



РАДИОХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ РЕЗИСТЕНТНОГО К МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ ТРЕМОРА ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

П.И. Иванов^{1,2}, И.С. Зубаткина^{1,3}, Д.А. Бутовская¹, Т.И. Кожокарь¹

¹ООО «Лечебно-диагностический центр Международного института биологических систем им. Березина Сергея»; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Карла Маркса, 43;

²ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6;

³ФГАУ ВО «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого»; Россия, 195251 Санкт-Петербург, ул. Политехническая, 29

Контакты: Павел Игоревич Иванов ivanov@ldc.ru

Введение. Несмотря на то что медикаментозная терапия является основным методом лечения болезни Паркинсона, нейрохирургическое вмешательство остается востребованным способом уменьшения выраженности симптомов этого заболевания. На сегодняшний день в России не опубликованы данные об опыте проведения функциональных радиохирургических вмешательств с целью коррекции тремора при болезни Паркинсона.

Цель исследования – оценить влияние радиохирургической таламотомии (деструкции промежуточного вентрального ядра таламуса) на выраженность тремора у пациентов с болезнью Паркинсона, а также определить частоту осложнений данного вмешательства, частоту разных вариантов радиологического и клинико-неврологического ответа.

Материалы и методы. В центре радиохирургии Лечебно-диагностического центра Международного института биологических систем им. Березина Сергея за 10 лет по поводу резистентного к медикаментозной терапии тремора прошел лечение 101 пациент с болезнью Паркинсона (из них 10 пациентов перенесли двустороннее вмешательство). Оценка неврологических нарушений и качества жизни пациентов выполнена с использованием общепринятых шкал и с видеорегистрацией интенсивности тремора. Радиохирургические вмешательства проведены на аппаратах Leksell Gamma Knife 4C и Leksell Gamma Knife Perfexion (Elekta AB, Швеция), с использованием данных магнитно-резонансной трактографии. Унифицированный протокол планирования был применен у всех пациентов: доза 130 Гр доставлялась изоцентром 4 мм в промежуточное вентральное ядро таламуса на стороне, контралатеральной доминирующей стороне тремора. Результаты лечения оценивали на основании данных магнитно-резонансной томографии, неврологического осмотра, видеозаписей, а также сведений, полученных при телефонном опросе.

Результаты. В анализ результатов радиохирургического лечения включены данные 92 пациентов. Медиана длительности наблюдения после радиохирургического вмешательства составила 26 мес. Выявленность тремора уменьшилась у 76 % пациентов, у 61 % наблюдался полный регресс тремора. Данные улучшения в состоянии пациентов зарегистрированы в сроки от 1 до 6 мес после лечения, в среднем через 4 мес. У 3 пациентов тремор возобновился через 3–7 лет. Осложнения развились у 6,5 % пациентов и носили преходящий характер. У 1 пациента возникло серьезное осложнение – кровоизлияние в таламус через 22 мес после лечения. У 10 пациентов, у которых выполнены последовательные двусторонние вмешательства, наблюдалось значительное клиническое улучшение при отсутствии осложнений.

Заключение. Радиохирургическое лечение на установке «гамма-нож» (радиохирургическая таламотомия) является безопасным и эффективным функциональным нейрохирургическим вмешательством для коррекции резистентного к медикаментозной терапии тремора с целью улучшения качества жизни пациентов с болезнью Паркинсона.

Ключевые слова: гамма-нож, болезнь Паркинсона, тремор, радиохирургия, таламотомия, функциональная нейрохирургия

Для цитирования: Иванов П.И., Зубаткина И.С., Бутовская Д.А., Кожокарь Т.И. Радиохирургическое лечение резистентного к медикаментозной терапии тремора при болезни Паркинсона. Нейрохирургия 2021;23(1):16–25. DOI: 10.17650/1683-3295-2021-23-1-16-25

Radiosurgical treatment of medically refractory Parkinson's tremor

P.I. Ivanov^{1,2}, I.S. Zubatkina^{1,3}, D.A. Butovskaya¹, T.I. Kozhokar¹

¹Dr. Berezin Medical Institute; 43 Karla Marksa St., Pesochnyy Settl., Saint Petersburg 197758, Russia;

²S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia; 6 Akademika Lebedeva St., Saint-Petersburg 194044, Russia;

³Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University; 29 Polytechnicheskaya St., Saint-Petersburg 195251, Russia

Контакты: Pavel Igorevich Ivanov ivanov@ldc.ru

Introduction. In spite of medication treatment being today the basic form of treatment for Parkinson's disease, surgical methods may be preferable to improve symptoms of the disease. Radiosurgery is one of them, but in Russia, to date, there are no publications summarizing data about the experience of using this method throughout the country. **The study objective** is to evaluate the effect of radiosurgical thalamotomy (destruction of the intermediate ventral nucleus of the thalamus) on the severity of tremor in patients with Parkinson's disease, as well as to estimate the frequency of complications of this intervention, the frequency of different variants of radiological and clinical-neurological response.

Materials and methods. One hundred and one (101) patients with medically refractory Parkinson's tremor received Gamma Knife radiosurgery in our centre over a 10-year period, of whom 10 patients were treated bilaterally. Pre-treatment evaluation was done using tremor assessment scales and video recordings of tremor intensity. Gamma Knife radiosurgery was provided with Leksell Gamma Knife 4C and Leksell Gamma Knife Perfexion (Elekta AB, Sweden) preceded by magnetic resonance tractography the day before treatment. The same planning protocol was used for all patients, the target was ventral intermediate nucleus and the prescription dose of 130 Gy was delivered with a 4 mm isocenter. After treatment, patients were evaluated radiologically and neurologically at regular 6-month intervals, as well as through telephone interviews and video recordings.

Results. Ninety-two (92) patients were included in the analysis of the results of radiosurgical treatment. Median follow-up time after radiosurgery was 26 months, from 6 to 113 months. Tremor reduction was achieved in 76 % of the patients, 61 % of whom had almost complete tremor arrest. Decreased tremors were observed from 1 to 6 months after treatment, with a mean of 4 months. Three (3) patients experienced tremor resurgence after 3–7 years. Complications were observed in 6.5 % of patients and were transient in character. Some of the patients developed severe depression. Only 1 patient had a serious complication in the form of thalamic haemorrhage (at 22 months after treatment). Ten (10) patients who were treated bilaterally all showed considerable clinical improvement and absence of complications.

Conclusion. Gamma Knife radiosurgery is a safe and effective functional neurosurgical procedure for tremor correction to improve patients' quality of life, especially when deep brain stimulation is not accessible. Patients with severe medically refractory tremors are good candidates for Gamma Knife treatment, which showed high efficacy and a low risk of complications.

Key words: Gamma Knife, Parkinson disease, tremor, radiosurgery, thalamotomy, functional neurosurgery

For citation: Ivanov P.I., Zubatkina I.S., Butovskaya D.A., Kozhokar T.I. Radiosurgical treatment of medically refractory Parkinson's tremor. *Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery* 2021;23(1):16–25. (In Russ.). DOI: 10.17650/1683-3295-2021-23-1-16-25.

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день не разработано медицинских технологий, способных устранить или замедлить прогрессирование болезни Паркинсона. Существующие фармакологические средства, направленные на компенсацию последствий дегенерации дофаминергических нейронов черной субстанции, составляют основу лекарственной терапии [1]. Препараты дофамина облегчают симптомы заболевания, однако при длительном их приеме возникает резистентность, которая требует повышения дозы и обуславливает усиление побочных эффектов (моторных дискенезий, нейропсихиатрических, вегетативных и сенсорных нарушений) [2]. Это диктует необходимость применения нефармакологических методов лечения, которые направлены на устранение наиболее выраженных симптомов и улучшение качества жизни пациентов. Осно-

ва такого подхода – стереотаксические нейрохирургические вмешательства, заключающиеся в деструкции или модуляции активности скоплений нейронов глубинных структур головного мозга.

Стимулом к развитию функциональной стереотаксической нейрохирургии в 1-й половине XX в. стало успешное проведение таламотомий и паллидотомий с целью ослабления симптомов болезни Паркинсона. В конце XX в. деструктивные стереотаксические вмешательства были в значительной степени заменены долгосрочной глубокой стимуляцией головного мозга (deep brain stimulation), которая на сегодняшний день является абсолютным лидером по количеству выполняемых процедур [3, 4]. Тем не менее принцип одномоментного разрушения источников патологической нейрональной активности продолжает быть востребованным. Одним из таких неинвазивных

методов, изначально предложенных именно для выполнения функциональных нейрохирургических процедур, является радиохирургия. Результаты радиохирургических вмешательств, проводимых уже в течение длительного времени, позволяют рассматривать радиохирургическую таламотомию как возможный способ устранения паркинсонического тремора [5]. Однако в нашей стране, где сам метод однократного высокодозного стереотаксического облучения активно применяется только последние 15 лет, роль радиохирургии в лечении симптомов болезни Паркинсона менее определена. В отечественных публикациях описаны лишь единичные случаи лечения пациентов с болезнью Паркинсона на установке «гамма-нож» [6, 7]. В данной статье мы обобщили опыт радиохирургического лечения тремора при болезни Паркинсона, накопленный сотрудниками Лечебно-диагностического центра Международного института биологических систем им. Березина Сергея за 10 лет.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С 2011 по 2020 г. в радиохирургическом центре Лечебно-диагностического центра Международного института биологических систем им. Березина Сергея по поводу резистентного к медикаментозной терапии тремора прошел лечение 101 пациент с болезнью Паркинсона (табл. 1). Всего выполнено 111 радиохирургических процедур: у 91 пациента – на стороне, контралатеральной доминирующей стороне тремора, у 10 пациентов вмешательство было двусторонним. Из анализа были исключены 6 пациентов, связь с которыми была потеряна, и 3 пациента, период наблюдения которых продолжался <6 мес. Все пациенты имели установленный в других медицинских учреждениях диагноз болезни Паркинсона и постоянно принимали

Таблица 1. Характеристика пациентов с болезнью Паркинсона, прошедших радиохирургическое лечение по поводу резистентного к медикаментозной терапии тремора (n = 92)

Table 1. Characteristics of patients with Parkinson's disease who underwent radiosurgical treatment for drug-resistant tremor (n = 92)

Показатель Characteristic	Значение Value
Пол, абс.: Sex, abs.:	
женщины female	31
мужчины male	61
Возраст на момент радиохирургии, Me (min–max), лет Age at radiosurgery, Me (min–max), years	64 (32–87)
Длительность болезни Паркинсона до радиохирургического вмешательства, Me (min–max), лет Parkinson's disease duration prior to radiosurgery, Me (min–max), years	5 (1–30)

Число пациентов с формой болезни Паркинсона, абс.: Number of patients with a type of Parkinson's disease, abs.:	
дрожательной trembling	25
ригидно-дрожательной trembling rigid	19
акинетико-ригидно-дрожательной akinetic rigid trembling	48
Стадия по шкале Хен–Яра на момент радиохирургического лечения, Me (min–max) Stage per the Hoehn and Yahr scale at the time of radiosurgical treatment, Me (min–max)	2 (1–4)
Число пациентов со стадией по шкале Хен–Яра, абс.: Number of patients at the stage per the Hoehn and Yahr scale, abs.:	
1	8
1,5	6
2	34
2,5	10
3	29
3,5	1
4	4
Оценка повседневной активности по шкале Шваба–Ингланда, Me (min–max), % Evaluation per the Schwab and England Activities of Daily Living Scale, Me (min–max) %	80 (50–100)
Число пациентов с оценкой повседневной активности по шкале Шваба–Ингланда, абс.: Number of patients at the stage per the Schwab and England Activities of Daily Living Scale, abs.:	
50 %	2
60 %	12
70 %	27
80 %	34
90 %	14
100 %	3
Число пациентов с тремором, абс.: Number of patients with tremor, abs.:	
односторонним one-sided	50
двусторонним two-sided	42
Оценка выраженности тремора в покое, Me (min–max), баллы Evaluation of tremor at rest, Me (min–max), points	2 (0–3)
Оценка выраженности тремора вытянутых рук, Me (min–max), баллы Evaluation of tremor on extended arms, Me (min–max), points	2 (0–4)
Число пациентов с доминирующей стороной тремора, абс.: Number of patients with dominating side of tremor, abs.:	
правой right	64
левой left	28

лекарства, основными из которых были препараты леводопы и агонисты дофаминовых рецепторов.

Обследование перед радиохирургическим лечением.

Основным критерием отбора пациентов с болезнью Паркинсона для радиохирургического лечения было наличие выраженного тремора конечностей, осложняющего выполнение повседневных бытовых действий. Все пациенты были осмотрены неврологом с определением стадии по шкале Хен–Яра (Hoehn and Yahr scale) [8], оценкой повседневной активности по шкале Шваба–Ингланда (Schwab and England Activities of Daily Living Scale) [9] и видеорегистрацией тремора в покое, при вытянутых руках и при выполнении простых бытовых задач (намеренных действий). Все пациенты продолжали принимать препараты в прежних дозах. Интенсивность тремора оценивали по модифицированной шкале Fahn–Tolosa–Marin (Fahn–Tolosa–Marin Tremor Rating Scale) [10] (табл. 2).

Радиохирургическое вмешательство. Процедуру проводили в условиях дневного стационара. За 1 день до вмешательства выполняли магнитно-резонансную трактографию с толщиной среза 2 мм и квадратной матрицей на томографе с индукцией магнитного поля 1,5 Тл. Процедуру начинали с фиксации на голове пациента стереотаксической рамы Leksell G Frame с использованием 4 винтов под местной анестезией. Стереотаксическую раму старались расположить таким образом, чтобы плоскость основания рамы оказалась параллельной воображаемой линии АС-РС (anterior commissure – posterior commissure line, линия между передней и задней спайками), максимально избегали ротации и наклона (рис. 1). Выполняли стереотаксическую магнитно-резонансную томографию (МРТ) на аппарате Magnetom Avanto (Siemens, Германия) с индукцией 1,5 Тл в режимах T2 (аксиальная проекция, шаг 2 мм), T1 (трехмерная реконструкция, шаг 1 мм,

Таблица 2. Распределение пациентов в зависимости от выраженности тремора перед радиохирургическим вмешательством (n = 92)

Table 2. Distribution of patients per tremor intensity prior to radiosurgical treatment (n = 92)

Выраженность тремора Tremor intensity	Число случаев, абс. Number of cases, abs.	
	тремор в покое tremor at rest	тремор вытянутых рук extended arms tremor
Нет тремора No tremor	5	2
Едва заметный Barely evident	26	4
Мелкоамплитудный Low amplitude	48	46
Крупноамплитудный High amplitude	13	38
Размашистый Sweeping	0	2

аксиальная проекция), CISS (аксиальная проекция, шаг 1 мм и сагиттальная проекция, шаг 1 мм). Полученные нейровизуализационные данные импортировали в планирующую станцию Gamma Plan, где выполняли расчет координат мишени – промежуточного вентрального ядра (ventral intermediate nucleus, VIM) таламуса на стороне, контралатеральной доминирующей стороне тремора. Координаты мишени рассчитывали по методике J. Regis и соавт., разработанной на основе данных стереотаксических атласов [11]. Обычно VIM располагалось на расстоянии 7 мм от задней спайки, на 2 мм выше линии АС-РС, на 2 мм медиальнее границы таламуса, как указано в статье С. Охье (рис. 2) [12]. При определении координаты x учитывали индивидуальную ширину таламуса, границу

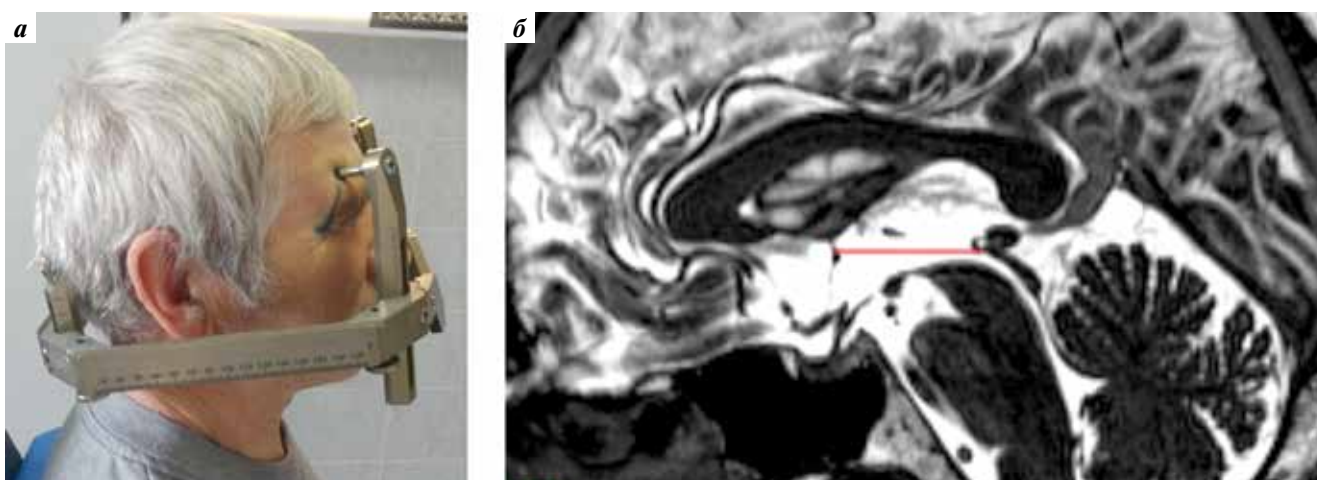


Рис. 1. Фотография пациента (а) и магнитно-резонансная томография (б) при фиксации стереотаксической рамы. Рама расположена таким образом, чтобы ее плоскость была параллельна линии между передней и задней спайками

Fig. 1. Photo of a patient (a) and magnetic resonance tomography (b) during fixation of a stereotaxic frame. The plane of the frame is parallel to the anterior commissure – posterior commissure line

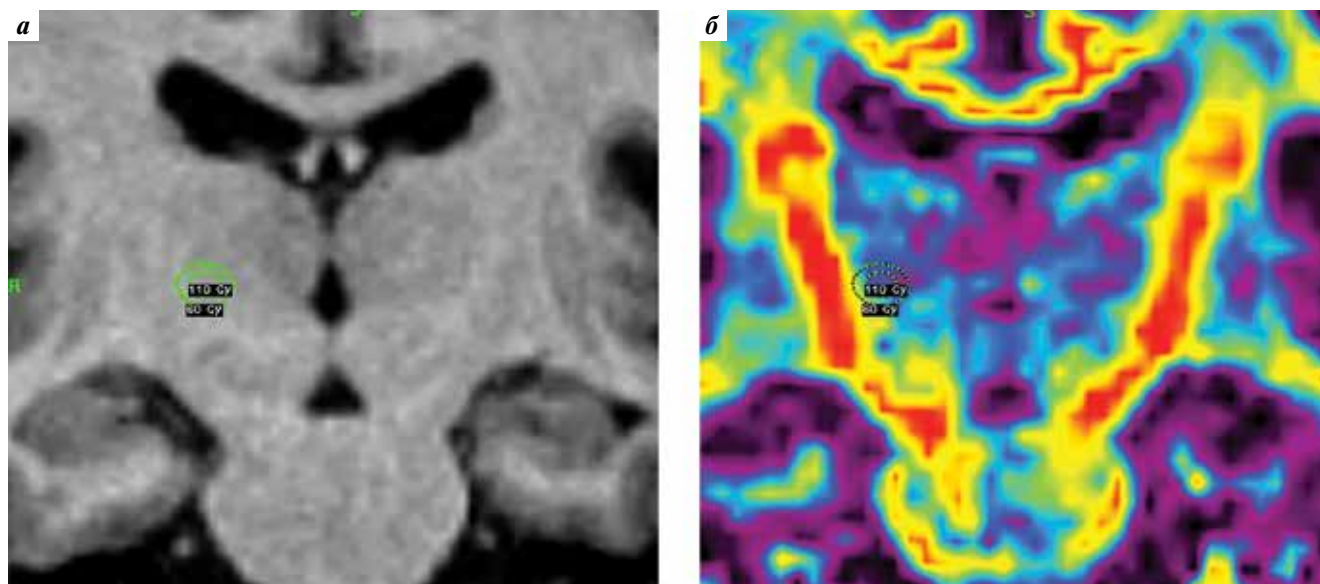


Рис. 2. Пример планирования радиохирургического лечения: а – T1-взвешенное изображение в коронарной проекции. Мишень – правое промежуточное вентральное ядро таламуса, предписанная доза 130 Гр в изоцентре. Обозначены изодозы 110 и 60 Гр; б – диффузионно-тензорная трактография. Изодоза 60 Гр не распространяется на внутреннюю капсулу

Fig. 2. An example of radiosurgical treatment planning: а – T1-weighted image in the coronary projection. The target is the right ventral intermediate nucleus of thalamus, prescribed dose is 130 Gy at the isocenter. Isodoses 110 and 60 Gy are shown; б – diffusion tensor tractography. The 60 Gy isodose does not permeate the internal capsule

которого определяли на основании совмещенных изображений T1 и трактографии. Предписанная доза составляла 130 Гр по 100 % изодозе и доставлялась коллиматором с помощью 1 изоцентра диаметром 4 мм. При этом учитывалось положение изодозы 60 Гр, которая не должна распространяться за границу внутренней капсулы. Длительность процедуры составляла в среднем 77 мин и варьировала от 46 до 105 мин в зависимости от анатомических размеров головы пациента и активности источников кобальта-60 на момент облучения. По окончании процедуры однократно проводили внутримышечную инъекцию дексаметазона в дозе 8 мг и накладывали асептическую повязку на голову.

Клинические результаты лечения оценивал врач-невролог при очной консультации с видеорегистрацией или телефонном опросе с заполнением анкет и получении видеоотчета. Радиологические данные оценивали с помощью функции Follow-up в программе Gamma Plan.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты радиохирургического лечения оценены у 92 пациентов (6 пациентов были недоступны для опроса, у 3 пациентов длительность периода наблюдения составила <6 мес). Медиана длительности наблюдения после радиохирургического вмешательства составила 26 мес (среднее значение – 39 мес, минимальное – 6 мес, максимальное – 113 мес). Уменьшение выраженности тремора наблюдалось у 76 % пациентов, при этом более чем в половине случаев (61 %)

достигнут полный регресс тремора на стороне, контралатеральной стороне мишени облучения. Уменьшение выраженности тремора произошло в сроки от 1 до 6 мес после лечения, в среднем через 4 мес. У 3 пациентов положительная динамика была временной: тремор возобновился через 3–7 лет.

По данным контрольной МРТ зарегистрированы 3 варианта ответа на радиохирургическое лечение в виде появления участка накопления контрастного вещества в проекции мишени облучения. Данные варианты ответа описаны в работах Т. Witjas и соавт. [11], С. Ohye и соавт. [13]. При нормальном ответе отчетливо определялся участок накопления контрастного вещества диаметром ≤5 мм, окруженный зоной гиперинтенсивного сигнала на T2-взвешенных изображениях. В случае гипответа контрастное вещество в месте проведенного вмешательства практически не накапливалось, на T2-взвешенных изображениях диаметр участка гиперинтенсивного сигнала не превышал 5 мм. При гиперответе выявлялось кольцевидное накопление контрастного препарата диаметром >5 мм, сопровождающееся выраженной зоной перифокального отека (рис. 3). У большинства пациентов при контрольной МРТ наблюдался нормальный ответ (82 %), при этом в 87 % отмечено уменьшение выраженности тремора. Гипоответ был зарегистрирован в 8 % случаев и сопровождался отсутствием клинического улучшения. Гиперответ выявлен у 10 % пациентов, из которых уменьшение выраженности тремора отмечено у 80 % (табл. 3).

Осложнениями радиохирургической VIM-таламотомии были появление контралатерального гемипареза,

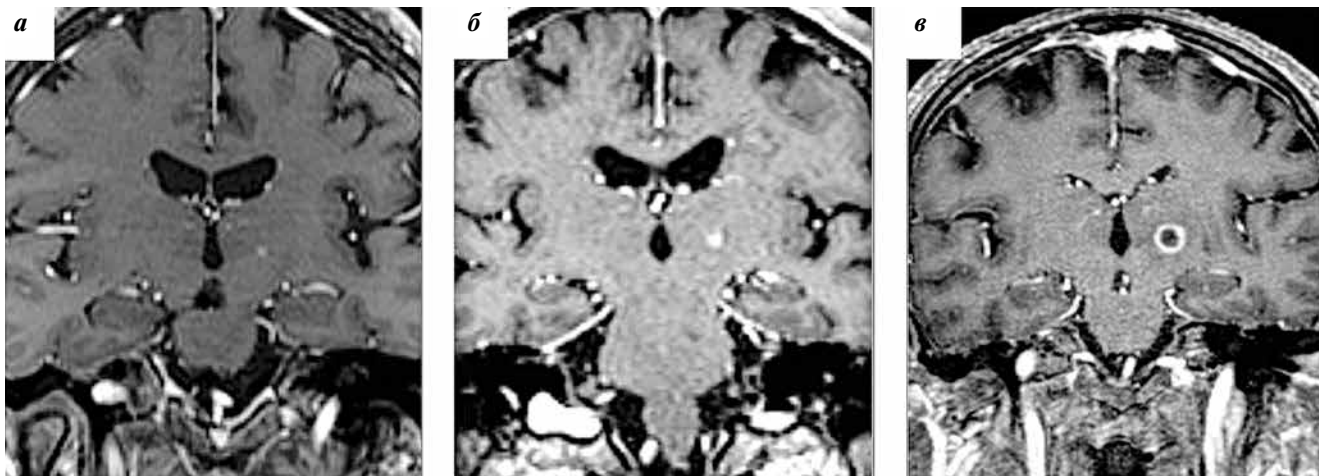


Рис. 3. Магнитно-резонансная томография. Варианты радиологического ответа на T1-взвешенных изображениях с контрастным усилением: а – гипоответ; б – нормальный ответ; в – гиперответ

Fig. 3. Magnetic resonance imaging. Variants of radiological response on T1-weighted contrast-enhanced images: a – hyporesponse; б – normal response; в – hyperresponse

Таблица 3. Результаты контрольной магнитно-резонансной томографии после радиохирургического лечения пациентов с различной динамикой тремора

Table 3. Results of control magnetic resonance imaging after radiosurgical treatment of patients with varying tremor dynamics

Ответ на радиохирургическое лечение Response to radiosurgical treatment	Число случаев, абс. Number of cases, abs.	
	Уменьшение выраженности тремора (n = 38) Decrease in tremor intensity (n = 38)	Тремор без динамики (n = 10) No tremor dynamics (n = 10)
Нормальный ответ Normal response	34	5
Гипоответ Hyporesponse	0	4
Гиперответ Hyperresponse	4	1

дизартрии, усиление атаксии. Данные осложнения были выявлены у 6,5 % пациентов и имели транзиторный характер. У всех пациентов с гиперответом на контрольных МРТ-изображения возник гемипарез в срок 6–12 мес после процедуры с постепенным регрессом симптоматики и уменьшением тремора. У 3 пациентов развилось выраженное депрессивное расстройство через 4–6 мес после лечения. Наиболее серьезное осложнение – гематома таламуса – на фоне гиперответа развилось у 1 пациентки (рис. 4), несмотря на значительную положительную динамику тремора. Образование таламуса, имеющее МРТ-характеристики внутримозговой гематомы, было выявлено через 22 мес после радиохирургической VIM-таламотомии при контрольной МРТ. На тот момент клинических проявлений не было. При последующих МРТ через 26 и 33 мес констатировано увеличение размера внутри-

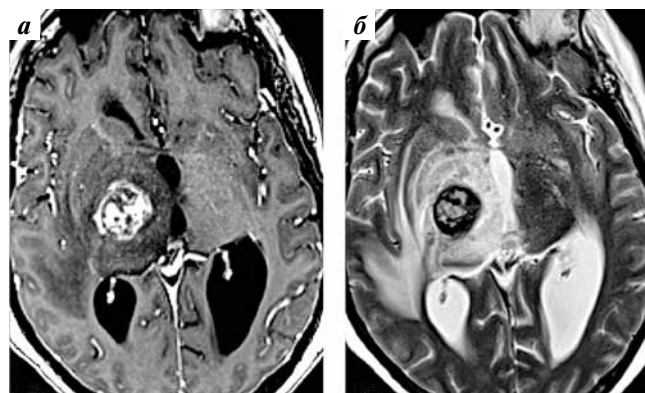


Рис. 4. Магнитно-резонансная томография, T1-взвешенное изображение с контрастным усилением (а) и T2-взвешенное изображение (б). Осложнение радиохирургического лечения – гематома таламуса

Fig. 4. Magnetic resonance imaging, T1-weighted contrast-enhanced image (a) and T2-weighted image (b). Complication of radiosurgical treatment – thalamic hematoma

мозговой гематомы с нарастанием контралатерального гемипареза до уровня гемиплегии. Через 38 мес после лечения наступил летальный исход. Необходимо отметить, что данная пациентка имела онкологическое заболевание и проходила химиотерапевтическое лечение, которое с течением времени вызвало гематологические осложнения, в том числе коагулопатию.

У 10 пациентов были выполнены двусторонние радиохирургические вмешательства. Вторая процедура проводилась в среднем через 18 мес (от 8 до 53 мес) после первой при наличии у пациента выраженного клинического улучшения и нормального ответа по данным контрольной МРТ (рис. 5). После последовательных радиохирургических VIM-таламотомий в 90 % случаев отмечена положительная динамика – регресс тремора с обеих сторон. Значимых клинических осложнений в этой группе пациентов не было.

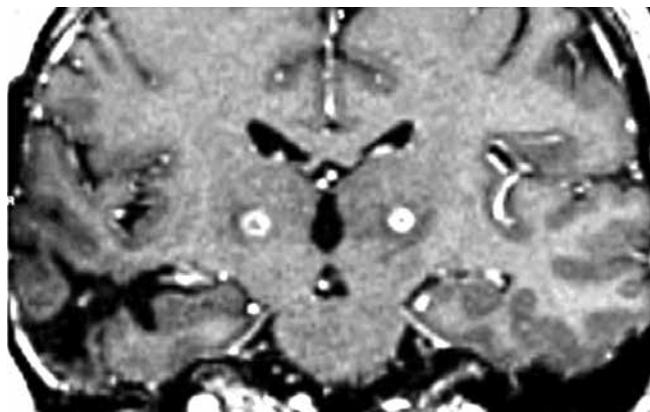


Рис. 5. Магнитно-резонансная томография, T1-взвешенное изображение с контрастным усилением. Результат двустороннего радиохирургического лечения пациента с болезнью Паркинсона

Fig. 5. Magnetic resonance imaging, T1-weighted contrast-enhanced image. Results of bilateral radiosurgical treatment of a patient with Parkinson's disease

ОБСУЖДЕНИЕ

Хирургические стереотаксические таламотомии и паллидотомии начали применяться для лечения тремора у пациентов с болезнью Паркинсона до появления препаратов леводопы, которые на сегодняшний день являются основным методом лечения этого заболевания [2, 5]. Однако возрастание частоты побочных эффектов и осложнений лекарственной терапии привело к возобновлению интереса к хирургическому лечению в 90-х годах XX в. Это произошло во многом благодаря работам L. Laitinen и соавт., показавших, что, в отличие от терапии препаратами леводопы, стереотаксические вмешательства способны устранять многие симптомы этого заболевания без значительных побочных эффектов [14]. В настоящее время накоплен большой опыт радиохирургических операций, которые являются разновидностью стереотаксической деструкции [1, 5, 15–19].

Отдаленные результаты радиохирургических процедур хорошо изучены. Уменьшение выраженности тремора достигается у 70–90 % пациентов [11, 13, 15–17, 19]. Положительный эффект радиохирургии в подавляющем большинстве случаев возникает отсроченно и в среднем проявляется через 5 мес (от 3 до 12 мес), хотя имеются сообщения о прекращении тремора как через 1 нед после лечения [19], так и более чем через 1 год [11]. В нашем исследовании среднее время наступления положительного эффекта – 4 мес, что соответствует данным большинства авторов. Считается, что достигнутый положительный эффект является стойким и не исчезает с течением времени [16]. Так, A. Niranjani и соавт. сообщили о сохранении положительного эффекта через 19 лет после радиохирургической процедуры [20]. Однако имеются и данные об усилении тремора через 12 мес у 2,8 % пациентов [13]. В нашей серии наблюдений у 3 пациентов заре-

гистрировано повышение интенсивности тремора через 3–7 лет после ее уменьшения.

Известно, что при хирургическом лечении резистентного к медикаментозной терапии тремора существует 3 основные мишени деструктивных или электростимуляционных вмешательств: VIM, бледный шар и субталамическое ядро [21]. Для радиохирургической таламотомии у пациентов с болезнью Паркинсона в качестве мишени мы выбрали только VIM на стороне, контралатеральной доминирующей стороне тремора. Данный выбор мишени для коррекции тремора на сегодня является общепринятым [11, 13, 19]. Так, проведенный S.R. Schreglmann и соавт. метаанализ показал, что при воздействии на VIM достигается наибольшая эффективность деструктивных стереотаксических вмешательств в сравнении с воздействием на другие мишени [18].

В нашем исследовании осложнения радиохирургической VIM-таламотомии (контралатеральный гемипарез, парестезия, дизартрия) развились у 6,5 % пациентов и имели транзиторный характер. Это соответствует сведениям большинства авторов, сообщивших о возникновении осложнений в 2–8 % случаев [17, 21]. Как моторные, так и речевые нарушения являются временными и купируются приемом кортикостероидов [11, 19]. По мнению С. Ohye и соавт., большинство осложнений возникает в результате перифокального отека, сопровождающего гиперответ на радиохирургическое вмешательство [13]. Это согласуется с данными нашего исследования, так как все пациенты, у которых на контрольной МРТ был выявлен гиперответ, имели побочные клинические проявления.

У 3 пациентов в нашем исследовании отмечено развитие выраженного депрессивного расстройства. Возможно, данное осложнение было связано с деструкцией VIM таламуса. В научной литературе имеются описания клинических случаев развития острой депрессии при электростимуляции бледного шара и субталамического ядра [23, 24], причем авторами отмечена близость места воздействия к внутренней капсуле. Вероятно, при проведении радиохирургической деструкции раздражающее воздействие обусловлено распространением зоны отека на внутреннюю капсулу. В любом случае полученные данные подтверждают роль глубинных структур мозга в регуляции настроения.

Более серьезные осложнения, такие как кровоизлияние в таламус, встречаются в единичных сообщениях [22, 25]. Так, M.S. Okun и соавт. описали случай значительного нарастания неврологической симптоматики вследствие внутриталамического кровоизлияния после радиохирургической таламотомии, который завершился летальным исходом из-за развития аспирационной пневмонии [26]. В нашей серии наблюдений кровоизлияние в таламус произошло у 1 пациентки

и было выявлено через 22 мес после вмешательства. В динамике на МРТ-изображениях было отмечено прогрессирование внутримозговой гематомы с нарастанием неврологического дефицита до уровня гемиплегии. На тот момент у пациентки было диагностировано онкологическое заболевание, потребовавшее химиотерапевтического лечения, которое вызвало гематологические нарушения, в том числе коагулопатию. Развитие грубого неврологического дефицита в сочетании с онкологическим процессом стало причиной летального исхода.

Двусторонние радиохирургические процедуры были проведены 10 пациентам, при этом повторное вмешательство выполнялось только при наличии значительного уменьшения выраженности тремора после первой процедуры, т. е. не ранее чем через 12 мес. На возможность такого подхода, обеспечивающего прежде всего безопасность вмешательства, указывали другие авторы. Так, А. Niranjan и соавт. сообщили об улучшении у 100 % пациентов после первой процедуры и у 81,8 % после второй [27].

По степени выраженности изменений МРТ-сигнала в области радиохирургического воздействия принято различать гипо-, гиперответ и нормальный ответ. Ввиду того, что предписанная доза облучения во всех случаях была одинаковой (130 Гр по 100 % изодозе), разницу в радиологическом ответе можно объяснить индивидуальной радиочувствительностью пациентов. Данное разделение является модификацией классификации С. Охье и соавт.: тип А — зона контрастного усиления диаметром ≤ 5 мм без гиперинтенсивного сигнала в режимах T2 и FLAIR, тип В — зона контрастного усиления диаметром 6–8 мм, окруженная зоной гиперинтенсивного сигнала в режимах T2 и FLAIR, тип С — зона контрастного усиления диаметром > 10 мм со значительной зоной гиперинтенсивного сигнала в режиме T2 [13].

Описанные варианты радиологического ответа коррелировали с клиническими результатами лечения. Так, в нашем исследовании у всех пациентов с гипответом не отмечено клинического уменьшения выраженности тремора, что, вероятно, связано с большей резистентностью тканей таламуса к воздействию ионизирующего излучения. Это подтверждается морфологическими исследованиями [28], в которых проде-

монстрировано, что зона накопления контрастного препарата соответствует центральной зоне некроза, окруженной областью сосудистых изменений и астроглиоза. Подобная корреляция между радиологическим и клиническим результатом была отмечена и другими авторами [16, 22]. В то же время факторов, отвечающих за гипо- или гиперответ, в настоящее время не обнаружено [11].

Таким образом, результаты нашего исследования соответствуют данным научной литературы об эффективности и осложнениях радиохирургического лечения тремора при болезни Паркинсона. Выбор мишени воздействия, расчет ее координат, дозиметрическое планирование осуществлялись согласно общепринятой методике, используемой в других радиохирургических центрах во всем мире.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то что на сегодняшний день основной критерий отбора пациентов для лечения тремора при болезни Паркинсона методом радиохирургической таламотомии, согласно большинству публикаций, заключается в наличии противопоказаний к глубокой стимуляции головного мозга (прием антикоагулянтов, высокий риск общей анестезии), в нашей работе продемонстрирована возможность применения этого метода в более широкой когорте пациентов. Основным показанием к лечению являлось наличие выраженного одно- или двустороннего тремора, осложняющего выполнение повседневных бытовых действий, у пациентов, принимающих лекарства в течение нескольких лет. Результаты радиохирургических процедур, оцененные на протяжении более 10 лет, свидетельствуют об уменьшении выраженности тремора у большинства пациентов при низком количестве осложнений. Основным преимуществом радиохирургической процедуры на установке «гамма-нож» мы считаем ее неизвазивность и отсутствие необходимости общей анестезии. Так как процедура глубокой стимуляции головного мозга не является широко доступной, радиохирургическая таламотомия может рассматриваться в качестве эффективного и безопасного метода, позволяющего улучшить качество жизни многих пациентов с болезнью Паркинсона благодаря уменьшению выраженности тремора.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Armstrong M.J., Okun M.S. Diagnosis and treatment of parkinson disease: a review. *JAMA* 2020;323(6):548–60. DOI: 10.1001/jama.2019.22360.
2. Aquino C.C., Fox S.H. Clinical spectrum of levodopa-induced complications. *Mov Disord* 2015;30(1):80–9. DOI: 10.1002/mds.26125.
3. Schuepbach W.M., Rau J., Knudsen K. et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med* 2013;368(7):610–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1205158.
4. Williams A., Gill S., Varma T. et al. Deep brain stimulation plus best medical therapy *versus* best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial. *Lancet Neurol* 2010;9(6):581–91. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70093-4.
5. Mitchell K.T., Ostrem J.L. Surgical treatment of parkinson disease. *Neurol Clin* 2020;38(2):293–307. DOI: 10.1016/j.ncl.2020.01.001.
6. Голанов А.В., Костюченко В.В., Яхина М.В. и др. Стереотаксическая радиохирургия с использованием установок «Гамма-нож» моделей С и Perfexion в центре «Гамма-нож» (Москва). *Медицинский алфавит* 2014;1–2(8):51–6. [Golanov A.V., Kostyuchenko V.V., Yakhina M.V. et al. Stereotactic radiosurgery with use of two Leksell Gamma-Knife models (C and Perfexion) at a Gamma-Knife Center in Moscow. *Meditsinsky alfavit = Medical Alphabet* 2014;1–2(8):51–6. (In Russ.)].
7. Токарев А.С., Крылов В.В., Рак В.А. и др. Первый опыт радиохирургического лечения пациентов с интракраниальной патологией на аппарате «Гамма-нож» в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского. *Русский медицинский журнал* 2017;(16):1204. [Tokarev A.S., Krylov V.V., Rak V.A. et al. First experience of radiosurgical treatment of patients with intracranial pathology with the Gamma Knife at the N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine. *Russky meditsinsky zhurnal = Russian Medical Journal* 2017;(16):1204. (In Russ.)].
8. Hoehn M., Yahr M. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967;17(5):427–42. DOI: 10.1212/wnl.17.5.427.
9. Schwab R.S., England A.C. Projection technique for evaluating surgery in Parkinson's disease. In: *Third symposium on Parkinson's disease*. Ed. by J.F. Gillingham, I.M.L. Donaldson. Edinburgh, Livingstone, 1969. Pp. 152–157.
10. Fahn S., Tolosa E., Marin C. Clinical rating scale for tremor. In: *Parkinson's disease and movement disorders*. Ed. by J. Jankovic, E. Tolosa. Baltimore: Williams & Wilkins, 1993. Pp. 225–234.
11. Witjas T., Carron R., Krack P. et al. A prospective single-blind study of Gamma Knife thalamotomy for tremor. *Neurology* 2015;85(18):1562–8. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002087.
12. Ohye C. From selective thalamotomy with microrecording to gamma thalamotomy for movement disorders. *Stereotact Funct Neurosurg* 2006;84(4):155–61. DOI: 10.1159/000094954.
13. Ohye C., Higuchi Y., Shibasaki T. et al. Gamma Knife thalamotomy for Parkinson disease and essential tremor: a prospective multicenter study. *Neurosurgery* 2012;70(3):526–35. DOI: 10.1227/NEU.0b013e3182350893.
14. Laitinen L.V., Bergenheim A.T., Hariz M.I. Leksell's posteroventral pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurosurg* 1992;76(1):53–61. DOI: 10.3171/jns.1992.76.1.0053.
15. Witjas-Slucki T. Surgical treatments for tremors. *Rev Neurol (Paris)* 2018;174(9):615–20. DOI: 10.1016/j.neurol.2018.07.004.
16. Kooshkabi A., Lunsford L.D., Tonetti D. et al. Gamma Knife thalamotomy for tremor in the magnetic resonance imaging era. *J Neurosurg* 2013;118(4):713–8. DOI: 10.3171/2013.1.JNS121111.
17. Higuchi Y., Matsuda S., Serizawa T. Gamma Knife radiosurgery in movement disorders: indications and limitations. *Mov Disord* 2017;32(1):28–35. DOI: 10.1002/mds.26625.
18. Schreglmann S.R., Krauss J.K., Chang J.W. et al. Functional lesional neurosurgery for tremor: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018;89(7):717–26. DOI: 10.1136/jnnp-2017-316302.
19. Raju S.S., Niranjan A., Monaco E.A. et al. Stereotactic radiosurgery for intractable tremor-dominant parkinson disease: a retrospective analysis. *Stereotact Funct Neurosurg* 2017;95:291–7. DOI: 10.1159/000479236.
20. Niranjan A., Raju S., Kooshkabi A. et al. Stereotactic radiosurgery for essential tremor: retrospective analysis of a 19-year experience. *Mov Disord* 2017;32(5):769–77. DOI: 10.1002/mds.26925.
21. Томский А.А. Хирургическое лечение паркинсонизма методом хронической электростимуляции области субталамического ядра. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2004. 28 с. Доступно по: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15808405>. [Tomsky A.A. Surgical treatment of Parkinson's disease by the method of chronic electrostimulation of the subthalamic nucleus. Abstract of the dis. ... of cand. of med. sciences. Moscow, 2004. 28 p. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15808405>].
22. Martinez-Moreno N.E., Sahgal A., De Salles A. et al. Stereotactic radiosurgery for tremor: systematic review. *J Neurosurg* 2018 Feb 1:1–12. DOI: 10.3171/2017.8.JNS17749.
23. Philipsson J., Sjöberg R.L., Yelnik J. et al. Acute severe depression induced by stimulation of the right globus pallidus internus. *Neurocase* 2017;23(1):84–7. DOI: 10.1080/13554794.2017.1284243.
24. Liang Low H., Sayer F.T., Honey C.R. Pathological crying caused by high-frequency stimulation in the region of the caudal internal capsule. *Arch Neurol* 2008;65(2):264–6. DOI: 10.1001/archneurol.2007.53.
25. Lim S.Y., Hodaie M., Fallis M. et al. Gamma knife thalamotomy for disabling tremor: a blinded evaluation. *Arch Neurol* 2010;67(5):584–8. DOI: 10.1001/archneurol.2010.69.
26. Okun M.S., Stover N.P., Subramanian T. et al. Complications of Gamma Knife surgery for Parkinson disease. *Arch Neurol* 2001;58(12):1995–2002. DOI: 10.1001/archneur.58.12.1995.
27. Niranjan A., Raju S.S., Monaco E.A. et al. Is Staged bilateral thalamic radiosurgery an option for otherwise surgically ineligible patients with medically refractory bilateral tremor? *J Neurosurg* 2018;128(2):617–26. DOI: 10.3171/2016.11.JNS162044.
28. Ohye C., Shibasaki T., Ishihara J., Zhang J. Evaluation of gamma thalamotomy for parkinsonian and other tremors: survival of neurons adjacent to the thalamic lesion after gamma thalamotomy. *J Neurosurg* 2000;93(suppl 3):120–127. DOI: 10.3171/jns.2000.93.supplement.

Вклад авторов

П.И. Иванов: разработка концепции исследования, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста, участие в проведении лечения, общее руководство;

И.С. Зубаткина: разработка концепции исследования, анализ полученных данных, в том числе статистическая обработка, обзор публикаций по теме статьи, написание текста, участие в проведении лечения;

Д.А. Бутовская: сбор и систематизация полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, участие в проведении лечения;

Т.И. Кожокар: сбор данных, обзор публикаций по теме статьи, участие в проведении лечения.

Authors' contributions

P.I. Ivanov: developing the research idea, analysis of the obtained data, reviewing of publications on the topic of the article, writing the text, participation in the treatment, general leadership;

I.S. Zubatkina: developing the research idea, analysis of the obtained data, including statistical analysis, reviewing of publications on the topic of the article, writing the text, participation in the treatment;

D.A. Butovskaya: data obtaining and systematization of the obtained data, reviewing of publications on the topic of the article, participation in the treatment;

T.I. Kozhokar: data obtaining, review of publications on the topic of the article, participation in the treatment.

ORCID авторов / ORCID of authors

П.И. Иванов / P.I. Ivanov: <https://orcid.org/0000-0003-3747-4181>

И.С. Зубаткина / I.S. Zubatkina: <https://orcid.org/0000-0003-0198-231X>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование является ретроспективным и проведено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен на заседании этического комитета ООО «Лечебно-диагностический центр Международного института биологических систем им. Сергея Березина» от 30.03.2020, протокол № 35.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The retrospective study conducted in accordance with the requirements of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association. All patients gave written informed consent to participate in the study. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Dr. Berezin Medical Institute.