

Чипизубов В.А.^{1,2}, Петров С.И.², Михалевич И.М.¹

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЕ КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА, С УЧЁТОМ СТЕПЕНИ АТРОФИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ВЕЩЕСТВА ГОЛОВНОГО МОЗГА

¹ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Иркутск, Россия

² ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак почёта» областная клиническая больница», Иркутск, Россия

Сравнивались результаты комплексного (медикаментозного и хирургического) и медикаментозного лечения пациентов с быстро прогрессирующей и ассоциированной с дискинезиями формой болезни Паркинсона. Предложены индексы атрофии (ИА) вещества головного мозга для обоснования дифференцированного подхода в лечении каждой из форм. По результатам многофакторного регрессионного анализа определены значения, при которых эффект комплексного лечения максимальный. Также определены значения ИА, при которых результат был практически постоянным в течение 1,5 лет наблюдения.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, дискинезия, индекс атрофии, стереотаксическая деструкция, нейродегенеративное заболевание

DIFFERENTIATED COMPLEX TREATMENT OF PARKINSON'S DISEASE WITH ACCOUNT OF THE DEGREE OF BRAIN ATROPHY

Chipizubov V.A.^{1,2}, Petrov S.I.², Mikhalevich I.M.¹

¹ Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Irkutsk, Russia

² Irkutsk Regional Clinical Hospital, Irkutsk, Russia

The objective of this study was to compare the results of complex (medicinal and surgical), and only medicinal treatment of patients with rapidly progressive and dyskinesia associated forms of Parkinson's disease. Three atrophy indices (IA) of the brain matter were proposed to justify a differentiated approach to the treatment of each form. Multivariable regression analysis showed, that patients, who were treated with complex method and had IA-1 less than 0.16, IA-2 – less than 0.115, IA-3 – less than 0.06, had the best improvement of the clinical status during the follow-up period. There were also multiple correlation coefficients obtained in the range 0.911–0.943, which indicates a significant linear relationship between the factors of influence (IA) and response (clinical presentation). In groups with only conservative treatment, the coefficients were in the range of 0.331–0.423, indicating low and medium dependence on clinical manifestations of atrophy indexes. The status of all patients was assessed after 3, 6, 12 and 18 months. It turned out that in case of the earlier mentioned indices values the result of the treatment was constant during the entire period of observation. It was statistically confirmed by the assessment of the squares of the Mahalanobis distance.

Key words: Parkinson's disease, dyskinesia, atrophy index, stereotactic destruction, neurodegenerative disease

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Паркинсона (БП) занимает одно из центральных мест среди хронических заболеваний нервной системы. Несмотря на солидный опыт в лечении, многие вопросы остаются нерешёнными: высокий процент инвалидизации; значимое снижение качества жизни пациентов; быстро прогрессирующие формы БП; дискинезии на фоне пожизненного приёма противопаркинсонических препаратов [3, 4]. Это подтверждает актуальность хирургических методик в комплексном лечении БП (Olanow, 1996; Obeso et al., 1997). Полноценный и технически простой отбор пациентов для такого подхода 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. (Moro E. et al., 2009). Стоит отметить, что клиническая составляющая этой задачи сейчас во многом решена благодаря внедрению ряда шкал и опросников. Но на сегодняшний день не существует чётких количественных характеристик МРТ головного мозга, позволяющих определить стратегию лечения пациента – только 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. они не учитывают выраженность конвекситальных субарахноидальных пространств и были созданы для других целей (оценка выраженности гидроцефалии разного генеза и пр.).

Как правило, стереотаксические вмешательства предлагаются пациентам, стадия болезни которых оценивается как 1,5–2,5 по Hoehn – Yahr, имеющим хороший или отличный соматический статус. Для проведения деструктивных вмешательств чаще отбираются пациенты с гемиформой БП. При стадии болезни 1 и 4,5 инвазивные методики практически не используются. Включение же хирургического вмешательства в комплексное лечение пациентов на 3-й, 4-й стадии остаётся отчасти дискуссионным, особенно если это касается деструктивных методик [11]. Стоит отметить, что не существует чётких рекомендаций по включению инвазивных методик в план лечения в отношении степени

выраженности дискинезий на фоне приёма леводопасодержащих препаратов [6]. Ввиду более низкого процента хороших и отличных результатов таким пациентам зачастую отказывают в хирургическом лечении [9, 10]. В мировой литературе объём информации по этому вопросу достаточно ограничен.

Остаётся дискуссионным вопрос и о целесообразности использования инвазивных методик на ранней стадии БП (1,5 по Hoehn – Yahr) в случае быстрого прогрессирования заболевания и о необходимости кратного увеличения дозы леводопы в течение непродолжительного времени (1–2 года). Эти пациенты, на наш взгляд, также являются одними из наиболее труднокурабельных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дифференцированный подход в лечении пациентов с БП внедрён в нашей клинике в 2011 г. За время работы проконсультировано 246 пациентов, которые либо самостоятельно обратились за консультацией, либо были направлены врачом-неврологом по месту жительства (поликлиники г. Иркутска, Ангарска, Шелехова, центральные районные больницы Иркутской области). Только 119 (48,4 %) из обследованных был обоснованно выставлен диагноз БП. Остальные пациенты страдали либо вторичным паркинсонизмом, либо паркинсонизмом-плюс, либо же паркинсонизм являлся синдромом другого заболевания. Такие пациенты из исследования были исключены. 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.

Из 119 человек с подтверждённым диагнозом БП в исследование были включены 60, которые, в свою очередь, были отнесены либо в группу с быстро прогрессирующей формой БП (БПФ), либо в группу с формой БП, ассоциированной с дискинезиями (АДФ). Критерием быстрого прогрессирования считали кратное увеличение дозы препаратов леводопы в течение 1 года лечения. Средний возраст пациентов составил 59,3 года. Среди включённых в исследование женщин – 43 %, мужчин – 57 %. У всех пациентов не было абсолютных противопоказаний для применения миниинвазивных методик в лечении БП. Включение таких методик в комплексную терапию БП было предложено каждому больному. Часть пациентов в обеих группах по различным причинам отказались от этого. Из них были сформированы 2 группы сравнения – соответственно, для групп БПФ и АДФ. В группах АДФ у пациентов была 3-я или 4-я стадия по Hoehn – Yahr; в группах БПФ – 1,5 стадия. Таким образом, комплексное лечение (медикаментозная терапия в сочетании с миниинвазивными методиками воздействия на базальные структуры мозга (стереотаксическая деструкция субталамического ядра, вентропромежуточного ядра таламуса либо внутреннего членика бледного шара [5, 7, 8])) в группе БПФ было проведено 12 пациентам, в группе АДФ – 13. В группе сравнения БПФ оказались 17 человек, в группе сравнения АДФ – 18 (всем им проводилось только двух- или трёхкомпонентное ме-

дикаментозное лечение, причём одним из препаратов всегда был леводопасодержащий). Остальные 59 пациентов либо не получали противопаркинсоническую терапию, либо терапия была подобрана неадекватно. Они из исследования были исключены.

Для количественной оценки выраженности атрофических изменений головного мозга использовались три предлагаемых нами индекса.

1) $AI-1 = FCVL + FCVR + CSASL + CSASR / D$,
где: AI-1 – индекс атрофии-1; FCV – ширина переднего рога бокового желудочка на уровне верхней границы скорлупы и середины передне-заднего размера головки хвостатого ядра (L и R – слева и справа соответственно); CSAS – ширина конвексимального субарахноидального пространства на уровне измерения FCV (передне-заднем и верхне-нижнем) (L и R – слева и справа соответственно); D – битемпоральный диаметр черепа между внутренними кортикальными пластинками на уровне измерения FCV.

2) $AI-2 = ThV + CSASL + CSASR + SFL + SFR / D$,
где: AI-2 – индекс атрофии-2; ThV – ширина третьего желудочка на уровне середины межкомиссуральной линии; CSAS – ширина конвексимального субарахноидального пространства на уровне измерения ThV (L и R – слева и справа соответственно); SF – Сильвиева щель; D – битемпоральный диаметр черепа между внутренними кортикальными пластинками на уровне измерения ThV.

3) $AI-3 = CSASR + CSASL / FIR + FIL$,
где: AI-3 – индекс атрофии-3; FI – 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 соответственно); CSAS – ширина конвексимального субарахноидального пространства на уровне измерения FI (верхне-нижнем, латеральном) (L и R – слева и справа соответственно).

Всем пациентам проводился клинический и общеневрологический осмотр через 3, 6, 12 и 18 месяцев после начала наблюдения, осуществлялась оценка по Унифицированной шкале проявлений болезни Паркинсона (УШПБП), шкале Бека, опроснику PDQ-39.

Для анализа влияния степени атрофии вещества головного мозга (оцененной по вышеупомянутым индексам) на результат консервативного и комплексного лечения использовали многофакторный регрессионный анализ. Поскольку наибольшее влияние инвазивные методики оказывают на двигательные проявления БП, оценку в данном случае проводили по 3-му, двигательному, блоку УШПБП через 3 (ранние результаты) и 18 месяцев (отдалённые результаты) после вмешательства.

Статистическая обработка проводилась с применением программы Statistica 6.1 с использованием непараметрического U-критерия Манна – Уитни, критерия Уилкоксона для связанных выборок, дискриминантного анализа [1], регрессионного анализа [2]. Отличия считали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Данные МР-томограмм каждого пациента были оценены по всем трём индексам.

Соответствующие индексы (AI-1, AI-2, AI-3) в группах были сравнены и проанализированы в отношении значимости их отличий – в БПФ (комплексное и консервативное лечение) и в АДФ (комплексное и консервативное лечение) – с использованием непараметрического U-критерия для сравнения двух независимых выборок Манна – Уитни. Для группы БПФ средние значения AI-1, AI-2, AI-3 составили, соответственно, 0,187; 0,136; 0,078 (исследуемая группа) и 0,178; 0,135; 0,073 (группа неоперированных); для группы АДФ – 0,161; 0,118, 0,069 (исследуемая группа) и 0,156; 0,125; 0,072 (группа неоперированных). Значимых отличий найдено не было ($p > 0,05$). Следовательно, по данным признакам группы однородны.

Все пациенты при включении в группы были оценены по шкале УШПБП, шкале депрессии Бека, 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; $p > 0,05$).

Ранние результаты лечения оценивались для всех групп (через 3 месяца после лечения) по тем же шкалам. Для этого использовали непараметрический критерий Вилкоксона для двух зависимых выборок. Получилось, что в группах неоперированных пациентов за это время значимых отличий по большинству признаков нет (состояние практические не изменилось; $p > 0,05$), в то время как в исследуемых группах (комплексное лечение) было отмечено статистически значимое отличие в виде улучшения состояния пациентов ($p < 0,05$). Изменения преимущественно касались двигательных симптомов. Балльная оценка по третьему блоку УШПБП изменилась на 2–17 баллов (в среднем – на 9,3 балла).

Оценка более поздних результатов проводилась далее через 6, 12 и 18 месяцев после инициального осмотра (для групп сравнения) или после проведённого инвазивного вмешательства (для исследуемых групп). Для данной цели нами был использован дискриминантный анализ. 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, по нашему мнению, также может косвенно судить о том, что наблюдаемые тенденции в изменении состояния пациентов в исследуемых группах и группах сравнения являются отличными друг от друга. Другими словами, динамика в состоянии пациентов, которым проведено комплексное лечение, действительно значимо отличается от таковой в группах сравнения.

Чтобы оценить, как изменялось состояние пациентов во всех группах, также был использован дискриминантный анализ, проанализированы квадраты расстояния Махаланобиса. Максимальными 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-м месяце отмечается некоторое снижение степени

различия. Общая тенденция для групп сравнения (неоперированные пациенты) – 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-й месяц отмечено медленное нарастание симптоматики, что статистически выражалось в уменьшении значений квадратов расстояния Махаланобиса.

Влияние индексов атрофии (IA-1, IA-2, IA-3) на результаты лечения оценивались с использованием многофакторного регрессионного анализа. Были получены 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 3-му блоку УШПБП в момент начала наблюдения и через 3 месяца). Схожие коэффициенты были получены для исследования отклика при оценке состояния пациентов через 18 месяцев после начала наблюдения. В группах сравнения (неоперированных) при аналогичном анализе коэффициенты были в пределах 0,331–0,423, что свидетельствует о низкой и средней зависимости клинических проявлений после проведённого консервативного лечения от предложенных индексов атрофии. Коэффициент детерминации варьировал в пределах 0,751–0,913, что говорит о высокой степени 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 значение индекса атрофии, тем менее выраженным был эффект от комплексного лечения. 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 в течение 1,5 лет наблюдения. Наиболее тесная взаимосвязь была выявлена между устойчивостью результата вмешательства и IA-1.

Всеми пациентами во всех группах был продолжен приём медикаментозных препаратов, но в исследуемых группах удавалось, как правило,кратно снизить суточную дозу препаратов леводопы. В группах же сравнения дозировка в течение 18 месяцев увеличивалась, в группе сравнения БПФ – нередкократно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предлагаемые индексы атрофии позволяют достаточно точно прогнозировать результат комплексного лечения у пациентов, страдающих болезнью Паркинсона, при включении инвазивных методик. Наиболее информативным является использование всех трёх предложенных индексов. 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 стерео-

таксическое вмешательство в дополнение к консервативной терапии. Наиболее отчётливая динамика в состоянии наблюдалась у пациентов, у которых IA-1 был менее 0,16, IA-2 – менее 0,115, IA-3 – менее 0,06.

Клинический эффект от включения в комплексное лечение обозначенных групп пациентов инвазивных методик остаётся стабильным не менее 1,5 лет, лишь незначительно ослабевая к 18-му месяцу наблюдения.

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Михалевич И.М., Юрьева Т.Н. Дискриминантный анализ в медико-биологических исследованиях (использование в медицинских исследованиях с применением PPP Statistica): пособие для врачей. – Иркутск: РИО ГБОУ ДПО ИГМАПО, 2015. – 44 с.

Mikhalevich IM, Yuryeva TN. (2015). Discriminant analysis in biomedical research (using Statistica Software Package in medical researches): manual for physicians [Diskriminannyy analiz v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh (ispol'zovanie v meditsinskikh issledovaniyakh s primeneniem PPP Statistica): posobie dlya vrachey]. Irkutsk, 44 p.

2. Михалевич И.М. Регрессионный анализ (использование в медицинских исследованиях с применением PPP Statistica): пособие для врачей. – Иркутск: РИО ИГИУВа, 2009. – 32 с.

Mikhalevich IM. (2009). Regression analysis ((using Statistica Software Package in medical researches): manual for physicians [Regressionnyy analiz (ispol'zovanie v meditsinskikh issledovaniyakh s primeneniem PPP Statistica): posobie dlya vrachey]. Irkutsk, 32 p.

3. Саютина С.Б., Шпрах В.В., Рожкова Н.Ю. Цитиколин в комплексной терапии болезни Паркинсона // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2013. – № 4. – С. 76–78.

Sayutina SB, Shprakh VV, Rozhkova NY. (2013). Citicoline in complex therapy of Parkinson's disease [Tsitikolin v kompleksnoy terapii bolezni Parkinsona]. Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal, (4), 76-78.

4. Саютина С.Б., Шпрах В.В. Возможности комплексной коррекции немоторных проявлений болезни Пар-

кинсона в сочетании с дисциркуляторной энцефалопатией // Матер. II нац. конгр. по болезни Паркинсона и двигательным расстройствам. – М., 2011. – С. 359–363.

Sayutina SB, Shprakh VV. (2011). Possibilities of complex correction of nonmotor manifestations of Parkinson's disease in combination with discirculatory encephalopathy [Vozmozhnosti kompleksnoy korrektsii nemotornykh proyavleniy bolezni Parkinsona v sochetanii s distsirkulyatornoy entsefalopatiey]. Materialy II natsional'nogo kongressa po bolezni Parkinsona i dvigatel'nykh rasstroystvam. Moskva, 359-363.

5. Coban A, Hanagasi HA, Karamursel S, Barlas OB. (2009). Comparison of unilateral pallidotomy and subthalamotomy findings in advanced idiopathic Parkinson's disease. *J. Neurosurg.*, 23 (1), 23-29. doi: 10.1080/02688690802507775.

6. Guridi JI, Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Lozano AA, Manrique M. (2008). L-dopa-induced dyskinesia and stereotactic surgery for Parkinson's disease. *Neurosurgery*, 62 (2), 311-323, discussion 323-5. doi: 0.1227/01.neu.0000315998.58022.55.

7. Jourdain VA, Schechtman G, Di Paolo T. (2014). Subthalamotomy in the treatment of Parkinson's disease: clinical aspects and mechanisms of action. *J. Neurosurg.*, 120 (1), 140-151. doi: 10.3171/2013.10.JNS13332.

8. Munhoz RP, Cerasa A, Okun MS. (2014). Surgical treatment of dyskinesia in Parkinson's disease. *Front. Neurol.*, 29 (5), 65. doi: 10.3389/fneur.2014.00065.

9. Obeso JA, Jahanshahi M, Alvarez L, Macias R, Pedrosa I, Wilkinson L, Rothwell JC. (2009). What can man do without basal ganglia motor output? The effect of combined unilateral subthalamotomy and pallidotomy in a patient with Parkinson's disease. *Exp. Neurol.*, 220 (2), 283-292. doi: 10.1016/j.expneurol.2009.08.030.

10. Sako W, Miyazaki Y, Izumi Y, Kaji R. (2014). Which target is best for patients with Parkinson's disease. A meta-analysis of pallidal and subthalamic stimulation. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 85 (9), 982-986. doi: 10.1136/jnnp-2013-306090.

11. Tarsy D. (2009). Does subthalamotomy have a place in the treatment of Parkinson's disease? *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 80 (9), 939-940. doi: 10.1136/jnnp.2008.163949.

Сведения об авторах Information about the authors

Чипизубов Василий Александрович – аспирант кафедры неврологии и нейрохирургии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, врач-нейрохирург отделения нейрохирургии ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак почёта» областная клиническая больница» (664049, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100; e-mail: chipizubov.neuro@gmail.com)

Chipizubov Vasily Alexandrovich – Postgraduate at the Department of Neurology and Neurosurgery of Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Neurosurgeon at the Department of Neurosurgery of Irkutsk Regional Clinical Hospital (664049, Irkutsk, Yubileyniy, 100; e-mail: chipizubov.neuro@gmail.com)

Петров Сергей Иннокентьевич – кандидат медицинских наук, заведующий отделением нейрохирургии ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак почёта» областная клиническая больница» (e-mail: petrov_si@mail.ru)

Petrov Sergey Innokentievich – Candidate of Medical Sciences, Head of the the Department of Neurosurgery of Irkutsk Regional Clinical Hospital (e-mail: petrov_si@mail.ru)

Михалевич Исай Моисеевич – кандидат геолого-минералогических наук, доцент, заведующий кафедрой педагогических и информационных технологий Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Mikhalevich Isay Moiseevich – Candidate of Geological and Mineralogical Sciences, Docent, Head of the Department of Pedagogical and Information Technologies of Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education