

Алгоритм отбора пациентов с болезнью Паркинсона для хирургического лечения с применением глубокой стимуляции мозга

Т.Б. Загоровская, А.В. Ширшов, С.Н. Иллариошкин

В течение последних двух десятилетий хирургическое лечение прочно заняло свое место в общем алгоритме ведения пациентов с болезнью Паркинсона (БП) [1]. Однако эффект этого лечения напрямую зависит от правильности отбора больных и является достаточно сложной задачей для неврологов общего профиля.

Наиболее современный метод хирургического лечения БП – глубокая электростимуляция головного мозга, которая является симптоматической по отношению к таким проявлениям болезни, как инвалидизирующий тремор, гипокинезия периода “выключения”, моторные флуктуации и леводопа-индуцированные дискинезии [1, 7, 8]. До настоящего времени, как известно, наиболее эффективным лечением БП является заместительная терапия препаратами леводопы [20], однако этот подход с течением времени закономерно осложняется развитием побочных эффектов, нередко являющихся наиболее значимым фактором снижения качества жизни. Установлено, что на фоне глубокой стимуляции мозга (ГСМ) эти осложнения могут компенсироваться с одновременным улучшением двигательной функции и, нередко, с возможностью снижения дозировки леводопы [7, 17, 22, 25].

Процедура ГСМ состоит в имплантации электродов с 4 контактами в зоны-мишени в пределах подкорковых образований головного мозга; электроды соединяются с имплантируемым под кожу стимулятором, подающим высокочастотные электрические импульсы в стимулируемое ядро.

В табл. 1 представлены эффекты стимуляции при имплантации электродов в различные точки-мишени при БП.

Высокочастотная стимуляция субталамического ядра была впервые эффективно выполнена в 1987 г. группами

A.R. Crossman и M.R. DeLong [5, 6] и открыла новые горизонты для использования нейростимуляции в качестве способа лечения болезней движения; на сегодняшний день льюисово тело является наиболее эффективной точкой-мишенью для лечения БП [1]. С 1993 г. высокочастотная электростимуляция субталамического ядра стала стандартной хирургической процедурой для лечения развернутых стадий БП [8, 10, 16, 25].

Второй по частоте мишенью для имплантации электродов и глубокой стимуляции при БП является внутренняя

Таблица 1. Эффекты стимуляции различных точек-мишеней

Таламическая стимуляция

- Моносимптомная терапия тремора (без улучшения акинезии, моторных флуктуаций, дискинезий)
- Хорошо переносится (есть риск транзиторной дизартрии и постуральных нарушений при двусторонней процедуре)
- Немедленный эффект в виде исчезновения тремора
- Отсутствие проблем с подбором программы стимуляции и изменением схемы лечения после операции
- Потенциально полезна для проведения у пожилых пациентов с дрожательной формой БП, легкой брадикинезией и минимальным риском моторных флуктуаций

Паллидарная стимуляция

- Эффективна в отношении всех основных симптомов БП
- Эффективна в отношении уменьшения гипокинетических флуктуаций и дискинезий
- Редкость побочных эффектов
- Немедленный эффект в виде исчезновения дискинезий
- Отсутствие проблем с подбором программы стимуляции после операции
- Прежняя схема антипаркинсонической терапии
- Высокое энергопотребление при стимуляции

Стимуляция субталамических ядер

- Эффективна в отношении всех основных симптомов БП
- Эффективна в отношении уменьшения гипокинетических флуктуаций и дискинезий
- Эффективна в повышении качества жизни
- Риск дизартрии
- Более сложный и продолжительный подбор программы стимуляции и коррекции медикаментозного лечения
- Значительное снижение дозы антипаркинсонических препаратов
- Риск транзиторных психических и поведенческих расстройств в период адаптации
- Низкое энергопотребление при стимуляции

Научный центр неврологии РАМН, Москва.

Татьяна Борисовна Загоровская – канд. мед. наук, науч. сотр. V неврологического отделения.

Александр Владимирович Ширшов – докт. мед. наук, ст. науч. сотр. нейрохирургического отделения.

Сергей Николаевич Иллариошкин – профессор, заместитель директора Научного центра неврологии РАМН по научной работе.

часть бледного шара. Следует отметить, что эта подкорковая структура с 1960-х годов использовалась как область для деструктивной хирургии при расстройствах движения [9].

Третьей мишенью для ГСМ являются ядра таламуса. В 1991 г. A.L. Venabid et al. внедрили процедуру глубокой стимуляции таламуса для лечения БП и различных видов тремора [2]. В 2000 г. P.R. Schuurman et al. доказали, что таламическая стимуляция при треморе различного происхождения является более эффективной по сравнению с деструктивной таламотомией, но лишена тех побочных эффектов, которые делают невозможным проведение двусторонней таламотомии (таких, как стойкие речевые и поструральные нарушения) [23].

Отнюдь не каждый пациент, страдающий БП, является подходящим “кандидатом” для операции ГСМ. Согласно современной точке зрения, разделяемой большинством неврологов и нейрохирургов, это лечение показано лишь при определенных формах и на строго определенной стадии заболевания [1].

Адекватный отбор больных БП для ГСМ увеличивает преимущества этого вида лечения [11, 14], сокращает количество ненужных процедур и предотвращает нереалистичные ожидания пациентов с “неподходящими” формами болезни. Именно неправильный отбор пациентов является наиболее распространенной причиной неэффективности ГСМ наряду с навигационными ошибками при постановке электродов и неадекватным программированием стимулятора [1]. Необходимость проведения ГСМ пациенту с БП определяется в специализированных центрах, занимающихся расстройствами движений (*movement disorders*) [15, 18]. Тщательный отбор пациентов включает анализ сторонности поражения и функциональной стадии, оценку чувствительности к леводопе, данные нейровизуализации, оценку нейропсихологических и психических функций и целый ряд других параметров.

“Идеальный” кандидат для ГСМ – это больной идиопатической БП с многолетней высокой чувствительностью к леводопе, у которого имеют место побочные эффекты от длительного ее применения (моторные флуктуации или дискинезии) либо наблюдается выраженный, не поддающийся терапии тремор. Деменция, психозы, депрессия являются критериями исключения при выборе данного метода лечения [1].

Болезнь Паркинсона является хроническим, не угрожающим жизни заболеванием, а ГСМ, не являясь радикальным методом лечения, как и любое другое оперативное вмешательство, может вызвать ряд осложнений. В связи с этим показания к проведению ГСМ должны быть критически проанализированы для каждого конкретного пациента, с тщательным взвешиванием потенциального риска для пациента и предполагаемой пользы от проведенного лечения [1, 11, 21].

Задачи невролога и нейрохирурга при этом состоят в следующем:

- определить возможность и перспективы дальнейшего медикаментозного лечения для пациента и оценить адекватность этого лечения в прошлом;
- установить, являются ли симптомы, от которых, возможно, избавит хирургическое вмешательство, главной причиной инвалидизации пациента;
- определить другие потенциальные причины инвалидизации (преморбид);
- определить вероятность улучшения этих симптомов после хирургического вмешательства;
- установить возможные индивидуальные риски у пациента от хирургического вмешательства;
- сформулировать реалистичные цели для восстановления моторных функций и социальной адаптации пациента;
- ознакомить пациента с возможностями хирургического вмешательства и развеять неверные ожидания пациента от операции.

У неврологов общей практики могут возникнуть трудности при выделении группы больных для ГСМ, поэтому таких пациентов необходимо направлять в специализированные центры, занимающиеся как самой функциональной нейрохирургией, так и лечением экстрапирамидных заболеваний. Так, например, в одном из обзоров подобного центра в США отмечается, что 63% направленных в центр пациентов было отказано в проведении ГСМ в силу неадекватности предварительно проведенного отбора [17, 18]. В то же время возможна и обратная ситуация – отказ подходящим для ГСМ больным в направлении в специализированный центр. Для того чтобы избежать подобных проблем, специалистами в области глубокой электростимуляции был разработан ряд скрининговых тестов для неврологов общего профиля. Например, M.S. Okun et al. разработали контрольную таблицу для кандидатов на ГСМ [17, 18]. Хотя первоначально этот метод отбора давал положительные результаты, его применение в дальнейшей практике оказалось слишком сложным и занимало много времени у неврологов. Имеются разработки ряда электронных программ, в которых на основании накопленного специалистами опыта с помощью специального математико-статистического аппарата оцениваются клинические признаки у конкретного больного и необходимость проведения ГСМ [15]. Использование подобных программ, однако, также ограничено в широкой клинической практике.

Опыт вышеперечисленных разработок позволил разумно сузить специализированные критерии отбора, используемые в центрах ГСМ, и адаптировать их для применения практическими неврологами. Таким образом, были сформулированы основные критерии, для которых существуют убедительные доказательства их необходимости при рассмотрении возможности проведения операции ГСМ (табл. 2).

Так как больные со вторичным паркинсонизмом плохо реагируют на ГСМ [10, 11], первый критерий – это диагноз **идиопатической БП**, выставленный в соответствии с диагностическими критериями БП Британского банка мозга.

Таблица 2. Критерии отбора пациентов для ГСМ

Критерии включения пациентов

Идиопатическая БП (согласно критериям БП Британского банка мозга):

- наличие брадикинезии, мышечной ригидности и/или тремора покоя
- асимметричное начало
- медленно прогрессирующее течение
- отсутствие отчетливых вегетативных нарушений
- отсутствие мозжечковой и пирамидной симптоматики
- драматический эффект от приема леводопы

Инвалидизация в результате гипокинезии и/или тремора, несмотря на оптимальное фармакологическое лечение, и/или в результате дискинезий, связанных с побочными эффектами от приема леводопы

Отчетливая компенсация симптоматики в период “включения” (за исключением дрожательных форм БП)

Стадии БП ≤III по функциональной шкале Хен-Яра в состоянии “включения”

Отсутствие когнитивных нарушений

Критерии исключения пациентов

- Нейрохирургические:
 - 1) выраженная атрофия головного мозга
 - 2) повреждение головного мозга, приведшее к грубой анатомической дислокации
- Психиатрические:
 - 1) психозы
 - 2) депрессии с суицидальными попытками
 - 3) изменение личности
 - 4) злоупотребление алкоголем или наркотиками
- Общепедиатрические:
 - 1) плохое здоровье
 - 2) кардиостимулятор (риск)
 - 3) коагулопатия (риск)
 - 4) антикоагулянтная терапия (риск)
 - 5) иммуносупрессия (риск)
- Индивидуальный фактор:
 - 1) пожилой возраст

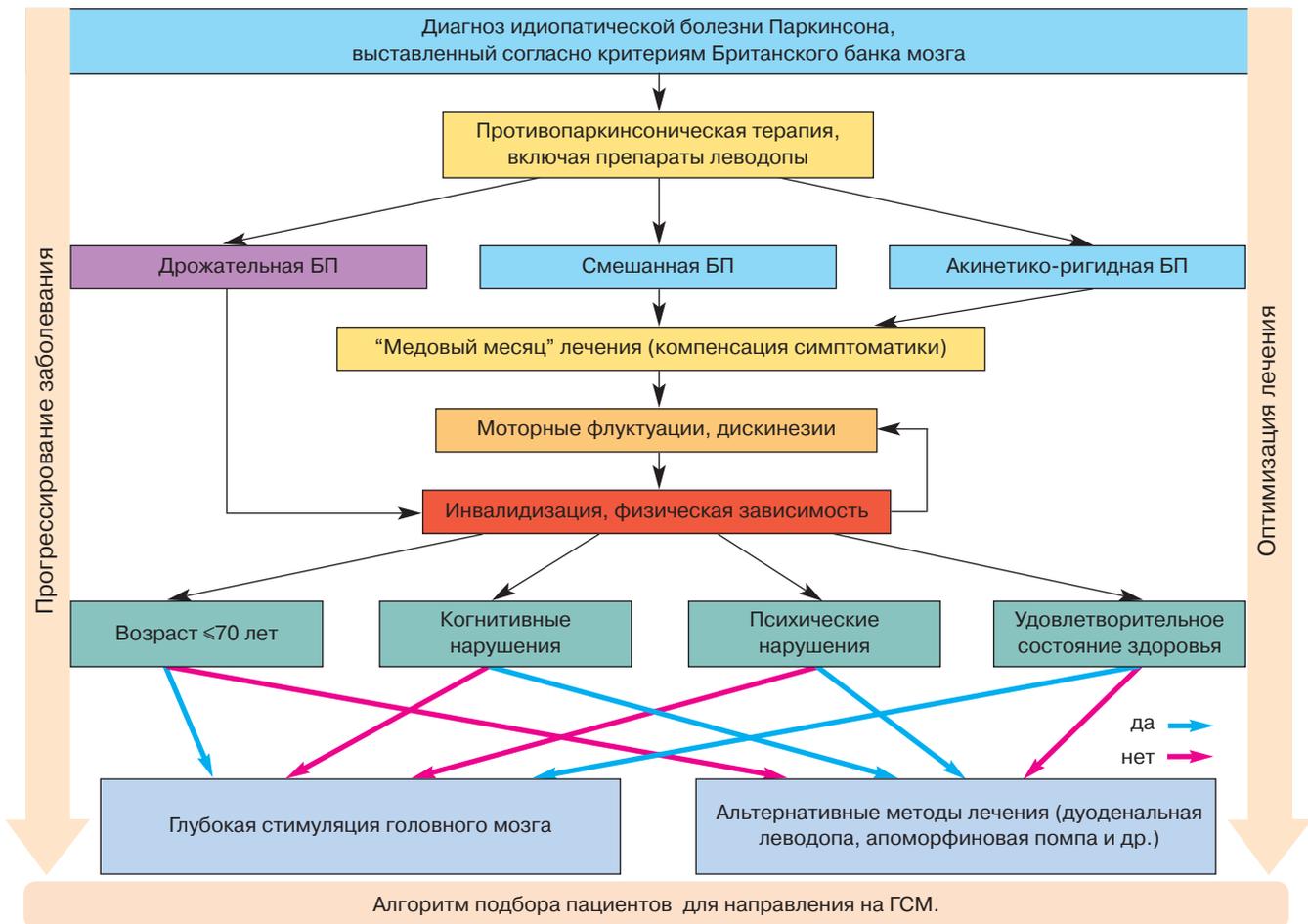
Второй абсолютный критерий требует, чтобы симптомы, несмотря на оптимальное фармакологическое лечение, были достаточно инвалидирующими и болезненными для пациента, чтобы оправдать риск хирургического вмешательства; иными словами, моторные симптомы (колебания “включение–выключение”, дискинезии или тремор) должны значительно влиять на качество жизни пациента [14, 25]. Следующим критерием является высокая чувствительность к леводопе, что крайне важно и в последующем обязательно подтверждается предоперационным тестом, проводимым в специализированных центрах [8, 10, 11, 27]. Тест заключается в оценке симптомов БП утром в состоянии “выключения” до приема леводопы (на фоне отмены другой противопаркинсонической терапии) с использованием шкалы UPDRS и в состоянии “включения” после приема форсированной дозы леводопы (в 1,5 раза превышающей обычную утреннюю дозу). Разница состояний должна быть объективной, в период “включения” тяжесть состояния пациента не должна превышать III по функциональной шкале Хен-Яра [1]. Невролог должен оценить, отмечается ли у пациента на фоне приема препаратов леводопы значительное улучшение моторных функций [15].

Безусловно, важным критерием отбора пациентов для ГСМ является отсутствие психических и когнитивных нарушений [26], что должно в наиболее общем виде быть оценено неврологом при направлении пациента в центры ГСМ и более детально подтверждено специалистами в этих центрах. Сочетание деменции с симптомами паркинсонизма может говорить о вторичном генезе моторных проявлений, что заведомо повлечет неэффективность ГСМ, а наличие в анамнезе психических расстройств, таких как выраженная депрессия или маниакальные состояния, является фактором риска для декомпенсации в послеоперационном периоде [3, 19, 24, 26, 28].

Остаются спорными вопросы продолжительности заболевания и возраста пациентов при направлении на ГСМ. В настоящее время ГСМ проводится пациентам, страдающим БП в течение 10–15 лет, когда стадия заболевания не позволяет осуществлять им свою профессиональную деятельность, появляется физическая зависимость от постоянной помощи [1]. Вследствие этого даже после улучшения моторных функций в результате ГСМ такие больные обычно не могут вернуться к полностью нормальной жизни, в том числе из-за психологической неприспособленности. Поэтому цель повышения качества жизни и уменьшения психологического дискомфорта от БП может быть достигнута у пациентов относительно молодого возраста, которых оперировали на более ранних стадиях заболевания, когда медикаментозное лечение в силу различных причин не давало оптимального эффекта [4, 22, 27]. Эта временная точка известна неврологам как конец лекарственного “медового месяца” при БП, когда только начинают возникать моторные осложнения от лечения [1, 12]. В 2006 г. во Франции и Германии было инициировано многоцентровое исследование (EARLYSTIM), целью которого явилось развитие концепции ранней субталамической стимуляции у пациентов с БП. Пока результаты этого исследования не будут доступны для широкого анализа и обсуждения, необходимые сроки для ГСМ должны рассматриваться индивидуально для каждого пациента на основе выраженности моторных нарушений и уровня профессиональной и социальной адаптации пациента.

Возраст пациента на момент проведения операции является одним из факторов, от которого зависит исход операции. У пациентов старше 70–75 лет повышен риск хирургических осложнений, включая необратимое ухудшение когнитивных функций после операции, потерю дооперационного уровня состояния “включения”, ухудшение речи, постуральные нарушения [7, 8, 11, 20]. Многочисленные исследования показывают, что лучшие результаты стимуляции были получены у более молодых больных [8, 14, 15, 22].

Несмотря на то что ГСМ относится к функциональной нейрохирургии, которая обычно рассматривается как “менее тяжелая” по сравнению с традиционными вмешательствами на головном мозге, при оценке риска имплантации электродов, как и при любой другой операции, самым тщательным образом должна проводиться оценка общего со-



стояния здоровья пациента [1]. Оно должно быть достаточно хорошим, чтобы больной мог выдержать операцию и поддерживать взаимодействие во время интраоперационного пробуждения и тестовой стимуляции. Атрофия вещества мозга и антикоагулянтная терапия повышают риск развития кровотечения во время операции, сахарный диабет и иммуносупрессивная терапия повышают риск инфекционных послеоперационных осложнений, а наличие кардиостимулятора у пациента может лимитировать возможности программирования при электростимуляции (из-за возможного эффекта резонанса); тем не менее все вышеперечисленные факторы не являются абсолютными критериями исключения для проведения ГСМ [4, 7, 8, 10, 11, 13–15, 21, 27]. Большинство факторов риска возрастают в своей значимости у пожилых лиц, но установить возрастные границы для ГСМ трудно, так как реальные биологические данные пациентов всегда важнее формальных хронологических.

Таким образом, ГСМ является одним из перспективных методов коррекции симптомов БП, а тщательный отбор пациентов служит залогом успеха этого лечения и позволяет избежать побочных эффектов [1, 7, 8, 10, 15, 16, 27]. Используя четкие критерии отбора и исключения пациентов, в одном из специализированных центров по ГСМ врачи отобрали для проведения стимуляции субталамического ядра только 1,6–4,5% из всех пациентов, направленных для хи-

рургического лечения в этот центр (несмотря на то что более 30,9% из направленных больных страдали неконтролируемыми моторными осложнениями) [13, 18]. Заметим, что “отсевание” по возрасту (не старше 70 лет) исключило более половины из этих пациентов. Данный факт подчеркивает необходимость альтернативных методов лечения для подобных пациентов с неконтролируемыми моторными флуктуациями (например, использование препарата леводопы для интрадуоденального введения или апоморфиновой помпы для непрерывного подкожного введения препарата). Таламическая стимуляция при выраженном треморе и паллидарная стимуляция при тяжелых дискинезиях оказываются менее эффективными в отношении собственно паркинсонических симптомов периода “выключения”, но могут быть более приемлемыми с учетом возраста, а также когнитивного и психического статуса больного [1].

Суммируя все изложенное, алгоритм подбора пациентов с БП для направления в центры ГСМ можно представить следующим образом (рисунок).

Таким образом, процесс отбора пациентов для хирургического лечения БП носит строго адресный, индивидуальный характер, с учетом всех клинических данных, хирургических рисков и психологических аспектов, а также соответствия симптоматики предполагаемой выбранной точке-мишени. В связи с этим наиболее ответственное решение принимается командой специалистов, работающих

в специализированных центрах расстройств движений, включающей неврологов, нейрохирургов, психиатров и нейрофизиологов.

Список литературы

1. Bain P. et al. Deep Brain Stimulation. Oxford University Press, 2009.
2. Benabid A.L. et al. // J. Neurosurg. 1996. V. 84. P. 203.
3. Castelli L. et al. // J. Neurol. 2007. V. 254. P. 1238.
4. Charles P.D. et al. // Neurology. 2002. V. 59. P. 932.
5. Crossman A.R. et al. // Mov. Disord. 1991. V. 6. P. 288.
6. DeLong M.R. et al. // Science. 1990. V. 249. P. 1436.
7. Deuschl G. et al. // N. Engl. J. Med. 2006. V. 355. P. 896.
8. Kleiner-Fisman G. et al. // Mov. Disord. 2006. V. 21. P. 290.
9. Laitinen L.V. et al. // J. Neurosurg. 1992. V. 76. P. 53.
10. Lang A.E. et al. // Mov. Disord. 2006. V. 21. P. 171.
11. Lang A.E. et al. // Mov. Disord. 2002. V. 17. P. 94.
12. Mesnage V. et al. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2002. V. 73. P. 778.
13. Morgante L. et al. // Parkinsonism Relat. Disord. 2007. V. 13. P. 528.
14. Moro E., Lang A.E. // Expert. Rev. Neurother. 2006. V. 6. P. 1695.
15. Moro E. et al. // J. Neurol. 2009. V. 256. P. 83.
16. Moro E. et al. // Mov. Disord. 2010. V. 15. P. 578.
17. Okun M.S. et al. // Neurology. 2004. V. 64. P. 161.
18. Okun M.S. et al. // Arch. Neurol. 2005. V. 62. P. 1250.
19. Parsons T.D. et al. // Lancet Neurol. 2006. V. 5. P. 578.
20. Savitt J.M. et al. // Clin. Invest. 2006. V. 116. P. 1744.
21. Schüpbach M. et al. // Neurology. 2006. V. 66. P. 1811.
22. Schüpbach W.M. et al. // Neurology. 2007. V. 68. P. 267.
23. Schuurman P.R. et al. // N. Engl. J. Med. 2000. V. 342. P. 461.
24. Takeshita S. et al. // Neurosurg. Rev. 2005. V. 28. P. 179.
25. Volkmann J. et al. // Mov. Disord. 2009. V. 24. P. 1154.
26. Voon V. et al. // Mov. Disord. 2006. V. 21. Suppl. 14. P. 305.
27. Welter M.L. et al. // Brain. 2002. V. 125. P. 575.
28. Witt K. et al. // Lancet Neurol. 2008. V. 7. P. 605. ●



Продолжается подписка на научно-практический журнал “Атмосфера. Нервные болезни”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.
Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 80 руб., на один номер – 40 руб.

Подписной индекс 81610



Продолжается подписка на научно-практический журнал “Атмосфера. Новости кардиологии”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.
Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 80 руб., на один номер – 40 руб.

Подписной индекс 37211



Продолжается подписка на научно-практический журнал “Атмосфера. Пульмонология и аллергология”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.
Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 100 руб., на один номер – 50 руб.

Подписной индекс 81166



Продолжается подписка на журнал “Лечебное дело” – периодическое учебное издание РГМУ

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.
Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 60 руб., на один номер – 30 руб.

Подписной индекс 20832