. 14-21.
- 48.Иллариошкин, С. Н. Современные представления об этиологии болезни Паркинсона / С. Н. Иллариошкин // Неврологический журнал. – 2015. – Т. 20, № 4. – С. 4-13.
- 49.Иллариошкин, С. Новые технологии нейромодуляции влечения болезни Паркинсона / С. Иллариошкин // Medica mente. Лечим с умом. – 2016. – № 1. – С. 18-22.
- 50.Иллариошкин, С. Первые описания двигательных расстройств. Тремор—от античности до Нового времени / С. Иллариошкин // Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений. – 2011. – № 1. – С. 36-38.
- 51.Иллариошкин, С. Терапевтическое воздействие электричества на головной мозг: от первых шагов времен античности до современных методов глубокой электростимуляции мозга / С. Иллариошкин // Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений. – 2013. – № 1. – С. 26-32.
- 52.Иллариошкин, С. Терапия паркинсонизма: возможности и перспективы / С. Иллариошкин // Неврология и ревматология. Прил. к журналу Consilium Medicum. – 2009. – № 1. – С. 35-40.
- 53.Искусственная нуклеазная система CRISPR/CAS9 как инструмент для изучения моногенных форм болезни Паркинсона / А. С. Ветчинова [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2017. - № 4 (106)ю – С. 53-58.
- 54.Исследование а-синуклеина в биоптатах подъязычных слюнных желез при болезни Паркинсона / Р. М. Худоерков [и др.] // Неврологический журнал. – 2016. – Т. 21, № 3. – С. 152-157.
- 55.Карпова, С. Лечение и диагностика тремора / С. Карпова // Вселенная мозга. – 2020. – Т. 2, № 3. – С. 13-17.

56. Клеточные модели, геномные технологии и клиническая практика: синтез знаний для исследования механизмов, диагностики и терапии болезни Паркинсона / В. Р. Коваленко [и др.] // Гены и клетки. – 2017. – Т. 12, № 2. – С. 11-28.
57. Клинико-эпидемиологическое изучение заболеваний нервной системы в Республике Башкортостан / Р. В. Магжанов [и др.] // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2012. - № 2. – С. 104-111.
58. Клиническая оценка прогрессирования болезни Паркинсона / И. Г. Смоленцева [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2014. – Т. 114, № 6-2. – С. 36-40.
59. Комплексный подход к реабилитации пациентов с болезнью Паркинсона / Р. Р. Богданов [и др.] // Доктор. Ру. – 2011. – № 8. – С. 53-57.
60. Костюк, К. Р. Стереотаксическая таламотомия и контралатеральная субталамотомия в лечении болезни Паркинсона / К. Р. Костюк, В. Л. Ломадзе, Н. С. Васильев // Georg. Med. J. – 2017. – № 11 (272). – С. 12.
61. Кривонос, О. В. Эпидемиологический мониторинг заболеваемости при болезни Паркинсона / О. В. Кривонос, И. Г. Смоленцева, Н. А. Амосова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2013. – Т. 9, № 4. – С. 873-877.
62. Куницына, А. Н. Сравнительная характеристика эссенциального тремора и ранних проявлений болезни Паркинсона / А. Н. Куницына. – М., 2011.
63. Кутлубаев, М. А. Суицидальное поведение при неврологических заболеваниях: частота, предрасполагающие факторы, подходы к профилактике / М. А. Кутлубаев // Неврологический журнал. – 2016. – Т. 21, № 3. – С. 124-130.
64. Латышева, В. Неврология и нейрохирургия: учебное пособие / В. Латышева, Б. Дривотинов, М. Олизарович. – М.: Litres, 2021. – 511 с.
65. Левин, О. Диагностика болезни Паркинсона / О. Левин, С. Иллариошкин, Д. Артемьев // Руководство по диагностике и лечению болезни Паркинсона. – М.: Парето-Принт, 2017. – С. 34-98.

66. Левин, О. Как лечили болезнь Паркинсона в 2013 году / О. Левин // Современная терапия в психиатрии и неврологии. – 2013. – № 3-4. – С. 5-16.
67. Левин, О. С. Диагностика и лечение деменции при болезни Паркинсона / О. С. Левин, Л. А. Батукаева, И. Г. Смоленцева // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2008. – Т. 108, № 6. – С. 91-97.
68. Левин, О. С. Нейропсихологические нарушения у больных эссенциальным тремором / О. С. Левин // Неврологический журнал. – 2005. – Т. 10, № 4. – С. 25-32.
69. Левин, О. С. Применение прамипексола при болезни Паркинсона / О. С. Левин, И. Г. Смоленцева // Приложение Consilium medicum. Неврология. – 2008. – № 1. – С. 47-52.
70. Леводопа-карбидопа интестинальный гель в терапии больных с развернутыми стадиями болезни Паркинсона: результаты 12-месячного открытого исследования / А. А. Скоромец [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – Т. 117, № 2. – С. 22-31.
71. Лекарственная коррекция моторных проявлений развернутых стадий болезни Паркинсона / Р. Р. Богданов [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2010. – Т. 110, № 11. – С. 21-25.
72. Литвиненко, И.В. Болезнь Паркинсона / И.В. Литвиненко. – М.: Миклош, 2006. – 216 с.
73. Лихачев, С. Нейромодуляция глубинных структур головного мозга у пациентов с болезнью Паркинсона: 10-летний опыт в Республике Беларусь / С. Лихачев, В. Алексеевец, А. Буняк // Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений. – 2022. – № 2. – С. 131-134.
74. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. 10 пересмотр. – Женева, 2003.
75. Метод локального воздействия фокусированным ультразвуком на глубоко расположенные структуры мозга необездвиженного ненаркотизированного

- животного / О. Адрианов [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1984. – Т. 98, № 7. – С. 115-117.
76. Микроэлектродная регистрация нейрональной активности при лечении болезни Паркинсона методом стереотаксической термодеструкции глубинных структур головного мозга / Е. Г. Мелиди [и др.] // Нейрохирургия. – 2014. – № 2. – С. 39-44.
77. Нарушение ходьбы при болезни Паркинсона: подходы и коррекции / К. В. Котенко [и др.] // Инновационные направления диагностики и лечения неврологических заболеваний. – М., 2013. – С. 77-78.
78. Нарушения сна на ранней стадии болезни Паркинсона у пациентов, не принимающих противопаркинсонические препараты / Н. А. Амосова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2016. – Т. 116, № (6-2). – С. 77-81.
79. Невропатическая боль: клинические рекомендации по диагностике и лечению Российского общества по изучению боли / О. С. Давыдов [и др.] // Российский журнал боли. – 2018. – № 4. – С. 5-41.
80. Нейропсихические симптомы болезни Паркинсона на немоторной стадии / А. А. Рагимова [и др.] // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2019. – № 4. – С. 45-56.
81. Новая лекарственная форма леводопы/карбидопы/энтакапона (сталево 200) в лечении болезни Паркинсона, осложненной моторными флуктуациями / О. С. Левин [и др.] // Современная терапия в психиатрии и неврологии. – 2018. – № 3-4. – С. 26-31.
82. Новикова, Л.Б. Распространенность болезни Паркинсона в республике Башкортостан / Л.Б. Новикова, А.П. Акопян, К.М. Шарапова // Практическая медицина. – 2017. – Т. 2, № 1 (102). – С. 71-75.
83. Новые возможности в дифференциальной диагностике болезни Паркинсона и вторичного паркинсонизма сосудистого генеза / С. Ю. Борисова [и др.] //

- Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений. – 2022. – № 2. – С. 21-22.
84. Обратимое функциональное выключение зрительного тракта при действии фокусированным ультразвуком / О. С. Адрианов [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1984. – Т. 97, № 6. – С. 760-762.
85. Особенности немоторных проявлений на ранних стадиях болезни Паркинсона / Р. Р. Богданов [и др.] // Доктор. Ру. – 2013. – № 5 (83). – С. 24-28.
86. Оценка прогрессирования болезни Паркинсона с помощью магнитно-резонансной морфометрии/ И.А. Власова, А.Г. Труфанов, А.Б. Буряк [и др.] // Российский неврологический журнал. - 2022. – Т. 27, № 4. - С. 37-43.
87. Парфенов, В. Нервные болезни. Частная неврология и нейрохирургия / В. Парфенов, Н. Яхно, И. Дамулин. – М.: МИА, 2014. – 280 с.
88. Парфенов, В. Стереотаксические нейрохирургические методы в лечении малокурабельных заболеваний нервной системы / В. Парфенов, Б. Мартынов, А. Холявин // Сборник лекций по актуальным вопросам нейрохирургии. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2008. – С. 340-364.
89. Первый опыт проведения таламотомии методом фокусированного ультразвука под контролем магнитно-резонансной томографии в России / Р. Галимова [и др.] // Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений. – 2022. – № 1. – С. 3-8.
90. Первый опыт радиохирургического лечения пациентов с интракраниальной патологией на аппарате " Гамма-нож" в НИИ скорой помощи им. НВ Склифосовского / А. Токарев [и др.] // РМЖ. – 2017. – Т. 25, № 16. – С. 1204-1204.
91. Первый опыт таламотомии фокусированным ультразвуком с МРТ-навигацией при лечении тремора. Нейровизуализация в динамике.

- Клиническое наблюдение и обзор литературы / И. Гумин [и др.] // Вопросы нейрохирургии имени Н. Н. Бурденко. – 2022. – Т. 86, № 5. – С. 81-88.
92. Передовые технологии нейровизуализации / М. А. Пирадов [и др.] // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2015. – Т. 9, № 4. – С. 11-18.
93. Песков, В. Стереотаксическое наведение на глубинные структуры головного мозга с использованием методов вероятностной мр-трактографии / В. Песков, А. Холявин, А. Богдан // Medline. ru – Российский биомедицинский журнал. – 2019. – Т. 20, № 2. – С. 322-335.
94. Постоянная эпидуральная стимуляция спинного мозга в лечении фармакорезистентной боли у пациентов с синдромом неудачной операции на позвоночнике / А.Б. Дмитриев [и др.] // Нейрохирургия. – 2018. – Т. 20, № 2. – С. 43-49.
95. Предварительные результаты стимуляции субталамического ядра после деструктивных операций при болезни Паркинсона / Е. Хабарова [и др.] // Вопросы нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко. – 2016. – Т. 80, № 6. – С. 36-41.
96. Преимущества организации длительной когнитивной реабилитации при болезни Паркинсона в специализированном клинико-диагностическом кабинете / О. В. Кривонос [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2013. – Т. 9, № 4. – С. 917-922.
97. Препарат леводопы нового поколения-сталево (леводопа/карбидопа/энтакапон) в лечении болезни Паркинсона / И. В. Федорова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2006. – Т. 106, № 9. – С. 39-46.
98. Применение метода хронической эпидуральной нейростимуляции у пациентов с болевыми нейропатическими синдромами (начальный опыт) / Д.А. Рзаев [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2008. – № 3. – С. 108.

99. Применение метода хронической эпидуральной стимуляции спинного мозга в лечении болевых нейропатических синдромов: начальный опыт / Д.А. Рзаев [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2010. - № 2. – С. 68-71.
100. Применение навигационной ритмической транскраниальной магнитной стимуляции с целью коррекции пищевого поведения при ожирении (клинические наблюдения) / П. И. Кузнецова [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2020. – Т. 17, № 1. – С. 100-109.
101. Применение фокусированного ультразвука под контролем магнитно-резонансной томографии для лечения тремора при болезни Паркинсона. Клиническое наблюдение и обзор литературы / М. Джафарова [и др.] // Российский неврологический журнал. – 2023. – Т. 27, № 6. – С. 56-62.
102. Причины госпитализаций и смерти при болезни Паркинсона по результатам 3-х летнего проспективного исследования / И. Г. Смоленцева [и др.] // Клиническая неврология. – 2013. – № 2. – С. 6-10.
103. PARK8-форма болезни Паркинсона: мутационный анализ гена LRRK2 в российской популяции / М. Шадрина [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2007. – № 3. – С. 46-50.
104. Радиохирургическое лечение резистентного к медикаментозной терапии тремора при болезни Паркинсона / П. Иванов [и др.] // Нейрохирургия. – 2021. – Т. 23, № 1. – С. 16-25.
105. Реабилитация двигательных функций у пациентов с болезнью Паркинсона / И. Г. Смоленцева [и др.] // Образовательный вестник «Сознание». – 2013. – Т. 15, № 12. – С. 82-83.
106. Реабилитация нарушений ходьбы с застываниями у больных болезнью Паркинсона: методы коррекции в амбулаторных условиях / О. В. Кривонос [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2013. – Т. 9, № 4. – С. 923-927.
107. Розенберг, Д. Физика и техника мощного ультразвука / Д. Розенберг. – М.: Рипол Классик, 2013.

108. Розенберг, Л. Д. Звуковые фокусирующие системы / Л. Д. Розенберг. – М.: АН СССР, 1949.
109. Розенберг, Л. Фокусирующие излучатели ультразвука / Л. Розенберг // Физика и техника мощного ультразвука. – М.: Наука, 1967. – С. 149-206.
110. Роль однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с ⁹⁹Tc-ГМАПО в нозологической диагностике паркинсонизма / О. С. Левин [и др.] // Неврологический вестник. – 2005. – Т. 37, № 1-2. – С. 5-12.
111. Синдром дофаминовой дисрегуляции и хроническая стимуляции субталамического ядра при болезни Паркинсона / С. Омарова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2017. – Т. 117, № 12. – С. 27-32.
112. Система для неинвазивной абляции фокусированным ультразвуком ExAblate с принадлежностями: регистрационное удостоверение на медицинское изделие от 13.02.2017 № РЗН 2017/5378, Ф.С.П.Н.В.С.З. (РОСЗДРАВНАДЗОР). - 2017.
113. Ситников, А. Двусторонняя радиочастотная передняя таламотомия у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией / А. Ситников, Ю. Григорян, Л. Мишнякова // Вопросы нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко. – 2016. – Т. 80, № 3. – С. 25-34.
114. Ситников, А. Стимуляция передних таламических ядер с интраоперационным микроэлектродным анализом в лечении фармакорезистентной эпилепсии / А. Ситников, Ю. Григорян, Л. Мишнякова // Российский нейрохирургический журнал им. профессора А. Л. Поленова. – 2015. – Т. 7, № 4. – С. 64-72.
115. Смоленцева, И. Г. Применение международной классификации функционирования в реабилитации при болезни Паркинсона / И. Г. Смоленцева, Н. А. Амосова // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2018. – № 3. – С. 49-54.

116. Состояние нейрохирургической службы Российской Федерации / В. В. Крылов [и др.] // Нейрохирургия. – 2016. – № 3. – С. 3-44.
117. Способ дифференциальной диагностики экстрапирамидных расстройств / С. В. Котов [и др.]. – М., 2010.
118. Способ определения эффективности лечения болезни паркинсона / С. В. Котов [и др.]. – М., 2006.
119. Справочник по формулированию клинического диагноза болезней нервной системы / В. Шток [и др.]. – М.: МИА, 2013. – 520 с.
120. Стереотаксическая деструкция и хроническая стимуляция передних таламических ядер для лечения фармакорезистентной эпилепсии / А. Р. Ситников [и др.] // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2017. – Т. 16, № 1. – С. 135-143.
121. Стимуляция моторной коры при деафферентационной лицевой боли / Г.И. Мойсак [и др.] // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. – 2018. – Т. 82, № 4. – С. 70-80.
122. Суслина, З. Неврология и нейронауки-прогноз развития / З. Суслина, С. Иллариошкин, М. Пирадов // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2007. – Т. 1, № 1. – С. 5-9.
123. Терапия двигательных нарушений методом фокусированного ультразвука под контролем магнитно-резонансной томографии. Рекомендации для врачей-неврологов по отбору пациентов / Р. Галимова [и др.] // Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений – 2020. – № 1. – С. 9-15.
124. Ткач, В. Современные методы фармакотерапии и нейрохирургического лечения болезни паркинсона / В. Ткач, Э. Муслимова, А. Ткач // Modern Science. – 2021. – № 4-2. – С. 137-143.
125. Транскраниальный фокусированный ультразвук в нейрохирургии: терапевтические возможности и экспериментальные исследования / В. И. Скворцова [и др.] // Нейрохирургия. – 2023. – Т. 25, № 2. – С. 140-147.

126. Тюрников, В. Высокоинтенсивный фокусированный ультразвук в функциональной нейрохирургии / В. Тюрников, А. Гуца // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2016. – Т. 10, № 4. – С. 52-57.
127. Тюрников, В. М. Хирургическое лечение краниальной и цервикальной дистонии / В. М. Тюрников, Е. Д. Маркова, Н. В. Добжанский // *Нервные болезни*. – 2007. – № 3. – С. 28-32.
128. Тюрников, В. Новая технология функциональной нейрохирургии двигательных расстройств: высокоинтенсивный фокусированный ультразвук / В. Тюрников, А. Гуца // *Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений*. – 2016. – № 3. – С. 14-18.
129. Фармакорезистентный тремор при болезни паркинсона и эссенциальном треморе / Н. Титова [и др.] // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2022. – Т. 122, № 10. – С. 24-30.
130. Федорова, Н. В. Применение агонистов дофаминовых рецепторов при болезни Паркинсона / Н. В. Федорова, И. Г. Смоленцева, О. С. Левин // *Неврологический журнал*. – 2002. – Т. 7, № 1. – С. 41-45.
131. Физические механизмы воздействия терапевтического ультразвука на биологическую ткань (обзор) / М. Бэйли [и др.] // *Акустический журнал*. – 2003. – Т. 49, № 4. – С. 437-464.
132. Физические основы использования ультразвука в медицине: учебное пособие / И. Резников [и др.]. – М.: РНИМУ им. Н. И. Пирогова, 2015.
133. Функциональная МР-томография головного мозга на фоне медикаментозной коррекции ожирения / П. Кузнецова [и др.] // *Ожирение и метаболизм*. – 2022. – Т. 19, № 1. – С. 74-82.
134. Функциональная нейрохирургия в лечении нервных и психических заболеваний / А. И. Холявин [и др.]. – СПб.: СпецЛит, 2018. – 191 с.

135. Функциональная нейрохирургия при болезни Паркинсона в России / А. Томский [и др.] // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2019. – Т. 13, № 4. – С. 10-15.
136. Хирургические методы лечения болезни Паркинсона / А. Токарев [и др.] // *Российский неврологический журнал*. – 2021. – Т. 26, № 4. – С. 4-14.
137. Хуснуллина, И. Р. Здоровье населения и деятельность медицинских организаций Республики Башкортостан в 2020 году / И. Р. Хуснуллина. – Уфа: ГКУЗ Республики Башкортостан Медицинский информационно-аналитический центр, 2020. – 266 с.
138. Частная неврология / З. А. Суслина [и др.]. – М.: Практика, 2012. – 272 с.
139. Шамрей, В. Современные подходы к применению нейрохирургических методов в комплексном лечении фармакорезистентных психических расстройств / В. Шамрей, Е. Абриталин, А. Корзенев // *Современная терапия психических расстройств*. – 2019. – № 1. – С. 14-20.
140. Шашкин, Ч. История нейрохирургического лечения болезни Паркинсона / Ч. Шашкин // *Материалы первой Центрально-азиатской конференции по болезни Паркинсона и двигательным расстройствам*. – Шымкент, 2018.
141. Электростимуляция кривозного субталамического ядра при болезни Паркинсона клиническое наблюдение и обзор литературы / А. А. Томский [и др.] // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2018. – Т. 12, № 4. – С. 86-92.
142. Электростимуляция области субталамического ядра при болезни Паркинсона / А. Томский [и др.] // *Вопросы нейрохирургии им. НН Бурденко*. – 2006. – № 3. – С. 14-17.
143. Электростимуляция субталамического ядра при болезни Паркинсона: под наркозом или в сознании? / С. Асриянц [и др.] // *Вопросы нейрохирургии имени Н. Н. Бурденко*. – 2021. – № 5. – С. 117-121.

144. Эффективность двусторонней электростимуляции внутреннего сегмента бледного шара в лечении сегментарной и генерализованной форм дистонии / А. Гамалея [и др.] // Медицинский алфавит. – 2017. – Т. 1, № 2. – С. 47-55.
145. Эффективность и переносимость препарата Сталево при болезни Паркинсона / Н. Н. Яхно [и др.] // Неврологический журнал. – 2007. – Т. 12, № 6. – С. 48-52.
146. Эффекты направленной глубинной стимуляции стереотаксических мишеней у пациентов с экстрапирамидной патологией: св-во о рег. базы данных RU 2022621685, 12.07.2022 / Холявин А. И., Песков В. А. – Заявка № 2022621519 от 23.06.2022.
147. MR-guided focused ultrasound thalamotomy of the central lateral nucleus for neuropathic pain: an interim and technical analysis / А.-К. Ahmed [et al.] // Neurosurgery. – 2022. – Vol. 68, № 1. – P. 142.
148. A clinical, noninvasive, MR imaging-monitored ultrasound surgery method / К. Hynynen [et al.] // Radiographics. – 1996. – Vol. 16, № 1. – P. 185-195.
149. A new method for the generation and use of focused ultrasound in experimental biology / J. G. Lynn [et al.] // J. Gener. Physiol. – 1942. – Vol. 26, № 2. – P. 179-193.
150. A pilot study of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor / W. J. Elias [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2013. – Vol. 369, № 7. – P. 640-648.
151. A prospective trial of magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: Results at the 2-year follow-up / J. W. Chang [et al.] // Ann. Neurol. – 2018. – Vol. 83, № 1. – P. 107-114.
152. A randomized trial of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor / W. J. Elias [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2016. – Vol. 375, № 8. – P. 730-739.
153. A single case of MRI-guided focused ultrasound ventro-oral thalamotomy for musician's dystonia / S. Horisawa [et al.] // J. Neurosurg. – 2018. – Vol. 131, № 2. – P. 384-386.

154. Abbott Medical Infinity DBS System – P140009/S039 / FDA. – 2020. – Режим доступа: <https://www.fda.gov/medical-devices/recently-approved-devices/abbott-medical-infinity-dbs-system-p140009s039> (Дата обращения: 01.01.2022).
155. Acoustic radiation force in vivo: a mechanism to assist targeting of microbubbles / P. Dayton [et al.] // *Ultrasound Med. Biol.* – 1999. – Vol. 25, № 8. – P. 1195-1201.
156. Age-related changes in saccadic eye movements in healthy subjects and patients with Parkinson's disease / A. S. Litvinova [et al.] // *Hum. Physiol.* – 2011. – Vol. 37. – P. 161-167.
157. Al-Bataineh, O. Clinical and future applications of high intensity focused ultrasound in cancer / O. Al-Bataineh, J. Jenne, P. Huber // *Cancer Treatm. Rev.* – 2012. – Vol. 38, № 5. – P. 346-353.
158. Albe-Fessard, D. Activies electriques caracteristiques de quelques structures cerebrales chezl'homme / D. Albe-Fessard // *Ann. Chir.* – 1963. – Vol. 17. – P. 1185-1214.
159. Alkhani, A. Pallidotomy for Parkinson disease: a review of contemporary literature / A. Alkhani, A. M. Lozano // *J. Neurosurg.* – 2001. – Vol. 94, № 1. – P. 43-49.
160. Alshaikh, J. Revisiting bilateral thalamotomy for tremor / J. Alshaikh, P. S. Fishman // *Clin. Neurol. Neurosurg.* – 2017. – Vol. 158. – P. 103-107.
161. Altukhov, N. V. Encephalometric investigations of the brain relative to the sex, age and skull indexes / N. V. Altukhov. – Moscow: Izdatelstvo Moscovskogo Universiteta, 1891.
162. Analysis of long-term efficacy and influencing factors of subthalamic nuclear stimulation for isolated dystonia / J. M. Li [et al.] // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* – 2021. – Vol. 101, № 5. – P. 350-354.

163. Anatomical and technical reappraisal of the pallidothalamic tractotomy with the incisionless transcranial MR-guided focused ultrasound. A technical note / M. N. Gallay [et al.] // *Front. Surg.* – 2019. – Vol. 6. – P. 2.
164. Avoiding the learning curve for transcatheter aortic valve replacement / S. Gurevich [et al.] // *Cardiol. Res. Pract.* – 2017. – Vol. 2017. – P. 7524925.
165. Beck depression inventory (BDI) / A. T. Beck [et al.] // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1961. – Vol. 4, № 6. – P. 561-571.
166. Bhidayasiri, R. Parkinson's disease: Hoehn and Yahr scale / R. Bhidayasiri, D. Tarsy // *Movement disorders: A Video Atlas.* – Springer, 2012. – P. 4-5.
167. Bilateral focused ultrasound thalamotomy for essential tremor (BEST-FUS Phase 2 Trial) / C. Iorio-Morin [et al.] // *Mov. Disord.* – 2021. – Vol. 36, № 11. – P. 2653-2662.
168. Bilateral magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor / K. Fukutome [et al.] // *Stereotact. Funct. Neurosurg.* – 2022. – Vol. 100, № 1. – P. 44-52.
169. Bilateral MRgFUS thalamotomy for tremor: A safe solution? Case report and review of current insights / F. Bruno [et al.] // *Clin. Neurol. Neurosurg.* – 2020. – Vol. 197. – P. 106164.
170. Bilateral MR-guided focused ultrasound pallidothalamic tractotomy for Parkinson's disease with 1-year follow-up / M. N. Gallay [et al.] // *Front. Neurol.* – 2021. – Vol. 12. – P. 20.
171. Bilateral pallidotomy in Parkinson's disease: a retrospective study / R. M. De Bie [et al.] // *Mov. Disord.* – 2002. – Vol. 17, № 3. – P. 533-538.
172. Bilateral staged magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for the treatment of essential tremor: a case series study / R. Martínez-Fernández [et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2021. – Vol. 92, № 9. – P. 927-931.

173. Bilateral thermal capsulotomy with MR-guided focused ultrasound for patients with treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: a proof-of-concept study / H. Jung [et al.] // *Mol. Psychiatry*. – 2015. – Vol. 20, № 10. – P. 1205-1211.
174. Blomstedt, P. Pallidotomy versus pallidal stimulation / P. Blomstedt, G.-M. Hariz, M. I. Hariz // *Parkinsonism Relat. Disord.* – 2006. – Vol. 12, № 5. – P. 296-301.
175. Blood-brain barrier opening in Alzheimer's disease using MR-guided focused ultrasound / N. Lipsman [et al.] // *Nat. Commun.* – 2018. – Vol. 9, № 1. – P. 2336.
176. Blood-brain barrier opening with focused ultrasound in Parkinson's disease dementia / C. Gasca-Salas [et al.] // *Nature Commun.* – 2021. – Vol. 12, № 1. – P. 1-7.
177. Blood-brain barrier opening with mri-guided focused ultrasound elicits meningeal venous permeability in humans with early alzheimer disease / R. I. Mehta [et al.] // *Radiology*. – 2021. – Vol. 298, № 3. – P. 654-662.
178. Bradley Jr., W. G. MR-guided focused ultrasound: a potentially disruptive technology / W. G. Bradley Jr. // *J. Am. Coll. Radiol.* – 2009. – Vol. 6, № 7. – P. 510-513.
179. Bravo, G. Surgery for bilateral Parkinson's disease / G. Bravo, P. Mata, G. Seiquer // *Stereotact. Funct. Neurosurg.* – 1967. – Vol. 29, № 2-5. – P. 133-138.
180. Brice, J. Suppression of intention tremor by contingent deep-brain stimulation / J. Brice, L. McLellan // *Lancet*. – 1980. – Vol. 315, № 8180. – P. 1221-1222.
181. Bucy, P. Athetosis / P. Bucy, D. N. Buchanan // *Brain*. – 1932. – Vol. 55, № 4. – P. 479-492.
182. Burdenko, N. N. Bulbectomy, Report I: Ceasing of hyperkinetic phenomena by cutting the extrapyramidal tract in the medulla oblongata / N. N. Burdenko, B. N. Klosovski // *Vopr. Neurokhir.* – 1937. – № 1. – P. 5-16.

183. Case Report Lance-Adams syndrome: a case report and retrospective review / J. Zhu [et al.] // *Int. J. Clin. Exp. Med.* – 2018. – Vol. 11, № 11. – P. 12752-12757.
184. Cavitation microstreaming and stress fields created by microbubbles / J. Collis [et al.] // *Ultrasonics.* – 2010. – Vol. 50, № 2. – P. 273-279.
185. Cavitation-based third ventriculostomy using MRI-guided focused ultrasound / R. Alkins [et al.] // *J. Neurosurg.* – 2013. – Vol. 119, № 6. – P. 1520-1529.
186. Chopra, A. Current clinical application of deep-brain stimulation for essential tremor / A. Chopra, B. T. Klassen, M. Stead // *Neuropsychiatr. Dis. Treatm.* – 2013. – Vol. 9. – P. 1859.
187. Classification of extrapyramidal disorders. Proposal for an international classification and glossary of terms / A. Barbeau [et al.] // *J. Neurol. Sci.* – 1981. – Vol. 51, № 2. – P. 311-327.
188. Classification of hypothalamic hamartoma and prognostic factors for surgical outcome / C. D. Li [et al.] // *Acta Neurol. Scand.* – 2014. – Vol. 130, № 1. – P. 18-26.
189. Clinical and surgical aspects of hypothalamic hamartoma associated with precocious puberty in a 15-month-old boy / K. S. Kammer [et al.] // *Pediatr. Neurosurg.* – 1980. – Vol. 7, № 3. – P. 150-157.
190. Clinical experience with ultrasound-based real-time tracking lithotripsy in the single renal stone treatment / C.-J. Chen [et al.] // *J. Endourol.* – 2009. – Vol. 23, № 11. – P. 1811-1815.
191. Clinical rating scale for tremor / S. Fahn [et al.] // *Parkinson's disease and Mov. Disord.* – Baltimore, Munich: Urban & Schwarzenberg, 1988. – P. 225-234.
192. Clinical rating scale for tremor / S. Fahn [et al.] // *Parkinson's disease and Movement Disorders.* – Williams & Wilkins, 1993. – P. 271-280.
193. Clinical rating scale for tremor: a needed clarification / C. Sarica [et al.] // *J. Neurosurg.* – 2021. – Vol. 1. – P. 1-2.

194. Clinically approved IVIg delivered to the hippocampus with focused ultrasound promotes neurogenesis in a model of Alzheimer's disease / S. Dubey [et al.] // *Proc. Nat. Acad. Sci.* – 2020. – Vol. 117, № 51. – P. 32691-32700.
195. Cohen-Inbar, O. Focused ultrasound-aided immunomodulation in glioblastoma multiforme: a therapeutic concept / O. Cohen-Inbar, Z. Xu, J. P. Sheehan // *J. Ther. Ultrasound.* – 2016. – Vol. 4, № 1. – P. 1-9.
196. Colosimo, C. Motor fluctuations in Parkinson's disease: pathophysiology and treatment / C. Colosimo, M. D. Michele // *Eur. J. Neurol.* – 1999. – Vol. 6, № 1. – P. 1-21.
197. Comparative evaluation of tractography-based direct targeting and atlas-based indirect targeting of the ventral intermediate (Vim) nucleus in MRgFUS thalamotomy / F. Bruno [et al.] // *Sci. Rep.* – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 1-9.
198. Comparison between deep brain stimulation and magnetic resonance-guided focused ultrasound in the treatment of essential tremor: a systematic review and pooled analysis of functional outcomes / M. Giordano [et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2020. – Vol. 91, № 12. – P. 1270-1278.
199. Comparison of efficacy of deep brain stimulation and focused ultrasound in parkinsonian tremor: a systematic review and network meta-analysis / F. Lin [et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2021. – Vol. 92, № 4. – P. 434-443.
200. Comparison of the cerebral performance category score and the health utilities index for survivors of cardiac arrest / I. G. Stiell [et al.] // *Ann. Emerg. Med.* – 2009. – Vol. 53, № 2. – P. 241-248.
201. Comparison of the Fahn-Tolosa-Marin clinical rating scale and the essential tremor rating assessment scale / W. Ondo [et al.] // *Mov. Disord. Clin. Pract.* – 2018. – Vol. 5, № 1. – P. 60-65.
202. Complete resolution of chronic cluster headache following central lateral thalamotomy using incisionless MRI-guided focused ultrasound with 6 years of follow-up: illustrative case / A. E. Magara [et al.] // *J. Neurosurg.* – 2022. – Vol. 4, № 22. – P. CASE22259.

203. COMT gene and risk for Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis / F. J. Jiménez-Jiménez [et al.] // *Pharmacogenet. Genom.* – 2014. – Vol. 24, № 7. – P. 331-339.
204. Consensus statement of the movement disorder society on tremor / G. Deuschl [et al.] // *Mov. Disord.* – 1998. – Vol. 13, № S3. – P. 2-23.
205. Cooper, I. S. Chemopallidectomy and chemothalamectomy for parkinsonism and dystonia / I. S. Cooper // *Proc. R. Soc. Med.* – 1959. – Vol. 52, № 1. – P. 47-60.
206. Cooper, I. S. Cryostatic congelation: a system for producing a limited, controlled region of cooling or freezing of biologic tissues / I. S. Cooper, A. S. J. Lee // *J. Nervous Mental Dis.* – 1961. – Vol. 133, № 3. – P. 259-263.
207. Cooper, I. S. Implications of a five-year study of 700 basal ganglia operations / I. S. Cooper, C. J. Bravo // *Neurology.* – 1958. – Vol. 8, № 9. – P. 701-701.
208. Cooper, I. S. Involuntary Movement disorders / I. S. Cooper, M. Lorenc. – Hoeber Medical Division, Harper & Row, 1969. – 410 p.
209. Cooper, I. S. Ligation of the anterior choroidal artery for involuntary movements-parkinsonism / I. S. Cooper // *Psychiatr. Quarterly.* – 1953. – Vol. 27, № 1. – P. 317-319.
210. Cooper, I. S. Results of 1,000 consecutive basal ganglia operations for parkinsonism / I. S. Cooper // *Ann. Intern. Med.* – 1960. – Vol. 52, № 3. – P. 483-499.
211. Current and future clinical applications of high-intensity focused ultrasound (HIFU) for pancreatic cancer / H. J. Jang [et al.] // *Gut Liver.* – 2010. – Vol. 4, № 1. – P. S57.
212. Dalecki, D. Mechanical bioeffects of ultrasound / D. Dalecki // *Annu. Rev. Biomed. Eng.* – 2004. – Vol. 6. – P. 229-248.

213. Dandy, W. E. Changes in our conceptions of localization of certain functions of the brain / W. E. Dandy // *Am. J. Physiol.* – 1930. – Vol. 93. – P. 643.
214. Darrow, D. P. Focused ultrasound for neuromodulation / D. P. Darrow // *Neurotherapeutics.* – 2019. – Vol. 16, № 1. – P. 88-99.
215. Deep brain stimulation for the treatment of various chronic pain syndromes / D. Rasche [et al.] // *Neurosurg. Focus.* – 2006. – Vol. 21, № 6. – P. 1-8.
216. Deep brain stimulation of the Forel's field for dystonia: preliminary results / S. Horisawa [et al.] // *Front. Hum. Neurosci.* – 2021. – Vol. 15. – P. 768057.
217. Deep brain stimulation of the globus pallidus internus for secondary dystonia: clinical cases and systematic review of the literature regarding the effectiveness of globus pallidus internus versus subthalamic nucleus / S. Ozturk [et al.] // *World Neurosurg.* – 2021. – Vol. 154. – P. e495-e508.
218. Deep brain stimulation of the ventral intermediate nucleus of the thalamus in writer's cramp: a case report / L. Hirt [et al.] // *Tremor Other Hyperkinetic Mov.* – 2021. – Vol. 11. – P. 46.
219. Deep brain stimulation, stereotactic radiosurgery and high-intensity focused ultrasound targeting the limbic pain matrix: a comprehensive review / M. Nüssel [et al.] // *Pain Ther.* – 2022. – Vol. 11, № 2. – P. 459-476.
220. Delalande, O. Disconnecting surgical treatment of hypothalamic hamartoma in children and adults with refractory epilepsy and proposal of a new classification / O. Delalande, M. Fohlen // *Neurol. Med. Chirurg.* – 2003. – Vol. 43, № 2. – P. 61-68.
221. Deng, C. X. Targeted drug delivery across the blood–brain barrier using ultrasound technique / C. X. Deng // *Ther. Deliv.* – 2010. – Vol. 1, № 6. – P. 819-848.
222. Deng, H. Genetics of essential tremor / H. Deng, W. Le, J. Jankovic // *Brain.* – 2007. – Vol. 130, № 6. – P. 1456-1464.

223. Dexter, D. T. Parkinson disease: from pathology to molecular disease mechanisms / D. T. Dexter, P. Jenner // *Free Radical Biol. Med.* – 2013. – Vol. 62. – P. 132-144.
224. Doshi, P. K. Long-term surgical and hardware-related complications of deep brain stimulation / P. K. Doshi // *Stereotact. Funct. Neurosurg.* – 2011. – Vol. 89, № 2. – P. 89-95.
225. Double lesion MRgFUS treatment of essential tremor targeting the thalamus and posterior sub-thalamic area: preliminary study with two year follow-up / A. Jameel [et al.] // *Br. J. Neurosurg.* – 2022. – Vol. 36, № 2. – P. 241-250.
226. Dystonia rating scales: critique and recommendations / A. Albanese [et al.] // *Mov. Disord.* – 2013. – Vol. 28, № 7. – P. 874-883.
227. Effect on parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation / P. Limousin [et al.] // *Lancet.* – 1995. – Vol. 345, № 8942. – P. 91-95.
228. EFNS/MDS-ES recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease / A. Berardelli [et al.] // *Eur. J. Neurol.* – 2013. – Vol. 20, № 1. – P. 16-34.
229. Elble, R. J. Do we belittle essential tremor by calling it a syndrome rather than a disease? No / R. J. Elble // *Front. Neurol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 1149.
230. Elble, R. J. The essential tremor rating assessment scale / R. J. Elble // *J. Neurol. Neuromed.* – 2016. – Vol. 1, № 4. – P. 34-38.
231. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease / P. Limousin [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1998. – Vol. 339, № 16. – P. 1105-1111.
232. English, W. A. Myoclonus after cardiac arrest: pitfalls in diagnosis and prognosis / W. A. English, N. J. Giffin, J. P. Nolan // *Anaesthesia.* – 2009. – Vol. 64, № 8. – P. 908-911.
233. Epilepsy syndromes associated with hypothalamic hamartomas / L. H. Castro [et al.] // *Seizure.* – 2007. – Vol. 16, № 1. – P. 50-58.

234. Examining cognitive change in magnetic resonance-guided focused ultrasound capsulotomy for psychiatric illness / B. Davidson [et al.] // *Translat. Ppsychiatry*. – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 1-10.
235. Factors associated with headache and nausea during magnetic resonance-guided focused ultrasound for tremor / E. Cacho-Asenjo [et al.] // *Mov. Disord. Clin. Pract.* – 2021. – Vol. 8, № 5. – P. 701-708.
236. Fahn, S. Classification of movement disorders / S. Fahn // *Mov. Disord.* – 2011. – Vol. 26, № 6. – P. 947-957.
237. Fahn, S. Clinical rating scale for tremor / S. Fahn, E. Tolosa, C. Marín // *Parkinson's Dis. Mov. Disord.* – 1993. – Vol. 2. – P. 271-280.
238. Fasano, A. New neurosurgical approaches for tremor and Parkinson's disease / A. Fasano, A. M. Lozano, E. Cubo // *Curr. Opin. Neurol.* – 2017. – Vol. 30, № 4. – P. 435-446.
239. Fasano, A. Therapeutic advances in tremor / A. Fasano, G. Deuschl // *Mov. Disord.* – 2015. – Vol. 30, № 11. – P. 1557-1565.
240. 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).
241. First experience with MR-guided focused ultrasound in the treatment of Parkinson's disease / A. Magara [et al.] // *J. Ther. Ultrasound*. – 2014. – Vol. 2, № 1. – P. 1-8.
242. First in history MRgFUS treatment procedures remote start and successful treatment of PD patients due to COVID-19 epidemic / R. Galimova [et al.] // *Mov. Disord.* – 2021. – Vol. 36, № S1. – P. S542.
243. First use of MRI-guided focused ultrasound to treat patients with essential tremor in Russia / R. M. Galimova [et al.] // *Ann. Clin. Exp. Neurol.* – 2022. – Vol. 16, № 2. – P. 5-14.

244. First-in-human trial of blood–brain barrier opening in amyotrophic lateral sclerosis using MR-guided focused ultrasound / A. Abrahao [et al.] // *Nature Commun.* – 2019. – Vol. 10, № 1. – P. 1-9.
245. Focused ultrasound resolves persistent radiosurgery related change in a patient with tremor / E. L. Mazerolle [et al.] // *Radiol. Case Rep.* – 2019. – Vol. 14, № 10. – P. 1233-1236.
246. Focused ultrasound thalamotomy for refractory essential tremor: a Japanese multicenter single-arm study / K. Abe [et al.] // *Neurosurgery.* – 2021. – Vol. 88, № 4. – P. 751-757.
247. Focused ultrasound thalamotomy in tremor dominant parkinson’s disease: long-term results / A. Sinai [et al.] // *J. Parkinson's Dis.* – 2021. – P. 1-8.
248. Focused ultrasound-induced blood brain-barrier opening enhanced vascular permeability for GDNF delivery in Huntington's disease mouse model / C.-Y. Lin [et al.] // *Brain Stimulat.* – 2019. – Vol. 12, № 5. – P. 1143-1150.
249. Four-year follow-up results of magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor / Y. S. Park [et al.] // *Mov. Disord.* – 2019. – Vol. 34, № 5. – P. 727-734.
250. Freund, B. Lance-Adams syndrome in the pretargeted temperature management era: a case report and systematic review / B. Freund, R. Sutter, P. W. Kaplan // *Clin. EEG Neurosci.* – 2017. – Vol. 48, № 2. – P. 130-138.
251. Frighetto, L. Stereotactic radiosurgery for Movement disorders / L. Frighetto, J. Bizzi, P. Oppitz // *Shaped Beam Radiosurgery.* – Springer, 2011. – P. 209-218.
252. Fry, F. J. Precision high intensity focusing ultrasonic machines for surgery / F. J. Fry // *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* – 1958. – Vol. 37, № 3. – P. 152-156.
253. Functional assessment and quality of life in essential tremor with bilateral or unilateral DBS and focused ultrasound thalamotomy / D. S. Huss [et al.] // *Mov. Disord.* – 2015. – Vol. 30, № 14. – P. 1937-1943.

254. Gallay, M. N. MR-guided focused ultrasound central lateral thalamotomy for trigeminal neuralgia. Single center experience / M. N. Gallay, D. Moser, D. Jeanmonod // *Front. Neurol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 271.
255. Gallay, M. N. MR-guided focused ultrasound cerebellothalamic tractotomy for chronic therapy-resistant essential tremor: anatomical target reappraisal and clinical results / M. N. Gallay, D. Moser, D. Jeanmonod // *J. Neurosurg.* – 2020. – Vol. 134, № 2. – P. 376-385.
256. Gallay, M. N. Safety and accuracy of incisionless transcranial MR-guided focused ultrasound functional neurosurgery: single-center experience with 253 targets in 180 treatments / M. N. Gallay, D. Moser, D. Jeanmonod // *J. Neurosurg.* – 2018. – Vol. 1. – P. 1-10.
257. Gamma Knife central lateral thalamotomy for the treatment of neuropathic pain / A. Franzini [et al.] // *J. Neurosurg.* – 2020. – Vol. 135, № 1. – P. 228-236.
258. Gamma knife radiosurgery for hypothalamic hamartomas in patients with medically intractable epilepsy and precocious puberty: report of two cases / F. Unger [et al.] // *J. Neurosurg.* – 2000. – Vol. 92, № 4. – P. 726-731.
259. Gamma knife radiosurgery for thalamotomy in parkinsonian tremor: a five-year experience / C. M. Duma [et al.] // *J. Neurosurg.* – 1998. – Vol. 88, № 6. – P. 1044-1049.
260. Gamma knife stereotactic radiosurgical thalamotomy for intractable tremor: a systematic review of the literature / A. M. Campbell [et al.] // *Radiother. Oncol. Radiother.* – 2015. – Vol. 114, № 3. – P. 296-301.
261. Gamma Knife thalamotomy for essential tremor / D. Kondziolka [et al.] // *J. Neurosurg.* – 2008. – Vol. 108, № 1. – P. 111-117.
262. Gascon, G. G. Epileptic (gelastic) laughter / G. G. Gascon, C. T. Lombroso // *Epilepsia.* – 1971. – Vol. 12, № 1. – P. 63-76.
263. Gene therapy for drug-resistant glioblastoma via lipid-polymer hybrid nanoparticles combined with focused ultrasound / Q. Yang [et al.] // *Int. J. Nanomed.* – 2021. – Vol. 16. – P. 185.

264. Generation of induced pluripotent stem cell line, ICGi034-A, by reprogramming peripheral blood mononuclear cells from a patient with Parkinson's disease associated with GBA mutation / E. V. Grigor'eva [et al.] // *Stem Cell Res.* – 2022. – Vol. 59. – P. 102651.
265. Gildenberg, P. L. The birth of stereotactic surgery: a personal retrospective / P. L. Gildenberg // *Neurosurgery.* – 2004. – Vol. 54, № 1. – P. 199-208.
266. Gillingham, F. J. Bilateral stereotaxic lesions in the management of parkinsonism and the dyskinesias / F. J. Gillingham, S. Kalyanaraman, A. Donaldson // *Br. Med. J.* – 1964. – № 5410. – P. 656.
267. Grandas, F. Risk factors for levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease / F. Grandas, M. L. Galiano, C. Tabernerero // *J. Neurol.* – 1999. – Vol. 246, № 12. – P. 1127-1133.
268. Gruetzmacher, J. Piezoelektrischer kristall mit ultraschallkonvergenz / J. Gruetzmacher // *Zeitschr. Physik.* – 1935. – Bd. 96, № 5. – S. 342-349.
269. 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.
270. Hariz, M. I. A 10-year follow-up review of patients who underwent Leksell's posteroventral pallidotomy for Parkinson disease / M. I. Hariz, A. T. Bergenheim // *J. Neurosurg.* – 2001. – Vol. 94, № 4. – P. 552-558.
271. Hassler, R. Indikationen und lokalizationsmethode der gezielten hirnoperationen / R. Hassler // *Nervenarzt.* – 1954. – Vol. 25. – P. 441-447.
272. High-intensity focused ultrasound for noninvasive functional neurosurgery / E. Martin [et al.] // *Ann. Neurol.* – 2009. – Vol. 66, № 6. – P. 858-861.
273. High-intensity focused ultrasound surgery of the brain: part 1—a historical perspective with modern applications / J. Jagannathan [et al.] // *Neurosurgery.* – 2009. – Vol. 64, № 2. – P. 201-211.

274. High-intensity focused ultrasound therapy for prostate cancer / T. Uchida [et al.] // *Int. J. Urol.* – 2012. – Vol. 19, № 3. – P. 187-201.
275. Hoehn, M. M. Parkinsonism: onset, progression, and mortality / M. M. Hoehn, M. D. Yahr // *Neurology.* – 1998. – Vol. 50, № 2. – P. 318-318.
276. Horsley, V. Remarks on the surgery of the central nervous system / V. Horsley // *Br. Med. J.* – 1890. – № 2 (1562). – P. 1286.
277. Horsley, V. The Linacre lecture on the function of the so-called motor area of the brain: delivered to the master and fellows of St. John's College, Cambridge, May 6th, 1909 / V. Horsley // *Br. Med. J.* – 1909. – № 2 (2533). – P. 121.
278. Horsley, V. The structure and functions of the cerebellum examined by a new method / V. Horsley, R. H. Clarke // *Brain.* – 1908. – Vol. 31, № 1. – P. 45-124.
279. Hypothalamic deep brain stimulation reduces weight gain in an obesity-animal model / W. P. Melega [et al.] // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7, № 1. – P. e30672.
280. Hypothalamic hamartoma: report of two cases / M. Sato [et al.] // *Neurosurgery.* – 1985. – Vol. 16, № 2. – P. 198-206.
281. Hypothalamic hamartoma: report of two cases / S. Nishio [et al.] // *J. Neurosurg.* – 1989. – Vol. 70, № 4. – P. 640-645.
282. Hypothalamic hamartomas associated with epilepsy: ultrastructural features / J. Beggs [et al.] // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* – 2008. – Vol. 67, № 7. – P. 657-668.
283. Hypothalamic hamartomas: evolving understanding and management / N. T. Cohen [et al.] // *Neurology.* – 2021. – Vol. 97, № 18. – P. 864-873.
284. Illarioshkin, S. N. Trembling hyperkinesia / S. N. Illarioshkin, I. A. Ivanova-Smolenskaya. – M.: Atmosfera, 2011. – 360 p.
285. Image-guided focused ultrasound: state of the technology and the challenges that lie ahead / J. L. Foley [et al.] // *Imag. Med.* – 2013. – Vol. 5, № 4. – P. 357.

286. Improved survival after out-of-hospital cardiac arrest is associated with an increase in proportion of emergency crew-witnessed cases and bystander cardiopulmonary resuscitation / J. Hollenberg [et al.] // *Circulation*. – 2008. – Vol. 118, № 4. – P. 389-396.
287. Improvement of head and neck range of motion induced by chronic pallidal deep brain stimulation for cervical dystonia / C. Blahak [et al.] // *J. Neural Transmission*. – 2021. – Vol. 128, № 8. – P. 1205-1213.
288. Incidence and management of venous air embolisms during awake deep brain stimulation surgery in a large clinical series / E. F. Chang [et al.] // *Stereotact. Funct. Neurosurg.* – 2011. – Vol. 89, № 2. – P. 76-82.
289. Incidence and remaining lifetime risk of Parkinson disease in advanced age / J. A. Driver [et al.] // *Neurology*. – 2009. – Vol. 72, № 5. – P. 432-438.
290. Incidence of EMS-treated out-of-hospital cardiac arrest in Europe / C. Atwood [et al.] // *Resuscitation*. – 2005. – Vol. 67, № 1. – P. 75-80.
291. Incidence rates and treatment of neuropathic pain conditions in the general population / J. P. Dieleman [et al.] // *Pain*. – 2008. – Vol. 137, № 3. – P. 681-688.
292. Incisionless transcranial MR-guided focused ultrasound in essential tremor: cerebellothalamic tractotomy / M. N. Galloway [et al.] // *J. Ther. Ultrasound*. – 2016. – Vol. 4, № 1. – P. 1-10.
293. Initial experience with magnetic resonance-guided focused ultrasound stereotactic surgery for central brain lesions in young adults / T. S. Tierney [et al.] // *J. Neurosurg.* – 2022. – Vol. 137, № 3. – P. 760-767.
294. Insightec for neurosurgery / INSIGHTEC. – Tirat Carmel (Israel): Insightec, 2017. – Режим доступа: <http://www.insightec.com/clinical/neurosurgery> (Дата обращения: 25.01.2020).
295. Is deep brain stimulation useful in Lance–Adams syndrome? / G. Öztürk [et al.] // *Neurol. Asia*. – 2021. – Vol. 26, № 3. – P. 617-620.

296. Jamora, R. D. G. Transcranial magnetic resonance-guided focused ultrasound in x-linked dystonia-Parkinsonism / R. D. G. Jamora, W.-C. Chang, T. Taira // *Life*. – 2021. – Vol. 11, № 5. – P. 392.
297. Jankovic, J. Essential tremor among children / J. Jankovic, J. Madisetty, K. Dat Vuong // *Pediatrics*. – 2004. – Vol. 114, № 5. – P. 1203-1205.
298. Jankovic, J. Principles and practice of movement disorders / J. Jankovic, M. Hallett, S. Fahn. – Elsevier Saunders, 2011. – 556 p.
299. Jeanmonod, D. Chronic neurogenic pain and the medial thalamotomy / D. Jeanmonod, M. Magnin, A. Morel // *Schweiz. Rundsc. Med. Praxis*. – 1994. – Bd. 83, № 23. – S. 702-707.
300. Johns, M. W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale / M. W. Johns // *Sleep*. – 1991. – Vol. 14, № 6. – P. 540-545.
301. Jones, R. C. W. Managing neuropathic pain / R. C. W. Jones, E. Lawson, M. Backonja // *Medic. Clin*. – 2016. – Vol. 100, № 1. – P. 151-167.
302. Jones, R. M. Advances in acoustic monitoring and control of focused ultrasound-mediated increases in blood-brain barrier permeability / R. M. Jones, K. Hynynen // *Brit. J. Radiol*. – 2019. – Vol. 92, № 1096. – P. 20180601.
303. Jung, N. Y. Magnetic resonance-guided focused ultrasound in neurosurgery: taking lessons from the past to inform the future / N. Y. Jung, J. W. Chang // *J. Korean Med. Sci*. – 2018. – Vol. 33, № 44. – P. e279.
304. Kandel, E. I. Experience with the cryosurgical method in production of lesions of the extrapyramidal system / E. I. Kandel // *Stereotact. Funct. Neurosurg*. – 1965. – Vol. 26, № 3-5. – P. 306-309.
305. Karazapryanov, P. High intensity focused ultrasound in neurology / P. Karazapryanov, E. Titianova // *Neurosonol. Cerebr. Hemodynamics*. – 2016. – Vol. 12, № 2. – P. 61-71.
306. Khan, F. R. Brain Stimulation: Chapter 3. Deep brain stimulation surgical techniques / F. R. Khan, J. M. Henderson. – Elsevier, 2013. – 27 p.

307. Khandhar, S. M. Epidemiology of Parkinson's disease / S. M. Khandhar, W. J. Marks // *Disease-a-month*. – 2007. – Vol. 53, № 4. – P. 200-205.
308. Krayenbühl, H. Bilateral thalamotomy in parkinsonism / H. Krayenbühl, M. Yasargil // *J. Nervous Mental Dis.* – 1960. – Vol. 130, № 6. – P. 538-541.
309. Kreiner, H. J. Stereotactic frame / H. J. Kreiner. – Munich: GKS GmbH, 2003.
310. Krishna, V. A review of the current therapies, challenges, and future directions of transcranial focused ultrasound technology: advances in diagnosis and treatment / V. Krishna, F. Sammartino, A. Rezai // *JAMA Neurol.* – 2018. – Vol. 75, № 2. – P. 246-254.
311. Laitinen, L. V. Leksell's posteroventral pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease / L. V. Laitinen, A. T. Bergenheim, M. I. Hariz // *J. Neurosurg.* – 1992. – Vol. 76, № 1. – P. 53-61.
312. Learning curve under proctorship of pure laparoscopic living donor left lateral sectionectomy for pediatric transplantation / D. C. Broering [et al.] // *Ann. Surg.* – 2020. – Vol. 271, № 3. – P. 542-548.
313. Liang, H. Sonoporation, drug delivery, and gene therapy / H. Liang, J. Tang, M. Halliwell // *J. Engineer. Med.* – 2010. – Vol. 224, № 2. – P. 343-361.
314. Long-term effects of bilateral pallidal deep brain stimulation in dystonia: a follow-up between 8 and 16 years / P. Krause [et al.] // *J. Neurol.* – 2020. – Vol. 267, № 6. – P. 1622-1631.
315. Long-term effects of pallidal and thalamic deep brain stimulation in myoclonus dystonia / P. Krause [et al.] // *Eur. J. Neurol.* – 2021. – Vol. 28, № 5. – P. 1566-1573.
316. Long-term efficacy of GPi DBS for craniofacial dystonia: a retrospective report of 13 cases / H. Ren [et al.] // *Neurosurg. Rev.* – 2022. – Vol. 45, № 1. – P. 673-682.

317. Long-term follow-up of unilateral pallidotomy in advanced Parkinson's disease / J. Fine [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 342, № 23. – P. 1708-1714.
318. Longterm Improvement After Cessation of Chronic Deep Brain Stimulation in Acquired Dystonia / M. E. Wolf [et al.] // *Tremor Other Hyperkinetic Mov.* – 2021. – Vol. 11. – P. 29.
319. Long-term results of stereotactic treatment of spasmodic torticollis / G. Schaltenbrand [et al.] // *Stereotact. Funct. Neurosurg.* – 1972. – Vol. 34, № 1-4. – P. 41-46.
320. Long-term successful outcome of dystonic head tremor after bilateral deep brain stimulation of the ventral intermediate and ventro-oral internus nuclei: a case report and literature review of dystonic head tremor / H. Yamahata [et al.] // *Stereotact. Funct. Neurosurg.* – 2021. – Vol. 99, № 2. – P. 107-112.
321. Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus / A. L. Benabid [et al.] // *Lancet.* – 1991. – Vol. 337, № 8738. – P. 403-406.
322. Louis, D. N. WHO classification of tumours of the central nervous system / D. N. Louis. – WHO, 2007. – 312 p.
323. Louis, E. D. Essential tremor / E. D. Louis // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 345, № 12. – P. 887-891.
324. Louis, E. D. How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor / E. D. Louis, J. J. Ferreira // *Mov. Disord.* – 2010. – Vol. 25, № 5. – P. 534-541.
325. Louis, E. D. Study of possible factors associated with age of onset in essential tremor / E. D. Louis, R. Ottman // *Mov. Disord.* – 2006. – Vol. 21, № 11. – P. 1980-1986.
326. Lozano, A. M. Textbook of stereotactic and functional neurosurgery / A. M. Lozano, P. L. Gildenberg, R. R. Tasker. – Springer Science & Business Media, 2009. – Vol. 1.

327. Ma, Y. The applicability and efficacy of magnetic resonance-guided high intensity focused ultrasound system in the treatment of primary trigeminal neuralgia / Y. Ma, G. Hsu, F. Zhang // *Med. Hypothes.* – 2020. – Vol. 139. – P. 109688.
328. Machado, H. R. Gelastic seizures treated by resection of a hypothalamic hamartoma / H. R. Machado, H. J. Hoffman, P. A. Hwang // *Child's Nervous System.* – 1991. – Vol. 7. – P. 462-465.
329. Magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound bilateral thalamotomy for essential tremor: a case report / H. Ito [et al.] // *Neurol. Clin. Neurosci.* – 2020. – Vol. 8, № 6. – P. 412-414.
330. Magnetic resonance-guided focused ultrasound ablation of hypothalamic hamartoma as a disconnection surgery: a case report / T. Yamaguchi [et al.] // *Acta Neurochirurg.* – 2020. – Vol. 162, № 10. – P. 2513-2517.
331. Magnetic resonance-guided focused ultrasound capsulotomy for treatment-resistant psychiatric disorders / B. Davidson [et al.] // *Oper. Neurosurg.* – 2020. – Vol. 19, № 6. – P. 741-749.
332. Magnetic resonance-guided focused ultrasound for ablation of mesial temporal epilepsy circuits: modeling and theoretical feasibility of a novel noninvasive approach / W. E. Parker [et al.] // *J. Neurosurg.* – 2019. – Vol. 133, № 1. – P. 63-70.
333. Magnetic resonance-guided focused ultrasound for mesial temporal lobe epilepsy: a case report / K. Abe [et al.] // *BMC Neurol.* – 2020. – Vol. 20, № 1. – P. 1-7.
334. Magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: a 5-year single-center experience / A. Sinai [et al.] // *J. Neurosurg.* – 2019. – Vol. 133, № 2. – P. 417-424.
335. Magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for focal hand dystonia: A Pilot Study / S. Horisawa [et al.] // *Mov. Disord.* – 2021. – Vol. 36, № 8. – P. 1955-1959.

336. Magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for tremor: a report of 30 Parkinson's disease and essential tremor cases / M. Zaaroor [et al.] // *J. Neurosurg.* – 2017. – Vol. 128, № 1. – P. 202-210.
337. Magnetic resonance-guided focused ultrasound treatment for essential tremor shows sustained efficacy: a meta-analysis / W. K. Miller [et al.] // *Neurosurgical Review.* – 2022. – Vol. 45, № 1. – P. 533-544.
338. Magnetic resonance-guided, high-intensity focused ultrasound sonolysis: potential applications for stroke / A. Ilyas [et al.] // *Neurosurg. Focus.* – 2018. – Vol. 44, № 2. – P. E12.
339. Martin, E. Neuropathic pain: long term follow-up / E. Martin, B. Werner, R. Bauer // *J. Ther. Ultrasound.* – 2015. – Vol. 3, № 1. – P. 1.
340. Mazoyer, B. Jean Talairach (1911–2007): A life in stereotaxy / B. Mazoyer // *Hum. Brain Mapping.* – 2008. – Vol. 29, № 2. – P. 250.
341. Medical therapy of true precocious puberty due to hamartoma of the tuber cinereum / F. Piccolo [et al.] // *Pediatr. Neurosurg.* – 1982. – Vol. 9, № 3-4. – P. 232-238.
342. Method of electrostimulation of the deep brain structures in treatment of some chronic diseases / N. P. Bechtereva [et al.] // *Stereotact. Funct. Neurosurg.* – 1975. – Vol. 37, № 1-3. – P. 136-140.
343. Microelectrode-guided posteroventral medial radiofrequency pallidotomy for Parkinson's disease / O. Kopyov [et al.] // *J. Neurosurg.* – 1997. – Vol. 87, № 1. – P. 52-59.
344. Moan, C. E. Septal stimulation for the initiation of heterosexual behavior in a homosexual male / C. E. Moan, R. G. Heath // *J. Behav. Ther. Exp. Psychiatry.* – 1972. – Vol. 3, № 1. – P. 23-30.
345. Montgomery, S. A. A new depression scale designed to be sensitive to change / S. A. Montgomery, M. Åsberg // *Br. J. Psychiatry.* – 1979. – Vol. 134, № 4. – P. 382-389.

346. Morgan, J. P. The first reported case of electrical stimulation of the human brain / J. P. Morgan // *J. History Med. Allied Sci.* – 1982. – Vol. 37, № 1. – P. 51-64.
347. Morphometric parameters of the neurodegenerative process in parkinson's disease and chronic cerebral ischemia / R. R. Bogdanov [et al.] // *Neurosc. Behav. Physiol.* – 2015. – Vol. 45, № 3. – P. 327-331.
348. Movement disorder society task force report on the hoehn and yahr staging scale: status and recommendations the movement disorder society task force on rating scales for Parkinson's disease / C. G. Goetz [et al.] // *Mov. Disord.* – 2004. – Vol. 19, № 9. – P. 1020-1028.
349. MRgFUS Pallidothalamic tractotomy for chronic therapy-resistant Parkinson's disease in 51 consecutive patients: single center experience / M. N. Gallay [et al.] // *Front. Surg.* – 2020. – Vol. 6. – P. 76.
350. MR-guided focused ultrasound liquid biopsy enriches circulating biomarkers in patients with brain tumors / Y. Meng [et al.] // *Neurooncology.* – 2021. – Vol. 23, № 10. – P. 1789-1797.
351. MR-guided focused ultrasound pallidotomy for Parkinson's disease: Safety and feasibility / H. M. Eisenberg [et al.] // *J. Neurosurg.* – 2020. – P. 1-7.
352. MRI-guided focused ultrasound thalamotomy for patients with medically-refractory essential tremor / Y. Meng [et al.] // *J. Visualiz. Exp.* – 2017. – Vol. 130. – P. e56365.
353. MRI-Guided High-Intensity Focused Ultrasound as an Emerging Therapy for Stroke: A Review / A. Zafar [et al.] // *J. Neuroimag.* – 2019. – Vol. 29, № 1. – P. 5-13.
354. Multicentre European study of thalamic stimulation in parkinsonian and essential tremor / P. Limousin [et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 1999. – Vol. 66, № 3. – P. 289-296.
355. Narabayashi, H. Procaine-oil blocking of the globus pallidus for the treatment of rigidity and tremor of parkinsonism (preliminary report) / H.

- Narabayashi, T. Okuma // Proc. Japan Acad.. – 1953. – Vol. 29, № 3. – P. 134-137.
356. Nazaroff, N. Uber alkohol injectionen in die kortikale hirnschicht bei athetose / N. Nazaroff // Zentralbl. Chir. – 1927. – Bd. 54. – S. 1478-1481.
357. Neudorfer, C. Neuroanatomical background and functional considerations for stereotactic interventions in the H fields of Forel / C. Neudorfer, M. Maarouf // Brain Struct. Funct. – 2018. – Vol. 223, № 1. –P. 17-30.
358. Neural correlates of laughter and humour / B. Wild [et al.] // Brain. – 2003. – Vol. 126, № 10. – P. 2121-2138.
359. Neuroablative central lateral thalamotomy for chronic neuropathic pain / A. K. Allam [et al.] // Front. Pain Res. – 2022. – Vol. 3. – P. 999891.
360. Neurosurgical treatment for Gilles de la Tourette syndrome: the Italian perspective / M. Porta [et al.] // J. Psychosomat. Res. – 2009. – Vol. 67, № 6. – P. 585-590.
361. Neurosurgical treatment of Tourette's syndrome: a critical review / S. L. Rauch [et al.] // Compr. Psychiatry. – 1995. – Vol. 36, № 2. – P. 141-156.
362. Northfield, D. Pubertas praecox due to hypothalamic hamartoma: report of two cases surviving surgical removal of the tumour / D. Northfield, D. Russell // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 1967. – Vol. 30, № 2. – P. 166.
363. Okun, M. S. Lesion therapy for Parkinson's disease and other Movement disorders: update and controversies / M. S. Okun, J. L. Vitek // Mov. Disord. – 2004. – Vol. 19, № 4. – P. 375-389.
364. Open resection of hypothalamic hamartomas for intractable epilepsy revisited, using intraoperative MRI / L. van Tonder [et al.] // Child's Nervous System. – 2018. – Vol. 34. – P. 1663-1673.
365. Outcome of unilateral pallidotomy in advanced Parkinson's disease: cohort study of 32 patients / R. De Bie [et al.] // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 2001. – Vol. 71, № 3. – P. 375-382.

366. Pallidal deep brain stimulation for KMT2B related dystonia in an Indian patient / R. Rajan [et al.] // *Ann. Indian Acad. Neurol.* – 2021. – Vol. 24, № 4. – P. 586.
367. Pallidothalamic tractotomy (Forel's Field H1-tomy) for dystonia: preliminary results / S. Horisawa [et al.] // *World Neurosurg.* – 2019. – Vol. 129. – P. e851-e856.
368. Parkinson disease: systemic and orofacial manifestations, medical and dental management / A. H. Friedlander [et al.] // *J. Am. Dent. Assoc.* – 2009. – Vol. 140, № 6. – P. 658-669.
369. Parkinson's disease / T. R. Mhyre [et al.] // *Sub Cell. Biochem.* – 2012. – Vol. 65. – P. 389-455.
370. Patel, N. K. Magnetic resonance imaging-directed method for functional neurosurgery using implantable guide tubes / N. K. Patel, P. Plaha, S. S. Gill // *Oper. Neurosurg.* – 2007. – Vol. 61, № 5. – P. ONS358-ONS366.
371. Patzold, J. Physics of ultrasound, and its medical applications / J. Patzold // *Strahlentherapie.* – 1918. – Vol. 76. – P. 4.
372. Penfield, W. The electrode, the brain and the mind / W. Penfield // *Zeitschr. Neurol.* – 1972. – Bd. 201, № 4. – S. 297-309.
373. Perfusion-guided sonopermeation of neuroblastoma: a novel strategy for monitoring and predicting liposomal doxorubicin uptake in vivo / A. Bellary [et al.] // *Theranostics.* – 2020. – Vol. 10, № 18. – P. 8143.
374. Perlmutter, J. S. Parkinson's disease—what's the FUS? / J. S. Perlmutter, M. Ushe // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 383, № 26. – P. 2582-2584.
375. Peto, V. PDQ-39: a review of the development, validation and application of a Parkinson's disease quality of life questionnaire and its associated measures / V. Peto, C. Jenkinson, R. Fitzpatrick // *J. Neurol.* – 1998. – Vol. 245, № 1. – P. S10-S14.

376. Pohlman, R. Conduction and absorption of ultrasound waves in human tissue and its therapeutic action in sciatic and plexus neuralgia / R. Pohlman, R. Richter, E. Parow // *Deutsch. Reed. Woch.* – 1939. – Bd. 68. – S. 251.
377. Polenov, A. L. New developments in surgery of central nervous system / A. L. Polenov // *Vestn. Khir.* – 1937. – № 49. – P. 223-227.
378. Polymorphism in environment responsive genes and association with Parkinson disease / M. Singh [et al.] // *Mol. Cell. Biochem.* – 2008. – Vol. 312, № 1. – P. 131-138.
379. Pool, J. L. Psychosurgery in older people / J. L. Pool // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 1954. – Vol. 2, № 7. – P. 456-466.
380. Posterior hypothalamic hamartomas and gangliogliomas causing precocious puberty / C. F. List [et al.] // *Neurology.* – 1958. – Vol. 8, № 3. – P. 164-164.
381. Practice parameter: therapies for essential tremor: report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology / T. A. Zesiewicz [et al.] // *Neurology.* – 2005. – Vol. 64, № 12. – P. 2008-2020.
382. Precocious puberty and hypothalamic hamartoma with total recovery after surgical treatment: Case report / J. A. Alvarez-Garijo [et al.] // *J. Neurosurg.* – 1983. – Vol. 58, № 4. – P. 583-585.
383. Precocious puberty due to a hypothalamic hamartoma / J. Takeuchi [et al.] // *Surg. Neurol.* – 1979. – Vol. 11, № 6. – P. 456-460.
384. Predictors of outcomes after focused ultrasound thalamotomy / V. Krishna [et al.] // *Neurosurgery.* – 2020. – Vol. 87, № 2. – P. 229-237.
385. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population / D. Bouhassira [et al.] // *Pain.* – 2008. – Vol. 136, № 3. – P. 380-387.
386. Prevalence of essential tremor: door-to-door neurologic exams in Mersin Province, Turkey / O. Dogu [et al.] // *Neurology.* – 2003. – Vol. 61, № 12. – P. 1804-1806.

387. Putnam, T. J. Treatment of athetosis and dystonia by section of extrapyramidal motor tracts / T. J. Putnam // *Arch. Neurol. Psychiatry*. – 1933. – Vol. 29, № 3. – P. 504-521.
388. Quality of life in essential tremor questionnaire (QUEST): development and initial validation / A. I. Tröster [et al.] // *Parkinsonism Relat. Disord.* – 2005. – Vol. 11, № 6. – P. 367-373.
389. Rahman, M. Early history of the stereotactic apparatus in neurosurgery / M. Rahman, G. J. Murad, J. Mocco // *Neurosurg. Focus*. – 2009. – Vol. 27, № 3. – P. E12.
390. Rajput, A. H. Medical treatment of essential tremor / A. H. Rajput, A. Rajput // *J. Central Nervous System Dis.* – 2014. – Vol. 6. – P. JCNSD.S13570.
391. Randomized trial of focused ultrasound subthalamotomy for Parkinson's disease / R. Martínez-Fernández [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 383, № 26. – P. 2501-2513.
392. Randomized trial of pallidotomy versus medical therapy for Parkinson's disease / J. L. Vitek [et al.] // *Ann. Neurol.* – 2003. – Vol. 53, № 5. – P. 558-569.
393. Rating scales for dystonia: a multicenter assessment / C. L. Comella [et al.] // *Mov. Disord.* – 2003. – Vol. 18, № 3. – P. 303-312.
394. Recommendations for the use of structural magnetic resonance imaging in the care of patients with epilepsy: a consensus report from the International League Against Epilepsy Neuroimaging Task Force / A. Bernasconi [et al.] // *Epilepsia*. – 2019. – Vol. 60, № 6. – P. 1054-1068.
395. Reliability of the severity subscale of the revised Toronto spasmodic torticollis rating scale (TWSTRS-2)(S15. 001) / C. Comella [et al.]. – AAN Enterprises, 2015.
396. Robotic-arm stereotactic radiosurgery as a definitive treatment for gelastic epilepsy associated with hypothalamic hamartoma / S. P. Susheela [et al.] // *Case Rep.* – 2013. – Vol. 2013. – P. bcr2013200538.

397. Role of the hypothalamic hamartoma in the genesis of gelastic fits (a video-stereo-EEG study) / C. Munari [et al.] // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* – 1995. – Vol. 95, № 3. – P. 154-160.
398. Rooney, J. A. Acoustic radiation pressure in a traveling plane wave / J. A. Rooney, W. L. Nyborg // *Am. J. Physics.* – 1972. – Vol. 40, № 12. – P. 1825-1830.
399. Safety and efficacy of focused ultrasound thalamotomy for patients with medication-refractory, tremor-dominant Parkinson disease: a randomized clinical trial / A. E. Bond [et al.] // *JAMA Neurol.* – 2017. – Vol. 74, № 12. – P. 1412-1418.
400. Salivary gland immunohistochemistry vs substantia nigra sonography: comparative analysis of diagnostic significance / K. K. Khacheva [et al.] // *Ann. Clin. Experiment. Neurol.* – 2023. – Vol. 17, № 1. – P. 36-42.
401. Schneeweiss, A. Lidocaine / A. Schneeweiss, G. Schettler // *Cardiovascular Drug Therapy in the Elderly.* – Springer, 1988. – P. 217-230.
402. Selby, G. Stereotactic surgery for the relief of parkinson's disease: Part 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.
403. Shoulson, I. Huntington disease: clinical care and evaluation / I. Shoulson, S. Fahn // *Neurology.* – 1979. – Vol. 29, № 1. – P. 1.
404. Siegfried, J. Chronic electrical stimulation of the VL-VPL complex and of the pallidum in the treatment of Movement disorders: personal experience since 1982 / J. Siegfried, B. Lippitz // *Stereotact. Funct. Neurosurg.* – 1994. – Vol. 62, № 1-4. – P. 71-75.
405. Soto, M. C. S. Essential tremor: new advances / M. C. S. Soto, A. Fasano // *Clin. Parkinsonism Relat. Disord.* – 2020. – №. 3. – P. 100031.
406. Spiegel, E. A. Stereoccephalotomy (thalamotomy and related procedures). Part I. Methods and stereotaxic atlas of the human brain / E. A. Spiegel, N. T. Wycis. – N. Y.: Grune & Stratton, 1952.

407. Staged bilateral pallidotomy for dystonic camptocormia: case report / S. Horisawa [et al.] // *J. Neurosurg.* – 2018. – Vol. 131, № 3. – P. 839-842.
408. Stepwise dual-target magnetic resonance-guided focused ultrasound in tremor-dominant Parkinson disease: a feasibility study / C. Jui-Cheng, L. Ming-Kuei, C. Chun-Ming, T. Chon-Haw // *World Neurosurg.* – 2023. – Vol. 171. – P. e464-e470.
409. Stereotactic lesion in the forel's field H: a 2-years prospective open-label study on motor and nonmotor symptoms, neuropsychological functions, and quality of life in parkinson disease / F. Godinho [et al.] // *Neurosurgery.* – 2019. – Vol. 85, № 4. –P. E650-E659.
410. Stereotactic neurosurgery for tremor / J. D. Speelman [et al.] // *Mov. Disord.* – 2002. – Vol. 17, № S3. – P. S84-S88.
411. Stereotaxic apparatus for operations on the human brain / E. A. Spiegel [et al.] // *Science.* – 1947. – Vol. 106, № 2754. – P. 349-350.
412. Suarez-Cedeno, G. Earlier intervention with deep brain stimulation for Parkinson's disease / G. Suarez-Cedeno, J. Suescun, M. C. Schiess // *Parkinson's Dis.* – 2017. – Vol. 2017. – P. 9358153.
413. Subcentimeter epilepsy surgery targets by resting state functional magnetic resonance imaging can improve outcomes in hypothalamic hamartoma / V. L. Boerwinkle [et al.] // *Epilepsia.* – 2018. – Vol. 59, № 12. – P. 2284-2295.
414. Subthalamic deep brain stimulation in lingual dystonia: A case series study / Y. Wu [et al.] // *Parkinsonism Relat. Disord.* – 2021. – Vol. 88. – P. 114-115.
415. Successful unilateral surgical approach to internal globus pallidus and ventral intermediate nucleus of the thalamus in 3 cases of myoclonus-dystonia syndrome / R.. Mercado-Pimentel [et al.] // *Stereotact. Funct. Neurosurg.* – 2021. – Vol. 99, № 3. – P. 250-255.
416. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease / J. J. Ferreira [et al.] // *Eur. J. Neurol.* – 2013. – Vol. 20, № 1. – P. 5-15.

417. Surgical management for dystonia: Efficacy of deep brain stimulation in the long term / W. A. Kamel [et al.] // *Neurol. Int.* – 2021. – Vol. 13, № 3. – P. 371-386.
418. Sustained relief after cessation of subthalamic stimulation for idiopathic dystonia: A 14-year observation / H. Li [et al.] // *Brain Stimul. Basic Transl. Clin. Res. Neuromodul.* – 2021. – Vol. 14, № 4. – P. 938-940.
419. Targeting of the dentato-rubro-thalamic tract for MR-guided focused ultrasound treatment of essential tremor / T. R. Miller [et al.] // *Neuroradiol. J.* – 2019. – Vol. 32, № 6. – P. 401-407.
420. Technical and operative factors affecting magnetic resonance imaging–guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: experience from 250 treatments / M. J. Kim [et al.] // *J. Neurosurg.* – 2021. – Vol. 135, № 6. – P. 1780-1788.
421. Technical and radiographic considerations for magnetic resonance imaging–guided focused ultrasound capsulotomy / B. Davidson [et al.] // *J. Neurosurg.* – 2020. – Vol. 135, № 1. – P. 291-299.
422. Thalamic deep brain stimulation is effective in alleviating craniocervical dystonia / V. G. H. Evidente [et al.] // *Mov. Disord. Clin. Pract.* – 2021. – Vol. 8, № 5. – P. 778-781.
423. Thalamic tremor following focused ultrasound thalamotomy for the treatment of essential tremor / T. Osterholt [et al.] // *Mov. Disord. Clin. Pract.* – 2021. – Vol. 8, № 1. – P. 139.
424. Thanou, M. MRI-guided focused ultrasound as a new method of drug delivery / M. Thanou, W. Gedroyc // *J. Drug Delivery.* – 2013. – Vol. 2013. – P. 616197.
425. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary / D. N. Louis [et al.] // *Neuro-Oncology.* – 2021. – Vol. 23, № 8. – P. 1231–1251.

426. The broader societal impacts of COVID-19 and the growing importance of capturing these in health economic analyses / L. Schnitzler [et al.] // *Int. J. Technol. Assessm. Health Care.* – 2021. – Vol. 37. – P. e43.
427. The burden of non-motor symptoms in Parkinson's disease using a self-completed non-motor questionnaire: a simple grading system / K. R. Chaudhuri [et al.] // *Parkinsonism Relat. Disord.* – 2015. – Vol. 21, № 3. – P. 287-291.
428. The distribution of skull score and skull density ratio in tremor patients for mr-guided focused ultrasound thalamotomy / K.W.-K. Tsai [et al.] // *Front. Neurosci.* – 2021. – Vol. 15. – P. 504.
429. The kinetics of blood brain barrier permeability and targeted doxorubicin delivery into brain induced by focused ultrasound / J. Park [et al.] // *J. Control. Release.* – 2012. – Vol. 162, № 1. – P. 134-142.
430. The mechanism of interaction between focused ultrasound and microbubbles in blood-brain barrier opening in mice / Y.-S. Tung [et al.] // *J. Acoustic. Soc. Am.* – 2011. – Vol. 130, № 5. – P. 3059-3067.
431. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment / Z. S. Nasreddine [et al.] // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2005. – Vol. 53, № 4. – P. 695-699.
432. The neurosurgical treatment of craniofacial pain syndromes: current surgical indications and techniques / A. Franzini [et al.] // *Neurol. Sci.* – 2019. – Vol. 40, № 1. – P. 159-168.
433. The NIH experience with precocious puberty: diagnostic subgroups and response to short-term luteinizing hormone releasing hormone analogue therapy / O. H. Pescovitz [et al.] // *J. Pediatr.* – 1986. – Vol. 108, № 1. – P. 47-54.
434. The PDQ-8: development and validation of a short-form Parkinson's disease questionnaire / C. Jenkinson [et al.] // *Psychol. Health.* – 1997. – Vol. 12, № 6. – P. 805-814.
435. The prevalence of primary dystonia: a systematic review and meta-analysis / T. D. Steeves [et al.] // *Mov. Disord.* – 2012. – Vol. 27, № 14. – P. 1789-1796.

436. The unified myoclonus rating scale / S. J. Frucht [et al.] // *Adv. Neurol.* – 2002. – Vol. 89. – P. 361-376.
437. The unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS): status and recommendations / Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease // *Mov. Disord.* – 2003. – Vol. 18, № 7. – P. 738-750.
438. The use of high-intensity focused ultrasound as a novel treatment for painful conditions—a description and narrative review of the literature / M. Brown [et al.] // *Br. J. Anaesth.* – 2015. – Vol. 115, № 4. – P. 520-530.
439. Therapeutic electric stimulation of deep brain structures / N. P. Bekhtereva [et al.] // *Vopr. Neurokhir.* – 1972. – Vol. 36, № 1. – P. 7-12.
440. Three-year follow-up of prospective trial of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor / C. H. Halpern [et al.] // *Neurology.* – 2019. – Vol. 93, № 24. – P. e2284-e2293.
441. Threshold stimulation of the lateral thalamus and globus pallidus in the waking human / W. W. Alberts [et al.] // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* – 1961. – Vol. 13, № 1. – P. 68-74.
442. Tisch, S. Recent advances in understanding and managing dystonia / S. Tisch // *F1000Res.* – 2018. – Vol. 7. – P. F1000 Faculty Rev-1124.
443. Transcranial focused ultrasound to the right prefrontal cortex improves mood and alters functional connectivity in humans / J. L. Sanguinetti [et al.] // *Front. Hum. Neurosci.* – 2020. – Vol. 14. – P. 52.
444. Transcranial magnetic resonance guided focused ultrasound treatment of essential tremor, neuropathic pain and Parkinson's disease / O. Corneliuson [et al.] // *HTA-Centrum.* – 2015. – Vol. 82.
445. Transcranial magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound treatment at 1.5 T: A retrospective study on treatment-and patient-related parameters obtained from 52 procedures / C. Gagliardo [et al.] // *Front. Phys.* – 2020. – Vol. 7. – P. 223.

446. Transcranial magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound: noninvasive central lateral thalamotomy for chronic neuropathic pain / D. Jeanmonod [et al.] // *Neurosurg. Focus.* – 2012. – Vol. 32, № 1. – P. E1.
447. Transcranial magnetic resonance-guided focused ultrasound in Lance-Adams syndrome / R. Galimova [et al.] // *Mov. Disord.* – 2022. – Vol. 37, № 1.
448. Transcranial MR-guided focused ultrasound: a review of the technology and neuro applications / P. Ghanouni [et al.] // *Am. J. Roentgenol.* – 2015. – Vol. 205, № 1. – P. 150.
449. Transplantation of adrenal medullary tissue to striatum in parkinsonism: first clinical trials / E.-O. Backlund [et al.] // *J. Neurosurg.* – 1985. – Vol. 62, № 2. – P. 169-173.
450. Treatment of parkinsonism by stereotactic thermolesions in the pallidal region. A clinical evaluation of 81 cases / E. Svennilson [et al.] // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1960. – Vol. 35, № 3. – P. 358-377.
451. Treatment of patients with essential tremor / G. Deuschl [et al.] // *Lancet Neurol.* – 2011. – Vol. 10, № 2. – P. 148-161.
452. Twelves, D. Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease / D. Twelves, K. S. M. Perkins, C. Counsell // *Mov. Disord.* – 2003. – Vol. 18, № 1. – P. 19-31.
453. Unilateral pallidothalamic tractotomy for akinetic-rigid Parkinson's disease: a prospective open-label study / S. Horisawa [et al.] // *J. Neurosurg.* – 2021. – Vol. 135, № 3. – P. 799-805.
454. Validity and reliability of a rating scale for the primary torsion dystonias / R. E. Burke [et al.] // *Neurology.* – 1985. – Vol. 35, № 1. – P. 73-73.
455. Vasculotide restores the blood-brain barrier after focused ultrasound-induced permeability in a mouse model of Alzheimer's disease / M. Lynch [et al.] // *Int. J. Med. Sci.* – 2021. – Vol. 18, № 2. – P. 482.

456. Walker, A. E. Cerebral pedunculotomy for the relief of involuntary movements: II. Parkinsonian tremor / A. E. Walker // *J. Nerv. Ment. Dis.* – 1952. – Vol. 116, № 6. – P. 766-775.
457. Wang, S. Extracorporeal, low-energy focused ultrasound for noninvasive and nondestructive targeted hyperthermia / S. Wang, V. Zderic, V. Frenkel // *Future Oncol.* – 2010. – Vol. 6, № 9. – P. 1497-1511.
458. Ware, J. SF-36 physical and mental health summary scales. A user's manual / J. Ware, M. Kosinski, S. Keller. – Boston, MA: Health Assessment Lab, 1994. – 184 p.
459. Webb, H. Thermal ablation / H. Webb, M. G. Lubner, J. L. Hinshaw // *Seminars in roentgenology.* – Elsevier, 2011.
460. Woolf, C. J. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management / C. J. Woolf, R. J. Mannion // *Lancet.* – 1999. – Vol. 353, № 9168. – P. 1959-1964.
461. Wu, J. Reparable sonoporation generated by microstreaming / J. Wu, J. P. Ross, J.-F. Chiu // *J. Acoustic Soc. Am.* – 2002. – Vol. 111, № 3. – P. 1460-1464.
462. Zernov, D. N. Encephalometer: Device for estimation of parts of brain in human / D. N. Zernov // *Proc. Soc. Physicomed.* – 1889. – № 2. – P. 70-86.
463. Zigmond, A. S. The hospital anxiety and depression scale / A. S. Zigmond, R. P. Snaith // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1983. – Vol. 67, № 6. – P. 361-370.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

464. Buzaev I.V. Artificial intelligence: Neural network model as the multidisciplinary team member in clinical decision support to avoid medical mistakes / I.V. Buzaev, V.V. Plechev, I.E. Nikolaeva, R.M. Galimova // ***Chronic Dis. Transl. Med.*** – 2016. – Vol. 2, № 3. – P. 166–172. *Scopus*
465. Buzaev I.V. ТСТАР А-048 Neural Network Model as the Multidisciplinary Team Member in Clinical Decision Support to Avoid Medical Mistakes (aLYNX concept) / I.V. Buzaev, V.V. Plechev, I.E.

- Nikolaeva, R.M. Galimova // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2017. – Vol. 69, Suppl. 16. – P. S25-S26.
466. **Бузаев И.В. Развитие технологий искусственного интеллекта в онкологии и лучевой диагностике / И.В. Бузаев, В.В. Плечев, Р.М. Галимова и др. // Креативная хирургия и онкология. – 2018. – Т. 8, № 3. – С. 208–215. ВАК**
467. Galimova R.M. Artificial intelligence—Developments in medicine in the last two years / R.M. Galimova, I.V. Buzaev, A. Kireev et al. // *Chronic Dis. Transl. Med.* – 2019. – Vol. 5, № 1. – P. 64.
468. Галимова Р.М. Терапия двигательных нарушений методом фокусированного ультразвука под контролем магнитно-резонансной томографии. Рекомендации для врачей-неврологов по отбору пациентов / Р.М. Галимова, С.Н. Иллариошкин, И.В. Бузаев, О.В. Качемаева // *Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений.* – 2020. – № 1. – С. 9–15.
469. Kachemaeva O. Anxiety and depression in patients with Parkinson's disease selected for magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy / O. Kachemaeva, R. Galimova, D. Krekotin et al. // *Mov. Disord.* – 2021. – Vol. 36, Suppl. 1.
470. Галимова Р.М. Лечение фокусированным ультразвуком под контролем магнитно-резонансной навигации двигательных нарушений при болезни Паркинсона и эссенциальном треморе / Р.М. Галимова и др. // *Материалы IX Всероссийского съезда нейрохирургов.* – М., 2021. – С. 91–92.
471. Galimova R. First in history MRgFUS treatment procedures remote start and successful treatment of PD patients due to COVID-19 epidemic / R. Galimova et al. // *Mov. Disord.* – 2021. - Vol. 36, Suppl. 1. – P. 542.
472. Akhmadeeva G. The study of genetic factors in motor levodopa-induced complications development in Russian patients with Parkinson's disease / G.

- Akhmadeeva, I. Khidiyatova, I. Gilyazova, S. Umutbaev, A. Baitimerov, O. Kachemaeva, R. Galimova, R. Magzhanov // *Mov. Disord.* – 2021. – Vol. 36. – P. S304.
473. Галимова Р.М. Первый опыт проведения таламотомии методом фокусированного ультразвука под контролем магнитно-резонансной томографии в России / Р.М. Галимова, Д.И. Набиуллина, С.Н. Иллариошкин и др. // Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений. – 2022. – № 1. – С. 3–8.
474. Галимова Р.М. Первый в России опыт лечения пациентов с эссенциальным тремором методом фокусированного ультразвука под контролем МРТ / Р.М. Галимова, Д.И. Набиуллина, С.Н. Иллариошкин и др. // **Анналы клинической и экспериментальной неврологии.** – 2022. – Т. 16, № 2. – С. 5–14. *Scopus, ВАК*
475. Galimova R. Transcranial magnetic resonance-guided focused ultrasound in Lance-Adams syndrome / R. Galimova, YU. Sidorova, G. Akhmadeeva et al. // *Mov. Disord.* – 2022. – Vol. 37 (Suppl. 1).
476. Kachemaeva O. Bilateral magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound thalamotomy in medication-resistant essential tremor treatment / O. Kachemaeva, R. Galimova, D. Krekotin et al. // *Mov. Disord.* – 2022. – Vol. 37 (Suppl 1).
477. Ахмадеева Г.Н. Лечение акинетико-ригидной формы болезни Паркинсона, осложненной развитием флуктуаций и дискинезий, методом деструкции с помощью фокусированного ультразвука / Г.Н. Ахмадеева, Р.М. Галимова, Д.И. Набиуллина и др. // **Нервные болезни.** – 2022. – № 4. – С. 26–30. *ВАК*
478. Набиуллина Д.И. Опыт поэтапной и одномоментной двусторонней таламотомии методом фокусированного ультразвука под контролем магнитно-резонансной томографии в лечении эссенциального тремора / Д.И. Набиуллина, Р.М. Галимова, С.Н. Иллариошкин и др. // **Журнал**

- неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2023. – Т. 123, № 7. – С. 65–73. *Scopus, ВАК*
479. Набиуллина Д.И. Реоперация с использованием фокусированного ультразвука под контролем магнитно-резонансной томографии у пациентов с эссенциальным тремором / Д.И. Набиуллина, Р.М. Галимова, Ю.А. Сидорова и др. // **Нервные болезни.** – 2023. - № 2. – С. 59–63. *ВАК*
480. Крекотин Д.К. Оценка контрольных МРТ после неинвазивной таламотомии методом фокусированного ультразвука под контролем магнитно-резонансной томографии / Д.К. Крекотин, Р.М. Галимова // **Digital Diagnostics.** – 2021. – 2(S1). – С.18-19. *Scopus, ВАК*
481. Galimova R.M. Magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound thalamotomy launch with remote telemedicine international proctorship / R.M. Galimova, I.V. Buzaev, S.N. Illarioshkin, S.M. Safin, N.S. Zagidullin // **Chronic Dis. Transl. Med.** – 2023. – 1–11. *Web of Science, Scopus*
482. Галимова Р.М. Фокусированный ультразвук под контролем МРТ в лечении симптомов цервикальной дистонии / Р.М. Галимова, Ю.А. Сидорова, Д.И. Набиуллина и др. // **Анналы клинической и экспериментальной неврологии.** – 2023. – № 4. – С.28–34. *Scopus, ВАК*
483. Галимова Р.М. Первый успешный опыт диссекции гамартомы гипоталамуса методом фокусированного ультразвука под контролем МРТ в России / Р.М. Галимова, С.Н. Иллариошкин, Ш.М. Сафин и др. // **Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко.** – 2024. – №1. – С.96–100. *ВАК*
484. Терегулова Д.Р. Опыт лечения нейропатической боли методом билатеральной таламотомии с использованием фокусированного ультразвука под контролем магнитно-резонансной томографии / Д.Р. Терегулова, Р.М. Галимова, С.Н. Иллариошкин и др. // **Нервные болезни.** – 2024. – №1 (в печати). *ВАК*

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

Приложения

Приложение 1

Список анализов, исследований, консультаций для подготовки к проведению лечения методом МР-ФУЗ

1. Общий анализ крови с развернутой лейкоцитарной формулой (10 дней).
2. Общий анализ мочи (10 дней).
3. Оценка биохимических показателей в сыворотке: глюкоза, белок, креатинин, мочевины, билирубин, аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза (10 дней).
4. Анализ крови на группу и резус-фактор.
5. Электрокардиограмма (10 дней).
6. Кровь на вирус иммунодефицита человека (6 месяцев), реакцию Вассермана (6 месяцев), HBs-антиген (6 месяцев), анализ крови на гепатит С (6 месяцев).
7. Коагулограмма (10 дней).
8. Ультразвуковое дуплексное сканирование сосудов головного мозга и шеи, вен нижних конечностей (10 дней).
9. Полимеразная цепная реакция на COVID (72 часа).
10. Осмотр терапевта по месту жительства с получением заключения (10 дней).

Терапевтические мероприятия перед лечением методом МР-ФУЗ:

1. Отмена антитромбоцитарной терапии за 7 дней, антикоагулянтов нового поколения за 48 часов, варфарина до нормализации МНО.
2. Отмена принимаемых пациентом лекарственных препаратов для лечения тремора за несколько дней до процедуры в соответствии с их периодом полувыведения.
3. Коррекция гипотензивной терапии.

4. Предоперационное голодание в течение не менее 6 часов.
5. Ограничение жидкости в течение 2 часов до операции.
6. Постановка периферического венозного катетера.
7. Компрессионный трикотаж (для профилактики тромбоэмболии легочной артерии) и подгузник на все время операции.
8. Профилактика тошноты и рвоты: Ондансетрон 4 мг за 30 минут до начала операции. У пациентов с ЭТ возможно введение метоклопрамида 10 мг в/в.
9. Контроль артериального давления у всех пациентов.
10. Контроль уровня глюкозы у пациентов с сахарным диабетом.
11. Нанесение крема EMLA для уменьшения боли при уколах в точках фиксации и установке рамы. За 30 минут до лечебной процедуры

**Рекомендуемый протокол осмотра невролога во время проведения лечения
методом МР-ФУЗ**

1. Оценка обоняния путем опроса.
2. Оценка зрения, ориентировочная проверка полей зрения. Опрос остроты зрения.
3. Слежение за предметом. Оценка двоения в глазах. Осмотр на предмет птоза и косоглазия.
4. Оценка чувствительности на лице.
5. Осмотр лица в покое, выявление асимметрии лица, опускания угла рта. Симметричность лица. Проба с наморщиванием лба и нахмуриванием бровей. Зажмуривание глаз. Показать зубы. Надуть щеки. Вытянуть губы.
6. Ориентировочная оценка слуха.
7. Высота голоса, исключение дисфонии. Проглатывание слюны.
8. Исследование речи на дизартрию, затруднение в произношении слов и звуков. Высовывание языка на предмет центрального положения и отсутствия девиации. На этом этапе мы просим сказать сложную для артикуляции фразу со звуком "р", такую как "тридцать третья артиллерийская бригада", "карбюратор", "российский речной регистр".
9. Проверка чувствительности кожных покровов в симметричных точках правой и левой стороны, двигаясь от дистальных отделов к проксимальным пластиковыми амагнитными шпажками на поочередно справа и слева.
10. Исследование объема и темпа активных движений. Поднимание рук вверх в положении лежа, сгибания разгибания в суставах, пронации и супинации в кистях. Сведение и разведение пальцев. Объем и темп движений оценивается индивидуально. Для внимательной оценки даже небольшого по степени пареза применяют верхнюю и нижнюю пробы Барре лежа на спине.

11. Исследование силы мышц. Оценка сопротивления движения, производимого пациентом. Измерение субъективное от нуля до пяти баллов. Где ноль - движений нет, один - движение по типу шевеления, два движения возможны без преодоления силы тяжести конечностей, три - пациент совершает активные движения, но не оказывает сопротивления неврологу, четыре - пациент сопротивляется, но уступает в силе врачу, пять - сила полная.
12. Исследование пассивных движений и определение мышечного тонуса. Выполнение неврологом сгибаний, разгибаний, пронаций и супинаций в последовательно верхних и нижних расслабленных конечностях.
13. Осмотр верхних и нижних конечностей в покое, с выполнением стресс-тестов: тест на вычитание (от 100 вычитать 7), назвать в обратном порядке буквы в словах, сжатие-разжатие контрлатеральной кисти.
14. Исследование выраженности гиперкинезов. Пальценосовая проба для определения интенционного и кинетического тремора. Указательная проба. Пяточно-коленная проба. Положение рук над головой лежа. Положение рук перед грудью.
15. Оценка двигательного рисунка (рисований спиралей и линий).
16. Проба с пластиковой ложкой
17. Проба со стаканом.
18. Проба с пластиковой бутылкой с водой. По колебаниям уровня жидкости видна степень тремора.
19. Пробы с дополнительными предметами, например, перебирание берушей.

Чеклист безопасности лечения методом МР-ФУЗ

МР-ФУЗ: Чеклист Безопасности



Международный
медицинский центр
им. В.С. Бузаева

Дата _____ .20_____. Время начала: _____ : _____

До надевания шлема

Имя пациента _____		Возраст: _____ лет	М	Ж
Необходимые обследования	Лапан <input checked="" type="checkbox"/>	Да	Нет	
Информированное согласие	Риск аспирации <input checked="" type="checkbox"/>	Да	Нет	
Памперс	Известная аллергия <input type="checkbox"/>	Да	Нет	
Эластичные чулки	<input type="checkbox"/>			
Антитромботическая прервана	<input type="checkbox"/>			
Принятые сегодня препараты	Ад _____ / _____ мм рт. ст.			

До начала MRGFUS

Пациент подтвердил имя, сторону, процедуру, согласие	<input type="checkbox"/>
Беруши	<input type="checkbox"/>
МРТ исправен	<input type="checkbox"/>
DQA проведено	<input type="checkbox"/>
FUS исправен	<input type="checkbox"/>
Отсос	Проверен Пристегнут
Дефибриллятор	Проверен Пристегнут
Кислород	Проверен Пристегнут

Брифинг

Протокол	ЕТ
	БП тремор-доминантная
PD	не тремор-доминантная
	Дистония
Сторона тела	Правая Левая
Сторона мозга	Правая Левая
Особенности обсудили	<input type="checkbox"/>

Все члены команды знакомы друг с другом и своими ролями

Нейрохирург	Резида Маратовна Галимова	Операция	Присутствует
Невролог	Ольга Валерьевна Качемаева	Осмотры	Присутствует
Невролог	Юлия Александровна Сидорова	Осмотры	Присутствует
Невролог	Гульнара Наильевна Ахмадеева	Осмотры	Присутствует
Невролог	Динара Равильевна Терегулова	Осмотры	Присутствует
Невролог	Динара Ильгизовна Набиуллина	Осмотры	Присутствует
Рентгенолог	Дмитрий Константинович Кречетин	За МРТ	Присутствует
Рентгенолог	Ксения Николаевна Мещанова	За МРТ	Присутствует
Терапевт	Наиля Рифкатовна Мухаммадеева	Безопасность	Присутствует
Медицинская сестра	Оксана Владимировна Савельева	Уход	Присутствует
Рентгенлаборант	Юлия Сайфулловна Аллабирдина	Дежурит	Присутствует
Рентгенлаборант	Адель Альбертовна Биктимирова	Дежурит	Присутствует

Дебрифинг (Проводит директор)

Конец: _____ : _____

Название процедуры
Были ли проблемы
Ключевые особенности наблюдения за ациентом

Подготовка подразделения к проведению лечения методом МР-ФУЗ

1. Оборудование

а) Основное оборудование

- аппарат для лечения фокусированным ультразвуком со шлемом
- аппарат МРТ, совместимый со столом фокусированного ультразвука

б) Дополнительное оборудование

- электроотсос со стропой крепления
- дефибриллятор со стропой крепления
- кислородный концентратор со стропой крепления
- электрический триммер и бритва
- клапанная маска мешка амбу (БВМ)
- острые ножницы (для регулировки мембраны)
- глюкометр
- видеокамера
- ЭКГ со стропой крепления

2. Команда

- нейрохирург
- невролог
- рентгенолог
- рентгенлаборант
- медицинская сестра

Необязательно:

- терапевт

3. Расходные материалы

а) подготовка оборудования

- фантом ежедневного контроля качества (DQA)
- бак чистой фильтрованной воды для заполнения МР-ФУЗ

- специальное моющее средство для очистки водяной системы

б) для больного

- 1 мембрана пациента
- четыре шприца по 2 мл с анестетиком
- маркер кожи
- 4 кожных пластыря
- набор периферических венозных катетеров
- компрессионные чулки
- памперсы
- глюкометр с набором для тестирования

в) препараты

- реанимационный набор
- набор для лечения анафилактического шока
- гипотензивные препараты
- противорвотные средства (ондансетрон, метоклопрамид)
- глюкоза 5%, кристаллоидные жидкости
- нестероидные противовоспалительные препараты для обезболивания
- раствор дексаметазона (профилактика отека вокруг очага)

г) тестирование пациента

- 10 листов со спиральным тестом и письмом
- бутылка воды
- ложка
- зубочистка (для тестирования чувствительности на языке, губах)
- кусок ваты
- карандаш или ручка

д) протоколирование

- лист контрольного списка безопасности МР-ФУЗ
- блокнот с ручкой

4. Процессы и стандартные операционные процедуры (СОП)

- регистрационная форма и протокол
- форма информированного согласия, протокол и видеозапись
- СОП пациента перед госпитализацией
- СОП пациента перед процедурой
- протоколы общего и неврологического осмотра пациента
- брифинг, подведение итогов
- СОП по неотложной помощи

Стандартизованный процесс лечения с использованием метода МР-ФУЗ.

Exablate Neuro – Чеклист





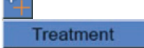

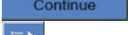



Международный
медицинский центр
имени В.С. Бузаева

Установка системы

<input type="checkbox"/>	1	Воду в резервуар	залить, отстоять 2 часа
<input type="checkbox"/>	2	Кабель соединения трансдюсера (1)	присоединить в соответствии с номером
<input type="checkbox"/>	3	Кабель соединения трансдюсера (2)	присоединить в соответствии с номером
<input type="checkbox"/>	4	Кабель системы водоснабжения к столу	присоединить
<input type="checkbox"/>	5	Кабель направляющих катушек к MRT	присоединить
<input type="checkbox"/>	6	Если консоль MPT выключена	включить консоль, дождаться Ready
<input type="checkbox"/>	7	Рабочую станцию EXABLATE	включить
<input type="checkbox"/>	8	Утечки воды	проверить
<input type="checkbox"/>	9	Систему водоснабжения в режим дегазации	установить
<input type="checkbox"/>	10	Трансдюсер осмотреть	
<input type="checkbox"/>		незакрепленных соединений	нет
<input type="checkbox"/>		трещин	нет
<input type="checkbox"/>		трещин	нет
<input type="checkbox"/>		поврежденных труб	нет
<input type="checkbox"/>	11	Фантом в холдер	установить
<input type="checkbox"/>	12	Фантом к базе и трансдюсеру	присоединить
<input type="checkbox"/>	13	Трансдюсер водой	заполнить
<input type="checkbox"/>	14	Протечки	исключить
<input type="checkbox"/>	15	Воздух через красный клапан	выпустить
<input type="checkbox"/>	16	Циркуляция	запуск
<input type="checkbox"/>	17	Метку-ориентир	установить
<input type="checkbox"/>	18	Подставку в положение сканирования	продвинуть

DQA Procedure

<input type="checkbox"/>	1	MPT сканер		
<input type="checkbox"/>		новое исследование (new exam)	подготовить	
<input type="checkbox"/>		3D локалайзер (3D localizer scan)	запустить	
<input type="checkbox"/>	2	Exablate рабочая станция		
<input type="checkbox"/>		new treatment	начать	
<input type="checkbox"/>	3	MPT сканер: 3 ориентации для DQA (Sag, Ax and Cor)	назначить и провести	
<input type="checkbox"/>	4	Automatic Transducer Tracking	запустить	
<input type="checkbox"/>	5	MRI frequency scan	запустить	
<input type="checkbox"/>	6	3 DQA planning series из Archive	выбрать и загрузить	
<input type="checkbox"/>	7	Transducer Focal расположен в центре фантомного геля	убедиться	
<input type="checkbox"/>		если требуется:		
<input type="checkbox"/>		трансдюсер	переставить	
<input type="checkbox"/>		Transducer Tracking scan	перезапустить	
<input type="checkbox"/>	8	Treatment Protocol to Brain-DQA	установить	
<input type="checkbox"/>	9	Фидуциальный маркер на четкие края фантомного геля DQA	установить по крайней мере один	
<input type="checkbox"/>	10	Treatment Stage	переключиться	
ПРИМЕЧАНИЕ: В процедуре DQA НЕТ необходимости использовать КТ или выполнять сканирование при обнаружении движения				
<input type="checkbox"/>	11	Соникацию 5 мест с использованием параметров (таблица 1)	провести	
<input type="checkbox"/>		К следующей обработке ультразвуком (кнопка Continue)	перейти	
<input type="checkbox"/>		Для переключения точек next sonication	нажать	
<input type="checkbox"/>		Результаты	оценить	
<input type="checkbox"/>		если промах более 1,5 мм	Adjust Spot Location	
<input type="checkbox"/>		если артефакты, необычный набор температуры)		
<input type="checkbox"/>		обработку ультразвуком	повторить	

DQA Procedure

	Точка	Проекция	Направление частоты	Мощность (W)	Время (с)	Цель	Подтверждение
<input type="checkbox"/>	1	Axial	AP	20	13	Геометрическое выравнивание	Пятно хорошо видно, выровнено по RL
<input type="checkbox"/>	2	Sagittal	AP	20	13	Геометрическое выравнивание	Пятно хорошо видно, выровнено по SI
<input type="checkbox"/>	3	Axial RL 30	RL	30	13	Геометрическое выравнивание, T	Пятно хорошо видно, выровнено по AP
<input type="checkbox"/>	4	Axial RL 30	RL	30	13	Проверка рулевого управления	Фокус сосредоточен в правильную сторону
<input type="checkbox"/>	5	Axial RL 250	RL	250	3	Контроль кавитации	Активная модуляция мощности подтверждена

<input type="checkbox"/>	12	Из процедуры лечения				выйти	
<input type="checkbox"/>	13	На страницу входа				вернуться	
<input type="checkbox"/>	14	Воду из трансдюсера				слить	
<input type="checkbox"/>	15	Degassing				установить	
<input type="checkbox"/>	16	Фантом DQA				извлечь и убрать на место	
<input type="checkbox"/>	17	Если пациента нет					
<input type="checkbox"/>		воду				слить	
<input type="checkbox"/>		аппарат				выключить	
<input type="checkbox"/>	18	Если пациент есть, операционную				подготовить	
<input type="checkbox"/>		матрас				подготовить	
<input type="checkbox"/>		подушки				подготовить	
<input type="checkbox"/>		теплые одеяла				подготовить	
<input type="checkbox"/>		беруши				подготовить	

Подготовка перед лечением

<input type="checkbox"/>	1	Всё необходимое				проверить	
		INSIGHTEC PATIENT TREATMENT KIT					
<input type="checkbox"/>		DGA gel				в наличии	
<input type="checkbox"/>		Helmet sealant tube				в наличии	
<input type="checkbox"/>		Набор очистки				в наличии	
<input type="checkbox"/>		Protective Frame Pin Caps x4				в наличии	
<input type="checkbox"/>		Stereotactic Frame Pins Set (4 Pins)				в наличии	
<input type="checkbox"/>		Силиконовая мембрана				в наличии	
		Headframe and Accessories					
<input type="checkbox"/>		Stereotactic Frame				в наличии	
<input type="checkbox"/>		4 штуки 20mm Screw for Posts				в наличии	
<input type="checkbox"/>		2 штуки Dorsal Post				в наличии	
<input type="checkbox"/>		2 штуки Head ring wrench				в наличии	
<input type="checkbox"/>		Frame fixation straps				в наличии	
<input type="checkbox"/>		2 штуки Frontal Post				в наличии	
<input type="checkbox"/>		Обезболивание мест пинов				в наличии	
		Пациент					
<input type="checkbox"/>		Хирургический маркер				в наличии	
<input type="checkbox"/>		Лезвие / машинка				в наличии	
<input type="checkbox"/>		Теплые одеяла				в наличии	
<input type="checkbox"/>		Беруши				в наличии	
<input type="checkbox"/>		В/в система				в наличии	
<input type="checkbox"/>		Компрессионный трикотаж				в наличии	
<input type="checkbox"/>		Давление / сатурация				в наличии	

Подготовка перед лечением

<input type="checkbox"/>	2	Снимки компьютерной томографии обязательно	в наличии
<input type="checkbox"/>	3	MPT до лечения	в наличии
<input type="checkbox"/>	4	Предварительный план лечения в системе Exablate	создать
<input type="checkbox"/>	5	Ежедневное обеспечение качества (DQA), как описано выше	провести
<input type="checkbox"/>	6	Система водоснабжения находится в режиме дегазации	проверка
<input type="checkbox"/>	7	Датчик расположен максимально высоко	проверка

Подготовка пациента

<input type="checkbox"/>	1	Голова побрита	проверка
<input type="checkbox"/>	2	Спиртом голову	обработать
<input type="checkbox"/>	3	Внутривенный катетер	установить
<input type="checkbox"/>	4	Компрессионный трикотаж	надеть
<input type="checkbox"/>	5	Head Frame низко как насколько возможно над бровями	фиксировать
<input type="checkbox"/>	6	Мембрану по размеру	разрезать
<input type="checkbox"/>	7	На голову пациента как можно ниже (винтовая сторона вниз)	поместить




















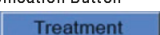
Укладка пациента

<input type="checkbox"/>	1	Пациента в кабинет MR	отвезти
<input type="checkbox"/>	2	Пациенту на стол лечь	помочь
<input type="checkbox"/>		рамку	присоединить
<input type="checkbox"/>		опору	присоединить
<input type="checkbox"/>		мембрану	присоединить
<input type="checkbox"/>		трансдюсер	присоединить
<input type="checkbox"/>	3	Беруши	проверить
<input type="checkbox"/>	4	Пациента теплым одеялом	укрыть
<input type="checkbox"/>	5	Удерживающие ремни на ноги	пристегнуть
<input type="checkbox"/>	6	Трансдюсер на плановую позицию	установить
<input type="checkbox"/>	7	Трансдюсер водой	заполнить
<input type="checkbox"/>	8	Циркуляцию	включить
<input type="checkbox"/>	9	Утечки	проверить
<input type="checkbox"/>	10	Складки воздуха в трансдюсере	минимизировать
<input type="checkbox"/>	11	Landmark исходя из меток	установить
<input type="checkbox"/>	12	Кабели свободны	проверить
<input type="checkbox"/>	13	Стол в позицию сканирования	установить
<input type="checkbox"/>	14	О готовности пациента	доложить

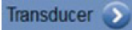



После лечения

<input type="checkbox"/>	1	Воду из резервуара	удалить
<input type="checkbox"/>	2	Свежую воду	залить
<input type="checkbox"/>	3	Очищающий набор	открыть
<input type="checkbox"/>	4	Очищающий раствор в резервуар	добавить
<input type="checkbox"/>	5	Водную систему в Clean->Circ	запустить (15 мин)
<input type="checkbox"/>	6	15 минут	ожидать
<input type="checkbox"/>	7	Мембрану, трансдюсер, крышку с Chlorox Wipes	очистить, просушить 3 мин
<input type="checkbox"/>	8	DQA мембрану к трансдюсеру	присоединить без фантома
<input type="checkbox"/>	9	обратный отсчет	ожидать
<input type="checkbox"/>	10	После окончания отсчета трансдюсер водой	заполнить
<input type="checkbox"/>	11	Еще один цикл циркуляции	запустить (15 мин)
<input type="checkbox"/>	12	15 минут	ожидать
<input type="checkbox"/>	13	Трансдюсер	дренировать
<input type="checkbox"/>	14	Систему	выключить





ExAblate Neuro – Планирование

<input type="checkbox"/>	1	На MPT консоли		
<input type="checkbox"/>		новое исследование		начать
<input type="checkbox"/>		exablate протокол		загрузить
<input type="checkbox"/>		3D локализатор		запустить
<input type="checkbox"/>	2	Automatic Transducer Tracking scan		запустить
<input type="checkbox"/>	3	MRI central frequency scan		запустить
<input type="checkbox"/>	4	Пригодный протокол Treatment Protocol		выбрать
<input type="checkbox"/>	5	если есть Preplan		загрузить
<input type="checkbox"/>	6	если нет KT из Archive		загрузить
<input type="checkbox"/>	7	На MPT консоли		
<input type="checkbox"/>		первые orientation / volumetric series		планировать
<input type="checkbox"/>		2D или Volumetric протоколы скана		выбрать
<input type="checkbox"/>		аккуратно и внимательно средний срез через AC-PC		намечить
<input type="checkbox"/>		Axial / Sagittal / Coronal slices (Non-Volumetric)		до 150 срезов
<input type="checkbox"/>		Auto pre-scan		выбрать
<input type="checkbox"/>		Подготовленные срезы		сканировать
<input type="checkbox"/>		Movement Detection Reference		дождаться получения
<input type="checkbox"/>		Метод получения изображений		выбрать
<input type="checkbox"/>	8	Если режим REFORMAT		
<input type="checkbox"/>		AC  и PC 		найти и расположить
<input type="checkbox"/>		среднюю линию параллельно анатомической 		определить
<input type="checkbox"/>		режим реформат 		включить
<input type="checkbox"/>		создать том 		нажать
<input type="checkbox"/>		ориентации		настройте
<input type="checkbox"/>		создать серии 		нажать
<input type="checkbox"/>	9	Если скан AC-PC		
<input type="checkbox"/>		AC  и PC 		найти и расположить
<input type="checkbox"/>		среднюю линию параллельно анатомической 		определить
<input type="checkbox"/>		оставшиеся ориентации 		сканировать
		прицеливание может быть проведено при сканировании		
<input type="checkbox"/>	10	Альтернативный метод		
<input type="checkbox"/>		изображения из архива 		получить
<input type="checkbox"/>	11	Авторегистрацию		
<input type="checkbox"/>	12	Удовлетворительную регистрацию,  путем ручной настройки		получить
<input type="checkbox"/>	13	Целевые измерения  либо ручным вводом AC-PC\RAS coordinates		получить
<input type="checkbox"/>		либо ручным вводом AC-PC\RAS coordinates		ввести
<input type="checkbox"/>	14	Дистанцию между фокусом трансдюсера и целью		проверить
<input type="checkbox"/>	15	если необходимо		
<input type="checkbox"/>		расположение трансдюсера		исправить
<input type="checkbox"/>		Transducer Tracking scan 		перезапустить
<input type="checkbox"/>	16	Кальцификации на Pre-Tx CT		пересмотреть
<input type="checkbox"/>	17	Кальцификации на Pre-Tx CT используя Auto-sinus tool 		отметить
<input type="checkbox"/>	18	если необходимо		
<input type="checkbox"/>		с помощью Polygonal NPR tool 		отметить
<input type="checkbox"/>		Interpolate tool  для автоматического рисования		
<input type="checkbox"/>		полигонов между отмеченными слоями		использовать
<input type="checkbox"/>	19	Membrane Folds на аксиальных сериях с polygonal NPR и interpolate		отметить
<input type="checkbox"/>	20	Фидуциальные маркеры  на референсных сканах для детекции движения		отметить
<input type="checkbox"/>	21	если No Movement Detection Images получено, кнопку 		нажать
<input type="checkbox"/>	22	Температура воды менее <19C и PPM уровень<2.0 (в левом нижнем углу экрана)		проверить
<input type="checkbox"/>	23	Пациента нажать Stop Sonication Button		инструктировать
<input type="checkbox"/>	24	Переход к лечению 		

ExAblate Neuro – Лечение

<input type="checkbox"/>	1	Точка в целевом расположении и LOCKED (блокирована)	проверить
<input type="checkbox"/>	2	Кнопку  для вывода Transducer Element Map	нажать
<input type="checkbox"/>	3	Кнопку  для вывода Transducer Element Map ! # Elements ON > 700 ! Skull Area > 250cm ² ! Skull Score > 0.4 (or according to regional labeling)	нажать, подтвердить
	4	Перед соникацией	
<input type="checkbox"/>		Sonication power, energy, duration	установить
<input type="checkbox"/>		Scan orientation, frequency direction	установить
<input type="checkbox"/>		Температура воды <19C	подтвердить
<input type="checkbox"/>		PPM < 2	подтвердить
	5	После каждой соникации	
<input type="checkbox"/>		Расположение точки	проверить
<input type="checkbox"/>		Heating outside of treatment area	проверить
<input type="checkbox"/>		Peak Temperature 	проверить, обновить
<input type="checkbox"/>		если Background Temperature непоследовательно 	включить Background Elimination
	6	Соницировать	
<input type="checkbox"/>	7	точки вдоль направления фазы, сохраняя температуру ниже уровня повреждения	проверять
<input type="checkbox"/>	8	расположение во всех направлениях	подтверждать

	подтверждение	ориентация (частотные направления)	результат
1	RL	Axial(AP) OR Coronal(SI)	подтверждено <input type="checkbox"/>
2	AP	Sagittal(SI) OR Axial(RL)	подтверждено <input type="checkbox"/>
3	SI	Coronal(RL) OR Sagittal(AP)	подтверждено <input type="checkbox"/>

<input type="checkbox"/>	9	если точка неправильно расположена, Geo-Adjust Tool  в центр точки	указать
	10	! Внимание переход на следующий уровень, только если точка хорошо видна и расположена во ВСЕХ ориентациях 	
<input type="checkbox"/>	11	Верификацию накопленные корректировки (mm) RL AP SI	провести
<input type="checkbox"/>		энергию на 10%-20% до достижения температуры 50 градусов проверить безопасность и эффективность  	увеличивать по шагам
<input type="checkbox"/>	12	Энергию по 10%-25% до достижения эффекта и температуры стойкого воздействия	увеличивать по шагам
	13	Если необходимо корректировать Target Location	

После лечения

<input type="checkbox"/>	1	Воду из трансдюсера	слить
<input type="checkbox"/>	2	Мембрану из трансдюсера	освободить
<input type="checkbox"/>	3	Рамку-фрейм для головы из основания	освободить
<input type="checkbox"/>	4	Пациента со стола	снять
<input type="checkbox"/>	5	Рамку-фрейм с головы	снять
<input type="checkbox"/>	6	Процедуру очистки по Preparation Checklist or operator Manual	провести