

## ВОПРОСЫ ПРАКТИЧЕСКОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

© ГАВРИКОВА В.В., МАСУДА Х., МУРАКАМИ А., ХАСЕГАВА А.,  
КОЙКЕ Р., КУРОХА Я., С. УЧИЯМА

УДК 616.858-085

### ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА В РОССИИ И ЯПОНИИ: СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ

В.В. Гаврикова, Х. Масуда, А. Мураками, А. Хасегава, Р. Койке, Я.

Куроха, С. Учияма

Городская клиническая больница № 20 им. И.С. Берзона, г. Красноярск,  
гл. врач – к.м.н. В.А. Фокин; Национальная центральная больница Ниши-  
Ниигата Чоу, г. Ниигата, Япония.

***Резюме.** В мире, и в японской популяции в частности, насчитывается от 100 до 200 страдающих болезнью Паркинсона (БП) на 100 000 населения. Существует консервативное (медикаментозное) и хирургическое лечение болезни Паркинсона. Нами не обнаружено существенных различий при сравнении японских и российских рекомендаций по медикаментозному лечению болезни Паркинсона. В отношении хирургического лечения были выявлены существенные различия при сравнении ситуации в России и Японии. В Японии глубокая стимуляция мозга) – современный высокоэффективный метод лечения, воздействующий на двигательные симптомы болезни Паркинсона, является рутинной процедурой, тогда как в России данный метод лечения*

*не является широкодоступным. Исследованы причины этих различий и рассмотрена целесообразность более широкого внедрения методов глубокой стимуляции мозга при лечении болезни Паркинсона в России.*

**Ключевые слова:** *болезнь Паркинсона, международные рекомендации, лечение, леводопа, допаминергическая терапия, глубокая стимуляция мозга*

Гаврикова Валерия Владимировна – врач-невролог, городская клиническая больница №20 им. И. С. Берзона, Красноярск, Россия; e-mail: [rybka\\_valerka@mail.ru](mailto:rybka_valerka@mail.ru).

Масуда Хироши – к.м.н., врач-нейрохирург, Национальная центральная больница Ниши-Ниигата Чоу, Ниигата, Япония; e-mail: [masuyan@masa.go.jp](mailto:masuyan@masa.go.jp).

Мураками Атсухиро – к.м.н., врач-нейрохирург Национальная центральная больница Ниши-Ниигата Чоу, Ниигата, Япония; e-mail: [murakami@masa.go.jp](mailto:murakami@masa.go.jp).

Болезнь Паркинсона (БП) – хроническое неуклонно прогрессирующее нейродегенеративное заболевание с преимущественным поражением дофаминергических нигростриарных нейронов. Гибель клеток черной субстанции при болезни Паркинсона связывают с накоплением в них белка - альфа-синуклеина, который обнаруживают в виде внутриклеточных включений (тельца Леви) в еще сохранившихся нейронах. Дегенерации нейронов черной субстанции способствуют нарушения тканевого и

внутриклеточного метаболизма, в том числе митохондриального дыхания и энергетического дефицита клеток, избыточного накопления ионов кальция, нарушения метаболизма железа. Прогрессирующая дегенерация нигростриарных нейронов приводит к дефициту дофамина и повышению функциональной активности холинергических систем. Клиническими проявлениями такой дегенерации являются: акинезия, ригидность, тремор покоя и постуральная неустойчивость, проявляющиеся обычно в сочетании и различной степени выраженности.

Помимо клеток компактной части черной субстанции, в среднем мозге при болезни Паркинсона поражаются вегетативные ядра ствола, голубое пятно, базальное ядро Мейнерта, кора больших полушарий. В клетках перечисленных образований также выявляются тельца Леви [3, 10].

В мире распространенность болезни Паркинсона варьирует в широком диапазоне, а в японской популяции, в частности, насчитывается от 100 до 200 больных на 100 000 населения. Так как болезнь Паркинсона является прогрессирующим заболеванием, приводящим к инвалидности через 10-15 лет после дебюта, то финансовое и социальное бремя данной патологии является весьма значительным, особенно, если учитывать тенденцию нашей популяции к старению [13].

По данным российских авторов, показатели распространенности БП значительно различаются. Распространенность болезни Паркинсона в Иркутской области составила 55,15 человек на 100 тыс. населения, в Красноярском крае - 22,57 человек на 100 тыс. населения, а в Московской области - 139,9 на 100 тыс. населения [2]. После деменции, эпилепсии и цереброваскулярных заболеваний болезнь Паркинсона является наиболее частой проблемой пожилых людей, о чем свидетельствует тот факт, что с

возрастом частота болезни Паркинсона в популяции неуклонно увеличивается. Так, в возрастной группе до 65 лет она составляет около 1%, от 65 до 75 лет – 2% и у лиц старше 75 лет болезнь Паркинсона встречается с частотой 3–4% [1].

Средний возраст дебюта болезни Паркинсона – 55 лет. В то же время, у 10% больных заболевание дебютирует в молодом возрасте (до 40 лет). Заболеваемость болезнью Паркинсона не зависит от половой и расовой принадлежности, социального положения и места проживания [10].

Как правило, болезнь Паркинсона имеет медленное течение, так что на ранних стадиях заболевание может не диагностироваться в течение нескольких лет. Для характеристики стадий заболевания используется ряд шкал, в том числе оценочная шкала Хёна и Яра (Hoehn and Yahr Rating Scale) и унифицированная оценочная шкала Болезни Паркинсона (Unified Parkinson's Disease Rating Scale). Некоторые шкалы тестируют уровень дневной активности и адаптации больного (Activity of Daily Living Scale) [5].

Симптомы болезни Паркинсона можно разделить на: двигательные, или моторные (тремор, ригидность, брадикинезия/акинезия, поструральная неустойчивость); немоторные (снижение настроения, вегетативные нарушения, когнитивные нарушения, расстройство сна, чувствительные нарушения) [11].

Лечение болезни Паркинсона включает медикаментозный и хирургический методы.

Консервативное (медикаментозное) лечение не имеет существенных различий при сравнении японских и российских рекомендаций по медикаментозному лечению БП, так как, в основном, они основаны на

международных, в частности – на рекомендациях Американской академии неврологии (American Academy of Neurology – AAN) [1, 3, 4, 5, 6, 9, 13].

В многоцентровом исследовании AAN по разработке практических рекомендаций, проведенном в 2002 году, рассматривались антихолинергетики, амантадин, селегилин, агонисты допамина и леводопа в лечении болезни Паркинсона. Были получены следующие выводы:

1) леводопа – в большинстве случаев, является наиболее эффективным лекарственным средством, воздействующим на симптомы БП, в особенности на такие симптомы, как брадикинезия или ригидность (класс доказательности I, II, III); при инициальной терапии леводопой не было обнаружено различий в частоте встречаемости моторных осложнений между препаратом с немедленным и пролонгированным высвобождением;

2) антихолинергетики – часто используются в качестве инициальной терапии, особенно в тех случаях, когда ведущим симптомом является тремор, и есть данные, указывающие на то, что они более эффективно воздействуют на тремор (класс II);

3) амантадин – (ПК Мерц, мидантан и др.) является умеренно эффективным в отношении всех проявлений заболевания и вызывает меньшее количество нежелательных побочных реакций (класс II);

4). агонисты допамина эффективно воздействуют на все проявления заболевания, но, в целом, не являются более эффективным и, чем леводопа, и, в то же время, более дорогими по сравнению с леводопой (класс I, II).

5). селегилин (ингибитор MAO, тип B), класс доказательности I, предполагает умеренный терапевтический и, частично, протективный эффект селегилина, но необходимо подтверждение нейропротективного эффекта, селегилин также обладает антидепрессивным действием, что

оказывает прямое, умеренно выраженное положительное воздействие при симптоматической терапии болезни Паркинсона (класс II).

Экспертами сделано заключение, что леводопа, каберголин, ропинирол и прамипексол являются эффективными препаратами, уменьшающими моторные проявления и повышающими уровень ежедневной активности у пациентов с болезнью Паркинсона, нуждающихся в допаминергической терапии. Леводопа является более эффективным препаратом, нежели каберголин, ропинирол, и прамипексол, для терапии моторных проявлений и повышения уровня ежедневной активности у пациентов с болезнью Паркинсона. У пациентов, нуждающихся в инициальной допаминергической терапии, могут быть использованы как леводопа, так и агонисты допамина. Выбор индивидуален в каждом конкретном случае болезни Паркинсона и зависит от приоритета – улучшение моторных функций (предпочтительнее леводопа), уменьшение вероятности возникновения моторных осложнений (предпочтительнее агонисты допамина) (уровень А, класс доказательности I и II) [13].

Существует два типа хирургического лечения болезни Паркинсона: деструктивные операции (хирургическая деструкция, такая как паллидотомия или таламотомия) сейчас используется крайне редко. Глубокая стимуляция мозга (ГСМ) является эффективным методом хирургического лечения болезни Паркинсона, воздействующим на все основные моторные симптомы и на моторные осложнения лекарственной терапии. В основе метода лежит подавление гиперактивных структур мозга при помощи высокочастотной глубокой стимуляции путем имплантации электродов, связанных с подкожным электростимулятором, в ядра-мишени, с последующей стимуляцией последних. Частота, амплитуда

и продолжительность стимуляции могут меняться в зависимости от эффективности воздействия на основные симптомы болезни Паркинсона. Мишенями глубокой стимуляции мозга являются таламус, вентромедиальное ядро (nucleus ventralis intermedius - Vim), бледный шар (globus pallidus internus - GPi), субталамическое ядро [11].

В отношении хирургического лечения нами были выявлены существенные различия при сравнении ситуации в России и Японии. В Японии ГСМ является рутинной процедурой в лечении болезни Паркинсона, и данная операция проводится почти всем пациентам [11]. ГСМ в России проводится уже в течение 7 лет, тем не менее, эта процедура не является общедоступной для пациентов с БП [9]. Были выявлены следующие причины такой ситуации: в России ГСМ проводится лишь в единичных крупных учреждениях, таких как НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко РАМН (Москва), Лечебно-реабилитационном центре Росздрава (Москва) [8], а также в Областной клинической больнице РОКБ (Рязань) [7]; высокая стоимость операции, малое количество операций, финансируемых государством; низкая информированность пациентов с болезнью Паркинсона и врачей о новых высокотехнологичных методах лечения заболевания.

Поскольку глубокая стимуляция не является панацеей для лечения хронического прогрессирующего нейродегенеративного расстройства, необходимы доказательства того, что положительный симптоматический эффект от операции превалирует над потенциальным риском осложнений данной процедуры. Также необходимо доказать наличие долгосрочного положительного эффекта в отношении инвалидизации и качества жизни пациентов с болезнью Паркинсона [14].

Существует большое количество исследований, подтверждающих положительный эффект ГСМ, однако есть и нюансы, требующие более детального рассмотрения. Ниже приведены результаты ряда исследований, которые показались интересными и наводят на дальнейшие размышления.

В международном многоцентровом «слепом» исследовании качества жизни пациентов с болезнью Паркинсона после ГСМ были получены следующие результаты. Через 6 месяцев после операции значительное улучшение моторных симптомов периода «выключения» и повышение уровня ежедневной активности сочеталось со значительным снижением показателей общей, физической и психосоциальной шкалы влияния болезни на качество жизни (Sickness Impact Profile score). Более того, двигательные функции оставались стабильными и через 36 месяцев после операции. Таким образом, ГСМ субталамического ядра (STN-DBS) и бледного шара (GPi-DBS) обусловила значительное улучшение качества жизни. Однако, доза допаминергических лекарственных препаратов была снижена только в группе STN-DBS. И, несмотря на длительное улучшение моторных функций, многие из этих первоначально положительных результатов были утрачены через 3 года после операции. Эти данные могут отражать как прогрессирование заболевания, так и адаптационные изменения субъективного восприятия состояния собственного здоровья и благополучия с течением времени [14].

Интересные данные были получены французскими исследователями, которые выявили, что специфическая нейрональная дисфункция сенсомоторного отдела субталамического ядра может привести к аномальным двигательным феноменам, в то время как дисфункция ассоциативного или лимбического отдела этого ядра может привести к

нарушениям поведения, что свидетельствует о возможности возникновения нарушений психики после проведения операции ГСМ субталамического ядра [12].

В исследовании, выполненном сотрудниками Национальной центральной больницы Ниши-Ниигата Чоу (Нигата, Япония) было проанализировано 27 случаев ГСМ при болезни Паркинсона. Было показано, что глубокая стимуляция мозга имела выраженный положительный эффект на такие симптомы, как тремор, дискинезии, ригидность и феномен «изнашивания» (возобновление или значительное усиление симптомов болезни меньше, чем через 4 часа после приема последней дозы леводопы), однако постуральная неустойчивость и ретропульсии не регрессировали после проведения процедуры ГСМ [11].

Резюмируя, хотелось бы подчеркнуть неоспоримую значимость метода глубокой стимуляции мозга в лечении болезни Паркинсона, и, учитывая опыт зарубежных коллег, можно говорить о необходимости не только номинального включения ГСМ в «Стандарт медицинской помощи больным болезнью Паркинсона» в Российской Федерации [6], но и более широкого применения этого метода в нашей стране. Однако, учитывая противопоказания, риск низкой эффективности или нестабильного результата, нежелательных побочных эффектов, а также высокую стоимость операции, стоит указать на необходимость дифференцированного подхода в каждом конкретном случае.

V.V. Gavrikova, H. Masuda, A. Murakami, A. Hasegawa, R. Koike, Y.

Kuroha, S. Uchiyama

Krasnoyarsk State Clinical Hospital № 20 named after I. S. Berzon,

Krasnoyarsk, Russia; Nishi-Niigata Chou National Hospital.

## Литература

1. Иллариошкин С.Н. Основные принципы терапии болезни Паркинсона // Рос. медиц. журн. – 2004. – Т. 12, № 10. – С.604-608.
2. Катунина Е. А., Авакян Г. Н., Бездольный Ю. Н. и др. Эпидемиология паркинсонизма // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2009. – Т. 109, № 11. – С. 76-80.
3. Левин О.С., Смоленцева И.Г., Федорова Н.В. Применение агонистов дофаминовых рецепторов при болезни Паркинсона // Рус. медиц. журн. – 2000. – Т. 8, № 15. – С. 643-647.
4. Левин О.С., Смоленцева И.Г., Цэрэнсодном Б. Эффективность прамипексола при болезни Паркинсона (по данным открытого 12-месячного исследования) // Фарматека. – 2007. – № 3. – С. 28-34.
5. Селихова М. В., Пятницкий А. Н., Аристова Р. А. и др. Дифференцированный подход к лечению пациентов с болезнью Паркинсона в раннем периоде // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2004. – Т. 104, № 4. – С. 24-29.
6. Стандарт медицинской помощи больным болезнью Паркинсона, эссенциальным тремором, другими уточненными формами тремора // Приказ Минздравсоцразвития № 742 от 06.12.2007 г. [<http://www.ros-med.info/standart-protocol/info.php?id=188&action=standart>]
7. Стариков А. С. Нейрофизиологический и нейростологический анализ стриарных гиперкинезов в процессе лечения стереотаксическим методом // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2009. – Т. 109, № 10. – С. 21-24.
8. Шабалов В. А., Аничков А. Д., Полонский Ю. З. и др.

Стереотаксические системы // Вопр. нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. – 2008. – № 3. – С. 54-55.

9. Яхно Н.Н., Нодель М.Р. Современные принципы терапии болезни Паркинсона // Рус. медиц. журн. – 2000. – Т. 8, № 10. – С. 418-425.

10. Яхно Н. Н., Штульман Д. Р. Болезни нервной системы: Руководство для врачей: в 2-х т. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2001. – С. 75-81.

11. Hasegawa A., Murakami A., Masuda H. et al. Objective and subjective symptoms before and after DBS in patients with Parkinson's disease // Niigata Medical Journal. – 2008. – Vol. 122, № 6. – P. 355-356.

12. Karachi C., Grabli D., Baup N. et al. Dysfunction of the subthalamic nucleus induces behavioral and movement disorders in monkeys // Movement Disorders. – 2009. – Vol. 24, № 8. – p. 1183-1192.

13. Miyasaki J. M., Martin W., Suchowersky O. et al. Practice parameter: Initiation of treatment for Parkinson's disease (An evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology // Neurology. – 2002. – № 58. – P. 11-17.

14. Volkmann J., Albanese A., Kulisevsky J. et al. Long-term effects of pallidal or subthalamic deep brain stimulation on quality of life in Parkinson's disease // Movement Disorders. – 2009. – Vol. 24, № 8. – P. 1154-1161.