

**Министерство здравоохранения Российской Федерации
ИРКУТСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ – филиал Федерального
государственного бюджетного образовательного учреждения
дополнительного профессионального образования «РОССИЙСКАЯ
МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»
(ИГМАПО - ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России)**

**Терапевтический факультет
Кафедра неврологии и нейрохирургии**

**ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЕ КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ
ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ БЫСТРО ПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ И
АССОЦИИРОВАННОЙ С ДИСКИНЕЗИЯМИ И ФЛЮКТУАЦИЯМИ
ФОРМАМИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА**

14.01.11 - нервные болезни

Исполнитель: Чипизубов В.А.,
аспирант заочной формы обучения

Научный руководитель: Шпрах В.В.,
д.м.н., профессор заведующий кафедрой,
директор ИГМАПО

Заведующий кафедрой: Шпрах В.В.,
д.м.н., профессор

Дата допуска к представлению
« » 2018 г.

Оценка _____

Протокол № __ от « __ _ »
2018 г.

Председатель ГЭК
Калягин А.Н., д.м.н., профессор

Иркутск, 2018 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ РАБОТЫ.....	11
Материалы и методы исследования	11
Результаты исследования и их обсуждение	22
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	31
БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК НАУЧНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	35
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	37

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Болезнь Паркинсона (БП) занимает одно из центральных мест среди хронических прогрессирующих заболеваний нервной системы. В общей структуре паркинсонизма она занимает около 80% [1, 14].

Несмотря на солидный опыт в лечении и изучении БП, остаётся высокой её медицинская и социально-экономическая значимость, что связано с целым рядом причин. Средний возраст начала заболевания составляет, по разным данным, от 54,1 до 56,2 лет [2,3,4], т.е. БП поражает работоспособную и социально активную группу населения. Также отмечена тенденция к росту заболеваемости, распространённости и омоложению паркинсонизма [5]. Хотя стоит отметить, что в зависимости от характера сбора данных, показатель распространённости БП может значительно разниться. Так, по данным О.С. Левина, в России в различных исследованиях, проведённых за период 2000-2010 гг., он колебался от 80 до 139,9 на 100000 населения.

Вторым, не менее важным фактором является высокий процент инвалидизации пациентов, связанной, прежде всего, с двигательными нарушениями, гипокинезией при относительно сохранных интеллектуальных функциях.

Продолжительность жизни пациентов с БП, несмотря на значительный прогресс в лечении за последние 70 лет, остаётся меньше на 3,4 года у мужчин, на 5,3 года – у женщин, чем в аналогичной возрастной группе общей популяции. Снижение выживаемости наблюдается при любом возрасте начала заболевания. [6].

Используемые медикаментозные подходы к лечению БП существенно не влияют на ее прогрессирование, уменьшая лишь тяжесть основных проявлений заболевания. Это, в свою очередь, поддерживает интерес к инвазивным методикам лечения – стереотаксической деструкции и

стимуляции базальных ядер головного мозга (чаще это субталамическое ядро, вентропромежуточное ядро таламуса и внутренний членик бледного шара).

Дофаминзаместительная терапия, чаще спустя 3-5 лет после начала лечения, становится всё менее эффективной. Отдельно стоит отметить группу пациентов с так называемой быстро прогрессирующей формой БП [7]. Высокий темп развития симптомов требует большего увеличения дозы противопаркинсонических препаратов, в том числе содержащих леводопу (ЛСП). Нами не обнаружены в литературе общепринятые рекомендации, подходы к тактике ведения таких пациентов.

Лечение ЛСП рано или поздно приводит к появлению специфических осложнений – т.н. медикаментозных дискинезий и моторных флюктуаций. Риск появления дискинезий увеличивается с каждым годом на 10%. [15]. Появление флюктуаций способствует увеличению суточной дозировки ЛСП [16]. Данные осложнения сами по себе становятся инвалидизирующими факторами для пациентов с БП [8]. Это сложная для курации группа пациентов, выбор тактики лечения которых представляет большие трудности. Особенно это справедливо для больных, требующих кратного повышения дневной дозировки ЛСП уже на втором-третьем году от начала лечения для поддержания качества их жизни на приемлемом уровне.

Высокие экономические затраты на лечение и для системы здравоохранения страны, и для семьи больного, делают БП не только медико-социальной, но и медико-экономической проблемой. Это требует внедрения новых медикаментозных средств лечения и новых хирургических имплантационных методик коррекции основных проявлений БП.

История изучения БП, поиска средств лечения заболевания имеет более чем столетнюю историю. При этом со второй четверти XX века развитие медикаментозных и хирургических методик шло практически параллельно. По мере углубления и расширения знаний о патогенезе БП предлагались всё новые мишени и для химического, и для хирургического воздействия. С начала 50-х годов двадцатого столетия операции на вентро-латеральном ядре

таламуса (по классификации Walker) и бледном шаре используются при паркинсонизме на рутинной основе. Такие вмешательства получили название «стереотаксических». Наибольшее распространение в клиниках СССР получила стереотаксическая вентро-латеральная таламотомия [9], т.е. разрушение вентро-латерального ядра таламуса. Подобные операции позволяют эффективно уменьшить выраженность тремора и ригидности в контралатеральной стороне операции конечностях. Двусторонние вмешательства на одноимённых структурах имеют высокий риск стойких неврологических осложнений [17], в связи с чем применяются достаточно редко. Но, как известно, 50-60-е годы двадцатого века ознаменовались эйфорией, связанной с появлением ЛСП и, как следствие, резким снижением интереса к хирургии БП. Последнее также было вызвано и большим числом осложнений таких вмешательств в виде гемипарезов, нарушений речи, гемибаллизма, психических нарушений. При накоплении достаточного опыта лечения препаратами леводопы стало ясно, что оно сопровождается целым рядом негативных последствий, осложнений, сопоставимых по тяжести с таковыми при хирургическом лечении. Таким образом, с 70-80 годов наблюдался стабильно высокий интерес именно к комплексному лечению пациентов с применением как медикаментозных, так и хирургических подходов. Особенно возросло внимание к хирургической коррекции проявлений БП после появления новых, в том числе, компьютерных методик диагностики, визуализации и планирования инвазивных вмешательств при БП, которые позволили резко снизить количество и тяжесть осложнений. С 90-х годов стал развиваться метод электростимуляции (ЭС) глубинных структур мозга, что позволило включить инвазивные методики в комплексное лечение пациентов, страдающих и гипокинетическими формами БП. С 1994 года [18] для лечения акинетико-ригидных форм БП начала применяться высокочастотная ЭС субталамического ядра. В последние годы при стабильно высоком интересе к стимуляционным методикам отмечается и увеличение публикаций, посвящённых коагуляционным (деструктивным)

воздействиям на базальные ядра. По свидетельству некоторых авторов, можно говорить о некотором ренессансе данного направления в функциональной нейрохирургии [19]. Связано это с повышением точности вмешательств, появлением микроэлектродного анализа, что делает количество осложнений сопоставимым с таковым при ЭС. При этом коагуляционные методики требуют значительно меньших экономических затрат, чем стимуляционные. К сожалению, эта информация оказывается неизвестной широкому кругу врачей, в том числе, неврологам. Это актуально и для России, и для многих других стран. Такое положение дел приводит к запоздалому направлению перспективных для хирургического лечения больных.

Основные критерии отбора пациентов для включения в комплексное лечение инвазивных методик с учётом возраста, клинического ответа на ЛСП, тяжести двигательных нарушений на сегодняшний день в целом определены. Хотя остаётся дискуссионным вопрос о целесообразности использования инвазивных методик на относительно ранних стадиях БП (2-2,5 по Hoehn-Yahr) в случае быстрого прогрессирования заболевания и необходимости кратного увеличения дозы леводопы в течение года для поддержания удовлетворительного качества жизни пациента.

Неуточненными остаются вопросы темпа прогрессирования БП, количественной оценки атрофии вещества мозга с позиции отбора пациентов для хирургической коррекции. Полноценный и технически простой отбор на поликлиническом этапе врачом неврологом остаётся нерешённой проблемой. Все предложенные схемы, в том числе реализованные через программное обеспечение компьютера, являются громоздкими и неудобными в практической работе [20]. На сегодняшний день не существует чётких количественных характеристик атрофии по данным МРТ головного мозга, позволяющих определить стратегию лечения пациента – медикаментозная терапия либо медикаментозная в сочетании с инвазивными методиками. Общеизвестно, что высокая степень атрофии вещества головного мозга

значительно ухудшает исходы стереотаксических вмешательств, в том числе, в комплексном лечении пациентов, страдающих БП. Существующие индексы кранио-вентрикулярных соотношений (индекс Эванса, Шлатенбрандта-Норенбергера, Акимова-Комиссаренко, коэффициенты Шкоды, Шиеремана) не могут в полной мере служить для оценки атрофии, т.к. не учитывают выраженность конвекситальных субарахноидальных пространств и созданы были для других целей (оценка выраженности гидроцефалии разного генеза и проч.). Также стоит отметить очень скудное количество информации по возможному экономическому эффекту от введения в комплексное лечение инвазивных, в частности, коагуляционных методик. Изучение перечисленных вопросов является актуальной проблемой современной функциональной нейрохирургии и неврологии в рамках диагностики, лечения и реабилитации пациентов с БП.

Цель исследования: разработать и внедрить в практическое здравоохранение тактику дифференцированного комплексного (медикаментозного в сочетании с хирургическим) лечения ассоциированной с дискинезиями и флюктуациями и быстро прогрессирующей форм болезни Паркинсона.

Задачи исследования:

1. Провести ретро-проспективный сравнительный анализ неврологического статуса и качества жизни пациентов, страдающих быстро прогрессирующей формой БП, получавших только консервативную терапию, и пациентов, которым проведено хирургическое вмешательство (деструкция подкорковых структур головного мозга) на относительно ранних стадиях развития болезни (Hunt-Hess 2.0-2.5) с катамнезом до включения в исследование - 3-5 лет. Длительность наблюдения после включения в исследование – 18 месяцев.
2. Провести ретро-проспективный сравнительный анализ неврологического статуса и качества жизни пациентов, страдающих

ассоциированной с дискинезиями и флюктуациями формой БП с катамнезом более 5 лет, получавших только консервативную терапию, и пациентов, которым проведено хирургическое вмешательство (Hunt-Hess 3.0-4.0). Длительность наблюдения после включения в исследование – 18 месяцев.

3. Разработать и внедрить морфологические критерии (по данным МРТ головного мозга) для выбора тактики лечения ассоциированной с дискинезиями и флюктуациями и быстро прогрессирующей форм болезни Паркинсона.
4. Разработать клинко-морфологические стереотипы пациентов для выбора стратегии комплексного лечения ассоциированной с дискинезиями и флюктуациями и быстро прогрессирующей форм БП.
5. Оценить экономический эффект от правильно выбранной тактики дифференцированного комплексного лечения пациентов, страдающих быстро прогрессирующей и ассоциированной с дискинезиями и флюктуациями формами БП (количество препаратов и их дозировки до хирургического лечения, в раннем послеоперационном периоде и в течение 18 мес. после вмешательства с учётом их стоимости).

Научная новизна и практическая значимость работы

1. Дана сравнительная характеристика изменения качества жизни и выраженности неврологического дефицита у пациентов, страдающих быстро прогрессирующей формой БП на относительно ранних стадиях заболевания (2 и 2,5 по Хен-Яр) в зависимости от выбранной тактики дифференцированного комплексного лечения (медикаментозное либо медикаментозное и хирургическое).
2. Проведён анализ качества жизни и выраженности неврологического дефицита у пациентов, страдающих ассоциированной с дискинезиями и флюктуациями формой БП в зависимости от выбранной тактики комплексного лечения (только медикаментозное либо медикаментозное и хирургическое).

3. Разработаны и проанализированы с позиции чувствительности индексы, позволяющие дать количественную оценку атрофии мозга с позиции прогноза предполагаемого оперативного вмешательства, что является одним из основных критериев при выборе тактики комплексного лечения пациентов.
4. Разработаны клиничко-морфологические стереотипы пациентов для выбора стратегии комплексного лечения ассоциированной с дискинезиями и флюктуациями и быстро прогрессирующей форм БП.
5. Дана оценка возможной экономической эффективности коагуляционных методик в комплексном лечении пациентов, страдающих быстро прогрессирующей (БПФ) и ассоциированной с дискинезиями и флюктуациями (АДФ) формами БП.

Исследование позволило оценить и экономически обосновать выбор тактики лечения одной из самых сложнокурабельных групп пациентов, страдающих БП (АДФ). Особое внимание уделено возможности и целесообразности проведения деструкций у пациентов, исчерпавших терапевтические возможности препаратов L-ДОФА ввиду выраженных дискинезий и по тем или иным причинам являющихся плохими кандидатами для проведения ЭС базальных ядер головного мозга. Оценена возможность внедрения инвазивных методик в лечение пациентов со стадией БП по Хен-Яр 2-2,5 в случае быстрого прогрессирования заболевания.

Основные положения исследования внедряются в практическую работу отделения нейрохирургии Иркутской областной клинической больницы. Кроме того, неоднократно проводились презентации клинических случаев пролеченных больных, выступления на заседаниях ассоциации неврологов Иркутской области и Ассоциации хирургов Иркутской области.

На основе данной работы разработаны методические рекомендации практическому здравоохранению, в том числе врачам-неврологам, для отбора

кандидатов для хирургического лечения в общепольничной и
поликлинической сети.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ РАБОТЫ

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Лечение пациентов, страдающих БП, до 60-х годов XX столетия включительно в Иркутской области было прерогативой исключительно неврологических клиник, стационаров, врачей неврологов амбулаторно-поликлинического звена. В 70-е гг. впервые при участии сотрудников кафедры неврологии и нейрохирургии, в частности, проф., д.м.н. Л.С. Кораиди на базе Иркутской областной клинической больницы были внедрены деструктивные методики воздействия на базальные ядра головного мозга при БП. В ряде случаев были получены хорошие клинические результаты в виде снижения выраженности тремора и мышечного гипертонуса. Но, как и во многих клиниках СССР и стран зарубежья, был достаточно высок процент осложнений, связанный, прежде всего, с технологическим несовершенством операций, низкой точностью локализации искомой мишени, невысоким уровнем контроля за объемом формируемого очага деструкции. В связи с этим интерес к таким вмешательствам временно ослаб.

Включение в комплексное лечение БП инвазивных методик (стереотаксические деструкции базальных ядер головного мозга) вновь было предпринято в 2010 году с началом применения в клинике нейронавигационного комплекса Radionics, оснащённого стереотаксическим атласом Шальтенбрандта-Бейли, стереотаксической скобы Cosman-Robert-Wells, радиочастотного аппарата Radionics. Технически данные вмешательства нами проводятся по общепринятой методике. Цель деструкции выбирается, исходя из превалирующих симптомов БП – вентропромежуточное ядро таламуса, субталамическое ядро либо внутренний членик бледного шара.

Дифференцированный подход к лечению пациентов с БП внедрён в нашей клинике в 2010-2011 гг. Кроме клинической оценки состояния пациентов, всем выполнялась МРТ головного мозга 1,5 Тл (1 мм срезы, T1-

изотропный и T2–взвешенный режимы) для оценки степени атрофии, исключения признаков выраженной сосудистой недостаточности и другой органической патологии головного мозга. Кроме того, данное исследование, записанное на оптический CD-диск, использовалось непосредственно во время проведения хирургического вмешательства с целью навигации и точного интраоперационного позиционирования.

Диагноз БП устанавливался на основании клинико-диагностических критериев Gibb and Lees [21], а также Huges A. J. Et Al. Если выявлялось несоответствие всем необходимым критериям или наличие факторов, исключающих БП, данный диагноз отвергался. Кроме того, для определения степени достоверности диагноза использовали «Категории диагноза болезни Паркинсона» [10]. Состояние каждого пациента оценивалось по шкалам: Хер-Яр, Унифицированная шкала проявлений болезни Паркинсона (UPDRS), PDQ-39, шкала депрессии Бека.

За период с конца 2010 г. по декабрь 2016 г. было осмотрено 197 человек с признаками синдрома паркинсонизма. Из них в 139 случаях выставлен впервые или подтверждён диагноз БП. У остальных диагностирован синдром паркинсонизма, вторичный паркинсонизм. В исследование было включено 86 пациентов с БП. Последние, в свою очередь, были отнесены либо в группу с быстропрогрессирующей формой БП (БПФ), либо с формой БП, ассоциированной с дискинезиями и моторными флюктуациями (АДФ). Критерием быстрого прогрессирования считали смену стадий заболевания в течение двух или менее лет [11]. Также обязательным условием включения инвазивных методик в группу БПФ была необходимость кратного увеличения дозы ЛСП в течение 2-2,5 лет (от времени первого приёма ЛСП) для эффективного контроля симптомов заболевания. Фармакотерапия при БП считается эффективной, если тяжесть состояния, оцененная шкалой UPDRS, уменьшается не менее чем на 33%. Также для оценки эффективности опирались и на индивидуальную реакцию пациента - уровень его двигательной активности [12]. Стоит отметить, что

многими врачами принята точка зрения, при которой целесообразно стремиться к поддержанию дозы начального этапа терапии (первые 4—5 лет) на уровне 300—400 мг/сут. [13].

Средний возраст пациентов в АДФ составил $59,1 \pm 7$ лет, в БПФ - 52 ± 5 лет. Женщин было в АДФ 47%, мужчин – 53%, в БПФ – 59% и 51% соответственно (полово-возрастные показатели в группах сравнения были статистически однородны с таковыми в исследуемых группах). При включении пациента в группу с комплексным лечением учитывали общепринятые показания и противопоказания для проведения стереотаксических вмешательств на базальных ядрах головного мозга при БП. Противопоказаниями являлись: вторичный паркинсонизм, паркинсоноподобные синдромы, некоррегируемая коагулопатия, выраженные когнитивные нарушения, грубые депрессивные состояния, психиатрические болезни, возраст старше 75 лет, плохо контролируемая сопутствующая соматическая патология, выраженные атрофические изменения вещества головного мозга. Каждый пациент удовлетворял следующим условиям отбора: 1. Снижение эффективности адекватной медикаментозной терапии. 2. Отчётливый ответ на дофаминсодержащие препараты (ЛСП). 3. Анамнез лечения ЛСП не менее 3 лет. 4. Выраженные клинические проявления заболевания вне действия ЛСП (в так называемом «OFF-состоянии»), нарушающие бытовую адаптацию пациента. В группах (исследуемой и сравнения) АДФ также обязательным критерием было наличие осложнений дофаминзамещающей терапии: двигательной флюктуации и/или медикаментозные дискинезии разной степени выраженности.

Использование миниинвазивных методик в комплексной терапии БП было предложено каждому больному, страдающему АДФ БП и БПФ БП. При этом оговаривалась и возможность проведения стереотаксических вмешательств с имплантацией электростимуляторов, внутримозговых электродов на базе других клиник.

Часть пациентов по различным причинам от миниинвазивных методик отказалась. Из них формировались две группы сравнения - для БПФ БП и для АДФ БП. Часть больных были исключены из исследования, несмотря на то, что удовлетворяли необходимым критериям, по различным причинам: невозможность проводить регулярные осмотры, низкая комплаентность, нежелание пациента участвовать в исследовании, смерть (по причинам, не связанным с БП).

Таким образом, комплексное лечение (медикаментозная терапия в сочетании с коагуляционными стереотаксическими методиками воздействия на базальные структуры мозга) в группе БПФ было проведено 17 пациентам, в группе АДФ - 22. В первой группе сравнения оказались 22 человека, во второй – 25 (им проводилось только медикаментозное, двух- или трёхкомпонентное лечение, причём, одним из препаратов всегда был ЛСП). В АДФ у пациентов была диагностирована 3 или 4 стадия БП по классификации Хен-Яр, в группах БПФ – 2,0-2,5-3,0. При этом анамнез заболевания для пациентов со стадией 3 в группе БПФ был достаточно непродолжительным – в среднем $3 \pm 0,4$ года. Это отличало их от тех, кто был включён в группу АДФ с 3 стадией по Хен-Яр и имел длительность заболевания более 5 лет. Распределение пациентов в исследуемой группе по стадиям заболевания и возрасту на момент инициального осмотра было следующим (таблица 1, 2).

Таблица 1 - Распределение больных по стадии заболевания (Хен-Яр) и возрасту (ВОЗ, 2016) в группе исследования АДФ.

Стадия (Хен-Яр)	Возрастные группы БП				
	Молодой 18-44	Средний 45-59	Пожилой 60-74	Старческий 75-90 и долголетие (90+)	Всего
2 и 2,5	-	-	-	-	-
3	1	8	3	-	12
4	-	5	5	-	10

Таблица 2 - Распределение больных по стадии заболевания (Хен-Яр) и возрасту (ВОЗ, 2016) в группе исследования БПФ.

Стадия (Хен-Яр)	Возрастные группы БП				
	Молодой 18-44	Средний 45-59	Пожилой 60-74	Старческий 75-90 и долголетие (90+)	Всего
2 и 2,5	2	6	-	-	8
3	3	4	2	-	9
4	-	-	-	-	-

К началу исследования распределение пациентов в зависимости от количества баллов, набранных в каждом из блоков шкалы UPDRS, было следующим (таблицы 3,4).

Таблица 3 (А, Б, В, Г) - Распределение больных по количеству баллов шкалы UPDRS в группе АДФ.

А)

1 блок	Количество баллов			
	0-5	6-8	9-10	11-16
Количество пациентов	15	4	3	0

Б)

2 блок	Количество баллов				
	0-10	11-20	21-30	31-40	41-52
Количество пациентов	0	0	12	10	0

В)

3 блок	Количество баллов										
	0-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	81-90	91-100	101-112
Количество пациентов	0	0	0	0	3	13	6	0	0	0	0

Г)

4 блок	Количество баллов		
	0-10	11-20	21-30
Количество пациентов	3	14	5

Таблица 4 (А, Б, В, Г) - Распределение больных по количеству баллов шкалы UPDRS в группе БПФ.

А)

1 блок	Количество баллов (макс.16)			
	0-5	6-8	9-10	11-16
Количество пациентов	14	2	1	0

Б)

2 блок	Количество баллов (макс. 52)				
	0-10	11-20	21-30	31-40	41-52
Количество пациентов	0	2	13	2	0

В)

3 блок	Количество баллов (макс.112)										
	0-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	81-90	91-100	101-112
Количество пациентов	0	0	0	2	13	2	0	0	0	0	0

Г)

4 блок	Количество баллов (макс.30)		
	0-10	11-20	21-30
Количество пациентов	12	5	0

По шкале изменения качества жизни пациентов, страдающих БП (PDQ-39), распределение было следующим (табл. 5,6)

Таблица 5- Распределение больных по количеству баллов шкалы PDQ-39 в исследуемой группе АДФ.

	Количество баллов (макс.195)									
	0-20	21-40	41-60	61-80	81-100	101-120	121-140	141-160	161-180	181-195
Количество пациентов	0	0	0	0	0	0	5	14	3	0

Таблица 6 - Распределение больных по количеству баллов шкалы PDQ-39 в исследуемой группе БПФ.

	Количество баллов (макс.195)									
	0-20	21-40	41-60	61-80	81-100	101-120	121-140	141-160	161-180	181-195
Количество пациентов	0	0	0	0	4	10	3	0	0	0

Выраженность депрессии оценивали по шкале Бека. Данные представлены в таблицах 7,8.

Таблица 7- Оценка депрессии у пациентов исследуемой группы АДФ

	баллы					
	0-10	11-16	17-20	21-30	31-40	>40
Количество пациентов	2	5	10	5	0	0

Таблица 8- Оценка депрессии у пациентов исследуемой группы БПФ

	баллы					
	0-10	11-16	17-20	21-30	31-40	>40
Количество пациентов	4	5	6	2	0	0

Результаты интерпретировались с учётом общепринятых градаций:

- 1-10 – отсутствие депрессивных симптомов
- 11-16 – легкое расстройство настроения

- 17-20 – пограничная депрессия
- 21-30 – умеренная депрессия
- 31-40 – тяжелая депрессия
- Свыше 40 – тяжелейшая депрессия

Все пациенты из групп исследования и сравнения были оценены по Унифицированной шкале проявлений болезни Паркинсона (UPDRS), шкале депрессии Бека, шкале Хен-Яр, опроснику PDQ-39. Для данных показателей при инициальном осмотре также не было получено значимых отличий между группами сравнения и анализируемых (по U-критерию Манна-Уитни, $p > 0,05$). Осмотры проводились непосредственно до включения больного в исследование и через 3,6,12,18 месяцев после начала наблюдения. Инициальный анализ результатов через три месяца после начала исследования связан с тем, что к этому сроку регрессируют последствия механической травмы мозга электродом, локальный отёк в зоне вмешательства. В настоящее время для одного из пациентов группы исследования АДФ катамнез составил 6 месяцев, для другого - 12. Для ряда пациентов катамнез составил более 18 месяцев, но оценка их состояния не входила в задачи данной работы.

Оценка статуса пациентов по вышеуказанным шкалам проводилась в двух состояниях: OFF- (вне действия ЛСП) и ON-периодах (через 60 мин после приема ЛСП либо в субъективно лучшем состоянии на фоне приёма ЛСП). Обследование пациентов в OFF-периоде осуществлялось после 12-часовой отмены ЛСП либо ранее (7 человек, все в группе АДФ) в случае, если пациент не мог выдержать столь длительную отмену препарата (наименьшее время – 5 часов).

Для количественной оценки выраженности атрофических изменений головного мозга оценивали 1,5 Тл МРТ в T1-изотропном режиме. С этой целью использовали три предложенных нами индекса:

$$1) AI-1 = FCVL + FCVR + CSASL + CSASR / D, \text{ где}$$

AI-1 – индекс атрофии-1

FCV – ширина переднего рога бокового желудочка на уровне верхней границы скорлупы и середине передне-заднего размера головки хвостатого ядра (L и R – слева и справа)

CSAS – ширина конвекситального субарахноидального пространства на уровне измерения FCV (передне-заднем и верхне-нижнем) (L и R – слева и справа)

D – битемпоральный диаметр черепа между внутренними кортикальными пластинками на уровне измерения FCV

$$2) AI-2 = ThV + CSASL + CSASR + SFL + SFR / D, \text{ где}$$

AI-2 – индекс атрофии-2

ThV – ширина третьего желудочка на уровне средины межкомиссуральной линии

CSAS – ширина конвекситального субарахноидального пространства на уровне измерения ThV (L и R – слева и справа)

SF – Сильвиева щель

D – битемпоральный диаметр черепа между внутренними кортикальными пластинками на уровне измерения ThV

$$AI-3 = CSASR + CSASL / FlR + FlL, \text{ где}$$

3) AI-3 – индекс атрофии-3

Fl – расстояние от передней границы переднего рога бокового желудочка до внутренней кортикальной пластинки лобной кости на уровне верхней границы скорлупы (L и R – слева и справа)

CSAS – ширина конвекситального субарахноидального пространства на уровне измерения Fl (верхне-нижнем, латеральном) (L и R – слева и справа)

Для количественного анализа взаимосвязи степени атрофии вещества головного мозга, оцененной по вышеупомянутым индексам, и результата консервативного и комплексного лечения использовали многофакторный регрессионный анализ. Поскольку наибольшее влияние инвазивные коагуляционные методики оказывают на двигательные проявления БП, оценку проводили, ориентируясь на блоки UPDRS-II и UPDRS-III. Изменения степени выраженности дискинезий и динамику флюктуаций оценивали по блоку UPDRS-IV.

У большинства пациентов после проведения стереотаксических вмешательств удаётся снизить дозировку ЛСП. Естественно, в группах сравнения суточное количество препаратов в пересчёте на Л-ДОФА оставалось либо прежним, либо увеличивалось при снижении контроля проявлений БП. Данный показатель фиксировали непосредственно перед включением пациента в исследование и на 3,6,12,18 мес. после проведения стереотаксического вмешательства. Чтобы оценить, как изменялась дозировка ЛСП во всех группах, был использован дискриминантный анализ, проанализированы квадраты расстояния Махаланобиса. Это позволило судить как о динамике дозирования препаратов для каждого пациента отдельно, так и при сопоставлении данных исследуемых групп и групп сравнения в целом.

Рассчитывали суммарную месячную дозу ЛСП для каждого пациента во всех группах к моменту инициального осмотра и на 3,6,12,18 мес. после применения стереотаксических методик. Важным условием было поддержание двигательной активности, качества жизни на одном уровне после снижения дозировки ЛСП. Для определения экономического эффекта от введения хирургической коррекции (и, как следствие, снижения потребления ЛСП) в комплексном лечении пациентов с БП анализировали средние розничные цены на ЛСП в наиболее популярных аптечных сетях РФ. Кроме того, по окончании исследования проводили суммирование всех «сэкономленных» ЛСП и, соответственно, денежных средств, которые могли

быть потрачены на приобретение данных лекарственных средств. В наши задачи не входило проанализировать данный показатель на общероссийском уровне или на уровне других регионов РФ, что может явиться предметом дальнейших изысканий.

Вся статистическая обработка проводилась в программе Statistica 6.1 с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни, критерия Уилкоксона для связанных выборок, функции дискриминантного анализа. Значимыми считали отличия при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Первые результаты оценивались через 3 мес. после лечения по шкалам, приведённым выше. Использовали непараметрический критерий Вилкоксона для двух зависимых выборок. В группах сравнения за это время значимых отличий по большинству признаков не было (состояние практически не изменилось, $p > 0,05$), тогда как в исследуемых группах (где проводилось комплексное лечение) было отмечено статистически значимое отличие в виде улучшения состояния пациентов ($p < 0,05$). Изменения преимущественно касались, как и предполагалось, двигательных симптомов - по блоку UPDRS-III сумма стала меньше на 4-17 баллов, в среднем на 9,3 балла для АДФ, и на 3-12 баллов для БПФ, в среднем на 7,4. По блоку UPDRS-II, соответственно, 3-9 баллов (в среднем 4,1) для АДФ - 3-8 (в среднем 4,9).

Оценка более поздних результатов проводилась через 6,12,18 месяцев после инициального осмотра. Для данной цели использовались функции дискриминантного анализа. Так, при анализе матрицы классификации было отмечено, что «перераспределение пациентов» между предсказанными классами по сравнению с наблюдаемыми всегда соответствовало группам, сформированным на основе клинических данных (исследуемые группы и группы сравнения). Между ними такого явления не наблюдалось. Это, на наш взгляд, косвенно подтверждает, что наблюдаемые тенденции в изменении клинического статуса пациентов в исследуемых группах и группах сравнения являются отличными друг от друга. Другими словами, динамика состояния больных, получавших комплексное лечение, действительно значимо отличается от таковой в группах сравнения.

Чтобы оценить, как изменялось состояние каждого из пациентов, также был использован дискриминантный анализ, проанализированы квадраты расстояния Махаланобиса. Максимальными в исследуемых группах они были, как и предполагалось, между показателями первого (инициального) и второго осмотров. Было статистически подтверждено, что в течение 3-12

месяцев разница в состоянии пациентов исследуемых групп и групп сравнения остаётся максимальной и меняется незначительно. На 18 месяце отмечается некоторое снижение степени различия. Общая тенденция для групп сравнения – неуклонное прогрессирование заболевания, ухудшение состояния пациента в течение всего срока наблюдения. Для исследуемых же групп в течение первого года отмечается значительное улучшение состояния и его стабилизация. К моменту осмотра на 18 месяце отмечено медленное нарастание симптоматики, что статистически выразалось в уменьшении значений квадратов расстояния Махаланобиса.

В группе АДФ провели оценку динамики выраженности дискинезий и флюктуаций. Для этой цели также проанализировали квадраты расстояния Махаланобиса, но в блоке UPDRS-IV. При этом на фоне снижения дозировки ЛСП ожидаемо снизился и уровень дискинезий. Максимальными квадраты расстояния были между первым и вторым осмотрами. Данный эффект сохранялся на протяжении всего периода наблюдения, между осмотрами значимых отличий данного показателя отмечено не было. В исследуемой группе средний балл в блоке UPDRS-IV до стереотаксического вмешательства был 19,4, при осмотрах на 3-18 мес. показатель оставался в пределах 16,1-16,85. Данные различия до и после хирургии оказались статистически значимыми ($p < 0,05$). Для группы сравнения статистически значимых отличий выявлено не было.

Всем пациентам предлагалось оценить качество жизни до включения в исследование и в течение всего срока наблюдения с использованием опросника PDQ-39. С помощью того же математического аппарата были выявлены наибольшие отличия между исследуемыми группами и соответствующими им группами сравнения во время осмотра на третьем месяце в сравнении с инициальным. Так, средний балл для исследуемой группы АДФ непосредственно до операции был 94,8, на третьем месяце – 83,6, различия были статистически достоверны ($p < 0,05$). В дальнейшем значения колебались минимально, лишь на 18-м месяце было отмечено

некоторое увеличение количества баллов (в среднем до 85,8), что связано с прогрессированием заболевания, необходимостью увеличивать кратность, а иногда и разовую дозировку ЛСП, частичным возобновлением дискинезий, появлением либо усугублением флюктуаций. Для группы сравнения значимой динамики по результатам оценки PDQ-39 получено не было, отмечалась лишь статистически незначимая тенденция к ухудшению качества жизни, снижению двигательной активности пациентов.

Схожие взаимоотношения получены и в ходе анализа групп БПФ. Естественным, что пациенты были значительно более мобильные, имели более высокое качество жизни по сравнению с группой АДФ. Средний балл для анализируемой группы был на инициальном осмотре 83, на третьем месяце – 69,5. Аналогичные показатели для группы сравнения БПФ - 84,7 и 85,1 соответственно. За время проведения исследования с 3 по 18 мес. эти цифры значимо не менялись. Стоит отметить, что разница в качестве жизни пациентов до и после стереотаксического вмешательства в группе БПФ значимо больше, чем в АДФ. Это, по нашему мнению, также свидетельствует о целесообразности включения в комплексную терапию хирургических методик для данной группы пациентов, несмотря на то, что часть из них имели стадию БП лишь 2,0-2,5 по Хен-Яр.

При включении в исследование каждому пациенту проводилась оценка по шкале депрессии Бека. Как было сказано выше, выраженные депрессивные расстройства являлись критерием исключения (тяжёлая и тяжелейшая депрессия, более 30 баллов). Анализируя балльную оценку этого показателя, мы не нашли статистически значимого улучшения или ухудшения в состоянии пациента ни в одной из групп. Как правило, первые дни после проведения хирургического вмешательства у части пациентов наблюдалось некоторое улучшение настроения, связанное со значительным снижением интенсивности основных двигательных симптомов. При каждом последующем осмотре складывалось впечатление об уменьшении уровня

депрессии, однако статистически значимых изменений зарегистрировано не было.

Каждому пациенту перед началом исследования была проведена 1,5 Тл МРТ головного мозга в Т1-изотропном и Т2-режимах с толщиной срезов 1 мм. Данные МР-томограмм каждого пациента были оценены по всем трём предлагаемым нами индексам атрофии (AI-1, AI-2, AI-3).

Значения всех индексов в группах были сравнены и проанализированы в отношении значимости их отличий в БПФ БП (комплексное и консервативное лечение) и в АДФ БП (комплексное и консервативное лечение) с использованием непараметрического U-критерия для сравнения двух независимых выборок Манна-Уитни. Средние значения AI-1, AI-2, AI-3 были соответственно – 0,187; 0,136; 0,078 (исследуемая группа) и 0,178; 0,135; 0,073 (группа сравнения) для БПФ БП. Средние же значения для АДФ БП оказались – 0,161; 0,118, 0,069 (исследуемая группа) и 0,156; 0,125; 0,072 (группа сравнения). Значимых отличий выявлено не было ($p > 0,05$), т.е. по данным признакам группы были попарно однородны.

Влияние каждого ИА на результаты лечения оценивались с использованием многофакторного регрессионного анализа. Были получены множественные коэффициенты корреляции в пределах 0,911 – 0,943 в исследуемых группах (БПФ и АДФ), что говорит о значительной линейной зависимости между факторами влияния и откликом (разница, оцененная в баллах, по блокам UPDRSII-III в момент начала наблюдения и на 3 мес.). Схожие коэффициенты были получены для отклика при оценке состояния пациентов через 6,12,18 мес. после начала наблюдения. В группах сравнения при аналогичном анализе коэффициенты были в пределах 0,331 – 0,423, что говорит о низкой и средней зависимости клинических проявлений после проведённого консервативного лечения от предложенных индексов атрофии. Коэффициент детерминации оказался в пределах 0,751 – 0,913, что указывает на высокую степень соответствия регрессионной модели эмпирическим данным. Для всех трёх коэффициентов были получены значения (0,501; 0,485;

0,297), позволяющие судить о том, что они являются значимыми для оценки состояния пациента после лечения ($p < 0,05$ во всех случаях). Была получена линейная зависимость: чем больше было значение индекса атрофии, тем менее выраженный наблюдался эффект от комплексного лечения. Это обстоятельство является общепринятым, но чёткой количественной корреляции между степенью атрофии и эффектом лечения в литературе не описано. Наиболее отчётливая положительная динамика в состоянии наблюдалась у пациентов, у которых IA-1 был менее 0,16, IA-2 – менее 0,115, IA-3 – менее 0,06. Стоит отметить, что и эффект лечения оказался у них наиболее стойким из всей группы исследования в течение 18 месяцев наблюдения.

Всем пациентам во всех группах был продолжен приём лекарственных препаратов, но в исследуемых группах удавалось, как правило, кратно снизить суточную дозу препаратов леводопы. В группах сравнения их дозировка в течение 18 мес. увеличивалась, особенно это характерно для БПФ БП.

Предлагаемые индексы атрофии позволяют достаточно точно прогнозировать результат комплексного лечения у пациентов, страдающих БП, при включении инвазивных методик. Наиболее информативным является использование всех трёх предложенных индексов вкуче. Данные индексы атрофии не являются информативными с точки зрения прогноза для пациентов, которым проводится только консервативная терапия. С учётом предложенных индексов атрофии вещества головного мозга части пациентов с БПФ БП и АДФ БП может быть обоснованно предложено миниинвазивное стереотаксическое вмешательство в дополнение к консервативной терапии. Стабильным клинический эффект от включения в комплексное лечение инвазивных методик остаётся не менее 1,5 лет, лишь незначительно ослабевая к 18-му месяцу наблюдения.

При изучении возможного экономического эффекта от проведения пациентам с БП комплексного лечения нами анализированы несколько

показателей: суточная доза ЛСП, общее количество ЛСП в пересчёте на леводопу, принятое пациентом за 1 мес., изменение кратности приёма ЛСП.

Так, средняя суточная доза ЛСП в пересчёте на L-ДОФА в группе АДФ составила 750 ± 91 мг. Максимум был у двух пациентов – 1100 мг в сутки, минимум – 625 мг - у пятерых пациентов. Общее количество употреблённой L-ДОФА всеми пациентами из исследуемой группы АДФ составило 17500 мг в сутки. Этот показатель позволяет рассчитать количество того или иного ЛСП, которое необходимо для лечения всей группы пациентов в зависимости от содержания в нём леводопы. Распределение больных в зависимости от принимаемого препарата было примерно равным. Во всех случаях это были комбинированные ЛСП, доступные на современном фармакологическом рынке. В 7 случаях из 22 это был наком (леводопа 250 мг, 25 мг ингибитора ДОФА-декарбоксилазы (ИДДК)), в 8 случаях - мадопар 250 (200 мг леводопы, 50 мг ИДДК), в 7 случаях - синдопа (250 мг леводопы и 25 мг ИДДК). Достоверно значимой разницы в степени снижения дозировки после оперативного лечения, описанного выше, в зависимости от наименования препарата нами получено не было ($p > 0,05$). Так, удалось снизить дозировку с 1125 мг до 500 мг у двух пациентов, с 875 мг до 500 мг - у четверых, с 875 мг до 375 мг - у троих, с 750 мг до 375 мг - у восьмерых, с 625 мг до 375 мг - у четверых, с 625 мг до 500 мг у одного пациента. Для всей группы суммарное снижение дозы в день составило 8375 мг в пересчёте на L-ДОФА. Чтобы определить возможный экономический эффект от проведения комплексной терапии и, как следствие, снижения дозировки ЛСП, нами проанализированы актуальные на момент исследования цены упомянутых выше трёх ЛСП в 10 наиболее популярных аптечных сетях РФ (с учётом результатов поисковых запросов в сети Интернет). В результате получили среднюю цену для каждого из трёх препаратов, она оказалась равной 1439,5 руб за 100 табл. для препарата «Наком», 1368 руб - 100 табл «Мадопар 250», 382,5 руб – 100 табл «Синдопы». В пересчёте на «Наком» в группе АДФ снижение общего

количества препарата в день оказалось бы равным 33,5 таблеткам, что составляет почти треть стандартной упаковки, или 479,8 рублей в день. Для «Мадопара 250» эти цифры оказались следующими – 41 таблетка, 572 рублей соответственно, для «синдопы» - 33,5 таблетки, 127,5 рублей соответственно. Таким образом, снижение затрат на ЛСП для группы АДФ за весь период наблюдения (18 месяцев) составило в пересчёте на «Наком» 479,8 рублей $\times$ (18 $\times$ 30 дней) = 259092 рубля, в расчёте на одного человека – 11776,9 руб., для «Мадопара 250» – 308880 руб., 14040 руб., для «Синдопы» – 68850 руб. и 3129,6 руб.

Средняя суточная доза ЛСП в пересчёте на L-ДОФА в исследуемой группе БПФ составила 500 +/- 54 мг. Максимум был у пятерых пациентов – 625 мг в сутки, минимум – 400 мг у одного пациента. Общее количество употреблённой L-ДОФА всеми пациентами из группы АДФ составило 9025 мг в сутки. Все принимаемые ЛСП были комбинированными с ИДДК, доступные на современном фармакологическом рынке. Так, в 9 случаях из 17 это был «Наком», в 5 случаях – «Мадопар 250», в трёх случаях - «Синдопа». Достоверно значимой разницы в степени снижения дозировки после оперативного лечения, описанного выше, в зависимости от наименования препарата, также как и в группе АДФ, получено не было ($p > 0,05$). Снизить дозировку с 625 мг до 375 мг в сутки удалось у четверых пациентов, с 625 мг до 500 мг - у одного, с 500 мг до 375 мг - у двоих, с 500 мг до 250 мг - у шестерых, с 500 мг до 125 мг - у троих, с 400 мг до 0 мг у одного пациента. Суммарное снижение дозы для всей группы в день составило 4400 мг в пересчёте на L-ДОФА.

Для определения возможного экономического эффекта в группе с БПФ придерживались той же методики расчётов, что и в группе АДФ, использовали те же средние показатели цен для препаратов. Так, в пересчёте на «Наком» в группе БПФ снижение общего количества препарата в день составило бы 17,6 таблетки, в ценовом эквиваленте - 253,4 рубля в день; для «Мадопара 250» – 22 таблетки, 301 рубль соответственно, для «Синдопы» -

17,6 таблетки, 67,3 рубля соответственно. Снижение затрат на ЛСП для группы АДФ за весь период наблюдения (18 месяцев) составил в пересчёте на «Наком»: $253,4 \text{ рублей} \times (18 \times 30 \text{ дней}) = 136836 \text{ рубля}$, в расчёте на одного человека – 8049,2 руб., для «Мадопара 250» – 162540 руб. и 9561,2 руб., для «Синдопы» – 36342 руб. и 2137,8 руб. соответственно.

Таким образом, был показан возможный экономический эффект от введения в комплексную терапию БПФ и АДФ БП коагуляционных стереотаксических методик. Безусловно, полученные цифры могут достаточно сильно отличаться в зависимости от поставщика упомянутых выше препаратов, объёма закупок и прочих факторов. При проведении более масштабных исследований это важно учитывать. Необходимо отметить, что для получения истинной картины должна быть оценена и сама хирургическая процедура (стереотаксическая деструкция базальных ядер головного мозга), и госпитализация в стационар. Несмотря на то, что в задачи данного исследования это не входило, следует отметить, что применение данной методики сопряжено с рядом особенностей. К ним можно отнести: минимальный койко-день (его можно довести до 2-3), отсутствие необходимости пребывания пациента в блоке интенсивной терапии, а также использования одноразовых дорогостоящих расходных материалов (имплантируемые системы – электроды, коннекторы, электростимуляторы). При длительном использовании методики в клинике, при постоянном потоке пациентов перечисленные факторы окажутся решающими в определении общей стоимости лечения одного пациента. Отдельно стоит отметить, что всё более широко применяемые стимуляционные методики подразумевают под собой обязательные многократные осмотры после проведения операции с целью коррекции параметров стимуляции. Особенно это актуально в первые 1-1,5 года. Это не всегда возможно для жителей отдалённых и труднодоступных районов сельской местности РФ. При проведении же стереотаксических деструкций такой необходимости нет. Для части пациентов это оказывается одним из важных и решающих факторов.

Дозировка не ЛСП нами не анализировалась, но она в 13 случаях (8 из группы БПФ, 5 из группы АДФ) была изменена неврологом по месту жительства в сторону увеличения. В 10 случаях (5 в группе БПФ и 5 в группе АДФ) за период наблюдения была изменена кратность приёма препаратов без изменения суточной дозировки. На 18 месяце после включения в исследование у 6 пациентов из группы БПФ дозировку ЛСП пришлось увеличить: на 125 мг (4 случая) и на 250 мг (2 случая). Такая необходимость связана с неуклонно прогрессирующим характером БП.

Стоит отметить, что снижение дозировки ЛСП после хирургического вмешательства проводилось постепенно и до тех пор, пока удавалось сохранять общее удовлетворительное состояние пациента, уровень самообслуживания на достигнутом уровне, другими словами, без ухудшения качества жизни. В задачи исследования не входило оценивать динамику леводопанезависимых симптомов БП. Сами пациенты во время периодических осмотров выраженной отрицательной динамики не отмечали.

Нами были проанализированы взаимосвязи между предложенными индексами атрофии и необходимостью повышать дозу ЛСП в период исследования. Ни один из пациентов из групп АДФ и БПФ БП не потребовал увеличения суточной дозировки ЛСП, если у него IA-1 был менее 0,16, IA-2 – менее 0,115, IA-3 – менее 0,06. Этот результат хорошо соотносится и с практически неизменным уровнем клинических проявлений, достигнутым после хирургии. Чтобы оценить, насколько длительными могут оказаться взаимосвязи ИА и эффектов комплексного лечения, требуется более длительное наблюдение, которое в настоящее время нами проводится.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе анализа полученных данных, нами сформированы так называемые клинико-морфологические группы пациентов. Для них комплексная терапия будет наиболее выгодна и с точки зрения коррекции клинических проявлений, улучшения качества жизни, и с точки зрения экономической составляющей. Безусловно, в основе их формирования лежат уже известные и общепринятые критерии отбора, а именно, показания и противопоказания для хирургической коррекции при БП. На основе проведенного нами исследования целесообразно ввести количественную оценку степени атрофии как одного из критериев для отбора кандидатов для проведения комплексной терапии, включающей хирургическую коррекцию путём проведения стереотаксической деструкции базальных ядер головного мозга и медикаментозную терапию (ЛСП и неЛСП). Такой подход даст возможность более точно спрогнозировать возможный результат лечения и его продолжительность. Так, вкупе при соблюдении общепринятых требований к кандидатам для хирургии и условий, что значения IA-1 будет менее 0,16, IA-2 – менее 0,115, IA-3 – менее 0,06 нами получен оптимальный результат лечения, наибольшее и стабильное снижение суточной дозировки ЛСП. В нашем исследовании было показано, что статистически значимая корреляция между индексами атрофии и результатом лечения сохраняется не менее 18 мес., т.е. всего срока наблюдения. В этом направлении целесообразно проведение и более длительных наблюдений.

На сегодняшний день одним из критериев отбора пациентов для хирургии является стадия БП по Хен-Яр 3 и более. Учитывая полученные результаты, в том числе применение индексов атрофии, мы считаем возможным проведение комплексного лечения и пациентам на более ранних стадиях – 2 и промежуточной 2,5 - в случае быстрого прогрессирования заболевания и необходимости более быстрого, чем в среднем при БП, темпа наращивания суточной дозировки ЛСП. Это позволяет лучше

контролировать основные двигательные симптомы заболевания, сохранять работоспособность и способность к полноценному самообслуживанию больных в течение всего срока проводимого исследования. Целесообразно оценить влияние такого подхода на качество жизни пациентов, изменение минимальной дозировки ЛСП, изменение сроков появления осложнений лечения ЛСП в более поздние сроки.

Применение индексов атрофии для АДФ особенно целесообразно ввиду того, что среди этой группы пациентов значительно чаще встречаются «возрастные» больные с более выраженными атрофическими изменениями вещества головного мозга. Часто это наиболее труднокурабельные, инвалидизированные, исчерпавшие все возможности лечения пациенты. В этой ситуации намерение провести стереотаксическое вмешательство может быть шагом отчаяния. У таких больных анализ соотношения предполагаемой пользы и риска должен быть особенно тщательным.

К сожалению, при использовании всех технических приёмов для снижения интенсивности истечения ликвора (возвышенное положение головы во время манипуляции, минимальный разрез твёрдой мозговой оболочки непосредственно перед введением электрода), выраженности пневмоцефалии не удаётся полностью избежать изменения анатомо-топографических соотношений, что приводит к снижению точности операции.

Предложенные индексы позволяют статистически обоснованно подойти к решению вопроса о влиянии атрофии вещества головного мозга на исход лечения, помогают выбрать оптимальную тактику ведения каждого пациента с БП.

ВЫВОДЫ

1. На основании проведённого ретро-проспективного анализа неврологического статуса и качества жизни пациентов с БПФ БП, можно судить о том, что целесообразно медикаментозную терапию дополнять миниинвазивными хирургическими вмешательствами на базальных ядрах головного мозга даже в случае, когда стадия заболевания по шкале Hoehn-Yahr оценена как 2 или 2,5.
2. На основании проведённого ретро-проспективного анализа неврологического статуса и качества жизни пациентов с АДФ БП, можно судить о том, что целесообразно медикаментозную терапию дополнять миниинвазивными хирургическими вмешательствами на базальных ядрах головного мозга. Особое значение для пациентов этой группы имеет оценка выраженности атрофии вещества головного мозга с применением предложенных нами индексов атрофии (IA-1,2,3). Это связано с тем, что это, как правило, «возрастная» группа больных.
3. Предложенные нами индексы атрофии вещества головного мозга статистически достоверно позволяют более точно прогнозировать возможный исход комплексного лечения пациентов, страдающих БПФ и АДФ БП.
4. В ходе исследования были сформированы клиничко-морфологические стереотипы на основе анамнестических данных о пациентах, особенностях клинической картины и морфологических изменений (количественно оцениваемые с помощью предложенных нами индексов). Это позволило уточнить и сделать более обоснованным подход к выбору тактики лечения пациентов с БП – консервативное или комплексное. Мы считаем целесообразным в перспективе создать автоматизированную компьютерную систему, которая позволит значительно ускорить и упростить процесс выбора оптимальной тактики лечения в каждом случае.

5. Нами была показана экономическая целесообразность внедрения комплексного подхода у пациентов из групп АДФ и БПФ. В основном это связано с возможностью длительного снижения дозировки ЛСП у пациентов, кому проведено комплексное лечение.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК НАУЧНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шток В.Н. и Федорова Н.В. – Лечение паркинсонизма. - М., 1997.
2. Болезни нервной системы: Рук. для врачей в 2 т. / Под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульмана. — 2 изд. перераб. и доп. — М.: Медицина, 2001.
3. Шток В.Н., Левин О.С., Федорова Н.В. Экстрапирамидные расстройства. - М.: МИА, 2002. - 235 с.
4. Левин О.С., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона. — М., 2006.
5. Голубев В.Л., Левин Я.И., Вейн А. М. Болезнь Паркинсона и синдром Паркинсонизма. Москва, МЕДпресс, 1999, 416 стр.
6. Левин О.С. Болезнь Паркинсона / О.С. Левин, Н.В. Фёдорова – М.: МЕДПрессинформ, 2012. – 352 с.
7. Яхно Н. Н. Современные подходы к лекарственному лечению болезни Паркинсона // Клиническая фармакология и терапия. — 1994. — № 3–4. — С. 92–97.
8. Левин О.С. Клинико-нейропсихологические и нейровизуализационные аспекты дифференциальной диагностики паркинсонизма. Диссерт. Докт мед наук. М, 2003 – 403 с.
9. Функциональная и стереотаксическая нейрохирургия / Э. И. Кандель. - М. : Медицина, 1981. - 368 с.
10. Неврология: нац. рук. Под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, В.И. Скворцовой, А.Б. Гехт, 2010 г.
11. Яхно Н. Н. Современные подходы к лекарственному лечению болезни Паркинсона // Клиническая фармакология и терапия. — 1994. — № 3–4. — С. 92–97.
12. Шток В.Н., Федорова Н.В. Лечение паркинсонизма. М., 1997.
13. Н.В. Фёдорова. «Препараты леводопы в лечении болезни Паркинсона», Журнал Неврологии и психиатрии им. Корсакова, 5, 2011.

14. What would James Parkinson think? A virtual dialogue on factors influencing the development of Parkinson's disease. Schapira AH. *Mov Disord*. 2017 Nov;32(11):1499-1500. doi: 10.1002/mds.27231.
15. Parkinson Study Group. *JAMA* 2000; 284: 1931-1938.
- 16.. Risk factors for levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. Grandas F, Galiano ML, Taberner. *J Neurol*. 1999 Dec;246(12):1127-33.
17. Louw and Burchiel. Ablative therapy for movement disorders. Complications in the treatment of movement disorders *Neurosurg Clin N Am*. 1998 Apr;9(2):367-73.
18. Benabid AL, Chabardès S, Seigneuret E. Deep-brain stimulation in Parkinson's disease: long-term efficacy and safety - What happened this year? *Curr Opin Neurol*. 2005 Dec;18(6):623-30.
19. Takaomi Taira, Focused Ultrasound Treatment, Present and Future *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2017 Aug; 57(8): 386–391.
20. Moro E. et al., Stimulation of the subthalamic nucleus and impulsivity *Ann Neurol*. 2009 Dec;66(6):817-24. doi: 10.1002/ana.21795.
20. Gibb and Lees The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988 Jun;51(6):745-52.
21. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992 Mar;55(3):181-4.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

БП – болезнь Паркинсона

ИА – индекс атрофии

ЛСП – препараты, содержащие L-ДОФА

БПФ БП – быстро прогрессирующая форма болезни Паркинсона

АДФ БП – ассоциированная с дискинезиями и флюктуациями форма болезни Паркинсона

UPDRS – унифицированная шкала проявлений болезни Паркинсона

ИА – индекс атрофии