

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
Державна установа
«Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України»

ЛОМАДЗЕ ВІКТОР ЛЕВАНОВИЧ

УДК 616-089:615.03:616.8-009.2:616.858

**ДИФЕРЕНЦІЙОВАНЕ ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ЛЕВОДОПА-
ІНДУКОВАНИХ РУХОВИХ РОЗЛАДІВ У ПАЦІЄНТІВ З ХВОРОБОЮ
ПАРКІНСОНА**

14.01.05 — нейрохірургія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2019

Дисертацією є кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

Роботу виконано в Державній установі «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України»

Науковий керівник:

доктор медичних наук **Костюк Костянтин Романович**, Державна установа «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України», завідувач відділення функціональної нейрохірургії та нейромодуляції з рентгеноопераційною та групою лікування хронічного болю

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **П'ятикоп Володимир Олександрович**, Харківський національний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри нейрохірургії

доктор медичних наук, старш. наук. співр. **Богданова Ірина В'ячеславівна**, Державна установа «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України», провідний науковий співробітник відділу нейроінфекції та розсіяного склерозу

Захист відбудеться «26» листопада 2019 року о 12⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.557.01 в Державній установі «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України» за адресою: вул. П. Майбороди, 32, м. Київ, 04050

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Державній установі «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України» (вул. П. Майбороди, 32, м. Київ, 04050)

Автореферат розіслано «25» жовтня 2019 року

Т.в.о. вченого секретаря
спеціалізованої вченої ради,
д-р мед. наук, професор

Л.М. Яковенко

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Хвороба Паркінсона (ХП) є одним із найпоширеніших нейродегенеративних захворювань нервової системи (Elbaz A. et al., 2016; Abbas M.M. et al., 2018). За сучасними епідеміологічними даними, в Україні на паркінсонізм страждає близько 70 тис. осіб. У 9 тис. пацієнтів щорічно вперше діагностують цю недугу (Xu J., et al., 2014; Elbaz A. et al., 2016). Сучасна лікувальна тактика ХП передбачає призначення патогенетичної терапії з одночасною профілактикою побічних ефектів, які виникають при тривалому вживанні специфічних протипаркінсонічних препаратів (ППП). Незважаючи на їх високу ефективність, у 70 % хворих через 2–5 років після початку дофамінергічної леводопа-замісної терапії (ЛЗТ) розвиваються передбачувані побічні ефекти (рухові та нерухові). До рухових побічних ефектів належать моторні флуктуації (МФ), дискінезії, акінетичний криз, до нерухових – ортостатична гіпотензія, дисфагія, запор, порушення сечовиділення, когнітивні та психоемоційні розлади. На проміжній та пізніх стадії захворювання неврологічні симптоми, котрі виникли внаслідок побічної дії ППП, можуть відігравати провідну роль у зниженні якості життя хворих. За даними епідеміологічних досліджень дискінезіями страждає від 1,2 до 2,4 мільйоні населення (Turcano P. et al., 2018).

У разі прогресивного перебігу захворювання, низької ефективності специфічної протипаркінсонічної терапії та розвитку побічних явищ від терапії хворим можна запропонувати хірургічне лікування. Найефективнішими видами хірургічного лікування ХП вважають глибинну мозкову стимуляцію (ГМС) і стереотаксичну деструкцію. Кожна із операцій має переваги та недоліки. Пріоритетним напрямом хірургічного лікування ХП є хронічна електростимуляція за допомогою імплантації внутрішньомозкових електродів (Xu F. et al., 2016). Показано, що ГМС сприяє значному регресу моторних виявів ХП і поліпшенню якості життя хворих (Kocabıcak E., Temel Y., 2013; Fang J.Y., Tolleson C.M., 2017). Недоліками операції є висока складність і велика тривалість хірургічного втручання, необхідність постійного контролю та регуляції параметрів стимуляції, а також висока вартість електростимулювального пристрою. Використовують також стереотаксичні аблятивні втручання, інтерес до яких стрімко зростає протягом останніх років. Загальноприйнятим є метод радіочастотної деструкції. Широкої популярності набувають новітні технології, такі як стереотаксична радіохірургічна операція гамма-ніж, сфокусована ультразвукова та лазерна термічна абляція (Witjas T. et al., 2015; Bond A. et al., 2017). До переваг методу радіочастотної деструкції можна віднести невелику тривалість операції, відсутність необхідності регулярного позитивного спостереження за хворими, невеликі фінансові витрати, пов'язані із хірургічним втручанням.

Зв'язок з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом планових науково-дослідних робіт ДУ «Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України»: «Розробити диференційовані методики хірургічного лікування леводопа-індукованих рухових розладів» за № держреєстрації 011PU002208) і «Розробити диференційовані методики хірургічного лікування хвороби Паркінсона та торсійної дистонії» за № держреєстрації 0113U007733.

Мета дослідження – покращення результатів хірургічного лікування леводопа-індукованих рухових розладів у пацієнтів із хворобою Паркінсона, якості їх життя та

соціальної адаптації на основі диференційованого підходу до вибору хірургічного втручання.

Завдання дослідження:

1. Уточнити особливості розвитку леводопа-індукованих рухових розладів залежно від віку дебюту, тривалості та форми захворювання.
2. Проаналізувати чинники, які спричиняють розвиток леводопа-індукованих рухових розладів у пацієнтів із хворобою Паркінсона.
3. Обґрунтувати доцільність диференційованого хірургічного лікування хвороби Паркінсона з урахуванням особливостей перебігу захворювання.
4. Визначити ефективність стереотаксичних операцій у хворих із різними формами хвороби Паркінсона.
5. Провести порівняльний аналіз результатів стереотаксичних операцій залежно від характеру перебігу хвороби Паркінсона та особливостей леводопа-індукованих рухових розладів.
6. Визначити показання до застосування певного виду хірургічного втручання при різних видах леводопа-індукованих рухових розладів і моторних флуктуаціях для досягнення оптимального клінічного результату.

Об'єкт дослідження: хвороба Паркінсона з леводопа-індукованими руховими розладами.

Предмет дослідження: клінічні вияви хвороби Паркінсона, ускладнення, спричинені леводопа-замісною терапією, диференційовані нейрохірургічні втручання.

Методи дослідження:

1. Клініко-анамнестичний: вивчення сімейного анамнезу, встановлення даних щодо можливого перенесення черепно-мозкової травми, нейровірусної інфекції, порушення мозкового кровообігу. Дослідження особливостей дебюту та перебігу захворювання, ефективності медикаментозного лікування. Вивчення особливостей побічних ефектів ЛЗТ.
2. Психо-неврологічний: оцінка неврологічного статусу, яка передбачала використання загальноприйнятої Уніфікованої шкали ХП (UPDRS), шкали Хен–Яра, шкали денної активності Шваб–Інгланда, короткої шкали оцінки когнітивних функцій (MMSE), шкал депресії Бека (BDI) і Гамільтона (HDRS) та шкали тривожності Гамільтона (HARS).
3. Топографо-анатомічний: магнітно-резонансна (МРТ) і комп'ютерна томографія (КТ).
4. Статистичний: методи параметричного та непараметричного аналізу, кореляційний і регресійний аналіз.

При виконанні дисертаційного дослідження дотримувалися принципів біоетики.

Наукова новизна одержаних результатів. У дисертаційній роботі науково обґрунтовано підхід до визначення показань для диференційованих стереотаксичних нейрохірургічних втручань при лікуванні ХП з леводопа-індукованими руховими розладами.

На підставі отриманих даних науково обґрунтовані показання до різних видів стереотаксичних втручань залежно від характеру перебігу ХП та наявності додаткових рухових розладів, пов'язаних із леводопа-замісною терапією.

Показано ефективність та безпечність використання стереотаксичних аблятивних втручань у хворих з двобічною формою ХП та супутніми леводопа-індукованими руховими розладами.

Визначено, що стереотаксична радіочастотна таламотомія та контрлатеральна субталамотомія є ефективним і безпечним методом хірургічного лікування хворих на ХП, в клінічній картині яких на перший план виступають тремор і моторні флуктуації.

Проведено поглиблений порівняльний аналіз аблятивних втручань з методом нейростимуляції. Показано, що найефективнішим хірургічним методом лікування ХП та корекції побічних ефектів леводопа-замісної терапії є двобічна глибинна хронічна стимуляція субталамічних ядер (STN).

Показано значний вплив леводопа-індукованих дискінезій на зниження якості життя хворих на ХП. Доведено, що двобічна стимуляція STN та одnobічна радіочастотна паллідотомія сприяють припиненню або значному регресу леводопа-індукованих дискінезій.

Проведено теоретичне узагальнення та розроблено наукову концепцію вибору хірургічної тактики лікування ХП з леводопа-індукованими руховими розладами.

Установлено, що зниження дози леводопа-замісної терапії після хірургічних втручань відіграє значну роль у регресі леводопа-індукованих рухових розладів.

Практичне значення одержаних результатів. За результатами досліджень, аналізу та систематизації отриманих даних визначено критерії відбору хворих на ХП для певного виду хірургічного лікування.

Визначено чинники, які впливають на появу та прогресування леводопа-індукованих рухових розладів: ранній дебют захворювання, довга тривалість ХП і високі дози леводопа-замісної терапії.

Розроблено методи запобігання розвитку побічних ефектів леводопа-замісної терапії: відтермінований початок леводопа-замісної терапії, використання пролонгованих форм препарату леводопи, поєднання низьких доз леводопи з іншими протипаркінсонічними препаратами, що дає змогу довше застосовувати низькі дози леводопи.

Впроваджено диференційований підхід до вибору нейрохірургічної тактики, що забезпечило високу ефективність хірургічного лікування тяжких форм ХП і сприяло поліпшенню якості життя та соціальній адаптації хворих.

Результати дисертаційної роботи впроваджено в практичну діяльність відділення функціональної нейрохірургії та нейромодуляції з рентгеноопераційною та групою лікування хронічного болю Державної установи «Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України».

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням автора. Разом з науковим керівником – д-ром мед. наук Костюком К.Р. дисертант сформулював мету, основні завдання та дизайн дослідження, обговорив результати та узгодив висновки. Автор брав участь в обстеженні хворих, проведенні хірургічних втручань, спостереженні за хворими у ранній та пізній післяопераційний період. Дисертант самостійно провів аналіз наукової літератури та патентно-

інформаційний пошук за темою дисертаційної роботи, виконав обробку первинної медичної документації, проаналізував результати клініко-інструментального обстеження 90 хворих на ХП, здійснив статистичну обробку та узагальнив отримані результати, оформив ілюстративний матеріал, написав усі розділи дисертації.

Апробація результатів дисертації. Основні положення і результати дисертаційної роботи оприлюднено на Першому Російському конгресі функціональної та стереотаксичної нейрохірургії (Москва, РФ, 17 – 18 березня, 2016), 22-му Конгресі Європейської асоціації стереотаксичних та функціональних нейрохірургів (Мадрид, Іспанія, 28 вересня – 1 жовтня, 2016), 17-му Конгресі Всесвітньої асоціації стереотаксичних та функціональних нейрохірургів (Берлін, Німеччина, 26 – 29 червня, 2017).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 8 наукових праць, з них 5 статей, у тому числі 3 статті у фахових періодичних виданнях, рекомендованих МОН України, 4 – у виданнях, які цитуються у міжнародних наукометричних базах, 2 – у періодичних зарубіжних виданнях, 3 – тези доповідей на з'їздах.

Структура та обсяг роботи. Дисертацію викладено на 216 сторінках, проілюстровано 30 рисунками та 20 таблицями. Вона містить вступ, огляд літератури, 5 розділів власних досліджень, узагальнення, висновки, практичні рекомендації, список використаних літературних джерел, додатки. Список використаних літературних джерел містить 268 посилання, з них 14 – кирилицею, 254 – латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріал і методи дослідження. Дисертаційне дослідження ґрунтується на аналізі результатів обстеження та хірургічного лікування 90 хворих з різними формами ХП у Державній установі «Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України» в період з 2008 до 2018 рр. Критерії залучення у дослідження: наявність ХП, прийом (ЛЗТ), наявність побічних ефектів від ЛЗТ, відсутність загальносоматичних протипоказань до хірургічного лікування та значних когнітивних порушень. Показаннями до проведення хірургічного втручання були наявність тяжкої форми ХП, прогресивний перебіг захворювання, низька ефективність специфічної протипаркінсонічної терапії та прогресуюча соціально-побутова дезадаптація.

Серед прооперованих хворих було 34 (37,8 %) жінки та 56 (62,2 %) чоловіків. Вік пацієнтів – від 31 до 77 років (середній вік – $(58,1 \pm 0,9)$ роки). Більшість (83 (92,2%)) хворих були середнього та похилого віку.

Залежно від виду хірургічного втручання хворих розподілили на п'ять груп: **група Vim** – 31 (34,4 %) хворий, яким проведено стереотаксичну радіочастотну однобічну таламотомію – деструкцію вентролатерального інтермедіального ядра таламуса (Vim), **група GPi** – 18 (20,0 %) хворих, котрим виконано стереотаксичну радіочастотну однобічну паллідотомію – деструкцію медіанного сегмента блідої кулі (GPi), **група Vim-GPi** – 15 (16,7 %) хворих, яким проведено стереотаксичну радіочастотну таламотомію та контралатеральну паллідотомію, **група Vim-STN** – 12 (13,3 %) хворих, котрим виконано стереотаксичну радіочастотну таламотомію та

контралатеральну субталамотомію – деструкцію STN, група **DBS-STN** – 14 (15,6 %) хворих, яким проведено імплантацію системи для двобічної нейростимуляції STN.

Хворим проведено клініко-неврологічне та інструментальне обстеження, оцінку психоемоційного статусу. Визначали вік хворих на момент проведення хірургічного втручання, вік дебюту, тривалість захворювання та ЛЗТ, дози препарату леводопи, вік появи, характер і тривалість МФ та ЛІД, досліджували сімейний анамнез на предмет наявності ХП у близьких родичів хворого.

Стан хворих і ступінь вираженості симптоматики оцінювали за загальноприйнятими неврологічними шкалами: шкалою Хен–Яра, уніфікованою рейтинговою шкалою оцінки клінічних симптомів ХП (UPDRS) в період максимальної дії (період ON) та період мінімальної дії (період OFF) леводопи, шкалою денної активності Шваб–Інгланда. Для оцінки психічного статусу використовували тести оцінки когнітивних функцій Mini-Mental State Examination (MMSE), шкали депресії Бека (BDI) та Гамільтона (HDRS), шкалу тривожності Гамільтона (HARS).

Стереотаксичні втручання виконували з використанням стереотаксичної системи CRW («Radionics», США). Розрахунки координат мішені деструкції та мішені для введення внутрішньомозкових електродів глибинної мозкової стимуляції проводили на плануючих станціях StereoFusion, StereoPlan, Atlas («Radionics», США), StealStation, Fraimlink («Medtronic», США) та iPlan, ELEMENT («Brainlab», Німеччина).

Координати мішені деструкції Vim визначали «непрямим» способом щодо серединної точки міжкомісуральної лінії (mid-commissural point), координати GPi та STN – «прямим» способом на основі магнітно-резонансних зображень. Мішень STN для абляції була розташована дещо вище порівняно з мішенню STN для електродів для нейростимуляції (табл. 1).

Таблиця 1

Координати мішеней стереотаксичного хірургічного втручання

Мішень стереотаксичного втручання	Координати щодо центральної точки міжкомісуральної лінії		
	Латеральність (X)	Передньо-задній напрямок (Y)	Вертикальність (Z)
Vim	13,5 ± 0,2	-5,9 ± 0,2	+0,1 ± 0,1
GPi	21,6 ± 0,4	+2,1 ± 0,1	-3,8 ± 0,2
STN для абляції	11,7 ± 0,2	-2,5 ± 0,1	- 4,7 ± 0,2
STN для нейростимуляції	11,9 ± 0,2	-2,3 ± 0,1	- 5,4 ± 0,2

Для клінічної оцінки правильного розміщення електрода та запобігання розвитку неврологічних ускладнень, пов'язаних із некоректним його розташуванням під час хірургічного втручання виконували інтраопераційну тестову макростимуляцію. Можливості мовного контакту з хворим та оцінки регресу тремору і ригідності досягали використанням «wake-up» анестезії. Радіочастотну термодеструкцію проводили

спеціальними електродами Radionics та Cosman, робочий наконечник яких мав діаметр 2,1 мм і довжину 3,0 мм (для таламотомії і паллідотомії). Для деструкції STN використовували два типи електродів, перший з яких мав діаметр 2,1 мм і довжину 4,0 мм, другий – діаметр 1,1 мм і довжину 3,0 мм. Об'єм деструкції останнім електродом був меншим порівняно з електродом діаметром 2,1 мм. Таламотомію та паллідотомію проводили за температури 75 °С протягом 60–65 с, таламотомію – в одну сесію. Під час паллідотомії здійснювали три послідовні деструкції по ходу електрода на відстані 2,0 мм одна від одної. Деструкцію STN 6 хворим проводили за температури 80 °С з тривалістю експозиції 60 с, ще 6 – за температури 70 °С з тривалістю експозиції 50 с.

Нейростимулювальну систему Medtronic (США) з нейрогенератором моделі Activa-PC імплантовано 11 із 14 (78,6 %) хворим, систему Boston Scientific (США) з нейрогенератором моделі Vercise – 3 (21,4 %). З метою додаткового електрофізіологічного контролю коректного розміщення внутрішньомозкових електродів 6 (42,9 %) хворим із цієї групи проведено інтраопераційну реєстрацію електричної активності підкоркових ядер за допомогою мікроелектродів (microelectrode recording (MER)).

Для контролю правильного розташування електродів наступного дня після операції проводили КТ (рис. 1). Первинне налаштування параметрів нейростимуляції виконували протягом перших двох днів після операції. В усіх хворих встановлювали монополярний режим стимуляції, ширина імпульсу та частота були однаковими (відповідно 60 мс та 130 Гц). Амплітуда імпульсу становила від 1,7 до 3,6 В (у середньому – $(2,5 \pm 0,2)$ В) залежно від досягнення позитивного ефекту та відсутності побічної дії від нейростимуляції. Індивідуально визначали оптимальний контакт кожного електрода, стимуляція якого спричиняла найбажаніший лікувальний ефект.

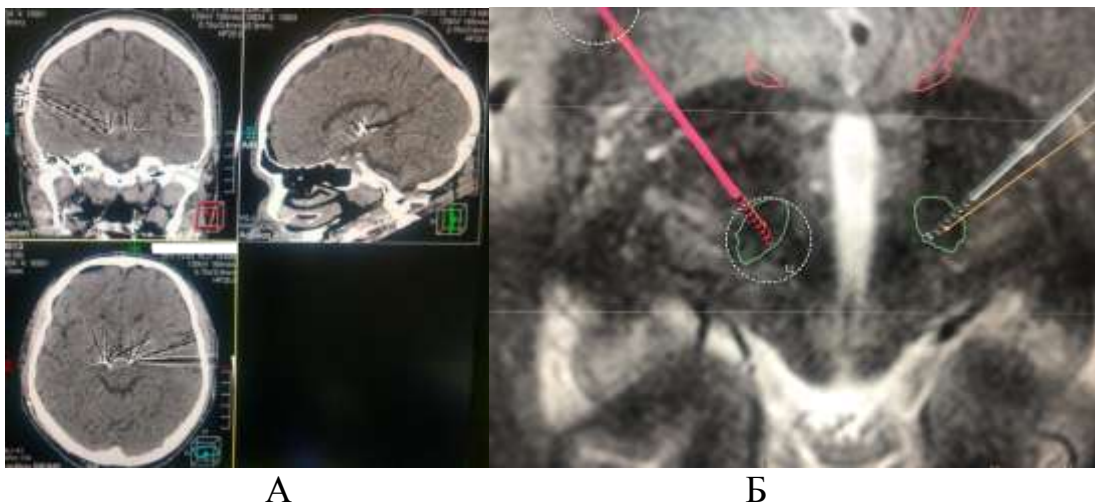


Рис. 1. Верифікація внутрішньомозкових електродів у STN обох півкуль головного мозку хворого Т.: А – КТ наступного дня після операції; Б – поєднання КТ-зображень з планом операції на основі МР-зображень

Контрольне обстеження хворих проводили через 6 і 12 міс після операції. Воно передбачало повторну оцінку психоневрологічного статусу хворих за зазначеними шкалами, проведення МРТ головного мозку (рис. 2). Подальше спостереження за хворими проводили під час повторних амбулаторних консультацій, а також методом опитування по телефону та за допомогою відео-зв'язку. Післяопераційний катамнез простежено у терміни від 6 міс до 10,5 року (у середньому – впродовж $(5,8 \pm 1,1)$ року).

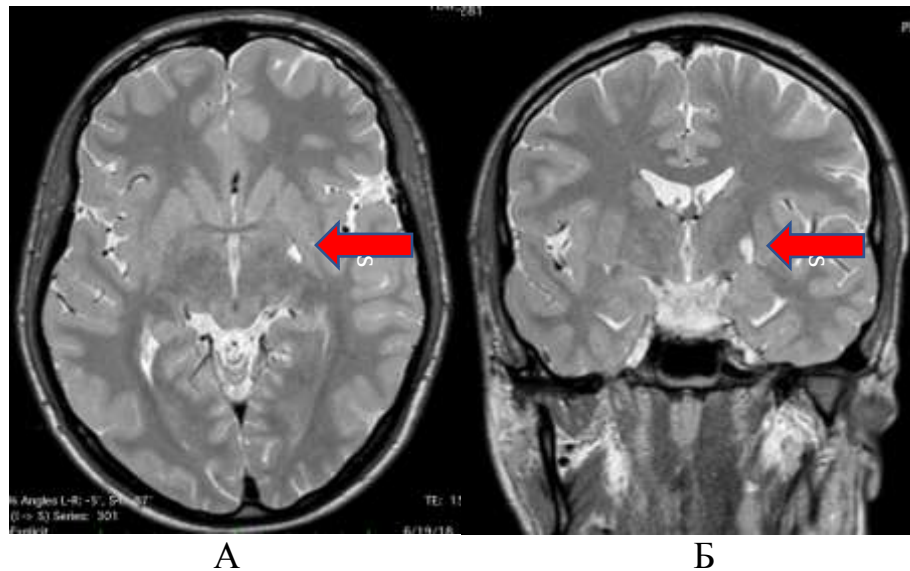


Рис. 2. МРТ хворого В. через 10 міс після радіочастотної паллідотомії праворуч: А – аксіальна проекція; Б – коронарна проекція

Для аналізу результатів дослідження використовували методи варіаційної статистики. Розраховували середнє арифметичне значення (M), похибку середнього арифметичного значення (m), рівень статичної значущості (p). Відмінності між показниками вважали статистично значущими при $p < 0,05$. Аналіз і обробку статистичних даних проведено з використанням пакета прикладних програм Statistica 6.0. Проводили порівняння середніх значень двох груп (t -критерій Стюдента, критерій Манна–Уїтні). Застосовували критерій Вілкоксона для пов'язаних сукупностей. Для порівняння розподілів якісних характеристик використовували критерій χ^2 .

Результати дослідження та їх обговорення. Середній вік хворих на момент хірургічного втручання становив ($58,0 \pm 0,9$) року. Найбільшим він був у хворих групи Vim, найменшим – у хворих групи GPi ($p = 0,04$). Середня тривалість захворювання на момент хірургічного втручання становила ($9,8 \pm 0,5$) року. Вона була найбільшою у хворих груп GPi та Vim-GPi, найменшою – у хворих групи Vim-STN ($p = 0,03$). Установлено статистично значущу різницю за віком хворих на момент операції між групами Vim і GPi ($p = 0,04$) (табл. 2).

Таблиця 2

Загальна клінічна характеристика спостережень

Група хворих	Вік хворих, роки	Тривалість захворювання, роки
Vim (n=31)	$60,7 \pm 1,6^{\#}$	$9,1 \pm 1,2$
GPi (n=18)	$55,3 \pm 1,9^{\#}$	$11,6 \pm 0,6^*$
Vim-GPi (n=15)	$56,5 \pm 2,1$	$10,7 \pm 1,2$
Vim-STN (n=12)	$59,1 \pm 2,1$	$8,8 \pm 1,0^*$
DBS-STN (n=14)	$56,6 \pm 3,1$	$9,1 \pm 1,0^*$
Разом (n=90)	$58,0 \pm 0,9$	$9,8 \pm 0,5$

Примітка. Достовірність відмінностей показників між групами:

$\#$ – GPi та Vim; $*$ – GPi та Vim-STN, GPi та DBS-STN.

У більшості прооперованих хворих (61 (68,8 %)) мала місце тремтливо-ригідна форма ХП, у решти – акінетико-ригідна та тремтливо-акінетико-ригідна форми.

Двобічну нейростимуляцію STN проводили хворим, у яких переважали акінетико-ригідна та тремтливо-акінетико-ригідна форми захворювання. Аблятивні нейрохірургічні втручання при цих формах не виконували через високий ризик погіршення стану хворих та якості їх життя (табл. 3).

Таблиця 3

Розподіл хворих за формами хвороби Паркінсона

Група хворих	Форма хвороби Паркінсона							
	тремтливо-ригідна		тремтлива		акінетико-ригідна		тремтливо-акінетико-ригідна	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Vim (n=31)	21	66,7	6	19,3	0	0	4	12,9
GPi (n=18)	12	66,7	0	0	2	11,1	4	22,2
Vim-GPi (n=15)	10	66,7	0	0	0	0	5	33,3
Vim-STN (n=12)	8	66,6	2	16,7	0	0	2	16,7
DBS-STN (n=14)	2	14,3	0	0	4	28,4	8	57,1
Разом	53	58,9	8	8,9	6	6,7	23	25,6

На момент хірургічного втручання всі прооперовані хворі мали двобічні симптоми. В усіх спостереженнях в дебюті захворювання вражалися кінцівки однієї половини тіла. Зі збільшенням терміну тривалості захворювання зростала частка хворих із двобічною симптоматикою захворювання. Якщо через 3 роки після дебюту ХП двобічні симптоми захворювання мали місце у 33 (36,7 %) осіб, то на 7-й рік захворювання – в усіх хворих.

Серед прооперованих хворих 51 (56,7 %) приймали лише ЛЗТ, 30 (30,0 %) – два ППП різних груп, 8 (8,9 %) – три препарати. Лише 1 (1,1 %) хворий, якому імплантували нейростимулювальну систему, припинив прийом леводопи за 6 міс до операції у зв'язку з вираженою побічною дією препарату. Не виявлено залежності між частотою виникнення побічних ефектів і кількістю ППП.

Установлено найменшу тривалість ЛЗТ у хворих групи Vim, а найбільшу – у пацієнтів груп GPi ($p = 0,005$) і Vim-GPi ($p = 0,05$) (табл. 4).

Таблиця 4

Доза леводопи і тривалість ЛЗТ на момент операції

Група хворих	Доза леводопи, мг/добу	Тривалість ЛЗТ, роки
Vim (n=31)	$860,9 \pm 85,2$	$4,7 \pm 0,4^{** \# \#}$
GPi (n=18)	$1065,9 \pm 215,8^*$	$8,4 \pm 0,9^{**}$
Vim-GPi (n=15)	$857,4 \pm 197,5$	$7,6 \pm 1,0^{\# \#}$
Vim-STN (n=12)	$367,5 \pm 116,7^{* \#}$	$6,0 \pm 1,0$
DBS-STN (n=14)	$1194,5 \pm 150,4^{\#}$	$5,8 \pm 0,9$

Примітка. Достовірність відмінностей показників між групами:

* – GPi та Vim-STN; # – DBS-STN і Vim-STN;

^ – DBS-STN і GPi; ** – Vim та GPi;

– Vim і Vim-GPi.

Дослідження перебігу захворювання показало, що в 52 (57,8 %) хворих у клінічній картині на перший план виступали симптоми побічної дії ЛЗТ, а саме – МФ та ЛІД, а не рухові симптоми ХП (тремор, ригідність, акінезія). На момент хірургічного втручання МФ мали місце у 82 (91,1 %) хворих, а ЛІД – у 58 (64,4 %) хворих. У 55 (61,1 %) випадках відзначено як МФ, так і ЛІД. До МФ належали феномени «включення–виключення», «несподіваного виключення» та «несподіваного застигання на одному місці». ЛІД виявлялися хореоформними та дистонічними гіперкінезами, міоклоніями і гемібалізмом, а також феноменом «йонг-йонг» та непередбачуваною «пароксизмальною» дискінезією. В більшості хворих ЛІД поширювалися на шию, м'язи обличчя, язика, плечі, тулуб і кінцівки.

Протягом перших чотирьох років захворювання у хворих вкрай рідко виникали побічні ефекти ЛЗТ. Дискінезії відзначено у 3 (3,3 %) спостереженнях, МФ – у 4 (4,4 %). Тенденцію до стрімкого зростання частоти побічних ефектів ЛЗТ виявлено на 5-6-й рік захворювання, коли більш ніж у половини хворих спостерігали появу побічних ефектів. Через 8 років після дебюту ХП у більшості хворих (76 (84,4 %)) виникали МФ (рис. 3).

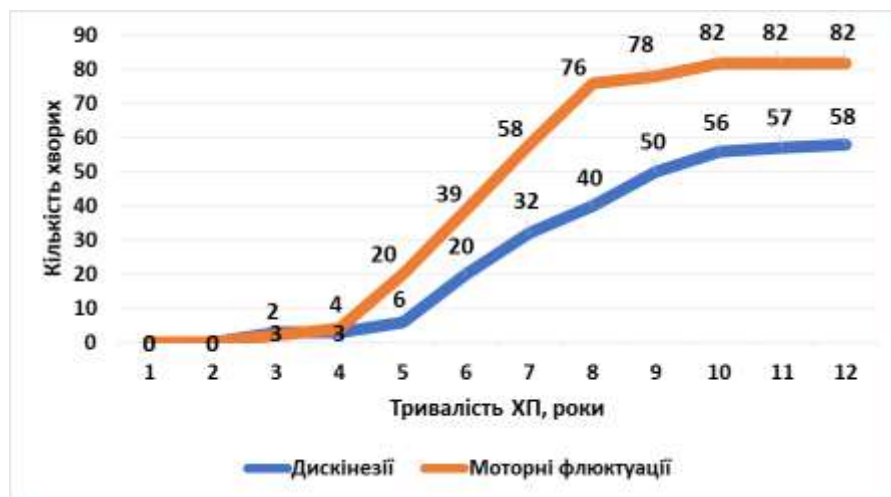


Рис. 3. Частота розвитку МФ та ЛІД залежно від тривалості захворювання

Установлено, що зі збільшенням дози леводопи зростала частота виникнення побічних ефектів від специфічної замісної терапії. Відзначено, що МФ виникали на тлі прийому менших доз препарату леводопи (у середньому – (546 ± 128) мг/добу), тоді як ЛІД виникали і прогресували у хворих, які приймали вищі (у середньому – (865 ± 254) мг/добу). Різниця в дозах леводопи не була статистично значущою ($p = 0,061$).

У міру збільшення дози підвищувалась частота МФ та ЛІД: у випадку середньої дози 430 ± 155 мг/добу у 25 % хворих виникали МФ, у випадку дози 654 ± 285 мг/добу у 50 % хворих виникали МФ, у випадку дози 839 ± 374 мг/добу у 75 % хворих виникали МФ, у випадку дози 985 ± 395 мг/добу у 100 % хворих виникали МФ. У 25 % хворих з ЛІД середня доза леводопи становила 644 ± 205 мг/добу, у 50 % хворих з ЛІД доза леводопи становила 892 ± 232 мг/добу, у 75 % хворих доза леводопи становила 1020 ± 314 мг/добу, у 100 % хворих доза леводопи становила 1244 ± 395 мг/добу. Як зазначено вище, не в усіх хворих мали місце МФ або дискінезії, тому під 100 % ми мали на увазі загальну кількість хворих, у яких відзначено побічні ефекти

від ЛЗТ. Таким чином, встановлено, що МФ виникали при вживанні меншої дози леводопи, ніж ЛД.

Проведено вивчення залежності появи побічних ефектів від тривалості ЛЗТ. Установлено, що протягом перших трьох років терапії МФ і дискінезії мали місце відповідно у 18 (20,0 %) та 8 (8,9 %) хворих. Через 4 років специфічної терапії відзначено суттєве збільшення кількості хворих, у яких виникали побічні ефекти. В подальшому зберігалася тенденція до зростання частоти рухових розладів, пов'язаних із замісною терапією. На п'ятий рік ЛЗТ у 71 (78,9 %) пацієнта виникали МФ, у 48 (53,3 %) – ЛД. Частка хворих із дискінезіями також збільшувалася через 5 років (рис. 4).

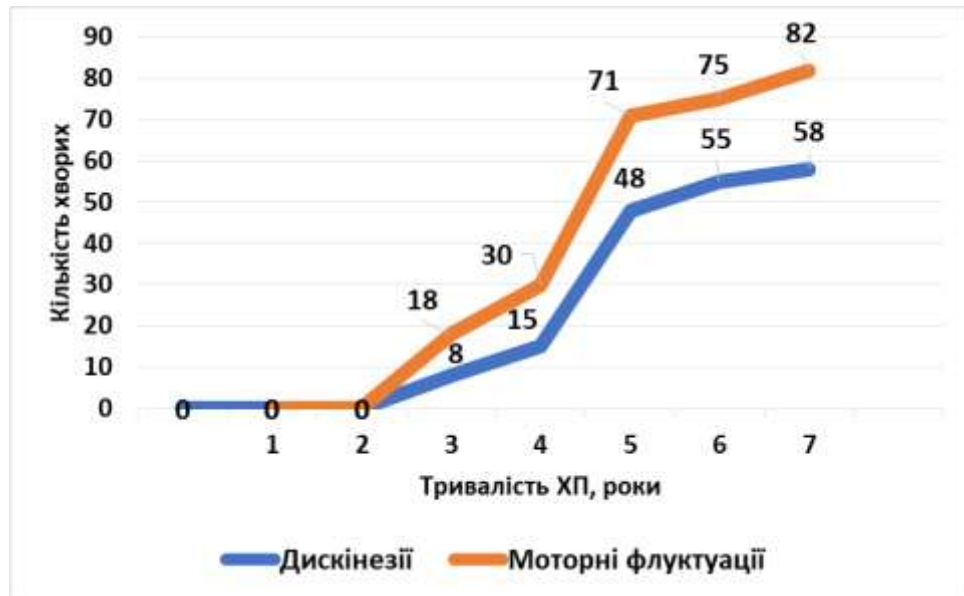


Рис. 4. Частота розвитку МФ та ЛД залежно від тривалості замісної терапії

Таким чином, для запобігання ранній появі побічних ефектів ЛЗТ рекомендовано якомога довше вживати низькі дози леводопи, але це не має обмежувати рухову активність хворого. Тому у разі недостатнього контролю за основними симптомами захворювання (тремор, ригідність, гіпокінезія) дозу леводопи потрібно підвищувати для регресу симптомів ХП та поліпшення якості життя пацієнта. Для забезпечення ефективності такої терапії та підтримки задовільного стану хворого рекомендовано призначити препарати леводопи пролонгованої дії, а також комбінації ЛЗТ з прямими агоністами дофамінових рецепторів, інгібіторами моноаміноксидази типу Б та інгібіторами катехол-О-метилтрансферази і центральними холінолітиками, які не бажано призначати пацієнтам похилого віку через негативний вплив на когнітивні функції.

Під час аналізу структури побічних ефектів у хворих, яким проведено різні нейрохірургічні втручання, встановлено, що МФ переважали в осіб, котрим виконано односторонню стереотаксичну таламотомію і таламотомію, а також контрлатеральну субталамотомію. ЛД мали місце в усіх хворих, яким проведено односторонню паллідотомію. Дискінезії не відзначено у жодного пацієнта після стереотаксичної абляції STN. У хворих, яким імплантовано нейростимулювальну систему та проведено таламотомію і контрлатеральну паллідотомію, частота розвитку МФ та дискінезій були однаковою (табл. 5).

Розподіл спостережень залежно від розвитку побічних ефектів

Група хворих	МФ		ЛІД		Тривалість побічних ефектів ЛІТ, роки
	абс.	%	абс.	%	
Vim (n=31)	31	100,0	17	54,8	4,8 ± 0,8
GPI (n=18)	11	61,1	18	100,0	6,1 ± 2,2*
Vim-GPI (n=15)	15	100,0	11	73,3	4,1 ± 1,5
Vim-STN (n=12)	12	100,0	0	0,0	1,8 ± 1,0*
DBS-STN (n=14)	13	92,9	12	85,7	2,5 ± 1,8*
Разом	82	91,1	58	64,4	3,9 ± 1,6

Примітка. Достовірність відмінностей показників між групами:

* – GPI та Vim-STN, GPI та DBS-STN.

Тривалість побічних ефектів ЛІТ була найдовшою у хворих, яким проведено однобічну паллідотомію, що можна пояснити раннім дебютом захворювання, тривалим терміном вживання ППП і високими дозами препарату леводопи. Найкоротшу тривалість побічних ефектів виявлено у хворих групи Vim-STN. У цій групі були відсутні ЛІД.

Когнітивні розлади у половини хворих (48 (53,3 %)) були відсутні (за шкалою MMSE >28 балів), у 32 (35,6 %) – мінімальними (від 24 до 27 балів). У 10 (11,1 %) випадках відзначено деменцію легкого ступеня (від 20 до 23 балів). У загальній вибірці хворих середній бал за шкалою MMSE становив $26,5 \pm 1,2$, що відповідало мінімальним когнітивним порушенням, які виявлялися порушенням уваги, уповільненням процесів мислення та зниженням пам'яті. До хірургічного втручання у 24 (26,7 %) хворих депресії не виявлено, у 48 (53,3 %) діагностовано легку або субдепресію за шкалою BDI (від 10 до 15 балів), у 14 (15,6 %) – помірну депресію (від 16 до 19 балів), у 4 (4,4 %) – депресію середнього ступеня тяжкості (від 20 до 29 балів). Середній рівень тривожності за шкалою HARS становив $(20 \pm 1,3)$ бала, що відповідало середній вираженості тривожних розладів. Відсутність тривожності (17 балів) встановлено в 11 (12,2%) хворих, тривожність середнього ступеня вираженості (від 18 до 24 балів) – у 73 (81,1 %), тяжку форму тривожності (понад 25 балів) – у 6 (6,7 %). Наявність виражених психічних порушень, таких як деменція, психопатичні порушення, зокрема галюцинації, а також афективних порушень була протипоказанням до хірургічного лікування, тому в нашій серії хворих зазначені розлади не спостерігалися.

З огляду на вираженість симптоматики, характер перебігу захворювання та ступінь побутової дезадаптації, найтяжчий стан був у хворих, яким проведено імплантацію нейростимулювальної системи та однобічну паллідотомію. До основних чинників, котрі впливали на тяжкість стану хворих, належали акінетико-ригідна форма захворювання, наявність ЛІД, довга тривалість захворювання та високі дози леводопи. Це підтверджено найнижчими показниками шкали UPDRS. Так, у групі

STN у період ON (максимального ефекту леводопи) середній показник становив $(71,4 \pm 4,7)$ бала, в період OFF (мінімального ефекту леводопи) – $(93,5 \pm 5,1)$ бала, в групі GPi – відповідно $(64,2 \pm 4,1)$ та $(89,5 \pm 5,2)$ бала, але різниця не була статистично значущою порівняно з іншими групами.

Після операції припинення або значного регресу тремору, а також нормалізації м'язового тону вдалося досягти у більшості пацієнтів. Тремор припинився у 74 із 84 (88,1 %) хворих, у яких він мав місце до операції, ригідність регресувала у 72 із 82 (87,8 %) пацієнтів, гіпокінезія – у 20 із 29 (71,4 %). Найкращий ефект щодо контролю за тремором отримано в групах Vim (у 96,8 % випадків), Vim-STN (у 91,7 %) та DBS-STN (у 100,0 %). Після операції регрес ригідності відзначено в усіх групах, однак лише в групі DBS-STN він досяг 100,0%. Гіпокінезія регресувала в усіх хворих в групі DBS-STN, більше ніж у половини пацієнтів у групах GPi та Vim-GPi (у 66,7 та 60,0 % відповідно), у 25,0% хворих у групі Vim, тоді як у групі Vim-STN – в жодному спостереженні. Гіпокінезія залишилася практично незмінною після однобічної таламотомії та таламотомії і контралатеральної субталамотомії. Регрес зазначених симптомів сприяв поліпшенню постави та ходи, збільшенню рухової активності, що позитивно поліпшувало якість життя та соціально-побутову адаптацію пацієнтів. Найкращі показники щодо корекції рухових порушень отримано у хворих, яким імплантовано нейростимулювальну систему. Практично в усіх пацієнтів цієї групи регресували тремор і ригідність, зменшилася гіпокінезія (табл. 6).

Таблиця 6

Регрес рухових розладів залежно від виду хірургічного втручання

Вид операцій	Тремор		Ригідність		Гіпокінезія	
	До операції, n	Регрес після операції, n, (%)	До операції, n	Регрес після операції, n, (%)	До операції, n	Регрес після операції, n, (%)
Vim (n=31)	31	30 (96,8)	25	22 (88,0)	4	2 (50,0)
GPi (n=18)	16	12 (75,0)	18	16 (88,9)	6	4 (66,7)
Vim-GPi (n=15)	15	11 (73,3)	15	12 (80,0)	5	3 (60,0)
Vim-STN (n=12)	12	11 (91,7)	10	8 (80,0)	2	1 (50,0)
DBS-STN (n=14)	14	14 (100,0)	14	14 (100,0)	12	10 (83,3)
Разом	88	78 (88,6)	82	72 (87,8)	29	20 (69,0)

Аналіз отриманих результатів показав високу ефективність та безпечність різних видів стереотаксичних втручань у лікуванні ХП, що підтверджено поліпшенням показників шкал UPDRS (табл. 7) і денної активності Шваб–Інгланда (табл. 8).

Динаміка клінічних симптомів хвороби Паркінсона за шкалою UPDRS

Група хворих	До операції		Після операції	
	UPDRS ON, бали	UPDRS OFF, бали	UPDRS ON, бали	UPDRS OFF, бали
Vim (n=31)	52,8 ± 3,7	69,2 ± 3,9	24,8 ± 2,6*	43,6 ± 3,2*
GPI (n=18)	64,2 ± 4,1	89,5 ± 5,2	28,9 ± 2,6*	47,4 ± 3,7*
Vim-GPI (n=15)	59,5 ± 4,4	79,8 ± 5,3	21,2 ± 1,1*	37,6 ± 2,2
Vim-STN (n=12)	54,2 ± 4,1	70,8 ± 4,8	27,1 ± 2,0*	46,7 ± 3,2*
DBS-STN (n=14)	71,4 ± 4,7	93,5 ± 5,1	13,1 ± 1,6*	23,8 ± 2,0*
Разом	58,5 ± 4,2	80,6 ± 4,7	23,1 ± 2,0	39,8 ± 3,2

Примітка. * – Достовірність відмінностей показників групи DBS-STN з показниками інших груп.

Найефективнішим хірургічним видом лікування була двобічна глибинна мозкова стимуляція STN. У хворих, яким виконали нейростимуляцію, відзначено найбільш виражену статистично значущу позитивну динаміку перебігу захворювання, об'єктивно підтверджену показниками шкал UPDRS і денної активності Шваба–Інгланда. За результатами оцінки за шкалою UPDRS найбільші зміни виявили у розділах III та IV, які відображують рухову функцію та побічну дію специфічної протипаркінсонічної терапії. Однак і загальні дані оцінки змін дають підставу вважати найефективнішими глибинну мозкову стимуляцію та однобічну паллідотомію (табл. 8).

Характеристика ступеню самообслуговування хворих за шкалою денної активності Шваб–Інгланда

Група хворих	До операції, %	Після операції, %
Vim (n=31)	62,4	88,4
GPI (n=18)	45,5	78,4
Vim-GPI (n=15)	52,5	72,7
Vim-STN (n=12)	59,6	85,5
DBS-STN (n=14)	50,0	84,2
Разом	54,0	80,8

Установлено, що одним із провідних критеріїв поліпшення стану хворих та їх соціальної адаптації було зниження дози леводопи після операції. Найбільш істотно статистично значущо дозу леводопи вдалося зменшити після імплантації нейростимулювальної системи (на 51,2 %) і таламотомії та контрлатеральної паллідотомії (на 40,2 %). Незважаючи на суттєве поліпшення стану хворих після однобічної паллідотомії, дозу леводопи було зменшено лише на 17,4 %, що свідчить про високу леводопа-залежність хворих цієї групи (табл. 9).

Добова доза препаратів леводопи

Група хворих	До операції, мг/добу	Після операції, мг/добу	Зменшення дози леводопи, %
Vim (n=31)	860,9 ± 85,2	612,4 ± 48,3	28,9
GPi (n=18)	1065,9 ± 215,8*	880,4 ± 115,4	17,4^
Vim-GPi (n=15)	857,4 ± 197,5	512,8 ± 89,6	40,2
Vim-STN (n=12)	367,5 ± 116,7 *#	276,5 ± 94,4	24,8
DBS-STN (n=14)	1194,5 ± 150,4#	408,6 ± 107,5	51,2^
Разом	869,6 ± 123,1	538,1 ± 92,5	32,5

Примітка. Достовірність відмінностей показників між групами:

* – GPi та Vim-STN;

– DBS-STN і Vim-STN;

^ – DBS-STN та GPi.

Загалом регрес МФ спостерігали у 57 (69,5 %) із 82 хворих, а регрес дискінезій – у 43 (74,1 %) із 58 пацієнтів, у яких моторні ускладнення ЛЗТ мали місце до операції. Найкращого регресу побічних ефектів ЛЗТ досягнуто у хворих після глибинної стимуляції STN. Однобічна паллідотомія і таламотомія в поєднанні з контрлатеральною паллідотомією у більшості випадків сприяли усуненню ЛД (відповідно у 88,9 та 81,8 % хворих). Менш виражений позитивний ефект щодо контролю за моторними ускладненнями ЛЗТ відзначено у хворих, яким виконано однобічну таламотомію (табл. 10).

Таблиця 10

Регрес леводопи-індукованих рухових розладів залежно від виду хірургічного втручання

Група хворих	Моторні флуктуації		Леводопи-індуковані дискінезії	
	До операції, n	Регрес після операції, n, (%)	До операції	Регрес після операції, n, (%)
Vim (n=31)	31	19 (61,3)	17	7 (41,2)
GPi (n=18)	11	7 (63,6)	18	16 (88,9)
Vim-GPi (n=15)	15	11 (73,3)	11	9 (81,8)
Vim-STN (n=12)	12	10 (83,2)	0	0 (0)
DBS-STN (n=14)	13	12 (92,3)	12	11 (91,7)
Разом	82	59 (71,0)	58	43 (74,1)

Ускладнення, пов'язані з хірургічним лікуванням, розділили на дві групи: пов'язані безпосередньо із хірургічним втручанням (крововилив, локальна ішемія у місці деструкції, розрив та міграція внутрішньомозкового електрода), які виникли у 7 (7,8 %) хворих та психоневрологічні, спричинені деструкцією або нейростимуляцією (табл. 11).

Ускладнення, безпосередньо пов'язані з хірургічним втручанням

Група хворих	Крововилив		Локальна ішемія		Міграція/розрив електрода		Разом	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Vim (n=31)	1	3,2	1	3,2	0	0	2	6,4
GPI (n=18)	0	0	1	5,6	0	0	1	5,6
Vim-GPI (n=15)	0	0	1	6,7	0	0	1	6,7
Vim-STN (n=12)	0	0	0	0	0	0	0	0
DBS-STN (n=14)	1	7,1	0	0	2	14,3	3	21,4
Разом (n=90)	2	2,2	3	3,3	2	2,2	7	7,8

До психоневрологічних порушень, спричинених хірургічним втручанням віднесено розлади мови (гіпофонію, дизартрію), які виникли в 5 (5,6 %) хворих, з них у 2 із групи Vim та по одному в групах GPI, Vim-GPI та Vim-STN, контралатеральний геміпарез, який виник у 5 (5,6 %) хворих, з них у 2 із групи Vim та по одному в групах GPI, Vim-GPI та Vim-STN, псевдобульбарний параліч (в 1 (1,1 %) хворого в групі Vim-GPI), гемібалізм (у 2 (1,1 %) хворих у групі Vim-STN), депресія (в 1 (1,1 %) хворого у групі DBS-STN) і синдром вегетативної ірритації, який клінічно виявлявся гіпертермією, гіпергідрозом та гіперсалівацією в 1 (1,1 %) спостереженні в групі Vim-GPI. Більшість із зазначених ускладнень були не ізольованими, а комбінованими, в одного хворого частіше відзначали декілька психоневрологічних ускладнень. У 2 (2,2%) хворих виник гемібалізм після контралатеральної субталамотомії, в 1 (1,1 %) – депресія після двобічної стимуляції STN. Гемібалізм регресував в обох випадках протягом 3 і 6 міс після операції відповідно. Депресія виникла через 6 міс після імплантації нейростимулювальної системи і регресувала через 3 міс на тлі активної антидепресивної терапії. Незважаючи на відновне лікування, у 4 (4,4 %) хворих неврологічний дефіцит не змінився: контралатеральний геміпарез у 2 (2,2% від загальної кількості хворих) із 5 випадках, псевдобульбарний параліч та синдром вегетативної ірритації – по одному спостереженню (1,1 % від загальної кількості хворих).

Хворих групи Vim-STN розподілили на дві підгрупи: до першої віднесено пацієнтів, прооперованих в період з 2008 до 2013 р., до другої – осіб, прооперованих у період з 2014 до 2018 р. Основною відмінністю між групами було те, що в першій підгрупі радіочастотну деструкцію проводили електродом з робочою поверхнею 2,1 мм і довжиною 4,0 мм за температури 80 °С з експозицією 60 с, у другій групі – електродом з робочою поверхнею 1,1 мм і довжиною 3,0 мм за температури 70 °С з експозицією 55с. Таким чином, вогнище деструкції в другій групі було приблизно на 30 % меншим порівняно з першою групою, що було встановлено попередніми дослідженнями (Cosman E.R. Sr., Cosman E.R. Jr., 2009). Другою відмінністю між підгрупами була тривалість періоду між операціями. Так, у першій групі вона був вдвічі меншою.

Після субталамотомії у двох хворих першої групи після операції виник гемібалізм, тоді як у хворих другої групи такого ускладнення не було, незважаючи на

те, що в другій підгрупі тривалість захворювання, дози леводопа-терапії та її тривалість були більшими (табл. 12). Отже, встановлено чинники, які можуть призвести до гемібалізму після субталамотомії, а саме велике вогнище деструкції та невеликий інтервал між операціями (менше 4 років).

Таблиця 12

Клінічна характеристика та аналіз ускладнень у хворих, яким проведена таламотомія та контрлатеральна субталамотомія

Показник	Підгрупа 1, n=6	Підгрупа 2, n=6	Разом
Вік на момент першої операції, роки	58,8 ± 3,5	53,3 ± 1,7	56,6 ± 3,1
Вік на момент другої операції, роки	61,6 ± 3,6	59,1 ± 2,4	60,1 ± 3,3
Інтервал між операціями, роки	2,4 ± 0,5*	4,8 ± 1,4*	3,6 ± 1,2
Тривалість хвороби Паркінсона, роки	8,6 ± 0,7	9,1 ± 1,2	8,8 ± 1,0
Доза леводопи, мг/добу	340,4 ± 88,2	425,5 ± 122,1	367,5 ± 116,7
Тривалість леводопа-терапії, роки	4,6 ± 0,7	6,8 ± 1,2	6,0 ± 1,0
Моторні флуктуації	6 (100 %)	6 (100 %)	12 (100 %)
Леводопа-індуковані дискінезії	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Ускладнення після контрлатеральної субталамотомії			
Гемібалізм	2 (30 %)	0 (0 %)	2 (17 %)

Примітка. * – Достовірність відмінностей показників між підгрупами.

Аналіз операційних ускладнень дає підставу стверджувати, що незважаючи на високу ефективність, метод глибинної мозкової стимуляції асоціюється з вищим ризиком ускладнень порівняно з аблятивними стереотаксичними втручаннями. Загалом у групі DBS-STN він становив 42,9 %, однак у всіх випадках повторними операціями вдалося повністю виправити хірургічні ускладнення (міграцію електродів та розрив провідників), а також досягти регресу депресії. Аналіз ускладнень аблятивних стереотаксичних втручань свідчить про високу засторогу проведення двобічних деструкцій підкіркових ядер через високий ризик розвитку неврологічних ускладнень.

Установлено, що стереотаксична однобічна таламотомія ефективно усуває тремор (у 96,8 %) та ригідність (83,3 %) у контрлатеральних кінцівках, тоді як МФ та ЛІД регресували відповідно у 61,3 та в 41,2 % прооперованих хворих. Однобічна паллідотомія, крім контролю за тремором, сприяє регресу ригідності та ЛІД. Так, відзначено регрес гіпокінезії у 4 (66,7 %) із 6 хворих, у яких вона мала місце до операції. На нашу думку, зменшення вираженості дискінезій і МФ після однобічної таламотомії відбулося внаслідок зниження дози леводопи на 28,8 % та безпосереднього впливу на мозочково-таламо-кортико-мозочкову петлю, а також на кортико-стріато-палладо-таламо-кортикальну та кортико- таламо-кортикальну петлі. Отримані дані обґрунтовують доцільність проведення однобічної таламотомії хворим

похилого віку, в яких переважає тремтлива, переважно однобічна форма захворювання. Стереотаксична паллідотомія може бути рекомендована хворим різних вікових груп із тривалим перебігом захворювання, тривалою ЛЗТ, яка спричинює виражені побічні моторні ефекти та інвалідизацію хворих.

Двобічні стереотаксичні деструкції підкіркових структур продемонстрували високу ефективність та достатню безпечність у лікуванні ХП. Стереотаксична таламотомія та наступна контрлатеральна паллідотомія сприяють нормалізації моторних функцій, збільшенню рухової активності та поліпшенню якості життя хворих. Після таких операцій припинення тремору вдалося досягти у 73,3 % хворих, ригідності – у 80,0 %, гіпокінезії – у 60,0 %. Позитивні результати проведених хірургічних втручань можна пояснити деструкцією підкіркових ядер, залучених у патогенез захворювання, а також можливістю знизити дозу препарату леводопи, що сприяло усуненню побічної дії медикаментозної терапії. Стереотаксичні двобічні деструктивні операції сприяли припиненню тремору та нормалізації м'язового тону більш ніж у 70% випадках, а регрес гіпокінезії спостерігали у 3 (60,0 %) із 5 прооперованих хворих. У представленій серії хворих операційні ускладнення виникли у 2 (13,3%) випадках, із них лише в 1 (6,7%) ускладнення призвели до стійкого неврологічного дефіциту у вигляді геміплегії.

Стереотаксична радіочастотна таламотомія і контрлатеральна субталамотомія сприяли припиненню тремору та нормалізації м'язового тону більш ніж у 90 % прооперованих хворих, при цьому регрес гіпокінезії не спостерігали. У представленій серії хворих післяопераційні ускладнення у вигляді гемібалізму виникли у 2 (17 %) випадках і були наслідком деструкції STN. Установлено несприятливі чинники, які збільшували ризик виникнення цього ускладнення: великий діаметр електрода для радіочастотної деструкції, який спричиняв велику зону деструкції та відносно короткий інтервал між операціями.

Практично всі хворі, яким проведено двобічні деструкції, є кандидатами для глибинної мозкової стимуляції. Двобічні радіочастотні деструкції можна проводити хворим різних вікових груп з білатеральною формою ХП за умови ретельного відбору хворих. Таламотомія та контрлатеральна паллідотомія показані пацієнтам з прогресуючими ЛД, однак наявність дискінезій є абсолютним протипоказанням до проведення деструкції STN через високий ризик розвитку гемібалізму. До переваг методу радіочастотної деструкції можна віднести коротку тривалість операції, відсутність необхідності регулярного позитивного спостереження та корекції параметрів нейростимуляції, незначні фінансові витрати, пов'язані з придбанням нейростимулюючої системи, що є актуальним для країн із низьким рівнем економічного розвитку.

Результати двобічної нейростимуляції STN свідчать про високу ефективність та безпечність цього методу хірургічного лікування ХП. Позитивного результату вдалося досягти в усіх прооперованих хворих. Регрес рухових розладів, МФ, ЛД, а також поліпшення психоемоційного стану сприяли значному поліпшенню якості життя хворих.

У 3 (21,4 %) пацієнтів мали місце ускладнення, пов'язані з імплантацією нейростимулювальної системи. В 1 (7,1 %) випадку в місці імплантації електрода виник крововилив, який резербувався на тлі медикаментозної терапії. В подальшому нейростимуляція сприяла значному поліпшенню стану хворої. Ще в 2 (14,3%) випадках виникли ускладнення, пов'язані з пошкодженням нейростимулювальної системи та зміщенням електрода. В одного хворого виник розрив подовжувача електрода, у

другого – міграція електрода зі STN. В обох випадках проведено реімплантацію внутрішньомозкового електрода, що сприяло регресу моторних виявів захворювання. Ускладнення, пов'язане безпосередньо зі стимуляцією STN, виникло в 1 (7,1 %) хворого, в якого через 6 міс після операції розвилася виражена депресія, котра потребувала медикаментозного лікування, що сприяло її повному регресу. Таким чином, у всіх випадках ускладнення, пов'язані з імплантацією нейростимулюючої системи, були усунуті та не вплинули на кінцевий задовільний результат лікування.

З метою електрофізіологічної верифікації найоптимальнішої ділянки STN під час операції в 6 (42,9 %) випадках проведено інтраопераційний мікроелектрореєстрування. Порівняння результатів нейростимуляції у хворих, котрим здійснювали інтраопераційний мікроелектрореєстрування, та пацієнтів, у яких його не проводили, виявило, що показники шкали UPDRS у період OFF були краще на 14,4 % у першій групі хворих, але різниця не була статистично значущою. Отже, додатковий електрофізіологічний контроль сприяє збільшенню ефективності нейростимуляції.

У більшості прооперованих хворих незалежно від виду хірургічного втручання відзначено припинення або значний регрес тремору, нормалізацію м'язового тону, поліпшення постави, збільшення рухової активності, регресу МФ та ЛІД. Найкращі результати отримано після двобічної стимуляції STN, що підтверджено показниками шкал для оцінки неврологічного стану та якості життя хворих на ХП (табл. 13).

Таблиця 13

Результати диференційованого хірургічного лікування хвороби Паркінсона

Група хворих	Зниження за шкалою UPDRS ON, %	Зниження за шкалою UPDRS OFF, %	Підвищення за шкалою Шваб–Інгланда, %	Зменшення дози леводопи, %
Vim (n=31)	53,0 *	47,4	41,7 [#]	28,9
GPI (n=18)	55,0*	50,2	72,3 [#]	17,4*
Vim-GPI (n=15)	64,4	52,9	38,5* [#]	40,2
Vim-STN (n=12)	50,0*	34,2*	43,5	24,8*
DBS-STN (n=14)	81,7*	74,5*	68,4*	51,2 *
Разом	60,8	51,1	52,9	32,5

Примітка. Достовірність відмінностей показників між:

*– групи DBS-STN з іншими групами;

[#] – групи GPI з іншими групами.

Аблятивні хірургічні втручання мають декілька переваг. По-перше, у разі обмеженого медичного фінансування операції деструкції дають змогу уникнути значних фінансових витрат, оскільки не потребують специфічного високовартісного обладнання, а також витрат, пов'язаних із заміною нейрогенератора і регулярними візитами до спеціалізованих центрів, де проводять програмування стимулятора. По-друге, у хворих після стереотаксичної абляції ніколи не виникають ускладнення у віддаленому післяопераційному періоді на відміну від імплантації нейростимулювальної системи (міграція електрода, розрив провідників, ерозія нижче розташованої шкіри, інфекційне ураження системи тощо).

Таким чином, вибір хірургічної тактики має ґрунтуватися на індивідуальному підході з урахуванням віку хворого, характеру перебігу захворювання, домінування певної неврологічної симптоматики (зокрема моторних побічних ефектів ЛЗТ), а також характеру та вираженості психоемоційних розладів. Використання сучасних нейровізуалізаційних, комп'ютерних та хірургічних технологій разом із залученням фахівців різних спеціальностей (неврологів, психологів, нейрохірургів, нейрофізіологів, радіологів) дає змогу визначити оптимальну хірургічну тактику лікування ХП.

ВИСНОВКИ

1. Вибір виду хірургічного лікування хвороби Паркінсона визначають характер перебігу захворювання, вік хворих та супутні леводопа-індуковані рухові розлади.

2. Установлено чинники, які призводять до виникнення та прогресування леводопа-індуковані рухові розлади у хворих на хворобу Паркінсона, а саме: ранній дебют захворювання (молодий вік – від 25 до 44 років), тривалий перебіг захворювання (понад 6 років), тривала леводопа-замісна терапія (понад 4 роки), високі дози леводопа-замісної терапії. Моторні флуктуації виникали у 75 % хворих при середній дозі леводопи 839 ± 374 мг/добу, у 100 % хворих – при середній дозі 985 ± 395 мг/добу. Леводопа-індуковані дискінезії виникали у 75 % хворих при середній дозі 1020 ± 314 мг/добу, у 100 % хворих – при середній дозі леводопи 1244 ± 395 мг/добу.

3. Стереотаксична радіочастотна однобічна таламотомія сприяла усуненню тремору в 96,8 % хворих і нормалізації м'язового тону в 88,0 %. Таламотомія мала значно менший вплив на гіпокінезію і спричинила її регрес у 50,0 % хворих. Визначено покращення стану хворих за показниками UPDRS у період в період максимальної дії леводопи на 53,0 %, у період в період мінімальної дії – на 47,4 %. Однобічна таламотомія має високу ефективність при лікуванні хворих з ізольованою тремтливою і тремтливо-ригідною формами хвороби Паркінсона та рекомендована хворим похилого віку, які мають моторні флуктуації.

4. Після однобічної таламотомії регрес моторної флуктуації відзначено у 61,3 % хворих, регрес леводопа-індукованої дискінезії – у 41,2 %. Регрес патологічної симптоматики більшою мірою пов'язаний з зменшенням дози леводопи (на 28,9 %).

5. Однобічна паллідотомія ефективна при тяжких формах хвороби Паркінсона переважно у хворих молодого і середнього віку з леводопа-індукованою дискінезією. Паллідотомія сприяла найбільш істотному поліпшенню якості життя хворих (за шкалою Шваб–Інгланда – на 72,3 %) за рахунок регресу леводопа-індукованої дискінезії (у 88,9 % хворих), тремору (в 75,0 %), ригідності (у 88,9 %) та гіпокінезії (у 66,7 %).

6. Двобічні аблятивні операції можна проводити хворим середнього віку із двобічною формою хвороби Паркінсона у разі неможливості виконання нейростимулюючої операції. Радіочастотна таламотомія і контрлатеральна паллідотомія значно поліпшували стан хворих за шкалою UPDRS: у період максимальної дії леводопи – на 64,4 %, у період мінімальної дії – на 52,9 % за рахунок регресу леводопа-індукованої дискінезії (у 81,8 % хворих). Патогенез регресу леводопа-індуковані дискінезії пов'язаний як із суттєвим зменшенням дози леводопа-замісної терапії (на 40,2 %), так і з нормалізацією нейрональної та метаболічної активності кортико-стріо-паллідо-таламо-

кортикальної нейроциркуляції.

7. Стереотаксична таламотомія та контрлатеральна субталамотомія ефективні при лікуванні хвороби Паркінсона, в клінічній картині якої переважають двобічний тремор і моторна флуктуація, за відсутності леводопа-індукованої дискінезії. Регрес моторної флуктуації відзначено у 83,3 % спостережень, тоді як поліпшення стану за показниками UPDRS було найменшим порівняно з іншими групами: на 50,0 % у період у період максимальної дії леводопи і на 34,2 % у період мінімальної дії.

8. Визначено чинники, які запобігають появі гемібалізму після субталамотомії: відсутність у хворих леводопа-індукованої дискінезії, тривалий інтервал між хірургічними втручаннями – понад 4 роки, формування мінімального вогнища деструкції завдяки використанню радіочастотного електрода діаметром 1,1 мм, зменшення температури деструкції із 80 до 70 °С, зменшення експозиції деструкції із 65 до 55 с.

9. Установлено, що глибинна мозкова стимуляція субталамічного ядра є найефективнішим методом хірургічного лікування хвороби Паркінсона з моторними флуктуаціями та леводопа-індукованої дискінезії. Нейростимуляція сприяла регресу тремору, ригідності, акінезії в усіх 100,0 % хворих та леводопа-індуковані рухові розлади – у 92,0 %, що підтверджено значним поліпшенням показників UPDRS (на 81,7 % у період максимальної дії леводопи та на 74,5 % у період мінімальної дії), суттєвим зниженням дози леводопи (на 51,2 %) та поліпшенням якості життя за шкалою Шваб–Інгланда (на 68,4 %).

10. Відзначено, що використання інтраопераційного мікроелектрореєстрування поліпшує позитивний ефект глибинної мозкової стимуляції, що підтверджує покращенням показників UPDRS у період мінімальної дії леводопи на 14,4 % у хворих, яким проводили мікроелектрореєстрування, порівняно з хворими, котрим цю методику не застосовували.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Кандидатами для хірургічного лікування слід вважати хворих на хворобу Паркінсона з прогресуючим характером перебігу захворювання, неефективною або низькою ефективністю специфічної протипаркінсонічної терапії, наявністю і прогресуванням побічних ефектів від леводопа-замісної терапії, зростанням соціально-побутової дезадаптації.

2. Для відтермінування появи побічних ефектів леводопа-замісної терапії і забезпечення тривалої ефективності терапії рекомендовано призначати препарати леводопи пролонгованої дії, а також комбінації леводопа-замісної терапії з прямими агоністами дофамінових рецепторів, інгібіторами моноаміноксидази типу Б та катехол-О-метилтрансферази і центральними холінолітиками, які не бажано призначати хворим похилого віку через негативний вплив на когнітивні функції.

3. Запорукою ефективності стереотаксичних втручань є ретельний відбір хворих під контролем неврологів, нейрохірургів та нейрофізіологів.

4. Пріоритетним методом хірургічного лікування хвороби Паркінсона є глибинна мозкова стимуляція.

5. Стереотаксичні аблятивні втручання мають бути переважно одnobічними.

6. Двобічні стереотаксичні аблятивні втручання можуть бути рекомендовані хворим середнього віку за неможливості проведення глибинної мозкової стимуляції.

7. Вибір мішені стереотаксичної деструкції залежить від віку хворого, форми та особливостей неврологічної симптоматики захворювання, зокрема леводопа-індукованих рухових розладів.

8. Однобічна таламотомія показана хворим похилого віку з ізольованою тремтливою та тремтливо-ригідною формами хвороби Паркінсона, які мають моторні флуктуації.

9. Стереотаксична радіочастотна однобічна паллідотомія показана хворим молодого і середнього віку, які страждають на тяжку форму захворювання, в клінічній картині якої переважають леводопа-індуковані дискінезії.

10. Стереотаксична радіочастотна субталамотомія рекомендована хворим з двобічною формою захворювання, в клінічній картині якої переважають тремор і моторгі флуктуації.

11. Для запобігання розвитку гемібалізму після деструкції субталамічного ядра таку операцію рекомендовано проводити хворим, у яких відсутні леводопа-індуковані дискінезії, а саме вогнище деструкції має бути меншим порівняно зі стандартними за рахунок використання радіочастотного електрода меншого діаметра, зменшення тривалості експозиції і температури деструкції.

12. Для більшої ефективності глибинної мозкової стимуляції рекомендовано використовувати під час операції інтраопераційний мікроелектрореєстринг, який дає змогу електрофізіологічним методом найточніше ідентифікувати місце імплантації внутрішньомозкового електрода.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Костюк КР, Василів НС, Ломадзе ВЛ. Ефективність диференційованого хірургічного лікування тяжких форм хвороби Паркінсона. Український неврологічний журнал. 2016;3(40):20-8.

(Особистий внесок здобувача полягає у вивченні літературних даних, написанні основної частини тексту, підготовці статті до друку).

2. Костюк КР, Василів НС, Ломадзе ВЛ. Стереотаксична таламотомія та контралатеральна паллідотомія при лікуванні хвороби Паркінсона. Зб. наук. пр. співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. 2016;25:298-305.

(Особистий внесок здобувача полягає у розробці дизайну дослідження, вивченні літературних даних, узагальненні отриманих результатів, написанні основної частини тексту, підготовці статті до друку).

3. Костюк КР, Ломадзе ВЛ, Васильев НС. Стереотаксическая таламотомия и контралатеральная субталамотомия в лечении болезни Паркинсона. Медицинские новости Грузии. 2017;11(272):12-7.

(Особистий внесок здобувача полягає у вивченні літературних даних, узагальненні результатів та написанні основної частини тексту, підготовці статті до друку).

4. Костюк КР, Ломадзе ВЛ, Васильев НС. Хирургическое лечение болезни Паркинсона с левадопа-вызванными двигательными расстройствами. Медицинские новости Грузии. 2018;7-8(280-281):11-6.

(Особистий внесок здобувача полягає у вивченні літературних даних, статистичній обробці даних, написанні основної частини тексту, підготовці статті до друку).

5. Костюк КР, Василів НС, Ломадзе ВЛ. Досвід застосування глибинної мозкової стимуляції у хворих на хворобу Паркінсона із супутніми психоневрологічними розладами. Міжнародний неврологічний журнал. 2018;5(99):61-6.

(Особистий внесок здобувача полягає у розробці дизайну дослідження, вивченні літературних даних, узагальненні отриманих результатів, підборі ілюстративного матеріалу, написанні основної частини тексту, підготовці статті до друку).

6. Костюк КР, Медведев ЮМ, Попов АА, Шевелев МН, Чебурахин ВВ, Дичко СН, Ломадзе ВН, Васылив НС Эффективность хирургического лечения экстрапирамидных двигательных расстройств методом радиочастотной деструкции. Материалы Российского конгресса функциональных и стереотаксических нейрохирургов; 2016 март 17-18; Москва, С. 32.

(Особистий внесок здобувача полягає у вивченні літературних даних, написанні основної частини тексту, підготовці тез до друку).

7. Kostiuk K., Medvedev Y., Popov A., Shevelov M., Cheburakhin V., Vasuliv N., Lomadze V., Dichko S. Stereotactic lesional interventions for parkinson's disease: an experience of 465 patients // Program Book of XXII Congress of the European Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery; 2016 Sept 28- Oct 1. Madrid, Spain. Madrid, 2016. P.13.

(Особистий внесок здобувача полягає у вивченні літературних даних, узагальненні результатів, підготовці тез до друку).

8. Kostiuk K., Medvedev Yu., Popov A., Vasylyiv N., Shevelov M., Cheburakhin V., Lomadze V., Dichko S. Stereotactic thalamotomy and contralateral pallidotomy for Parkinson's disease // 17th Quadrennial Meeting of the WSSFN; 2017 June 26-29; Berlin, Germany: Stereotact Funct Neurosurg. 2017: 95 (suppl 1). P. 121.

(Особистий внесок здобувача полягає у вивченні літературних даних, написанні основної частини тексту, підготовці тез до друку).

АНОТАЦІЯ

Ломадзе В.Л. Диференційоване хірургічне лікування левадопа-індукованих рухових розладів у пацієнтів з хворобою Паркінсона. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.05 — нейрохірургія. — Державна установа «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України» — Київ, 2019 р.

Дисертаційна робота присвячена актуальним питанням хірургічного лікування хвороби Паркінсон (ХП), перебіг якої був ускладнений тривалою левадопа-замісною терапією (ЛЗТ). У дослідження включено 90 хворий із ХП, віком від 31 до 77 років (у середньому – $58,1 \pm 0,9$ роки). Критерії включення у дослідження були наступні:

наявність у хворих ХП, прийом препаратів леводопи, наявність побічних рухових ефектів від ЛЗТ у вигляді моторних флуктуацій (МФ) та леводопа-індукованих дискінезій (ЛД). Залежно від виду хірургічного втручання хворі були розділені на п'ять груп, яким проведені наступні стереотаксичні операції: група Vim - 31 (34,4 %) хворий - однобічна таламотомія; група GPi - 18 (20,0 %) хворих - однобічна паллідотомія; група Vim-GPi 15 (16,7 %) хворих - таламотомія та контрлатеральна паллідотомія, група Vim-STN 12 (13,3%) хворих - таламотомія та деструкція контрлатерального субталамічного ядра (STN); група DBS-STN 14 (15,6 %) хворих - імплантація системи для двобічної стимуляції STN. Післяопераційний катамнез простежений у термін від 6 місяців до 10,5 років (у середньому $5,8 \pm 1,1$ роки).

Установлено фактори, які сприяють виникненню та прогресуванню леводопа-індукованих рухових розладів, а саме: ранній дебют захворювання - молодий вік: 25 - 44 роки, тривалий перебіг ХП - більше 6 років, тривала ЛЗТ - більше 4 років, високі дози препаратів леводопи - більше 839 мг на добу.

Продемонстрована висока ефективність та безпечність однобічних радіочастотних деструкцій. Однобічна таламотомія призвела до покращення показників UPDRS в період максимальної дії леводопи (період ON) – на 53,0 %, в період мінімальної дії леводопи (період OFF) – на 47,4 %, призвела до усунення в протилежних кінцівках тремору у 96,8 %, ригідності - у 88,0 % хворих. Після однобічної паллідотомії встановлено покращення показників UPDRS в період ON – на 55,0 %, в період OFF – на 50,2 %, припинення тремору відмічено у 75,0 %, регресу ригідності – у 88,9 % спостереженнях. Встановлено, МФ та ЛД припиняються в 61,3 % та у 41,2 % після однобічної таламотомії та у 63,6 % та 88,9 % після однобічної паллідотомії.

Стереотаксична таламотомія та наступна контрлатеральна паллідотомія призвели до припинення тремору та нормалізації м'язового тону більш ніж у 70,0 % хворих, а регрес гіпокінезії спостерігався у 60,0 % спостереженнях. Операційні ускладнення виникли у 2 (13,3 %) хворих. Таламотомія і контрлатеральна субталамотомія зумовили припинення тремору і нормалізацію м'язового тону відповідно в 91,7 % та 80,0 % хворих. У даній групі регрес гіпокінезії спостерігався у 50,0 % хворих. МФ припинилися у 83,3 % хворих. Після субталамотомії гемібалізм виник у 2 (17,0 %) хворих. Встановлені несприятливі фактори, які збільшували ризик виникнення даного ускладнення, а саме великий об'єм деструкції та короткий інтервал часу між двома операціями - менше 4 років.

Найкращі результати були отримані після імплантації внутрішньомозкових електродів для двобічної стимуляції STN. У всіх 100,0 % хворих вдалось досягти припинення тремору, регресу ригідності та гіпокінезії. Після операції встановлено покращення показників UPDRS в період ON – на 81,7 %, в період OFF – на 74,5 %. В порівнянні з іншими групами після імплантації нейростимулюючої системи вдалось найбільш істотно зменшити дозу леводопи - на 51,2 %. В даній групі МФ припинилися в 92,3 %, а ЛД - у 91,7 % спостереженнях.

Вибір хірургічної тактики має базуватися на індивідуальному підході, враховуючи вік хворого, характеру перебігу захворювання, домінування певної неврологічної симптоматики, в структуру якої входять МФ та ЛД.

Ключові слова: хвороба Паркінсона, моторні флуктуації, леводопа-індуковані дискінезії, стереотаксичні втручання, глибинна мозкова стимуляція.

АННОТАЦИЯ

Ломадзе В.Л. Дифференцированное хирургическое лечение леводопаминдуцированных двигательных расстройств у пациентов с болезнью Паркинсона. – Квалификационный научный труд на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – нейрохирургия. – Государственное учреждение «Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины» – Киев, 2019.

Диссертация посвящена актуальным вопросам хирургического лечения болезни Паркинсона (БП), течение которой было осложнено длительной леводопозаместительной терапией (ЛЗТ). В исследование включено 90 больных с БП в возрасте от 31 до 77 лет (в среднем – $58,1 \pm 0,9$ года). Критерии включения в исследование были следующими: наличие у пациентов БП, прием препаратов леводопы, наличие побочных двигательных эффектов от ЛЗТ в виде моторных флуктуаций (МФ) и леводопаминдуцированных дискинезий (ЛИД). В зависимости от вида хирургического вмешательства больные были разделены на пять групп, которым проведены следующие стереотаксические операции: группа Vim – 31 (34,4%) больной - радиочастотная односторонняя таламотомия; группа GPi – 18 (20,0 %) больных - радиочастотная односторонняя паллидотомия; группа Vim-GPi 15 (16,7 %) больных - таламотомия и контрлатеральная паллидотомия; группа Vim-STN 12 (13,3 %) больных – таламотомия и деструкция контрлатерального субталамотомического ядра (STN); группа DBS-STN 14 (15,6 %) больных - имплантация системы для двусторонней стимуляции STN.

Психоневрологический статус больных оценивался по шкале Хен-Яра, унифицированной рейтинговой шкале оценки проявлений БП (UPDRS), шкале дневной активности Шваб и Ингланд, Mini-Mental State Examination (MMSE), по шкалам депрессии Бека (BDI) и Гамильтона (HDRS), по шкале тревоги Гамильтона (HARS). Послеоперационный катамнез прослежен в срок от 6 месяцев до 10,5 лет (в среднем $5,8 \pm 1,1$ года).

Изучены особенности течения БП, в зависимости от возраста дебюта и длительности заболевания, продолжительности и дозы ЛЗТ. Установлены факторы, которые способствуют возникновению и прогрессированию леводопаминдуцированных двигательных расстройств (ЛИДР), а именно: ранний дебют заболевания - молодой возраст: 25 - 44 лет, продолжительное течение БП - более 6 лет, продолжительная ЛЗТ - более 4 лет, высокие дозы препаратов леводопы - более 839 мг в сутки.

Продemonстрирована высокая эффективность и безопасность односторонних радиочастотных деструкций. Односторонняя таламотомия улучшила показатели UPDRS в период максимального действия леводопы (период ON) - на 53,0 %, в минимального действия леводопы (период OFF) - на 47,4%, в противоположных конечностях устранила тремор в 96,8 %, ригидность – в 83,3 % наблюдениях. После односторонней паллидотомии отмечено улучшение показателей UPDRS в период ON - на 55,0 %, в период OFF - на 50,2 %, прекращение тремора у 75,0%, регресс ригидности у 88,9 % больных. Установлено, что МФ и ЛИД прекращаются в 61,3 % и в 41,2 % после односторонней таламотомии и у 63,6 % та 88,9 % после односторонней паллидотомии.

Стереотаксическая таламотомия и последующая контрлатеральная паллидотомия привели к прекращению тремора и нормализации мышечного тонуса более чем в 70,0 % случаев, а регресс гипокинезии наблюдался в 60,0 % больных. Операционные осложнения возникли в 2 (13,3 %) наблюдениях.

Стереотаксическая радиочастотная таламотомия и контрлатеральная субталамотомия обусловили прекращение тремора и нормализации мышечного тонуса соответственно в 91,7 % и 80,0 % больных. В этой группе больных регресс гипокинезии наблюдался в 50,0 % наблюдений. МФ прекратились у 83,3 % больных. После субталамотомии в 2 (17,0 %) наблюдениях развился гемибализм. Установлены неблагоприятные факторы, которые увеличивали риск возникновения данного осложнения, а именно большой объем деструкции и короткий интервал времени между двумя операциями - менее 4 лет.

Двусторонние деструкции можно проводить больным разной возрастной группы с двухсторонней формой БП при условии тщательного подбора больных к данному виду хирургического вмешательства. Таламотомия и контрлатеральная паллидотомия показана больным с прогрессирующими ЛИД в то время, как наличие дискинезий является абсолютным противопоказанием к проведению деструкции STN, учитывая высокий риск развития гемибализма.

В представленном исследовании лучшие результаты были получены после имплантации внутримозговых электродов для двусторонней STN стимуляции. Во всех 100,0 % больных удалось достичь прекращения тремора, регресса ригидности и гипокинезии. После операции установлено улучшение показателей UPDRS в период ON - на 81,7 %, в период OFF - на 74,5 %. По сравнению с другими группами после имплантации нейростимулирующей системы удалось наиболее существенно уменьшить дозу леводопы - на 51,2 %. В данной группе больных МФ прекратились у 92,3 %, а ЛИД - у 91,7 % наблюдений.

Полученные данные обосновывают вывод о том, что выбор хирургической тактики должен быть индивидуальным. При этом необходимо учитывать возраст больного, особенности течения заболевания, доминирование определенной неврологической симптоматики, в структуру которой входят МФ и ЛИД.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, моторные флуктуации, леводопиндуцированные дискинезии, стереотаксические вмешательства, глубинная мозговая стимуляция.

SUMMARY

Lomadze V.L. Differentiated surgical treatment of levodopa-induced motor disturbances in patients with Parkinson's disease. – Qualifying scientific thesis copyrighted as a manuscript.

Thesis for degree of candidate of medical sciences in the specialty 01.14.05 – Neurosurgery. – The State Institution "Romodanov Neurosurgery Institute, National Academy of Medical Sciences of Ukraine" Kyiv, 2019.

The thesis is devoted to topical issues of surgery for levodopa treatment motor complications of Parkinson's disease (PD). 90 patients with PD aged 31 to 77 years (average

– $58,1 \pm 0,9$ years) were enrolled in study. Depending on the type of stereotactic interventions patients were divided into five groups: group Vim - 31 (34,4 %) patients underwent unilateral thalamotomy, group GPi - 18 (20,0 %) patients underwent unilateral pallidotomy, group Vim-GPi - 15 (16,7 %) patients underwent thalamotomy and contralateral pallidotomy, group Vim-STN - 12 (13,3 %) patients underwent thalamotomy and contralateral subthalamotomy; group DBS-STN of 14 (15,6 %) patients underwent implantation systems for bilateral neurostimulation of the subthalamic nuclei (STN). Postoperative follow-up ranged from 6 months to 10,5 years (average $5,8 \pm 1,1$ years).

Predictive factors of levodopa-induced motor disturbances have been identified as following: younger age at clinical onset (25 – 44 years), long-term disease duration (over 4 years), increased dosage of levodopa prescription (over 839mg per day).

The high efficiency and safety of unilateral ablative interventions have been demonstrated. Unilateral thalamotomy improved UPDRS score by 53,0 % in ON period, by 47,4 % in OFF period, eliminated tremor in 96,8 % and rigidity in 83,3 % cases. After pallidotomy UPDRS score improved by 55,0 % in ON period and by 50,2 % in OFF period, tremor eliminated in 75,0 % and rigidity in 88,9 % cases. Motor fluctuations (MF) and levodopa-induced dyskinesia (LID) abolished in 61,3 % and 41,2 % patients after unilateral thalamotomy and in 63,6 % and 88,9 % patients after unilateral pallidotomy correspondingly.

Stereotactic thalamotomy and subsequent contralateral pallidotomy eliminated tremor and rigidity in over 70,0 % cases, regression of hypokinesia was observed in 60,0 % of patients. In this group LID have stopped in 81,8 % and MF - in 73,3 % cases. Surgical complications occurred in 2 (13,3 %) patients. Stereotactic thalamotomy and subsequent contralateral subthalamotomy eliminated tremor and rigidity in 91,7 % and 80,0% cases correspondingly. In this group hypokinesia did not regress, but MF abolished in 83,3 % patients. After subthalamotomy hemiballism occurred in 2 (17,0 %) patients. Predictive factors of development hemiballism have been identified. They include extensive volume of lesion and short term between two interventions (less than 4 years).

The best results were achieved in patients who underwent DBS of STN. Tremor, rigidity and hypokinesia have been eliminated in 100,0 % cases. In this group UPDRS score improved by 81,7 % in ON period and by 74,5 % in OFF period. In compare with other interventions, DBS treatment has been noticed most significant reduction dose of levodopa - by 51,2 %. MF eliminated – in 92,3 % and LID - in 91,7 % cases.

The choice of surgical strategy should be based on an individual approach, taking into account the patient's age, clinical features, neurological expressions which include MF and LID.

Key words: Parkinson's disease, motor fluctuation, levodopa-induced dyskinesia, stereotactic interventions, deep brain stimulation.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ГМС	–	глибинна мозкова стимуляція
ЛІД	–	леводопа-індуковані дискінезії
ЛЗТ	–	леводопа-замісна терапія
МФ	–	моторні флуктуації
ППП	–	протипаркінсонічні препарати
ХП	–	хвороба Паркінсона
GPI	–	медіанний сегмент блідої кулі
STN	–	субталамічне ядро
Vim	–	вентролатеральне інтермедіальне ядро таламусу
UPDRS	–	уніфікована рейтингова шкала оцінки клінічних симптомів хвороби Паркінсона