

На правах рукописи

НАБИУЛЛИНА ДИНАРА ИЛЬГИЗОВНА

**ФОКУСИРОВАННЫЙ УЛЬТРАЗВУК ПОД КОНТРОЛЕМ
МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ
ПРИ ЭССЕНЦИАЛЬНОМ ТРЕМОРЕ**

3.1.24. – Неврология

3.1.10. – Нейрохирургия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2023

Работа выполнена на базе Клиники интеллектуальной нейрохирургии международного медицинского центра им. В.С. Бузаева (г. Уфа) и Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии» (г. Москва).

Научные руководители:

ИЛЛАРИОШКИН Сергей Николаевич, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии»;

ГАЛИМОВА Резида Маратовна, кандидат медицинских наук, генеральный директор Клиники интеллектуальной нейрохирургии международного медицинского центра им. В.С. Бузаева.

Официальные оппоненты:

Смоленцева Ирина Геннадьевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Холявин Андрей Иванович, доктор медицинских наук, доцент кафедры нейрохирургии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова, заведующий лабораторией стереотаксических методов Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой Российской академии наук.

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Защита диссертации состоится «__» _____ 2023 г. в «__ : __» часов на заседании Диссертационного совета 24.1.186.01 при ФГБНУ НЦН по адресу: 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, дом 80.

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

Автореферат разослан «__» _____ 2023 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат медицинских наук

Кузнецова Полина Игоревна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

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

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

В 2016 году Управлением по контролю за продуктами питания и лекарствами США (FDA) был одобрен новый хирургический метод лечения ЭТ – деструкция подкорковых структур с использованием фокусированного ультразвука под контролем МРТ (МР-ФУЗ) (Louis E.D. et al., 2010). В 2017 году данный метод лечения был одобрен Росздравнадзором в Российской Федерации. С помощью МР-ФУЗ оказывается воздействие на вентральное промежуточное ядро (VIM) таламуса, пациент при этом находится в сознании и видит результат от каждого ультразвукового воздействия (соникации) в ходе реального времени.

В отличие от других хирургических подходов, таких как глубинная стимуляция головного мозга (DBS) и радиочастотная таламотомия, при МР-ФУЗ не требуется разрезов кожи и проникновения в мозг, что исключает побочные эффекты, связанные с нарушением целостности покровов и делает процедуру наиболее безопасной и благоприятной для пациентов (Fenoy A.J., Simpson R.K. Jr., 2014; Martinez-Fernandez R. et al., 2021).

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

Цель исследования

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

Задачи исследования

1. Отработать основные этапы неврологического сопровождения пациентов с фармакорезистентным ЭТ при осуществлении лечения с использованием МР-ФУЗ.
2. Оценить эффективность и безопасность метода МР-ФУЗ при проведении односторонней таламотомии у пациентов с ЭТ.

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

Научная новизна

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

Теоретическая и практическая значимость

Получен первый в Российской Федерации опыт коррекции дрожательного гиперкинеза при ЭТ с использованием МР-ФУЗ и неврологического сопровождения пациентов при осуществлении такого лечения. Предложен ряд методических приемов, снижающих риск развития осложнений ультразвуковой абляции VIM-ядра таламуса (дополнительное воздействие на медиальную порцию VIM-ядра в случае

вовлечения в гиперкинез ног и на латеральную порцию – при наличии тремора головы, асимметричность очагов абляции при двусторонних операциях, верификация очага путем повторных пробных соникаций и др.). Разработана эффективная методология онлайн-осмотра с использованием телемедицинских технологий, которая дает возможность оптимизировать отбор пациентов с ЭТ на операцию МР-ФУЗ и осуществлять последующее наблюдение.

Методология и методы исследования

Объектом исследования являлись пациенты с медикаментозно рефрактерным ЭТ. Диагноз был установлен в соответствии с критериями Международного общества болезни Паркинсона и расстройств движений (MDS, 2018). Было получено информированное согласие на участие в исследовании и подписано согласие на обработку персональных данных. Пациентам было проведено нейрохирургическое вмешательство с использованием технологии МР-ФУЗ. Для оценки эффективности процедуры таламотомии использовалась Клиническая рейтинговая шкала оценки тремора (CRST).

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

Основные положения, выносимые на защиту

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

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

3. Возможен частичный рецидив тремора после проведенной таламотомии методом МР-ФУЗ у пациентов с ЭТ, для которых (как и для пациентов с

субоптимальным клиническим эффектом первой операции) реализуемо проведение повторного вмешательства с хорошим функциональным исходом.

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

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

Личный вклад автора

Результаты, содержащиеся в работе, получены автором лично и при его непосредственном участии на всех этапах выполненной диссертационной работы: осуществлен научный и информационный поиск, анализ данных литературы, составлен план диссертационной работы, сформулированы научные гипотезы, осуществлено постоянное неврологическое сопровождение с регулярными осмотрами пациентов до, во время и после операции, проведена статистическая обработка материала, построены математические модели, проанализированы результаты. На основании полученных результатов сформулированы выводы и практические рекомендации, по материалам работы подготовлены статьи, опубликованные в научных журналах, сделаны доклады на конференциях.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности результатов определяется достаточным объёмом выборки обследованных пациентов, чёткой постановкой целей и задач, точностью регистрации первичной документации, в которой полно отражён объём анамнестических, клинических и инструментальных исследований, применением современных методов исследования и адекватной статистической обработкой

полученных данных. Диссертация апробирована и рекомендована к защите на совместном заседании научных сотрудников 1-го, 5-го, 6-го неврологических отделений, 1-го, 2-го нейрохирургических отделений, отделения анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии, консультативно-диагностического отделения, лаборатории клинической нейрофизиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии» (Протокол № 6 от 07.07.2023 г.)

Результаты исследований докладывались на: V национальном конгрессе по болезни Паркинсона и расстройствам движений в рамках «Нейрофорума 2022» (Москва, 23-24 июня 2022 г.), научно-практическом мероприятии «Современные проблемы неврологии» ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, 17 ноября 2022 г.), третьем конгрессе по функциональной и стереотаксической нейрохирургии (Москва, 15-17 марта 2023 г.).

Публикации

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

Структура и объем работы

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

Благодарности

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

МАТЕРИАЛЫ, ДИЗАЙН И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пациенты

Исследование проведено на базе Международного медицинского центра им. В.С. Бузаева (г. Уфа) с участием и при научно-методическом руководстве ФГБНУ «Научный центр неврологии» (г. Москва).

Обследовано 37 пациентов с ЭТ, рефрактерным к медикаментозному лечению, которым проведена таламотомия методом МР-ФУЗ. В числе обследованных: 22 мужчин (59,5%) и 15 женщин (40,5%).

Медиана возраста оперированных больных составила 56,00 [39; 65] лет (разброс – от 21 до 82 лет); медиана возраста женщин – 58 [43,5; 63,5] лет, мужчин – 54,5 [39,8; 65] лет; мужчины и женщины по этому показателю статистически значимо не различались ($p=0,94$, тест Wilcoxon). Средний возраст пациентов в момент манифестации заболевания составил 20 [13; 41], мужчины и женщины по этому показателю значимо не различались ($p>0,05$).

Критерии включения в исследование:

- Диагнозы «Эссенциальный тремор» и «Эссенциальный тремор плюс», установленные согласно критериям диагностики Международного общества болезни Паркинсона и расстройств движений (MDS).
- Возраст от 18 лет.
- Отсутствие достаточного контроля двигательных нарушений при применении стандартных лекарственных препаратов (пропранолол, примидон) на протяжении более трех месяцев.
- Проведение, как минимум, одной соникации с использованием МР-ФУЗ.

Критерии исключения были стандартными для исследований, предполагающих использование МРТ и стереотаксические манипуляции на головном мозге, в том числе: противопоказания к проведению МР-исследованию (наличие имплантированных металлических устройств, клаустрофобия и т.д.), наличие ряда заболеваний ЦНС (нарушения мозгового кровообращения, опухоли, аневризмы), коагулопатий, инфекционных, психических заболеваний, декомпенсированных

заболеваний почек, сердечно-сосудистой системы, беременность, а также значение коэффициента плотности костей черепа составляет $\leq 0,35$ по результатам скрининговой КТ (что не позволяет обеспечить должную интенсивность ультразвукового воздействия в точке цели).

Клиническое исследование

Для оценки выраженности тремора использовалась Клиническая рейтинговая шкала оценки тремора (CRST) (S. Fahn, E. Tolosa, C. Marín, 1993). В рамках данной оценочной шкалы максимально возможная общая сумма баллов составляет 144. Результаты лечения оценивали как по суммарной шкале CRST, так и отдельно для оперируемой и контрольной стороны операции. Оценка проводилась до операции, непосредственно после операции, и далее пациент наблюдался в течение года.

Методика таламотомии методом МР-ФУЗ

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

Первый этап (“align”). Температура воздействия этой стадии не более 46°C.

Второй этап (“verify”). Температура в точке воздействия на этой стадии достигает 46–50°C. Постепенное увеличение энергии ультразвукового воздействия позволяет достичь временного эффекта, продолжительность которого составляет 2–3 минуты. На этом этапе нейрохирург может перемещать точку воздействия до тех пор, пока не будет достигнут видимый эффект, что очень важно у пациентов с измененной анатомией и вариабельностью локализации VIM-ядра.

Третий этап (“treat”). Температура воздействия достигает 55–60°C. Постепенное увеличение общей энергии вызывает собственно необратимую абляцию VIM-ядра таламуса.

На рисунке 1 описаны этапы медицинского сопровождения пациента с ЭТ при осуществлении лечения с использованием МР-ФУЗ. На схеме представлена ключевая роль невролога (специалиста по двигательным расстройствам) на всех этапах

проводимого исследования: на этапе отбора пациента для выполнения данного вида лечения, непосредственно в процессе проведения таламотомии при осуществлении контроля за выраженностью двигательных симптомов и общим состоянием пациента при повторных пробных соникациях, а также после проведенного воздействия при динамическом наблюдении с оценкой результатов лечения.

Статистический анализ полученных данных

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

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

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



Рисунок 1 – Этапы медицинского сопровождения пациента с ЭТ при осуществлении лечения с использованием МР-ФУЗ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ эффективности односторонней таламотомии МР-ФУЗ

30 пациентам была проведена односторонняя таламотомия (24 – с воздействием на левый таламус, 6 – с воздействием на правый таламус). В 29 случаях был получен убедительный положительный эффект (см. далее). Лишь одна пациентка (3,3%) не дала ответ на лечение ввиду нетипичного расположения VIM-ядра таламуса и была выписана без результата.

Медиана общего балла по шкале CRST среди пациентов в группе односторонней таламотомии до операции составила 53,5 [42; 62]. Мужчины и женщины по этому показателю статистически значимо не различались (Wilcoxon, $p=0,65$). Для более детального анализа достигнутого эффекта одностороннего хирургического лечения методом МР-ФУЗ была проведена оценка тремора по части шкалы CRST – селективно на стороне операции, которая включала постуральный, кинетический тремор и тремор покоя руки и ноги (часть А), а также тест рисования спиралей, линий и тест переливания воды (часть В). Максимальный возможный балл по части шкалы CRST на стороне операции составляет 40, медиана на стороне операции у пациентов до одностороннего воздействия методом МР-ФУЗ составила 18 [12,5; 24,8].

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

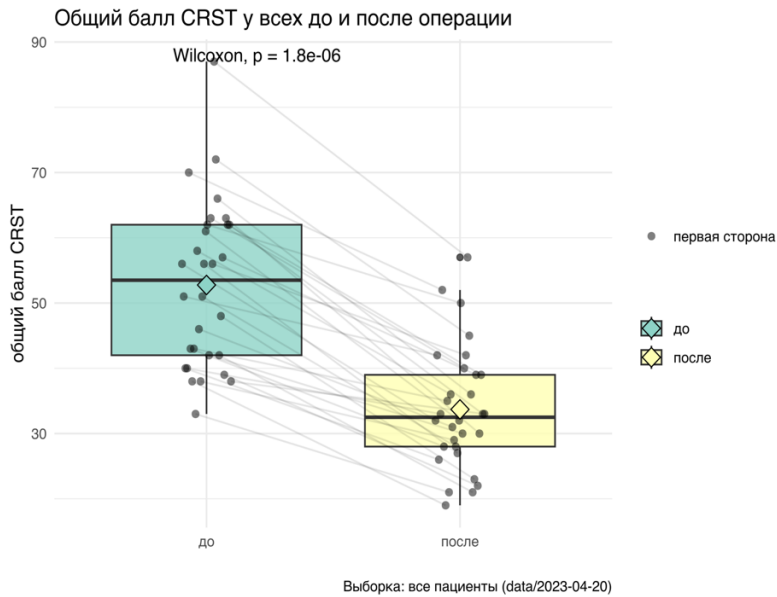


Рисунок 2 – Распределение общего балла шкалы CRST до и после операции.

Общий балл CRST у пациентов с ЭТ сразу после односторонней таламотомии уменьшился на 36,4% [26,4; 45,4] (рисунок 2), тогда как снижение тяжести тремора по оценке части шкалы CRST на оперированной стороне составило 68,5% [60,9; 83,3] (рисунок 3). В итоге, по обеим оценкам, в результате односторонней таламотомии методом МР-ФУЗ получено статистически значимое снижение интенсивности тремора ($p < 0,0001$).

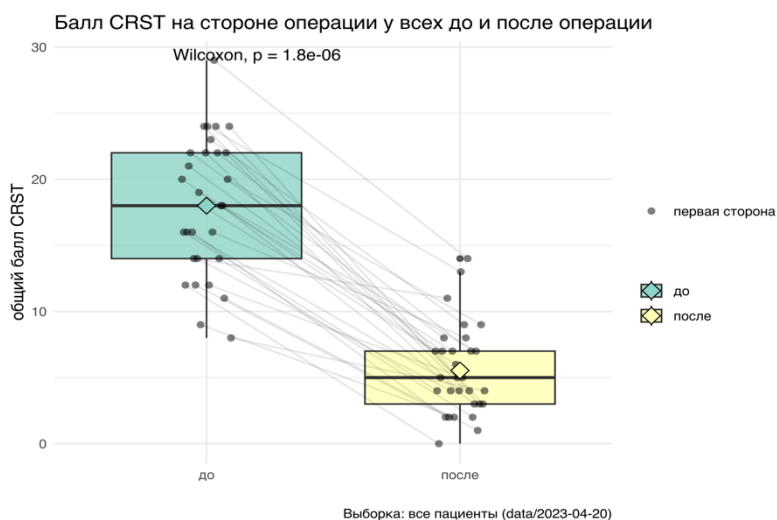


Рисунок 3 – Распределение части шкалы CRST (на стороне операции) до и после операции.

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

Оценка безопасности проведения односторонней таламотомии методом МР-ФУЗ

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

Суммарно интраоперационные побочные эффекты наблюдались у 63,3% больных. В их числе: головная боль отмечалась у 18 пациентов (60%), головокружение – у 7 (23,3%), тошнота – у 6 (20%), рвота – у 2 (6,7%), повышение артериального давления выше 140/90 мм. рт. ст – у 6 (20%). У одного пациента (3,3%) во время преталамотомии (укладка на стол МРТ) на фоне воздействия холодной воды на кожу головы возникла головная боль, связанная с холодовыми стимулами, что сопровождалось резкой реакцией по типу панической атаки.

Отдаленные побочные эффекты наблюдались у 30% больных, в том числе: атаксия с нарушением походки – у 1 пациента (3,3%), субъективная неустойчивость при ходьбе – у 4 пациентов (13,3%), опущение угла рта – у 2 (6,7%), нарушение речи – у 1 (3,3%); слабость в конечностях на контралатеральной таламотомии стороне возникла у 2 пациентов (6,7%), вероятно, в результате вовлечения внутренней капсулы.

Все указанные побочные эффекты разрешились у пациентов в течение 1 месяца после операции и, вероятно, были вызваны нарастающим после таламотомии цитотоксическим отеком вокруг очага абляции.

Рецидив тремора после проведенной односторонней таламотомии методом МР-ФУЗ и реоперация

После проведенной односторонней таламотомии методом МР-ФУЗ у 6 пациентов (20%) в течение года произошел частичный возврат тремора.

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

У двоих пациентов рецидив тремора произошел ввиду того, что интраоперационные побочные эффекты не были купированы после проведенной медикаментозной терапии. По этой причине первая (исходная) операция не была завершена должным образом и удовлетворительный клинический эффект достигнут не был. Принимая во внимание это обстоятельство, данным пациентам была проведена повторная операция на той же стороне в течение 12 месяцев после первого этапа с удовлетворительным результатом – устранением тремора.

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

Оценка эффективности и безопасности двусторонней (одномоментной и поэтапной) таламотомии методом МР-ФУЗ

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

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

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

Время лечения (от первого до последнего ультразвука) составляло 95–188 мин. (медиана 137 мин.). При этом продолжительность двусторонних одномоментных вмешательств составляла: 131 мин. у пациента 6 и 120 мин. у пациента 7.

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

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

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

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

Все 7 пациентов отмечали значительное уменьшение тремора с обеих сторон. Медиана общего балла по шкале CRST снизилась с 56 [42,5; 59,5] до 18 [17,5; 19] сразу после лечения. Получено статистически значимое снижение тяжести тремора на 63,3% [39,2; 68,1] (Wilcoxon, $p=0,016$), что представлено на рисунках 4 и 5.

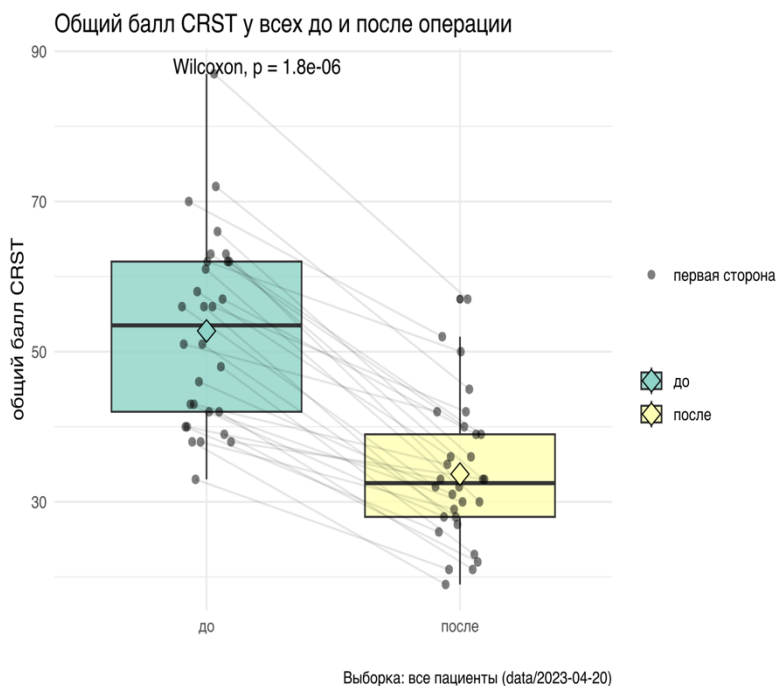


Рисунок 4 – Показатели общего балла шкалы тремора CRST до и после двусторонней таламотомии методом МР-ФУЗ.

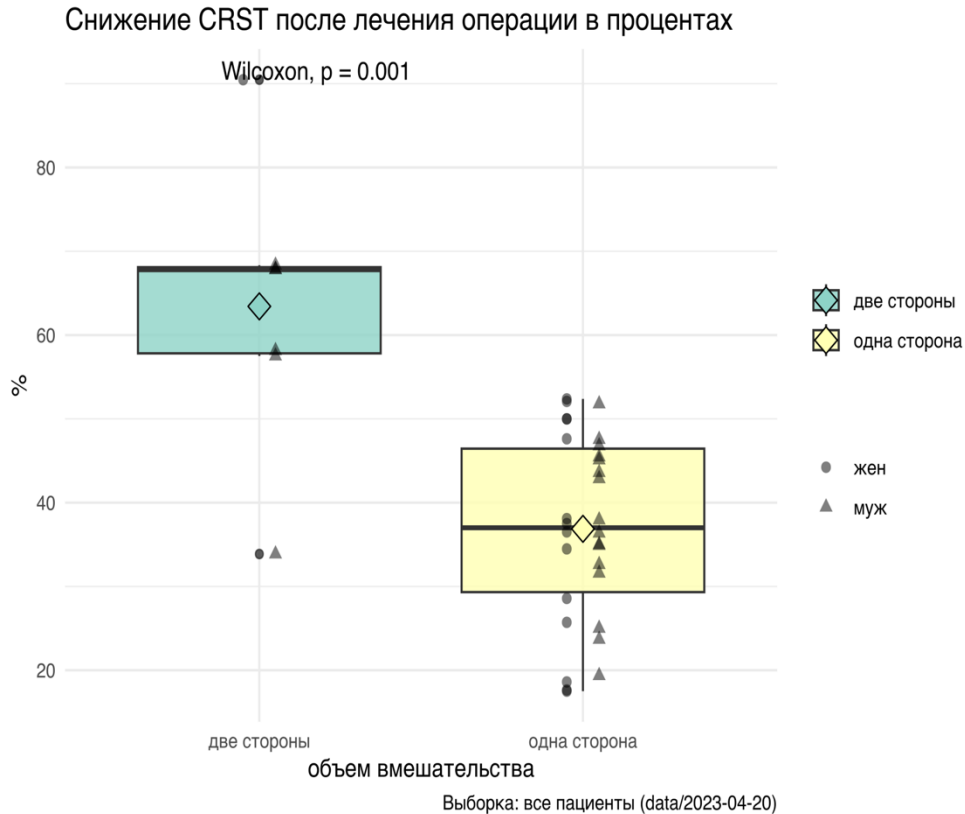


Рисунок 5 – Снижение общего балла по шкале CRST после двусторонней и односторонней таламотомии у пациентов с ЭТ в процентах.

На различных этапах побочные эффекты во время и после проведения двусторонней таламотомии методом МР-ФУЗ были минимальны (головная боль, головокружение, повышение артериального давления), все они полностью купировались к 6-му месяцу наблюдения.

При проведении двусторонней таламотомии общий балл тремора по шкале CRST снижается значительно больше, чем при проведении одностороннего вмешательства. Уменьшение общего балла CRST у пациентов с ЭТ сразу после односторонней таламотомии составило 36,4% [26,4; 45,4], а при проведении двусторонней таламотомии – 63,3% [39,2; 68,1]. Таким образом, можно сделать заключение о том, что проведение двустороннего вмешательства статистически значимо эффективнее одностороннего, что представлено на рисунке 5 ($p < 0,001$).

Методология применения телемедицинских технологий для отбора пациентов на операцию методом МР-ФУЗ

В центре нейрохирургии Международного медицинского центра им. В.С. Бузаева в Уфе была разработана методология для проведения консультации невролога с помощью телемедицинских технологий. Ниже представлен соответствующий алгоритм, состоящий из ряда пунктов.

1. Первоначальная оценка документов пациента.

В Российской Федерации телемедицинское консультирование проводится, опираясь на статью 36.2 Федерального закона от 29.07.2017 N 242-ФЗ. Согласно данной статье, до проведения первичной онлайн-консультации, диагноз «Эссенциальный тремор» пациенту уже должен быть выставлен на очном осмотре врача-невролога, выполненном в том числе и в других клиниках. До проведения первичной онлайн-консультации пациент должен предоставить по электронной почте заключения очных осмотров врачей-неврологов, результаты лабораторных и инструментальных данных.

2. Подготовка пациента к онлайн-осмотру.

После того, как пациент записался на консультацию с помощью телемедицинских технологий, ему на электронную почту высылаются письма с рекомендациями по подготовке к операции.

3. Онлайн-консультирование.

Включает сбор анамнеза, собственно неврологический осмотр и тестирование пациента по шкале CRST.

В рамках данной части работы в нашем исследовании приняли участие 28 пациентов из разных городов и областей (Санкт-Петербург, Челябинская область, Астрахань и др).

Все пациенты были осмотрены врачом-неврологом по описанной выше методологии с помощью видеоконференц-связи. Проводилась оценка по 1 и 2 части

шкалы CRST. Отобранные пациенты с ЭТ накануне операции осматривались врачом очно.

При проведении онлайн-осмотра медиана общего балла по части шкалы CRST составляла 40,5 [33,2; 46,8], при проведении оценки у этих же пациентов на очном осмотре медиана составляла 41 [32, 47]. На рисунке 20 представлено сравнение данных групп пациентов, статистически значимого различия не выявлено (Wilcoxon, $p > 0,005$).

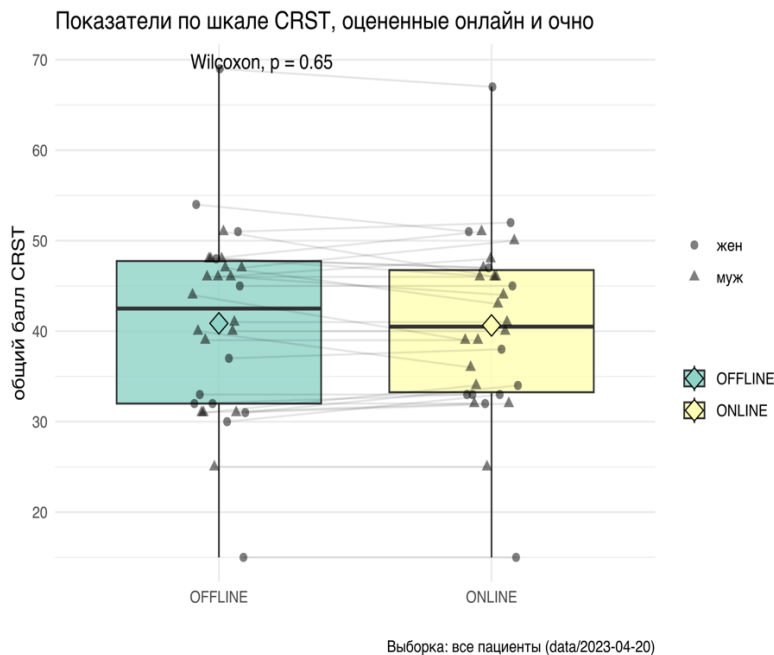


Рисунок 6 – Показатели по шкале CRST у пациентов с ЭТ на онлайн- и оффлайн-осмотрах.

Для подтверждения того, что онлайн-подход идентичен очному осмотру с точки зрения оценки по шкале CRST, нами был выполнен тест на эквивалентность non-inferiority. Был использован t-критерий, позволяющий сравнить средние баллы CRST двух групп, предполагая равные отклонения.

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

ВЫВОДЫ

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

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

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

4. Частичный рецидив тремора после терапии МР-ФУЗ, значимо не повлиявший на функциональные возможности пациентов, имел место в течение первого года наблюдения у 20% оперированных больных. Нами впервые показано, что для пациентов с ЭТ, у которых оптимальный клинический эффект не достигался после первого воздействия с использованием МР-ФУЗ, возможно проведение повторного лечения с хорошим функциональным исходом.

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

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

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

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

3. Для более успешного отбора на операцию МР-ФУЗ пациентов с ЭТ, проживающих в удаленных от соответствующего нейрохирургического центра

регионах, может быть рекомендовано использование разработанного алгоритма онлайн-осмотра с использованием телемедицинских технологий.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. 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. DOI: 10.17116/jnevro202312307165.
2. Реоперация с использованием фокусированного ультразвука под контролем МРТ у пациентов с эссенциальным тремором / Д.И. Набиуллина, Р.М. Галимова, Ю.А. Сидорова [и др.] // **Нервные болезни.** – 2023. - № 2. – С. 59–63. DOI: 10.24412/2226-0757-2023-12973.
3. 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. DOI: 10.54101/ACEN.2022.2.1.
4. Лечение акинетико-ригидной формы болезни Паркинсона, осложненной возможными флюктуациями и дискинезиями, методом деструкции с использованием фокусированного ультразвука / Г.Н. Ахмадеева, Р.М. Галимова, Д.И. Набиуллина [и др.] // **Нервные болезни.** – 2022. - № 4. – С. 26–30. DOI: 10.24412/2226-0757-2022-12936.
5. Buzaev I.V., Galimova R.M., Nabiullina D.I., Illarioshkin S.N., Zagidullin N.S., Safin S.M. Magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound thalamotomy launch with remote telemedicine international proctorship. *Chronic Dis Transl Med.* 2023; 1-11. DOI: 10.1002/cdt3.92
6. Общие итоги 2-летнего применения в Российской Федерации фокусированного ультразвука под контролем МРТ в лечении двигательных расстройств / Р.М. Галимова, Д.И. Набиуллина, С.Н. Иллариошкин [и др.] // **Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений.** – 2022. - № 2. – С. 38–42. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/obschie-itogi-2-letnego>

primeneniya-v-rossiyskoy-federatsii-fokusirovannogo-ultrazvuka-pod-kontrolem-mrt-v-lechenii-dvigatelnyh.

7. 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. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/pervyy-opyt-provedeniya-talamotomii-metodom-fokusirovannogo-ultrazvuka-pod-kontrolem-magnitno-rezonansnoy-tomografii-v-rossii>.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ:

МРТ – магнитно-резонансная томография;

МР-ФУЗ – фокусированный ультразвук под контролем МРТ;

ЦНС – центральная нервная система;

ЭТ – эссенциальный тремор;

CRST – Клиническая рейтинговая шкала оценки тремора;

DBS (Deep Brain Stimulation) – глубинная стимуляция мозга;

MDS – Международное общество болезни Паркинсона и расстройств движений;

VIM – вентральное промежуточное ядро таламуса.