Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
2022, т. 122, №10, с. 24–30
https://doi.org/10.17116/jnevro202212210124

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry
2022, vol. 122, no. 10, pp. 24–30
https://doi.org/10.17116/jnevro202212210124

Фармакорезистентный тремор при болезни Паркинсона и эссенциальном треморе

© Н.В. ТИТОВА[1, 2], Е.А. КАТУНИНА[1, 2], Р.Т. ТАИРОВА[1, 2], И.В. СЕНЬКО[1], В.М. ДЖАФАРОВ[1], Е.А. МАЛЫХИНА[1, 2]

[1]ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Россия;
[2]ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Фокусированный ультразвук под контролем магнитно-резонансной томографии (МР-ФУЗ) — новый неинвазивный метод терапии контралатерального дезадаптирующего и резистентного к фармакологическому лечению тремора. В исследованиях подтверждена высокая эффективность и безопасность использования МР-ФУЗ у пациентов с эссенциальным тремором и болезнью Паркинсона, в том числе в длительных исследованиях. В статье освещаются преимущества метода перед другими имеющимися в настоящее время инвазивными и неинвазивными вмешательствами на головном мозге, использующимися для лечения тремора, потенциальные мишени, возможность двустороннего вмешательства, показания и противопоказания к методу.

Ключевые слова: *тремор, фармакорезистентный, таламотомия, фокусированный ультразвук, фокусированный ультразвук под контролем магнитно-резонансной томографии, эссенциальный тремор, болезнь Паркинсона.*

Информация об авторах:
Титова Н.В. — https://orcid.org/0000-0002-7044-3013
Катунина Е.А. — https://orcid.org/0000-0001-5805-486X
Таирова Р.Т. — https://orcid.org/0000-0002-4174-7114
Сенько И.В. — https://orcid.org/0000-0002-5743-8279
Джафаров В.М. — https://orcid.org/0000-0002-5337-8715
Малыхина Е.А. — https://orcid.org/0000-0002-2593-5481
Автор, ответственный за переписку: Катунина Е.А. — e-mail: elkatunina@mail.ru

Как цитировать:
Титова Н.В., Катунина Е.А., Таирова Р.Т., Сенько И.В., Джафаров В.М., Малыхина Е.А. Фармакорезистентный тремор при болезни Паркинсона и эссенциальном треморе. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(10):24–30. https://doi.org/10.17116/jnevro202212210124

The problem of pharmacoresistant tremor in Parkinson's disease and essential tremor

© N.V. TITOVA[1, 2], E.A. KATUNINA[1, 2], R.T. TAIROVA[1, 2], I.V. SEN'KO[1], V.M. DZHAFAROV[1], E.A. MALYKHINA[1, 2]

[1]Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies, Moscow, Russia;
[2]Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

MR-guided focused ultrasound (MRg-FUS) is a new noninvasive method for the treatment of contralateral disabling and pharmacoresistant tremor. Clinical studies have confirmed the high efficacy and safety of using MRg-FUS in patients with essential tremor and Parkinson's disease, in short and long-term studies. Advantages of this method in comparison with currently used invasive and noninvasive technics, potential brain target areas, the possibility of bilateral intervention, indications and contraindications are discussed.

Keywords: *tremor, pharmacoresistant, thalamotomy, focused ultrasound, MR-guided focused ultrasound, essential tremor, Parkinson's disease.*

Information about the authors:
Titova N.V. — https://orcid.org/0000-0002-7044-3013
Katunina E.A. — https://orcid.org/0000-0001-5805-486X
Tairova R.T. — https://orcid.org/0000-0002-4174-7114
Sen'ko I.V. — https://orcid.org/0000-0002-5743-8279
Dzhafarov V.M. — https://orcid.org/0000-0002-5337-8715
Malykhina E.A. — https://orcid.org/0000-0002-2593-5481
Corresponding author: Katunina E.A. — e-mail: elkatunina@mail.ru

To cite this article:
Titova NV, Katunina EA, Tairova RT, Sen'ko IV, Dzhafarov VM, Malykhina EA. The problem of pharmacoresistant tremor in Parkinson's disease and essential tremor. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(10):24–30. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro202212210124

Среди непроизвольных двигательных феноменов самым распространенным гиперкинезом является тремор. Тремор сопряжен не только с нарушением повседневных видов деятельности (письмо, прием пищи, одевание, самообслуживание) и возникновением зависимости от родственников и ухаживающих лиц, но и с вторичными психосоциальными аспектами. Дрожание может быть основной причиной страдания пациента, страха стигматизации, избегания общественных мест, социальной изоляции, нарушения контактов из-за чувства неловкости и смущения при общении с другими людьми, депрессии, тревоги и низкого качества жизни [1—3].

Наиболее часто в клинической практике невролог сталкивается с тремором при эссенциальном треморе (ЭТ) и болезни Паркинсона (БП). В генерации тремора задействованы нейронные круги — базальные ганглии—мозжечок—таламус и зубчатое ядро—оливы. Экспериментальные данные демонстрируют, что при ЭТ оливомозжечковая система является местом расположения центрального осциллятора. Генерация тремора при БП возникает в результате потери дофаминергических нейронов ретрорубральной области, вызывающей дисфункцию бледного шара, что в конечном итоге приводит к аномальному паттерну возбуждения вентролатеральных задних нейронов таламуса [4].

ЭТ — одно из самых часто встречающихся экстрапирамидных заболеваний, главным симптомом которого является тремор. По данным разных исследований, показатели распространенности ЭТ у взрослых колеблются от 0,4 до 6% [5, 6]. В среднем в мире ЭТ страдают примерно 1% населения и 4—5% людей в возрасте старше 65 лет [7, 8]. В группе пациентов старше 95 лет распространенность ЭТ достигает 21,7% [8]. Выявлено 2 пика возраста дебюта: раннее начало — в возрасте до 24 лет и более позднее начало — в возрасте 46 лет и старше [9]. При ЭТ дрожание рук носит характер прогрессирующего двустороннего постурального-кинетического (акционного) дрожания. При длительном течении может присоединяться тремор покоя. В тех случаях ЭТ, когда дрожание приводит к ограничению профессиональной или бытовой деятельности, показано медикаментозное лечение, выбор препаратов для которого проводится с учетом их безопасности и эффективности. Основными лекарственными средствами, использующимися при ЭТ, являются β-блокатор пропранолол, противоэпилептические препараты (ПЭП) примидон и топирамат. К препаратам второго ряда относят алпразолам, соталол, атенолол, габапентин. Терапия ЭТ является симптоматической, не приводит к излечению, не предотвращает и не замедляет темп прогрессирования заболевания. Цель лечения ЭТ состоит в том, чтобы минимизировать функциональные ограничения, связанные с тремором, уменьшить социальную дезадаптацию. Существующее медикаментозное лечение ЭТ неоптимально. Многие пациенты не реагируют на препараты совсем, а у некоторых при уменьшении амплитуды тремора не отмечается улучшения в повседневном функционировании. Лекарственные препараты при ЭТ эффективны только у 50% пациентов [10], редко уменьшают тремор до бессимптомного уровня и связаны с нежелательными побочными эффектами. Не могут принимать бета-блокаторы и ПЭП из-за плохой переносимости или имеют к ним резистентность 25—30% пациентов [11]. Исследование ответа на лечение у 528 пациентов с ЭТ в трех различных исследовательских центрах показало, что примерно каждый 3-й пациент прекращает прием назначенных препаратов при ЭТ [12].

БП — хроническое прогрессирующее нейродегенеративное заболевание центральной нервной системы. Это второе по частоте нейродегенеративное заболевание после болезни Альцгеймера. В настоящее время в мире насчитывается более 6 млн пациентов, страдающих БП [13]. В разных странах мира распространенность БП достаточно высока и колеблется от 67 до 350 случаев на 100 тыс. населения. При общей распространенности 0,3% в мире заболевание имеет четкую возрастзависимую структуру. Так, после 65 лет БП страдают 1% возрастной популяции, после 80 лет — 3—4% населения. В настоящее время БП заболевает каждый 10-й пациент до 50 лет и каждый 20-й — до 40 лет, в связи с чем выделяется отдельная форма БП — БП с ранним началом [14, 15]. БП клинически проявляется сочетанием признаков брадикинезии, ригидности, тремора покоя и постуральными нарушениями. Превалирование того или иного симптома определяет клиническую форму болезни. По мере прогрессирования заболевания его клиническая форма может меняться [16, 17]. Разделение на формы зависит от используемых критериев и может отличаться в разных исследованиях. Например, в крупном исследовании DATATOP формы заболевания распределились следующим образом: с превалированием дрожания («tremor-dominant») — 55%, с постуральной нестабильностью/нарушением ходьбы («the postural instability/gait difficulty», PIGD) — 29%, «недифференцированная» («indeterminate») — 16% [18]. По мере прогрессирования заболевания дрожание при БП может как проявляться в покое, так и носить грубый кинетический характер, нарушающий выполнение повседневных действий, и негативным образом влиять на качество жизни. Тремор при БП является наиболее резистентным к терапии, по сравнению с брадикинезией и ригидностью. В исследовании H. Zach и соавт. [19] изучалось влияние леводопы на выраженность тремора: у 28% пациентов тремор был ДОФА-чувствительным, у 33% — уменьшался минимально, у 39% — классифицировался как ДОФА-резистентный. Обоснованным опасением к наращиванию доз леводопы для коррекции тремора является высокий риск быстрого развития моторных флюктуаций и дискинезий, особенно у пациентов молодого возраста. Использование другой группы препаратов — агонистов дофаминовых рецепторов — сопряжено с высоким риском побочных эффектов (тошнота, рвота, повышенная дневная сонливость, импульсивно-компульсивные нарушения, психотические расстройства, отеки), что может ограничивать возможность их применения.

Возможности лечения фармакорезистентного тремора

В наиболее тяжелых, резистентных к фармакологическому лечению, случаях тремора рук применяют стереотаксическое вмешательство на вентральном промежуточном ядре таламуса (Vim). При ЭТ показанием к хирургическому лечению является неэффективность или непереносимость как минимум двух лекарственных препаратов, один из которых должен относиться к препаратам первой линии, и наличие тремора, который снижает качество жизни пациента [20]. Первым инвазивным методом для лечения фармакорезистентного тремора при БП и ЭТ была стереотаксическая абляция Vim [21]. Постепенно методика таламотомии (в основном радиочастотная и радиохирургическая) вытеснялась методом глубокой стимуляции мозга (DBS). Благодаря высокой эффективности и хорошему профилю безопасности метод DBS стал считаться новым «золотым стандартом» для лечения ЭТ [22]. При БП DBS со стимуляцией Vim также показала высокую эффективность в отношении фармакорезистентного тремора [23]. Однако отсутствие влияния Vim-DBS на другие кардинальные симптомы паркинсонизма (брадикинезию, ригидность, моторные осложнения) привело к тому, что при БП стали более часто использоваться более универсальные точки-мишени — субталамическое ядро (STN) и внутренний сегмент бледного шара (GBi) — стимуляция которых предполагает улучшение не только тремора [24]. При этом метод DBS не лишен недостатков. Это серьезное оперативное вмешательство с трепанацией черепа. Нежелательные явления DBS могут быть связаны с самим хирургическим вмешательством, с имплантированным оборудованием и непосредственно со стимуляцией. Опасения вызывает риск интракраниального кровотечения во время процедуры имплантации электродов. DBS сопряжена с возможным ухудшением когнитивных функций, депрессией, дизартрией, нарушением ходьбы. В послеоперационном периоде и на протяжении всего лечения имеется необходимость подбора и последующей коррекции режима стимуляции, замены генератора, постоянной высокопрофессиональной технической поддержки. Среди всех известных стереотаксических методов DBS имеет самые жесткие критерии отбора, в частности по возрасту, коморбидности, атрофии головного мозга [25].

С 2014 г. для лечения фармакорезистентого тремора стал использоваться метод фокусированного ультразвука под контролем МРТ (МР-ФУЗ), который открыл новые возможности для лечения тремора и по-новому позволил посмотреть на неинвазивную таламотомию [26, 27]. Основной мишенью для лечения тремора с помощью МР-ФУЗ является Vim. Воздействие на стереотаксически выверенную точку-мишень осуществляется с помощью первичного нагревания до 40—45°С выбранной области (диаметром 2 мм) сфокусированным ультразвуковым воздействием через кости черепа (многократные последовательные короткие соникации из 1024 источников (650 кГц), расположенных вокруг головы). Последующее повышение температуры в таргетной зоне вызывает ее абляционное повреждение. В течение всей процедуры с помощью МРТ-термометрии контролируется изменение температуры в зоне воздействия в режиме реального времени. Также постоянно контролируются размер области воздействия, ее локализация и клинические эффекты. Во время процедуры происходит постоянный визуальный и вербальный контакт с пациентом для оценки изменения тремора в процессе воздействия и фиксирования появления каких-либо нежелательных эффектов (например, парестезий) после каждой соникации. Таким образом, параметры каждой последующей соникации могут быть адаптированы к клиническому ответу во время лечения. Повышение температуры и продолжительность воздействия ультразвуком проводится до достижения подавления тремора. Появление парестезий служит основанием для коррекции локализации мишени, обычно на 1—2 мм кпереди, чтобы не затрагивать проходящие рядом сенсорные пути. В среднем проводится 12—29 соникаций, с длительностью каждой 10—30 с [28]. На ограничении проведения МР-ФУЗ сказываются толщина костей черепа и отсутствие ультразвукового окна (8% населения), что может повлиять на эффективность методики у пациента [29].

Преимуществами метода МР-ФУЗ являются неинвазивность, возможность постоянной обратной связи с пациентом в течение всей процедуры (пациент в сознании), контроль области воздействия под контролем МРТ-термометрии в реальном времени, возможность коррекции фокуса воздействия в процессе процедуры, что обеспечивает высокую точность, отсутствие ионизирующего облучения, отсутствие имплантации каких-либо устройств, быстрый результат (уменьшение тремора непосредственно сразу после выполнения процедуры), возможность проведения в амбулаторных условиях. Эти особенности делают данный метод оптимальным решением для коррекции фармакорезистентного тремора. Для сравнения: одним из недостатков таламотомии с помощью гамма-ножа, которая так же, как и МР-ФУЗ, не требует трепанации черепа, являются большая задержка (в несколько месяцев) терапевтического эффекта после воздействия и возможное отсроченное появление побочных эффектов без возможности их коррекции, что обусловлено эффектами используемого в данной технологии радиационного ионизирующего излучения.

МР-ФУЗ при эссенциальном треморе

Эффективность МР-ФУЗ Vim в качестве мишени в отношении тремора при ЭТ показана также в многочисленных открытых исследованиях. В 2-летнем открытом ретроспективном исследовании Y. Meng и соавт. у 17 больных тремор уменьшился на 43,3% [30].

Выраженное влияние на тремор было продемонстрировано в крупном многоцентровом рандомизированном слепом исследовании с параллельными группами с использованием имитации операции в качестве контроля с включением 81 пациента с рефрактерным тремором умеренной и тяжелой степени выраженности [31]. В течение 3 мес после проведения односторонней ультразвуковой таламотомии выраженность тремора уменьшилась на 47% со статистически достоверной разницей с группой симуляционной процедуры (p<0,001). Уменьшение тремора сопровождалось улучшением повседневного функционирования и качества жизни через 3 мес после проведения лечения. Наиболее частыми нежелательными явлениями в группе МР-ФУЗ-таламотомии были парестезии, онемение (38%) и нарушения ходьбы, как субъективные, так и объективные (36%). Через 12 мес после операции отмечалось уменьшение выраженности тремора по сравнению с исходным уровнем на 40% и дезадаптации на 62% [31]. Данные 3-летнего наблюдения за 52 пациентами из этой когорты выявили уменьшение тремора рук на 43%, дезадаптации на 63%, улучшение качества жизни на 50% [32]. А 4-летнее наблюдение за этими же пациентами (n=12) продемонстрировало уменьшение тремора на 56% и дезадаптации на 63% [33]. Данное 4-летнее открытое на-

блюдательное исследование подтвердило сохранение влияния на тремор [33]. Длительный положительный эффект МР-ФУЗ также был показан в 5-летнем проспективном наблюдательном исследовании, в котором у пациентов было отмечено значимое уменьшение балла по шкале клинической оценки тремора (Clinical rating scale for tremor, CRST), выраженности тремора и повышение качества жизни [34].

У пациентов с ЭТ также были получены результаты исследований МР-ФУЗ с альтернативной таргетной зоной — спиноталамическим трактом. В 6-месячном проспективном исследовании с данной мишенью было продемонстрировано уменьшение тремора на 83% и дезадаптации на 52% [35], в 12-месячном проспективном исследовании — уменьшение тремора рук на 93% и дезадаптации — на 51% [36].

Интерес представляет описание значительного уменьшения тремора после МР-ФУЗ у 2 прооперированных пациентов в возрасте старше 90 лет [37].

Одним из основных вопросов касательно МР-ФУЗ-таламотомии было опасение развития необратимых неврологических осложнений. Наиболее частыми нежелательными явлениями после МР-ФУЗ-таламотомии в течение первых недель после операции были парестезии и онемение, нарушение устойчивости при ходьбе и легкая контралатеральная мышечная слабость, которые имели тенденцию к регрессу к 3-му месяцу после операции. Исчезновение постоперационных неврологических симптомов связывают с уменьшением и постепенным исчезновением перифокального отека. В исследовании W. Elias и соавт. [31] к 12-му месяцу после таламотомии нарушение ходьбы оставалось у 9% пациентов, онемение — у 14%. Через 3 года: нарушение ходьбы — у 10,4%, парестезии или онемения — у 14,3%, мышечная слабость — у 2,6% [32]. В исследовании A. Sinai и соавт. [34] к 5-му году наблюдения нарушения ходьбы или онемение наблюдались у 11% пациентов. В исследовании Y. Park и соавт. [33] к концу 4-летнего наблюдения не отмечалось никаких остаточных побочных эффектов. По данным метаанализа (n=160), частота парестезий к 12-му месяцу составила 15,3% [38]. Следует отметить, что лечение не оказывает негативного воздействия на когнитивные функции [39, 40].

Описанные доказательства эффективности класса I [30] послужили основанием для одобрения данного метода Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для лечения ЭТ. В 2019 г. метод МР-ФУЗ был включен в доказательный обзор методов лечения ЭТ, опубликованный Международным обществом болезни Паркинсона и двигательных расстройств (The International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS)) [41].

В настоящее время пересматривается возможность проведения двусторонней абляции для лечения билатерального тремора, которая ранее исключалась из-за потенциального риска неврологических нежелательных явлений (особенно нарушений речи и ходьбы) [42]. Исследование BEST-FUS (n=10) продемонстрировало, что поэтапная двусторонняя МР-ФУЗ-таламотомия имеет профиль безопасности, сопоставимый с односторонней таламотомией, уменьшает тремор и улучшает качество жизни пациентов с ЭТ [43]. Изучение двустороннего воздействия Vim-МР-ФУЗ продолжается, требуются более крупные выборки для воспроизведения данного результата. Проведение повторных процедур МР-ФУЗ также возможно [44].

Проспективных сравнительных исследований МР-ФУЗ при ЭТ и DBS нет. Единственная публикация о непрямом сравнении методов МР-ФУЗ и DBS демонстрирует сопоставимую эффективность в отношении тремора, но разный профиль нежелательных явлений. Для МР-ФУЗ более характерны симптомы неврологического дефицита, для DBS — осложнения, связанные с оперативным вмешательством и имплантируемым устройством [45].

При ЭТ МР-ФУЗ представляется экономически эффективным методом по сравнению как с DBS, так и со стереотаксической радиохирургией [46, 47].

МР-ФУЗ при болезни Паркинсона

При БП, как и при ЭТ, наиболее изученной мишенью при проведении МР-ФУЗ является Vim. Первый опыт МР-ФУЗ-таламотомии был представлен в 2014 г. [48]. В 2015 г. было опубликовано первое исследование I. Schlesinger и соавт. [49] с описанием серии клинических случаев использования МР-ФУЗ при дрожательной форме БП. В этом одноцентровом проспективном исследовании 7 пациентам с тяжелой рефрактерной к лечению дрожательной формой БП произвели одностороннюю таламотомию. Через 1 нед после операции средний общий балл по шкале UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) снизился на 49,7% по сравнению с исходным уровнем, а средний балл опросника качества жизни PDQ-39 — на 48,9%. У 3 пациентов произошел рецидив тремора (через 1 нед, 1 и 6 мес после операции). Стойкие нежелательные явления включали гипогевзию у одного пациента и нарушение баланса ходьбы у 2 пациентов, симптомы позже исчезли [49].

В исследовании МР-ФУЗ-таламотомии у 12 пациентов с БП и дрожанием средний балл по шкале UPDRS (часть III) через 1 мес после операции снизился на 34,1% и через 6 мес после операции — на 46,2%, что сопровождалось повышением показателя качества жизни по шкале PDQ-39. У 4 (33,3%) из 12 пациентов возник рецидив тремора в течение 6 мес. Тяжесть этого тремора была значительно меньшей, чем исходный тремор, у всех пациентов кроме одного. Наиболее частым стойким нежелательным явлением была неустойчивость ходьбы, которая полностью исчезла в течение 3 мес после операции у всех пациентов [50].

A. Fasano и соавт. [51, 52] в простом слепом проспективном исследовании МР-ФУЗ-таламотомии у 6 пациентов с дрожательной формой БП продемонстрировали через 6 мес после операции снижение контралатерального тремора на 52,9% и улучшение показателя повседневной активности по шкале UPDRS на 32,3%. Влияния на другие симптомы БП, кроме тремора, не наблюдалось. Из значимых нежелательных явлений отмечался стойкий гемипарез у 2 пациентов.

Эффективность МР-ФУЗ-абляции Vim при резистентном треморе у пациентов с БП была также подтверждена в двойном слепом двухцентровом проспективном рандомизированном контролируемом исследовании с использованием имитации операции в качестве контроля. Из 27 пациентов 20 были рандомизированы в группу лечения, 7 — в группу имитации лечения. Через 3 мес после операции было отмечено уменьшение показателя тремора на 62% (в группе имитации — на 22%). Стойкие нежелательные явления включали парестезии у 19% пациентов и атаксию у 4%. У 2 пациентов отмечался легкий гемипарез с постепенным полным его исчезновением [53]. Нейропсихологическое тестирование пациентов подтвердило, что МР-ФУЗ-таламотомия не ухудшает когнитивные функции и настроение у пациентов с БП [54]. В целом исследования МР-ФУЗ-таламотомии

при БП демонстрируют его безопасность, высокую эффективность метода для симптоматического контроля тремора и улучшение качества жизни [54—57].

В 2022 г. опубликованы данные длительного наблюдения за 26 пациентами после МР-ФУЗ-абляции Vim (длительность наблюдения 1—5 лет, медиана 36 мес). Сразу после операции было отмечено 100% улучшение тремора у 23 пациентов и уменьшение на 90% — у 3. Также было зафиксировано значимое уменьшение тремора ног у 15 пациентов, тремора подбородка у 2, тремора головы у одного. К 5-му году наблюдения улучшение по показателям среднего балла шкалы CRST, среднего балла шкалы UPDRS (общего балла и балла, отражающего симптомы на контралатеральной стороне) было статистически достоверным по сравнению с исходным уровнем (p<0,0001). У 2 пациентов тремор полностью вернулся, а у 8 — возобновился частично. Нежелательные явления были легкими и полностью исчезли в течение 3 мес [58].

При выраженном влиянии МР-ФУЗ на тремор, ригидность и гипокинезия после таламотомии существенно не улучшаются. Опыт деструктивных операций и DBS показал, что наиболее эффективными мишенями для лечения всех основных двигательных проявлений БП являются STN и GPi. В двух пилотных исследованиях были представлены предварительные данные о безопасности и эффективности односторонней ультразвуковой абляции STN [59] и GPi [60] для лечения БП. Односторонняя субталамотомия была проведена 10 пациентам с выраженной асимметричной БП, и через 6 мес наблюдения у них отмечалось среднее уменьшение балла по III части шкалы MDS-UPDRS (Movement Disorders Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale) в состоянии выключения (OFF) на контралатеральной стороне на 53%. Улучшение было более значимым в отношении тремора и ригидности и менее выраженным в отношении брадикинезии (уменьшение ригидности на 77%, тремора на 77%, гипокинезии на 37%). Побочные эффекты вмешательства были в основном преходящими и исчезали в течение первых нескольких месяцев. К концу периода наблюдения у одного пациента отмечались минимальные дискинезии в период OFF и у одного — субъективное нарушение речи [59]. В исследовании с паллидотомией также были продемонстрированы благоприятный профиль безопасности и улучшение двигательных функций, а также значительное уменьшение двигательных осложнений леводопа-терапии (уменьшение балла III части шкалы UPDRS на 39,1% и балла по шкале UDysRS (Unified Dyskinesia Rating Scale) на 42,7%, из осложнений — у 2 пациентов отмечался преходящий гемипарез). У 2 из 10 пациентов эффективная абляция была невозможна из-за анатомического расположения бледного шара, что затрудняет фокусирование на мишени и снижает эффективность нагревания ультразвуковыми лучами [60]. Обнадеживающие результаты этих исследований послужили основанием для запуска 2 рандомизированных контролируемых исследований с STN (NCT: 03454425) [61, 62] и GPi (NCT: 03319485) [63] в качестве таргетных зон, которые в настоящее время продолжаются.

Еще одной зоной-мишенью для МР-ФУЗ, которая была рассмотрена при БП, является паллидоталамический тракт, идущий вдоль *zona incerta*. В недавно опубликованном проспективном исследовании (n=51) сообщалось об улучшении как моторных симптомов БП, так и двигательных осложнений. Авторы описывают среднее уменьшение балла по III части шкалы UPDRS в состоянии OFF на контралатеральной стороне на 81% (уменьшение ригидности на 70%, тремора на 84%, гипокинезии на 73%) [64].

Возможность двустороннего вмешательства на таламусе при БП также является предметом дискуссий. В 2019 г. было начато исследование, направленное на изучение безопасности поэтапной двусторонней субталамотомии (NCT:03964272) [65].

Исследование по экономической составляющей лечения с помощью МР-ФУЗ у пациентов с дрожательной формой БП подтвердило, что данный метод с точки зрения «затраты—эффективность» значительно превосходит медикаментозное лечение. По сравнению с DBS, преимущество менее существенное [66].

Показания и противопоказания к проведению МР-ФУЗ при эссенциальном треморе и болезни Паркинсона

Показаниями к применению МР-ФУЗ являются [30, 67—70]:

- диагноз ЭТ или БП, подтвержденный специалистом по двигательным нарушениями;
- постуральный или кинетический тремор умеренной или выраженной интенсивности (⩾2 баллов по шкале CRST) и дезадаптирующий характер тремора, нарушающий повседневную активность и качество жизни (⩾2 баллов хотя бы по одному из 8 пунктов из отдельной части шкалы CRST (шкала клинической оценки тремора (Clinical Rating Scale for Tremor)), отражающей дезадаптацию);
- фармакорезистентный тремор: для БП — тремор, рефрактерный к дофаминергической терапии; для ЭТ — тремор, рефрактерный как минимум к двум попыткам лечения препаратами (в максимально переносимых дозах), одним из которых должен быть препарат первой линии (пропранолол, примидон).

К противопоказаниям к процедуре МР-ФУЗ относят [30, 67—70]:

- другое нейродегенеративное заболевание или заболевание головного мозга (опухоль головного мозга, интракраниальная аневризма);
- нестабильное заболевание сердечно-сосудистой системы;
- коагулопатия, прием антикоагулянтов;
- тромбоз глубоких вен и факторы высокого риска его развития;
- тяжелая депрессия;
- грубые когнитивные нарушения (<24 баллов по краткой шкале оценки психического статуса (MMSE);
- психиатрическое заболевание в анамнезе;
- злоупотребление психоактивными веществами и алкоголем;
- предшествующее вмешательство на головном мозге (DBS, стереотаксические разрушающие операции, электросудорожная терапия);
- противопоказания к проведению МРТ;
- коэффициент плотности черепа ⩽0,45±0,05 по данным КТ.

Таким образом, на данный момент многочисленные исследования МР-ФУЗ у пациентов с ЭТ и БП показали, что данный метод является современной безопасной и эффективной альтернативой другим нейрохирургическим вмешательствам и методом выбора для пациентов, предпочитающих неинвазивное лечение.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Louis ED, Barnes L, Albert SM, et al. Correlates of functional disability in essential tremor. *Mov Disord*. 2001;16(5):914-920. https://doi.org/10.1002/mds.1184
2. Huang H, Yang X, Zhao Q, et al. Prevalence and Risk Factors of Depression and Anxiety in Essential Tremor Patients: A Cross-Sectional Study in Southwest China. *Front Neurol*. 2019;10:1194. https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01194
3. Hopfner F, Deuschl G. Managing Essential Tremor. Neurotherapeutics. 2020;17(4):1603-1621. Erratum in: *Neurotherapeutics*. 2021 Jul;18(3):2132. https://doi.org/10.1007/s13311-020-00899-2
4. Kamble N, Pal PK. Tremor syndromes: A review. *Neurol India*. 2018;66(Supplement):S36-S47. https://doi.org/10.4103/0028-3886.226440
5. Louis ED, Marder K, Cote L, et al. Differences in the prevalence of essential tremor among elderly African Americans, whites, and Hispanics in northern Manhattan, NY. *Arch Neurol*. 1995;52(12):1201-1205. https://doi.org/10.1001/archneur.1995.00540360079019
6. Louis ED. The Roles of Age and Aging in Essential Tremor: An Epidemiological Perspective. *Neuroepidemiology*. 2019;52(1-2):111-118. https://doi.org/10.1159/000492831
7. Louis ED, Broussolle E, Goetz CG, Krack P, Kaufmann P, Mazzoni P. Historical underpinnings of the term essential tremor in the late 19th century. *Neurology*. 2008;71(11):856-859. https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000325564.38165.d1
8. Louis ED, Ferreira JJ. How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor. *Mov Disord*. 2010;25(5):534-541. https://doi.org/10.1002/mds.22838
9. Hopfner F, Ahlf A, Lorenz D, et al. Early- and late-onset essential tremor patients represent clinically distinct subgroups. *Mov Disord*. 2016;31(10):1560-1566. https://doi.org/10.1002/mds.26708
10. Thanvi B, Lo N, Robinson T. Essential tremor-the most common movement disorder in older people. *Age Ageing*. 2006;35(4):344-349. https://doi.org/10.1093/ageing/afj072
11. Koller WC, Vetere-Overfield B. Acute and chronic effects of propranolol and primidone in essential tremor. *Neurology*. 1989;39(12):1587-1588. https://doi.org/10.1212/wnl.39.12.1587
12. Louis ED, Rios E, Henchcliffe C. How are we doing with the treatment of essential tremor (ET)?: Persistence of patients with ET on medication: data from 528 patients in three settings. *Eur J Neurol*. 2010;17(6):882-884. https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02926.x
13. GBD 2016 Parkinson's Disease Collaborators. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2018;17(11):939-953. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30295-3
14. de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2006;5(6):525-535. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70471-9
15. Lee A, Gilbert RM. Epidemiology of Parkinson Disease. *Neurol Clin*. 2016;34(4):955-965. https://doi.org/10.1016/j.ncl.2016.06.012
16. Alves G, Larsen JP, Emre M, et al. Changes in motor subtype and risk for incident dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2006;21(8):1123-1130. https://doi.org/10.1002/mds.20897
17. Eisinger RS, Martinez-Ramirez D, Ramirez-Zamora A, et al. Parkinson's disease motor subtype changes during 20 years of follow-up. *Parkinsonism Relat Disord*. 2020;76:104-107. https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.05.024
18. Jankovic J, McDermott M, Carter J, et al. Variable expression of Parkinson's disease: a base-line analysis of the DATATOP cohort. The Parkinson Study Group. *Neurology*. 1990;40(10):1529-1534. https://doi.org/10.1212/wnl.40.10.1529
19. Zach H, Dirkx MF, Roth D, et al. Dopamine-responsive and dopamine-resistant resting tremor in Parkinson disease. *Neurology*. 2020;95(11):e1461-e1470. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000010316
20. Lundervold DA, Pahwa R, Ament PA, Corbin DE. Validity of clinical and patient ratings of tremor disability among older adults. *Parkinsonism Relat Disord*. 2003;10(1):15-18. https://doi.org/10.1016/s1353-8020(03)00061-0
21. Zesiewicz TA, Elble RJ, Louis ED, et al. Evidence-based guideline update: treatment of essential tremor: report of the Quality Standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2011;77(19):1752-1755. https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318236f0fd
22. Tasker RR. Deep brain stimulation is preferable to thalamotomy for tremor suppression. *Surg Neurol*. 1998;49(2):145-154. https://doi.org/10.1016/s0090-3019(97)00459-x
23. Koller W, Pahwa R, Busenbark K, et al. High-frequency unilateral thalamic stimulation in the treatment of essential and parkinsonian tremor. *Ann Neurol*. 1997;42(3):292-299. https://doi.org/10.1002/ana.410420304
24. Negida A, Elminawy M, El Ashal G, et al. Subthalamic and Pallidal Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease. *Cureus*. 2018;10(2):e2232. https://doi.org/10.7759/cureus.2232
25. Гусев Е.И., Катунина Е.А., Титова Н.В. Глубокая стимуляция головного мозга в лечении болезни Паркинсона. *Вестник Росздравнадзора*. 2016;6:54-60.
Gusev EI, Katunina EA, Titova NV. Deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2016;6:54-60. (In Russ.).
26. Alterman RL. One step backward: Magnetic resonance guided focused ultrasound thalamotomy for the treatment of medically refractory tremor. *Ann Neurol*. 2017;81(3):348-350. https://doi.org/10.1002/ana.24893
27. Louis ED, Patel A, Gerrard JL. What is the pathway forward for the surgical management of essential tremor? *Ann Neurol*. 2017;81(3):351-353. https://doi.org/10.1002/ana.24892
28. Галкин М.В. Применение транскраниального фокусированного ультразвука в лечении патологии ЦНС. *Журнал Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко*. 2016;80(2):108-118.
Galkin MV. The use of transcranial focused ultrasound in CNS diseases. *Zhurnal Voprosy Neirokhirurgii Imeni N.N. Burdenko*. 2016;80(2):108-118. (In Russ., In Engl.). https://doi.org/10.17116/neiro2016802108-118
29. D'Souza M, Chen KS, Rosenberg J, et al. Impact of skull density ratio on efficacy and safety of magnetic resonance-guided focused ultrasound treatment of essential tremor. *J Neurosurg*. 2019;132(5):1392-1397. https://doi.org/10.3171/2019.2.JNS183517
30. Meng Y, Solomon B, Boutet A, et al. Magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for treatment of essential tremor: A 2-year outcome study. *Mov Disord*. 2018;33(10):1647-1650. https://doi.org/10.1002/mds.99
31. Elias WJ, Lipsman N, Ondo WG, et al. A Randomized Trial of Focused Ultrasound Thalamotomy for Essential Tremor. *N Engl J Med*. 2016;375(8):730-739. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1600159
32. Halpern CH, Santini V, Lipsman N, et al. Three-year follow-up of prospective trial of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *Neurology*. 2019;93(24):e2284-e2293. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000008561
33. Park YS, Jung NY, Na YC, Chang JW. Four-year follow-up results of magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *Mov Disord*. 2019;34(5):727-734. https://doi.org/10.1002/mds.27637
34. Sinai A, Nassar M, Eran A, et al. Magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: a 5-year single-center experience. *J Neurosurg*. 2019;34(8):1-8. https://doi.org/10.3171/2019.3.JNS19466
35. Schreglmann SR, Bauer R, Hägele-Link S, et al. Unilateral cerebellothalamic tract ablation in essential tremor by MRI-guided focused ultrasound. *Neurology*. 2017;88(14):1329-1333. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003795
36. Gallay MN, Moser D, Jeanmonod D. MR-guided focused ultrasound cerebellothalamic tractotomy for chronic therapy-resistant essential tremor: anatomical target reappraisal and clinical results. *J Neurosurg*. 2020;34(5):1-10. Epub ahead of print. https://doi.org/10.3171/2019.12.JNS192219
37. Paff M, Boutet A, Neudorfer C, et al. Magnetic Resonance-Guided Focused Ultrasound Thalamotomy to Treat Essential Tremor in Nonagenarians. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2020;98(3):182-186. https://doi.org/10.1159/000506817

38. Mohammed N, Patra D, Nanda A. A meta-analysis of outcomes and complications of magnetic resonance-guided focused ultrasound in the treatment of essential tremor. Neurosurg Focus. 2018;44(2):E4. Erratum in: *Neurosurg Focus*. 2018;45(1):E16. https://doi.org/10.3171/2017.11.FOCUS17628
39. Jung NY, Park CK, Chang WS, et al. Effects on cognition and quality of life with unilateral magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *Neurosurg Focus*. 2018;44(2):E8. https://doi.org/10.3171/2017.11.FOCUS17625
40. Gasca-Salas C, Guida P, Piredda R, et al. Cognitive safety after unilateral magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019;90(7):830-831. https://doi.org/10.1136/jnnp-2018-320129
41. Ferreira JJ, Mestre TA, Lyons KE, et al; MDS Task Force on Tremor and the MDS Evidence Based Medicine Committee. MDS evidence-based review of treatments for essential tremor. *Mov Disord*. 2019;34(7):950-958. https://doi.org/10.1002/mds.27700
42. Alshaikh J, Fishman PS. Revisiting bilateral thalamotomy for tremor. *Clin Neurol Neurosurg*. 2017;158:103-107. https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2017.04.025
43. Iorio-Morin C, Yamamoto K, Sarica C, et al. Bilateral Focused Ultrasound Thalamotomy for Essential Tremor (BEST-FUS Phase 2 Trial). *Mov Disord*. 2021;36(11):2653-2662. https://doi.org/10.1002/mds.28716
44. Weidman EK, Kaplitt MG, Strybing K, Chazen JL. Repeat magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound thalamotomy for recurrent essential tremor: case report and review of MRI findings. *J Neurosurg*. 2019;67(7):1-6. https://doi.org/10.3171/2018.10.JNS181721
45. Harary M, Segar DJ, Hayes MT, Cosgrove GR. Unilateral Thalamic Deep Brain Stimulation Versus Focused Ultrasound Thalamotomy for Essential Tremor. *World Neurosurg*. 2019;126:e144-e152. https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.01.281
46. Ravikumar VK, Parker JJ, Hornbeck TS, et al. Cost-effectiveness of focused ultrasound, radiosurgery, and DBS for essential tremor. *Mov Disord*. 2017;32(8):1165-1173. https://doi.org/10.1002/mds.26997
47. Li C, Gajic-Veljanoski O, Schaink AK, et al. Cost-Effectiveness of Magnetic Resonance-Guided Focused Ultrasound for Essential Tremor. *Mov Disord*. 2019;34(5):735-743. https://doi.org/10.1002/mds.27587
48. Magara A, Bühler R, Moser D, et ala. First experience with MR-guided focused ultrasound in the treatment of Parkinson's disease. *J Ther Ultrasound*. 2014;2:11. https://doi.org/10.1186/2050-5736-2-11
49. Schlesinger I, Eran A, Sinai A, et al. MRI Guided Focused Ultrasound Thalamotomy for Moderate-to-Severe Tremor in Parkinson's Disease. *Parkinsons Dis*. 2015;2015:219149. https://doi.org/10.1155/2015/219149
50. Zaaroor M, Sinai A, Goldsher D, et al. Magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for tremor: a report of 30 Parkinson's disease and essential tremor cases. *J Neurosurg*. 2018;128(1):202-210. https://doi.org/10.3171/2016.10.JNS16758
51. Fasano A, Llinas M, Munhoz RP, et al. MRI-guided focused ultrasound thalamotomy in non-ET tremor syndromes. *Neurology*. 2017;89(8):771-775. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004268
52. Fasano A, De Vloo P, Llinas M, et al. Magnetic Resonance Imaging-Guided Focused Ultrasound Thalamotomy in Parkinson Tremor: Reoperation After Benefit Decay. *Mov Disord*. 2018;33(5):848-849. https://doi.org/10.1002/mds.27348
53. Bond AE, Shah BB, Huss DS, et al. Safety and Efficacy of Focused Ultrasound Thalamotomy for Patients With Medication-Refractory, Tremor-Dominant Parkinson Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2017;74(12):1412-1418. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.3098
54. Sperling SA, Shah BB, Barrett MJ, et al. Focused ultrasound thalamotomy in Parkinson disease: Nonmotor outcomes and quality of life. *Neurology*. 2018;91(14):e1275-e1284. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006279
55. Ito H, Fukutake S, Yamamoto K, et al. Magnetic Resonance Imaging-guided Focused Ultrasound Thalamotomy for Parkinson's Disease. *Intern Med*. 2018;57(7):1027-1031. https://doi.org/10.2169/internalmedicine.9586-17
56. Yamamoto K, Ito H, Fukutake S, et al. Ventralis intermedius thalamotomy with focused ultrasound for patients with low skull density ratio. *Mov Disord*. 2019;34(8):1239-1240. https://doi.org/10.1002/mds.27726
57. Moosa S, Martínez-Fernández R, Elias WJ, et al. The role of high-intensity focused ultrasound as a symptomatic treatment for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2019;34(9):1243-1251. https://doi.org/10.1002/mds.27779
58. Sinai A, Nassar M, Sprecher E, et al. Focused Ultrasound Thalamotomy in Tremor Dominant Parkinson's Disease: Long-Term Results. *J Parkinsons Dis*. 2022;12(1):199-206. https://doi.org/10.3233/JPD-212810
59. Martínez-Fernández R, Rodríguez-Rojas R, Del Álamo M, et al. Focused ultrasound subthalamotomy in patients with asymmetric Parkinson's disease: a pilot study. *Lancet Neurol*. 2018;17(1):54-63. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30403-9
60. Jung NY, Park CK, Kim M, et al. The efficacy and limits of magnetic resonance-guided focused ultrasound pallidotomy for Parkinson's disease: a Phase I clinical trial. *J Neurosurg*. 2018;23(7):1-9. https://doi.org/10.3171/2018.2.JNS172514
61. A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ExAblate Subthalomotomy for the Treatment of Parkinson's Disease Motor Features. *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT03454425. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03454425
62. Martínez-Fernández R, Máñez-Miró JU, Rodríguez-Rojas R, et al. Randomized Trial of Focused Ultrasound Subthalamotomy for Parkinson's Disease. *N Engl J Med*. 2020;383(26):2501-2513. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2016311
63. ExAblate Pallidotomy for Medically-Refractory Dyskinesia Symptoms or Motor Fluctuations of Advanced Parkinson's Disease. *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT03319485. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03319485
64. Gallay MN, Moser D, Rossi F, et al. MRgFUS Pallidothalamic Tractotomy for Chronic Therapy-Resistant Parkinson's Disease in 51 Consecutive Patients: Single Center Experience. *Front Surg*. 2020;6:76. https://doi.org/10.3389/fsurg.2019.00076
65. A Feasibility Study on the Safety and Preliminary Efficacy of Bilateral Subthalamotomy Using MRgFUS for Treatment of PD. *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT03964272. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03964272
66. Meng Y, Pople CB, Kalia SK, et al. Cost-effectiveness analysis of MR-guided focused ultrasound thalamotomy for tremor-dominant Parkinson's disease. *J Neurosurg*. 2020;23(8):1-6. https://doi.org/10.3171/2020.5.JNS20692
67. Elias WJ, Huss D, Voss T, et al. A pilot study of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *N Engl J Med*. 2013;369(7):640-648. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1300962
68. Chang JW, Park CK, Lipsman N, et al. A prospective trial of magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: Results at the 2-year follow-up. *Ann Neurol*. 2018;83(1):107-114. https://doi.org/10.1002/ana.25126
69. Yamamoto K, Ito H, Fukutake S, et al. Focused Ultrasound Thalamotomy for Tremor-dominant Parkinson's Disease: A Prospective 1-year Follow-up Study. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2021;61(7):414-421. https://doi.org/10.2176/nmc.oa.2020-0370
70. Галимова Р.М., Иллариошкин С.Н., Бузаев И.В., и др. Терапия двигательных нарушений методом фокусированного ультразвука под контролем магнитно-резонансной томографии. Рекомендации для врачей-неврологов по отбору пациентов. *Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений*. 2020;1:9-15. Galimova RM, Illarioshkin SN, Buzaev IV, et al. Therapy of movement disorders by MR-Guided Focused Ultrasound. Recommendations for neurologists on the selection of patients. *Bjulleten' Nacional'nogo obshhestva po izucheniju bolezni Parkinsona i rasstrojstv dvizhenij*. 2020;1:9-15. (In Russ.). https://doi.org/10.24411/2226-079X-2020-12168

Поступила 07.03.2022
Received 07.03.2022
Принята к печати 23.06.2022
Accepted 23.06.2022