На правах рукописи

БРИЛЬ Екатерина Витальевна

ПАТОМОРФОЗ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СТИМУЛЯЦИИ ПОДКОРКОВЫХ СТРУКТУР

3.1.24. Неврология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва – 2025

Диссертация выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

Федорова Наталия Владимировна, доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Литвиненко Игорь Вячеславович - доктор медицинских наук, профессор, начальник кафедры и клиники нервных болезней им. М.И. Аствацатурова, Военно-медицинская Академия им. С.М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации

Катунина Елена Анатольевна - доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора Института нейронаук и нейротехнологий Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Пироговский Университет)

Федотова Екатерина Юрьевна - доктор медицинских наук, доцент, заведующий 5 неврологического отделения с молекулярно-генетической лабораторией Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии»

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Казанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «22» мая 2025 года в 10 часов на заседании диссертационного совета 21.3.054.02 при ФГБОУ ДПО “Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования” Минздрава России по адресу 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр.1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России по адресу: 125445, г. Москва, ул. Беломорская, д.19/38, и на сайте ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

http://www.rmapo.ru/

Автореферат разослан «_____» _____ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного Совета
доктор медицинских наук,
профессор Мазанкова Людмила Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Болезнь Паркинсона (БП) – одно из распространенных неуклонно-прогрессирующих заболеваний, которое требует комплексного подхода к лечению (Левин О.С., 2014, Poewe W., 2017, Grimes D., 2019). Основным методом лечения БП является фармакотерапия. Широкое применение препаратов леводопы привело к изменчивости клинической картины заболевания – клиническому патоморфозу, прежде всего, появлению моторных флуктуаций и лекарственных дискинезий, впервые описанному в работах Федоровой Н.В. и Штока В.Н. (Федорова Н.В.,1995; Шток В.Н., 2002). Термин «патоморфоз» и его определение были введены около 90 лет назад немецким патологом W. Doeer (Doeer W., 1956), впоследствии термин был расширен и дополнен выдающимся отечественным ученым патологоанатомом Я.Л. Рапопортом (Рапопорт Я.Л., 1962) при изучении патоморфоза новообразований. В настоящее время термин применяется не только в онкологии, но и в других дисциплинах, в том числе, и в рамках неврологических и психических заболеваний (Хитров Н.А., 2011; Данилов Д.С., 2010; Лушников Е.Ф., 2013). Таким образом, клинический патоморфоз – это изменение клинической картины заболевания, ее течения, качественное изменение структуры симптомов под влиянием различных воздействий и внешних факторов (биологических, социальных, в том числе, лечения).

Несмотря на определенный подход в фармакотерапии для коррекции флуктуаций и дискинезий, каждый невролог на определенном этапе заболевания сталкивается с уменьшением медикаментозных возможностей, и возникает потребность в нейрохирургическом лечении БП. Решение вопроса о направлении пациентов на нейрохирургическое вмешательство требует мультидисциплинарного подхода. Несмотря на то, что существуют определенные критерии отбора для каждого нейрохирургического вмешательства, в ряде случаев выбор метода осуществляется индивидуально, с учетом огромного спектра как медицинских, так и немедицинских факторов (Иллариошкин С.Н., 2011, Томский А.А, 2019). Нейрохирургическое лечение БП включает деструктивные вмешательства и электростимуляцию различных подкорковых структур (Шабалов В.А., 2002).

Современная эра нейростимуляции в лечении БП началась в 1987 году, когда впервые пациенту были имплантированы электроды в вентральное промежуточное ядро таламуса и получены первые положительные результаты лечения тремора. В последующем группой французских ученых под руководством Алима Бенабида (Франция, Гренобль) (Benabid A.L. 1991, Limousin P. 1995) была проведена имплантация электродов в субталамическое ядро. В Российской Федерации первые стимуляторы фирмы «Medtronic» были зарегистрированы в 2001 году, их применение позволило использовать современную постоянную двустороннюю электростимуляцию, по сути, открыв новую эру нейростимуляции (deep brain stimulation – DBS) в стране (Томский А.А, 2019). В настоящее время в отношении данных операций в нашей стране принята следующая терминология: DBS или нейростимуляция (НС) глубоких

структур, или электростимуляция подкорковых структур (Клинические рекомендации МЗ РФ, 2022).

Стандартными мишенями для DBS являются субталамическое ядро (subthalamic nucleus - STN), внутренний сегмент бледного шара (globus pallidus internus - GPI), вентральное промежуточное ядро таламуса (ventralis intermediate nucleus - VIM). STN является самой часто используемой мишенью для стимуляции при БП, несмотря на то, что в последние годы появляется все больше данных об отсутствии преимуществ по отношению к нейростимуляции другой мишени - GPI (Rughani A, 2018); тем не менее стимуляция STN продолжает оставаться основной мишенью. Стимуляция VIM приводит к подавлению тремора, но не влияет на акинезию и ригидность. Эта структура для DBS в настоящее время используется редко, чаще всего у пациентов с дрожательной формой БП, а также с эссенциальным тремором (Benabid AL, 1996, Groiss SJ, 2009). Появление в последние годы фокусированного ультразвука под контролем магнитно-резонансной томографии (МР-ФУЗ) привело к предпочтительному использованию абляции VIM у данной группы больных (Галимова Р.М., 2024).

Тщательный отбор подходящих для нейростимуляции пациентов с БП позволяет избежать риск неудовлетворительного исхода. В настоящее время общепринятыми критериями для отбора на нейрохирургическое лечение являются критерии CAPSIT-PD (Defer GL, 1999), которые были разработаны более 20 лет назад (Lang AE, 2002). Большинство показаний, представленных в документе CAPSIT-PD, были внедрены в качестве руководства в клиническую практику центров DBS по всему миру и оказались чрезвычайно полезными при отборе кандидатов (Munhoz R.P., 2016). Спустя 20 лет эти критерии считаются устаревшими ввиду накопленных знаний о БП. Так, например, было показано, что если следовать данному протоколу, то только 1,6% пациентов с БП могут иметь право на DBS (Morgante L., 2007); это значит, что большая часть пациентов, которые могли бы получить пользу от нейрохирургического лечения, ее не получит. Таким образом, эти критерии являются общими, не учитывают большое количество дополнительных факторов, которые могут повлиять на отбор больных для нейростимуляции и последующую эффективность нейрохирургического вмешательства.

Таким образом, несмотря на продолжительный период исследований, посвященных данному методу нейрохирургического лечения, до сих пор отсутствует комплексный анализ влияния стимуляции подкорковых структур головного мозга на моторные и немоторные проявления БП, на продолжительность жизни и показатель выживаемости пациентов в сравнении с группой, получающей только медикаментозную терапию. В литературе опубликовано лишь небольшое количество работ, посвященных анализу медикаментозных подходов ведения таких пациентов. Практически не изучены психосоциальные аспекты жизни пациентов, живущих с имплантируемым

стимулятором, не существует инструментов, опросников, шкал в помощь практическим неврологам для принятия решения о необходимости нейрохирургического лечения. Не ясно, меняет ли DBS естественное течение заболевания, как проявляется клинический патоморфоз БП.

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время в России проводится примерно 170 имплантаций в год при БП, что является недостаточным с учетом распространенности заболевания. По примерным подсчетам в нашей стране около 20 тыс. пациентов с БП, нуждающихся в нейростимуляции (Томский А.А, 2019). В последние годы, благодаря таким исследованиям, как EARLYSTIM, кардинально изменились подходы к отбору пациентов с БП на НС STN. Было показано, что при развитии ранних моторных флуктуаций нейростимуляция STN эффективнее медикаментозной терапии (Schuepbach W.M., 2013). Однако до сих пор не ясно, как влияет раннее применение нейрохирургического лечения на течение и темп прогрессирования заболевания, а также на динамику клинических симптомов у пациентов с БП при длительном катамнестическом наблюдении, особенно в сравнении с пациентами, получающим только медикаментозное лечение.

В зарубежной литературе практически отсутствуют длительные сравнительные исследования пациентов, подвергшихся DBS, и получающих только медикаментозную терапию; большинство работ ограничено катамнестическим наблюдением от 3-х до 5 лет; в России такие исследования отсутствуют вообще. В зарубежной практике имеются единичные исследования, посвященные выживаемости оперированных больных. Исследований в сравнении с группой, получающей только медикаментозное лечение, вообще единицы, и данные их неоднозначны. В России не существует единой методологии отбора больных на нейрохирургическое лечение, существующие критерии отбора очень условны. Большинство неврологов не имеет представления о них, что затрудняет направление нуждающихся в нейрохирургическом лечении, приводит к позднему направлению или направлению неподходящих кандидатов, что резко ограничивает дальнейшие научные исследования в этом направлении. В России отсутствуют специализированные валидизированные шкалы или опросники для отбора больных на нейрохирургическое лечение, а в зарубежной литературе их всего несколько, и они достаточно сложны в использовании в рутинной клинической практике. Это диктует необходимость разработки удобных и быстрых инструментов для принятия решения неврологом о необходимости направления пациента в специализированный нейрохирургический центр.

Цель исследования: разработка комплексного подхода к оценке особенностей клинической картины и течения болезни Паркинсона (клинического патоморфоза) на фоне хронической стимуляции подкорковых структур, совершенствование тактики ведения и отбора пациентов на нейрохирургическое вмешательство на основе новой персонализированной методологии.

Задачи исследования

1. Дать характеристику и оценить динамику спектра моторных симптомов у пациентов до стимуляции подкорковых структур головного мозга и на ее фоне в раннем и отдаленном периодах в зависимости от степени тяжести заболевания, клинических форм и темпа прогрессирования болезни Паркинсона.
2. Установить спектр и динамику немоторных симптомов у пациентов с болезнью Паркинсона до стимуляции подкорковых структур головного мозга, в раннем и отдаленном периодах их хронической стимуляции.
3. Сопоставить эффективность двусторонней стимуляции различных подкорковых мишеней (субталамического ядра, внутреннего сегмента бледного шара) в раннем и отдаленном периодах на фоне хронической стимуляции подкорковых структур при болезни Паркинсона.
4. Изучить структуру моторных флуктуаций и дискинезий на фоне нейростимуляции различных мишеней при болезни Паркинсона, провести анализ характера и доз медикаментозной терапии у пациентов в раннем и отдаленном периодах.
5. Разработать этапный подход и критерии прогрессирования инвалидизации, сопоставить их у пациентов с болезнью Паркинсона, получающих только медикаментозную терапию, и получающих хроническую стимуляцию, оценить влияние стимуляции подкорковых структур головного мозга на качество жизни больных.
6. Оценить влияние хронической стимуляции подкорковых структур головного мозга на выживаемость больных с болезнью Паркинсона, проанализировать причины смертности пациентов с имплантированными стимуляторами в сравнении с пациентами, получающими только медикаментозную терапию.
7. Определить факторы, влияющие на отбор пациентов с болезнью Паркинсона для нейрохирургического вмешательства, и объективизировать принятие врачебного решения для направления к проведению стимуляции подкорковых структур головного мозга на основе разработки комплексного опросника методом экспертной оценки.
8. Установить роль психосоциальных факторов и уровня информированности врачей и больных при выборе тактики терапии. Изучить отношение пациентов с болезнью Паркинсона к нейрохирургическим методам лечения, установить подходы к принятию решения о нейрохирургическом лечении со стороны пациента.
9. Разработать персонализированную методологию к комплексной оценке клинической картины и течения болезни Паркинсона, отбора для нейрохирургического вмешательства и ведения пациентов с болезнью Паркинсона на фоне хронической стимуляции подкорковых структур головного мозга.

Научная новизна исследования

Впервые получены и систематизированы данные всего спектра моторных и немоторных симптомов на фоне хронической стимуляции подкорковых структур на основе изучения большой выборки пациентов в 15-летнем проспективном

исследовании в сравнении с группой больных, получающих только медикаментозное лечение.

Впервые установлено, что нейростимуляция субталамического ядра позволяет увеличить продолжительность жизни больных, что в первую очередь связано с положительным влиянием хронической стимуляции подкорковых структур головного мозга на моторные симптомы и осложнения фармакотерапии.

Впервые разработаны критерии и определены ключевые этапы инвалидизации и причины смертности у пациентов с болезнью Паркинсона. Впервые установлено положительное влияние хронической стимуляции подкорковых структур головного мозга на качество жизни на протяжении 15-летнего периода.

Впервые показано положительное влияние DBS на аффективные (тревога, депрессия, апатия) и поведенческие нарушения в раннем и отсроченном периоде, а также показан эффект стимуляции STN на спектр импульсивно-компульсивных нарушений. Впервые показано отсутствие негативного влияния стимуляции на аксиальные моторные симптомы в раннем периоде хронической стимуляции субталамического ядра.

Впервые разработаны алгоритмы ведения пациентов, находящихся на стимуляции субталамического ядра, включающие наряду с общепринятым подходом оценки моторных симптомов и осложнений фармакотерапии, оценку немоторных (депрессия, апатия, тревога, импульсивно-компульсивные расстройства) симптомов.

Впервые дана оценка и установлена роль психосоциальных факторов в причинах отказа пациентов от нейрохирургического лечения.

Впервые доказана новая концепция клинического патоморфоза болезни Паркинсона под влиянием нейростимуляции подкорковых структур.

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическая значимость определяется разработкой принципиально новой концепции клинического патоморфоза БП под влиянием нейростимуляции подкорковых структур, которая основана на длительном 15-летнем изучении основных симптомов заболевания – тремора, гипокинезии, ригидности; аксиальных нарушений – ходьбы и речи, демонстрирующих изменение структуры и тяжести данных симптомов у группы пациентов, живущих с имплантируемым стимулятором в сравнении с пациентами, получающими только медикаментозное лечение; показано улучшение выживаемости на фоне DBS STN в данной группе больных.

Выявлены и подробно изучены факторы, влияющие на отбор пациентов на нейрохирургическое лечение, введено понятие «терапевтического окна» для нейростимуляции при БП.

Практическая значимость полученных результатов заключается в разработке на основе экспертной оценки, валидизации и внедрении нового опросника для неврологов, с целью улучшения выявляемости больных, нуждающихся в нейрохирургическом лечении, и своевременном направлении их в нейрохирургические центры.

Анализ медикаментозной терапии при длительном наблюдении позволил разработать пошаговые алгоритмы и общие подходы к ведению пациентов на фоне нейростимуляции.

На основании оценки психосоциальных факторов предложены рекомендации по снижению необоснованных страхов пациентов относительно нейрохирургического лечения, что позволит уменьшить количество отказов у подходящих кандидатов. Выявленные недостаточная осведомленность неврологов, неправильное представление о DBS как со стороны врачей, так и со стороны пациентов, позволили предложить практические рекомендации по информированию неврологов и больных БП, а также разработать опросник, направленный на улучшение отбора пациентов на нейрохирургическое вмешательство.

Разработанные подходы будут способствовать улучшению отбора больных с БП на нейрохирургическое лечение.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Двусторонняя нейростимуляция субталамического ядра сопровождается клиническим патоморфозом заболевания: положительно влияет на клиническую картину болезни Паркинсона, качественно изменяет соотношение и структуру симптомов болезни, приводит к уменьшению осложнений фармакотерапии. Стабильный эффект стимуляции сохраняется на протяжении 5 лет, позволяя контролировать основные моторные симптомы болезни Паркинсона; при этом через 15 лет их степень тяжести не достигает исходного уровня. Нейростимуляция субталамического ядра увеличивает выживаемость, приводит к улучшению качества жизни пациентов и свидетельствует о благоприятном прогнозе динамики моторных проявлений.

2. Этапы инвалидизации являются важными маркерами развернутых стадий болезни Паркинсона и темпа прогрессирования заболевания; они не различаются у пациентов, находящихся на стимуляции субталамического ядра, и получающих только медикаментозное лечение. Ключевыми критериями этапов инвалидизации являются появление повторяющихся падений, застываний, галлюцинаций, психозов, деменции, а также неспособности к самообслуживанию (помещение в дом престарелых, потеря автономии).

3. Разработанный методом экспертной оценки опросник для неврологов является важным инструментом поддержки врачебных решений и оптимизирует тактику ведения пациентов с БП на основе применения бальных критериев для направления на нейрохирургическое лечение; позволяет повысить раннее выявление пациентов, имеющих показания к хронической стимуляции подкорковых структур.

4. Психологические и социальные аспекты нейрохирургического лечения болезни Паркинсона, включающие нереалистичные ожидания пациентов от эффективности нейрохирургического лечения; либо напротив, опасения нейрохирургического вмешательства, неправильное представление о сути хронической стимуляции, а также недостаточная информированность неврологов и пациентов о методах нейрохирургического лечения приводят к

необоснованным отказам от проведения нейростимуляции у одной трети пациентов.

5. Новый методологический подход к ведению больных с болезнью Паркинсона представляет собой комплексный процесс, в рамках которого успех лечения определяется адекватным отбором пациентов на нейрохирургическое лечение, учитывающим оценку эффективности предшествующей фармакотерапии, наличие дофа-нечувствительных симптомов, исключение случаев атипичного/вторичного паркинсонизма, оценку когнитивных и психических нарушений с учетом психологических и социальных факторов, позволяющий персонифицировать ведение пациентов с БП на всех этапах лечения.

Полученные в ходе диссертационного исследования результаты внедрены в практику и используются в рамках специализированного приема пациентов с нейродегенеративной патологией Центра экстрапирамидных заболеваний при ФГБОУ ДПО РМАНПО, Федерального неврологического центра экстрапирамидных заболеваний и психического здоровья ГНЦ ФМБЦ им А.И. Бурназяна ФМБА России. Основные положения диссертации внедрены в педагогический процесс и используются в лекциях, семинарах и практических занятиях в курсе подготовки ординаторов и аспирантов кафедры неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО, а также кафедры неврологии с курсом нейрохирургии МБУ ИНО ФМБЦ им А.И. Бурназяна ФМБА России, на сертификационных циклах неврологов, а также в тематических специализированных циклах повышения квалификации по экстрапирамидным, когнитивным нарушениям и нейродегенеративной патологии как для неврологов, так и для врачей других клинических специальностей.

Внедрение результатов подтверждено актами внедрения в практику ГНЦ ФМБЦ им А.И. Бурназяна ФМБА России от 23 апреля 2024 г., Центра экстрапирамидных заболеваний при ФГБОУ ДПО РМАНПО от 30 октября 2024 г. и актами внедрения в учебный процесс кафедры неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России от 3 июня 2024 г., МБУ ИНО ФМБЦ им А.И. Бурназяна ФМБА России от 23 апреля 2024 г.

Степень достоверности и апробация диссертации

Достоверность результатов диссертационной работы подтверждается достаточным объёмом материала исследования, длительным периодом наблюдения с регулярной оценкой и обусловлена применением комплексного подхода с использованием адекватных клинических, инструментальных, аналитических и статистических методов.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на расширенном заседании кафедры неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, протокол № 9 от 7 июня 2024 г. Тема диссер-

тации утверждена на заседании Ученого совета ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России 28 сентября 2020, протокол № 6. Диссертационное исследование одобрено Комитетом по этике научных исследований ФГБОУ ДПО РМАНПО, протокол № 5 от 16 мая 2020 г.

По теме диссертации опубликовано 55 научных работы, в том числе одна глава в монографии, 1 методическое руководство (клинические рекомендации МЗ РФ), 26 статей в изданиях, входящих в базы цитирования Scopus и Web of Science, 26 - в журналах, рекомендуемых ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Результаты диссертационной работы были представлены в докладах на: ежегодной научно-практической конференции «Неврологический больной в терапевтической практике» в 2016, 2017, 2018, 2019 гг.; на ежегодной научно-практической конференции «Неврология в клинических примерах. Штульмановские чтения» в 2016, 2017, 2018, 2021, 2022, 2023, 2024 гг.; на ежегодной конференции «Вейновские чтения» в 2015, 2023 гг., на ежегодном международном конгрессе «Нейрореабилитация» в 2017, 2019, 2021, 2023 гг.; на II, III, IV, V Национальном конгрессе по болезни Паркинсона и расстройствам движений в 2011, 2014, 2017, 2022; на Всероссийском конгрессе «Неотложные состояния в неврологии» в 2021, 2023; на I, II, III Конгрессе по стереотаксической и функциональной нейрохирургии с международным участием в 2016, 2019, 2023; Первом Российском неврологическом конгрессе 26-27 октября 2023, на Всероссийской научно практической конференции с международным участием «Московская неврология» 18 мая 2023; на научно-практической конференции с международным участием «Нейродегенеративные заболевания. Вопросы и ответы» 17 апреля 2024 г., на Нейрофоруме - 2024, посвященном 300-летию РАН 27-28 июня 2024 г., на I, II научно-практической конференциях «Двигательные расстройства в практике невролога», посвященных Международному дню двигательных расстройств, 29 ноября 2023, 2024 гг., на Всероссийском конгрессе «Нейронауки: интеграция теории и практики» 15-16 ноября 2024 г.

Были представлены доклады на международных конференциях: на международном 3 Нейросаммите стран Ближнего Востока, Африки и России (Саудовская Аравия, 2023); Международной школе Movement Disorders Society по двигательным расстройствам, посвящённая 100-летию диссертации Константина Николаевича Третьякова (Саратов, 2019); 20 International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Берлин, Германия 19-23 июня 2016 г.

Личный вклад автора в получении результатов, изложенных в диссертации, является основным на всех этапах работы – анализ научной отечественной и зарубежной литературы, обоснование актуальности темы диссертационной работы и степени разработанности проблемы, разработка идеи работы, формулировка цели и задач, определение методологического подхода и методов их решения; непосредственное участие соискателя в получении исходных данных. Самостоятельно выполнена основная часть работы – разработана методология

отбора пациентов на нейрохирургическое лечение, что позволило провести комплексный анализ причин отказа в нейрохирургическом лечении у 668 больных, направленных для решения вопроса о нейрохирургическом лечении. У 417 пациентов, вошедших в основную и группу сравнения, автором была проведена комплексная оценка моторных и немоторных нарушений, осложнений фармакотерапии, качества жизни и повседневной активности на протяжении 15 лет наблюдения, проведен анализ выживаемости и смертности двух групп. Разработан и предложен опросник для неврологов для улучшения отбора подходящих кандидатов на нейрохирургическое лечение. Разработана анкета - опросник для пациентов с БП и организовано анкетирование в РФ для изучения опыта жизни пациентов, живущих с имплантируемым стимулятором. Проведены анализ и статистическая обработка полученных данных, обобщение результатов, формулировка положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций, подготовка публикаций, апробация результатов исследования.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация на тему «Патоморфоз болезни Паркинсона на фоне хронической стимуляции подкорковых структур» соответствует формуле специальности 3.1.24. Неврология. Результаты представленного исследования соответствуют пунктам области исследований паспорта научной специальности:

п.№1 – «Нейрогенетика, наследственные и дегенеративные заболевания центральной нервной системы; п.№18 – «Нейрогериатрия»; п.20 – «Лечение неврологических больных и нейрореабитация»; п.21 – «Организация неврологической помощи»

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 337 страницах компьютерного текста и состоит из введения; обзора литературы; главы, посвященной объекту и методам исследования; глав с результатами собственных данных; заключения, выводов, практических рекомендаций, приложения и списка литературы, включающего 385 источников, из них 62 отечественных и 323 – зарубежных авторов. Работа содержит 61 таблицу и 101 рисунок.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал, дизайн и методы исследования

Исследование проводилось в несколько этапов и включало в себя анализ нескольких групп пациентов. Основное исследование – проспективное с частичной ретроспективной оценкой включало комплексную клинико-неврологическую оценку пациентов двух групп: *первая группа* – пациенты с идиопатической БП, оперированные в НМИЦ нейрохирургии Н.Н.Бурденко в группе функциональной нейрохирургии под руководством Томского А.А., наблюдающиеся на кафедре неврологии с курсом рефлексотерапии и мануальной терапии и клинике ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, и в Федеральном неврологическом центре экстрапирамидных заболеваний и психического здоровья ФМБЦ им А.И. Бурназяна ФМБА России, *вторая группа* – контрольная (группа сравнения) - включала больных с БП, получавших

медикаментозное лечение. В контрольную группу включались пациенты, которые подходили по критериям для нейрохирургического лечения. Критерии включения и исключения в обе группы указаны в таблице 1**.** Комплексная неврологическая оценка проводилась для группы DBS непосредственно до операции; для группы контроля - после первого амбулаторного приема, если пациент соответствовал критериям включения. Далее проводилась оценка в *ранние* (через 3, 6 месяцев и 1 год), *отсроченные* (через 3 года) и *отдаленные* сроки после операции (через 5, 7, 10, 15 лет) на фоне хронической стимуляции подкорковых структур. Группа контроля оценивалась в те же сроки.

В виду того, что исследование проводилось на протяжении 15 лет, часть параметров, например, оценка аффективных и импульсивно-компульсивных нарушений, аксиальных нарушений проводилась не у всей когорты пациентов; были выделены отдельные подгруппы, у которых изучались данные нарушения на протяжении периода от года до 3-х лет. Это было связано с несколькими ограничивающими факторами: территориальным фактором, ограничивающий визиты пациентов; приверженностью к лечению (не все пациенты были готовы приезжать в определённые сроки, согласно исследованию).

Таблица 1 – Критерии отбора больных на нейрохирургическое лечение (группа DBS) и в группу медикаментозной терапии.

Критерии отбора на нейрохирургическое лечение (группа DBS)	**Критерии включения пациентов в группу медикаментозной терапии (группа контроля)**
возраст не старше 80 лет стадия болезни по шкале Хен и Яра 2,0 и выше длительность болезни Паркинсона более 5 лет наличие инвалидизирующих моторных флуктуаций наличие инвалидизирующих лекарственных дискинезий высокая эффективность однократной дозы леводопы	возраст не старше 80 лет стадия болезни по шкале Хен и Яра 2,0 и выше длительность болезни Паркинсона более 5 лет наличие инвалидизирующих моторных флуктуаций наличие инвалидизирующих лекарственных дискинезий
Критерии исключения (в обеих группах)	
наличие острых и обострение хронических соматических заболеваний; наличие острых нарушений мозгового кровообращения на момент включения и в анамнезе; выраженные структурные нейровизуализационные изменения головного мозга по данным МРТ, препятствующие имплантации электродов в головной мозг; наличие деменции; наличие тяжелой депрессии и других психиатрических заболеваний; прием препаратов с выраженным седативным действием; злоупотребление алкоголем; нежелание или неспособность пациента к сотрудничеству	

Адекватный и своевременный отбор пациентов с БП на операцию является одним из важных факторов успеха хирургии. Существующие проблемы при решении вопроса о направлении пациентов на нейрохирургическое вмешательство

включают различия в понимании неврологами того, кто является подходящим кандидатом для инвазивных методов лечения. В рутинной клинической практике это приводило к отсутствию направления на операцию тех пациентов, которые могли бы получить помощь от DBS; с другой стороны, к направлению больных, которые не являются подходящими кандидатами на нейрохирургическое лечение. Исходя из этого, было проведено параллельное исследование на протяжении 10 лет (с 2008 по 2018 годы) (n=668) с целью анализа основных причин отказа в DBS при направлении в специализированный экстрапирамидный центр и далее, в нейрохирургический центр. По результатам исследования методом экспертных оценок была разработана анкета – опросник для неврологов для принятия решения о направлении пациентов на нейрохирургическое лечение и проведена его валидизация (n=122). В 2021 году было проведено многоцентровое исследование – анкетирование больных с БП с целью изучения опыта жизни пациентов и психосоциальных аспектов у прооперированных больных. А также изучение отношения к нейрохирургическому лечению среди пациентов с БП (общее количество пациентов n=757, группа оперированных n=69).

Общее количество включенных больных в основное исследование составило 417 человек, из них: *первую группу* составили 249 пациентов, которым было проведено нейрохирургическое лечение. В группе DBS STN состояло 233 человек, в группе DBS GPI было всего 16 человек; в последующем группа была исключена из анализа в связи с небольшим количеством больных и невозможностью провести сравнительный анализ данных. Таким образом, окончательное число больных основной группы составило 233 человека. *Вторую группу* - группу контроля, которая получала только медикаментозную терапию, составили 168 человек (таблица 2).

При сравнении показателей было установлено, что группы DBS STN и контроля не имели статистически значимых различий ($p>0,05$) и были сопоставимы по возрасту, средней длительности заболевания и стадии БП.

Основной шкалой для оценки моторных симптомов БП являлась 3 часть Унифицированной рейтинговой шкалы болезни Паркинсона (UPDRS) (Fahn S., 1987). Отдельно суммировались баллы этой шкалы для оценки тремора (2.16, 3.20, 3.21), ригидности (3.22, 3.28), ходьбы - показатель PIGD (Postural Instability and Gait Disorder) (2.13, 2.14, 2.15, 3.29, 3.30), гипокинезии (3.19, 3.23, 3.24, 3.25, 3.26, 3.27, 3.29, 3.31) и речи (2.5, 3.18).

Учитывая неоднозначные данные литературы о влиянии DBS STN на ходьбу и речь в раннем послеоперационном периоде (до года), была выделена отдельная подгруппа больных (n=40), в которой проводилась более углубленная оценка аксиальных нарушений: нарушений ходьбы и равновесия, речевых расстройств в период до года по следующим шкалам: шкала оценки равновесия и двигательной активности у пожилых пациентов (Functional Mobility Assessment in Eldery Patients, Tinetti M.E., 1986); тест баланса Берга (Berg Balance Scale, Park K.T et al., 2016); шкала оценки равновесия и уверенности движений при определенных ви-

дах активности (Activities Specific Balance Confidence, ABC); опросник по застываниям при ходьбе (Freezing of Gait Questionnaire - FOG-Q, Giladi N., 2000); индекс голосового дефекта (Voice Handicap Index (VHI), Barbara H. J. et al., 1997); шкала для оценки дизартрии (Балашова И.Н., Ванчакова Н.П., 2016).

Таблица 2 – Базовые характеристики группы STN, GPI и контрольной группы пациентов

Показатель	**DBS STN (n=233)**	**DBS GPI (n=16)**	**Группа контроля (n=168)**	**p[a]**
Средний возраст, годы	57,7±8,1 95% ДИ 56,7 - 58,8	54,6±12,9 95% ДИ 47,6-61,5	59,4 ± 6,5 95% ДИ 63,9- 66,6	p>0,05
Пол: мужской женский	 134 (57,5%) 99 (42,5%)	 7 (43,8%) 9 (56,3%)	 81 (48,2%) 87 (51,8%)	
Стадия по шкале Хен и Яра, M±SD	3,4±0,6	3,4±0,5	3,2±0,6	p>0,05
Распределение больных по стадиям, количество больных (%)				
стадия 2	1 (0,4%)	-	2 (1,2%)	
стадия 2,5	2 (0,9%)	-	19 (11,3%)	
стадия 3	133(57,1%)	9 (56,3%)	87 (51,8%)	
стадия 4	90 (38,6%)	7 (43,8%)	60 (35,7%)	
стадия 5	7 (3%)	-	-	
Темп прогрессирования: Медленный (%) Умеренный (%) Быстрый (%)	 51 (21,9%), 140 (60,1%), 42 (18%)	 5 (31,2%), 10 (62,5%), 1 (6,3%)	 41 (24,4%) 102 (60,7%) 25 (14,9%)	
Средняя длительность болезни, годы M±SD	12,2±4,2 (min 5, max 27) 95% ДИ 11,6-12,7	11,8±5,5 (min 5, max 24) 95% ДИ 8,8 – 14,7	12,6±4,4 (min 5, max 27) 95% ДИ 11,9-13,3	p>0,05
Средняя длительность приема противопаркинсонических препаратов, годы M±SD	9,25±3,4 (min 3, max 20) 95% ДИ 8,8-9,7	9,45±3,2 (min 3, max 20) 95% ДИ 8,8-9,7	10,2±4,3 (min 5, max 21) 95% ДИ 9,6-10,9	p<0,05
MMSE Me [IQR]	27 [26-27]	26 [25-27]	28 [27-29]	p>0,05
p[a] – сравнение группы DBS STN и группы контроля (t-критерий Стьюдента при нормальном распределении, либо критерий Манна-Уитни при ненормальном распределении)				

Когнитивный статус оценивался с помощью шкалы MMSE (Mini Mental State Examination, 1975) на протяжении 15 лет у всех пациентов; в отдельной подгруппе проводился скрининг на протяжении 3-х лет по шкале MOCA (Montreal Cognitive Assessment, 1996). Оценка предоперационного когнитивного статуса

проводилась в группе функциональной нейрохирургии НМИЦ нейрохирургии Н.Н.Бурденко нейропсихологом, проводившим более углубленный скрининг когнитивных функций по всем доменам, однако в задачи данного исследования не входила более детальная оценка.

Учитывая разнонаправленную динамику аффективных нарушений на фоне НС по данным литературы, в данном исследовании проводилась оценка показателей тревоги, депрессии, апатии у больных БП (n=90). Для этого использовалась шкала тревоги и депрессии Гамильтона. В виду того, что нейрохирургическое вмешательство может быть независимым фактором, влияющим на уровень тревоги у пациентов БП, у части пациентов (n=41) для оценки тревожности использовалась шкала тревожности Спилбергера (State-Trait Anxiety Inventory (STAI), 1983), позволяющая оценить тревожность, связанную с определёнными ситуациями (оценивалась ситуативная тревожность, связанная с нейрохирургическим вмешательством DBS) (STAI-1). Для оценки апатии использовалась шкала апатии - Lille Apathy Rating Scale (LARS, 2006).

Учитывая неоднозначные данные литературы по влиянию DBS STN на поведенческие нарушения, в отдельной подгруппе пациентов (n=50) изучались наличие и динамика нарушений импульсного контроля (НИК). Для оценки наличия НИК перед операцией проводился скрининг с помощью полного опросника для выявления импульсивно-компульсивных нарушений при БП (Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease (QUIP) – Anytime During Full and short, Weintraub et al., 2009). Далее проводилась оценка через 6 месяцев, 1 год и 3 года на фоне нейростимуляции.

Оценка моторных флуктуаций и лекарственных дискинезий проводилась с помощью 4 части шкалы UPDRS. Качество жизни пациентов оценивалось с помощью общепринятых шкал повседневной активности Шваба-Ингланда (Schwab R.S., England A.C., 1967), а также шкалы PDQ- 39 (Parkinson´s Disease Quality of Life-39 Scoring System, 1987).

Распределение пациентов по группам в зависимости от возраста, длительности заболевания и клинической формы БП представлены на рисунке 1.

При сравнении показателей с помощью однофакторного дисперсионного анализа было установлено, что группы не имели статистически значимых различий по этим показателям ($p>0,05$). Как в основной, так и в контрольной группах преобладали пациенты в двух возрастных группах от 60 до 69 лет (32% и 35%, соответственно) и 50 до 59 лет (37% и 39%, соответственно). В обоих группах преобладали пациенты с длительностью заболевания от 6 до 10 лет (38% и 36% соответственно) и с 11 до 15 лет (39% и 40% соответственно).

В отдельной подгруппе проводился анализ смертности и выживаемости больных (n=71) с БП, подвергшихся имплантации электродов в головной мозг и пациентов группы контроля; изучались этапы инвалидизации. В качестве клинических этапов были выбраны следующие: падения, застывания при ходьбе, психоз, галлюцинации, деменция и помещение в дом престарелых (потеря автономии). Для пациентов на развернутых стадиях, которые не могли приехать в центр для

комплексной оценки состояния, осуществлялся телемедицинский контроль, либо телефонный контроль.

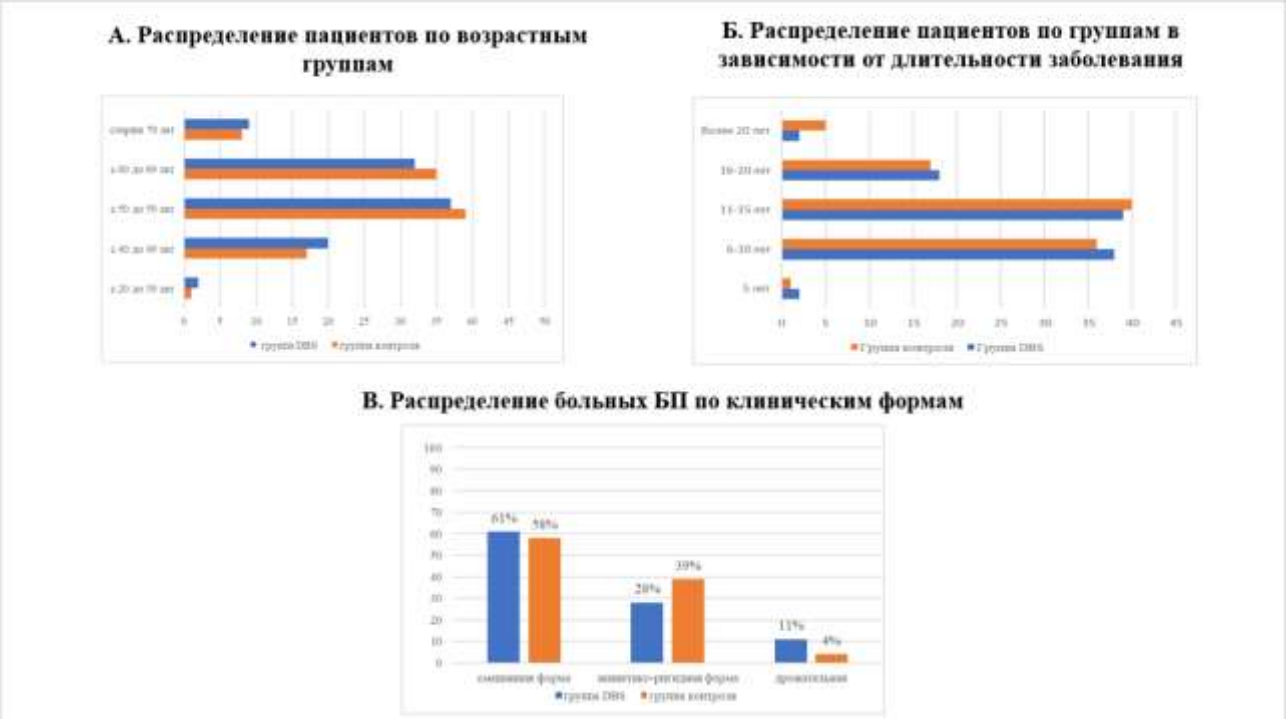


Рисунок 1 – Распределение пациентов по группам в зависимости от возраста (А), длительности заболевания (Б) и клинической формы БП (В) (показан удельный вес каждой группы в %)

Статистический анализ и обработка материала проводились с использованием программного пакета IBM SPSS Statistics v.26 (разработчик - IBM Corporation).

РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

1. ДИНАМИКА СПЕКТРА МОТОРНЫХ СИМПТОМОВ В РАННЕМ И ОТДАЛЕННОМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ПЕРИОДАХ

При оценке динамики моторных симптомов по шкале UPDRS (3 часть) в OFF периоде в группе DBS STN отмечалось статистически значимое улучшение ($p < 0{,}001$) от исходного уровня до 15 года наблюдения. В группе контроля при оценке тех же показателей отмечалось статистически значимое ($p < 0{,}05$) ухудшение от 1 года и далее. На рисунке 2 представлена динамика в процентах в обеих группах как в периоде выключения (А), так и в периоде включения (Б). Баллы моторной части в OFF периоде не достигли дооперационного уровня даже спустя 15 лет наблюдения (улучшение по сравнению с дооперационным уровнем составило 23,7%), тогда как в группе медикаментозной терапии ухудшение по сравнению с исходными данными составило 67,5%. В ON периоде в группе DBS в первые 3 года после операции отмечалась положительная динамика в среднем на 30-40%, однако в последующем наблюдалось незначительное ухудшение баллов, которое к 15-му году составило 20,9%, что было связано с нарастанием дофа-нечувствительных симптомов; в группе медикаментозной терапии процент ухудшения составил 64,5%.

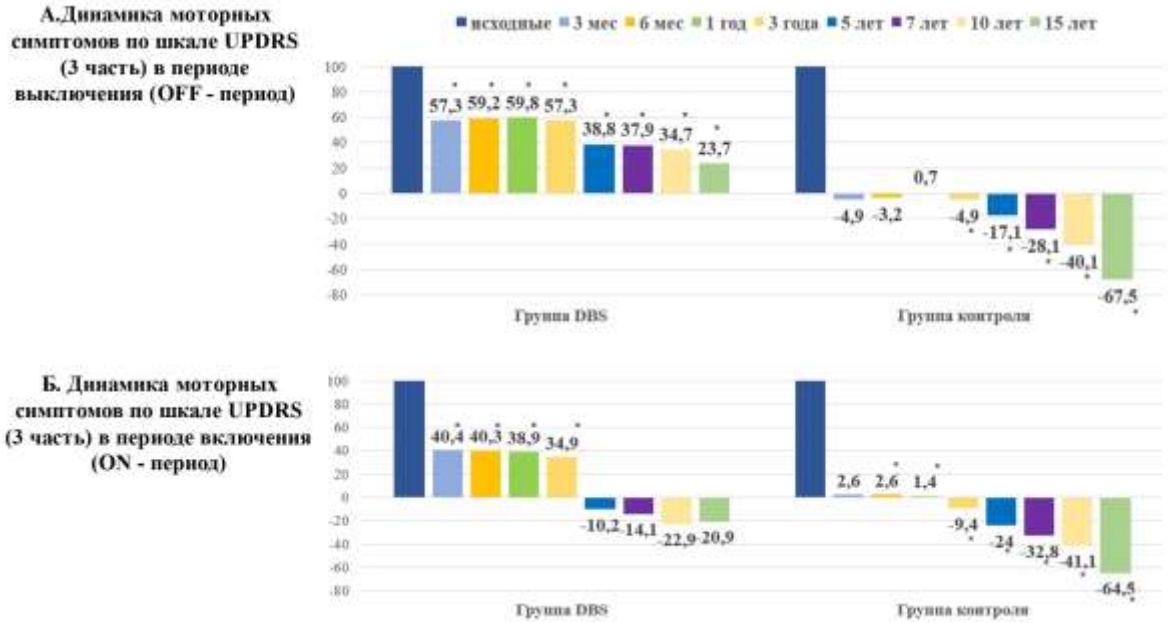


Рисунок 2 – Динамика моторных симптомов в периодах выключения (А) и включения (Б) в обеих группах на протяжении 15 лет наблюдения (данные представлены в процентах)

Через 3 месяца после операции DBS STN привела к уменьшению тремора в OFF периоде у 78,9% больных (p <0,05), через 15 лет положительная динамика отмечалась у 84,2% (p <0,05), только у 5,3% отмечалось ухудшение по сравнению с дооперационным уровнем. В группе, получающей медикаментозное лечение, нарастание тремора было отмечено у 71,5% через 15 лет (p <0,05), при этом у 28,6% наблюдалось отсутствие динамики (p <0,05). Уменьшение тремора (снижение баллов) в периоде включения по сравнению с исходным уровнем составило - 87,5% через 3 месяца, эта тенденция сохранялась на протяжении 3-х лет, затем к 5 году отмечалось некоторое нарастание тремора, которое проявлялось меньшим улучшением на 50% через 5 лет; этот показатель сохранялся до 15 лет наблюдения. Таким образом, даже через 15 лет пациенты не достигли дооперационного уровня тяжести тремора.

На фоне DBS STN уменьшилась выраженность гипокинезии как в раннем, так и в отдаленном периоде у 100% пациентов; тогда как в группе, получающей медикаментозную терапию, у 100% пациентов, отмечалось нарастание гипокинезии по сравнению с исходным уровнем (p <0,05 для обеих групп). В периоде выключения в группе DBS отмечалось уменьшение гипокинезии на 80,8% в течение трех лет по сравнению с исходным уровнем, через 15 лет на 23,1% по сравнению с дооперационным уровнем. По этому показателю также даже через 15 лет пациенты не достигли дооперационного уровня. В периоде выключения в группе контроля по показателю гипокинезия, напротив, отмечалось ухудшение по сравнению с исходным уровнем начиная с трех лет наблюдения на 20,6%, через 15 лет ухудшение составило 79,4%. В периоде включения в группе DBS улучшение сохранялось также на протяжении трех лет и составило 63,6%, к 5 году

этот показатель вернулся на прежний уровень, а далее 15-му году ухудшение составило 81,8%. Однако в группе контроля в периоде включения нарастание гипокинезии отмечалось с 3-го года по сравнению с исходным уровнем и через 10 лет составило 109%, а через 15 лет – 118%.

В периоде выключения в группе DBS отмечалось статистически значимое ($p<0,05$) уменьшение ригидности (снижение баллов) в среднем на 66,5% в течение трех лет наблюдения по сравнению с исходным уровнем, затем к 5 году отмечалось возвращение к прежним показателям. В периоде выключения в группе контроля, напротив, отмечалось ухудшение по сравнению с исходным уровнем начиная с года на 20%, на 50% через 5 лет, на 100% через 15 лет. В периоде включения в группе DBS на протяжении трех лет наблюдалось уменьшение ригидности в среднем на 66,6%, однако к 5 году этот показатель вернулся к предоперационному уровню. Различия по сравнению с дооперационным периодом через 15 лет не достигли статистической значимости ($p>0,05$). В периоде включения в группе контроля ухудшение составило 133% через 15 лет ($p<0,05$).

Через 3 месяца на фоне DBS STN уменьшилась ригидность в периоде включения у 97,8% больных, далее этот показатель оставался стабильным, к 15-ти годам улучшение по сравнению с дооперационным уровнем было отмечено у 89,5% пациентов ($p<0,05$). В группе контроля на протяжении 1 года у 94,9% не отмечалось динамики, затем отмечалось нарастание ригидности у 55,4% пациентов к 3-му году, отсутствие динамики у 37,6% больных, к 15-ти годам – у 95,2% отмечалось нарастание ригидности ($p<0,05$).

DBS STN привела к уменьшению ригидности в периоде включения у 94,9% пациентов через 3 месяца после операции, далее эта тенденция сохранялась на протяжении 3-х лет, только у 18,3% больных не отмечалось динамики; через 15 лет положительное влияние стимуляции сохранялось у 42,1%, у 36,8% отмечалось ухудшение, у 21,1% - без динамики; тогда как в группе контроля через 15 лет у 88,1% отмечалось нарастание ригидности и только у 9,5% отмечалось отсутствие динамики ($p<0,05$ в обеих группах).

Таким образом, положительное влияние DBS на основные двигательные симптомы БП сохранялось на протяжении 3-5 лет, далее происходило некоторое нарастание тяжести симптомов, чаще всего, не достигая дооперационного уровня у большинства пациентов; тогда как в группе медикаментозного лечения тяжесть двигательных симптомов прогрессивно нарастала.

Динамика аксиальных нарушений

DBS STN приводила к улучшению ходьбы (показатель PIGD) у 89% больных через 3 месяца после операции на 66,7% ($p<0,05$). Эта тенденция сохранялась на протяжении 5 лет, далее к 7 году улучшение составило 16,7%, к 15 годам медиана вернулась к прежним баллам. Тем не менее, у 74% даже через 15 лет отмечалось улучшение ходьбы по сравнению с дооперационным уровнем ($p<0,05$). В группе контроля через 3 года ходьба ухудшилась у 59% больных, у 36% оставалась без изменений, через 15 лет у 89% отмечалось ухудшение ходьбы на 66,7% ($p<0,05$).

На фоне DBS STN улучшилась речь в периоде выключения у 58% пациентов в раннем периоде хронической стимуляции, у 11% отмечалось ухудшение, у 31% без динамики, далее эта тенденция сохранялась на протяжении 7 лет с небольшой отрицательной динамикой (улучшение у 50%, ухудшение у 20%, отсутствие динамики у 27% пациентов) ($p<0,05$); через 15 лет у 37% больных отмечалось улучшение по сравнению с дооперационными данными, у 32%- ухудшение, у 32% - без динамики ($p>0,05$); тем не менее эти показатели не достигли статистической значимости. В группе контроля у 68% больных не отмечалось динамики речевых нарушений на протяжении первого года наблюдения, не было пациентов с положительной динамикой, через 5 лет у 48% отмечалось ухудшение, у 51% отсутствие динамики *($p<0,05$*), через 15 лет у 93% ухудшение, только у 7% без динамики *($p<0,05$*). В периоде включения изменения показателей в группе оперированных больных были не значимы на протяжении всего периода наблюдения.

У 40 человек (20 жен/20 муж), средний возраст - 56,4±9,1 лет, длительность заболевания -12,8±4,2 лет, стадия болезни по шкале Хен и Яра - 3,3±0,5, длительность приема леводопы – 10,4±3,4 лет, была проведена более подробная оценка аксиальных нарушений в раннем послеоперационном периоде в течение первого года после операции. При оценке динамики ходьбы по тесту баланса Берга в периоде включения значимых изменений не отмечалось. При этом в периоде выключения отмечался статистически значимый рост баллов на 38,2% по сравнению с дооперационным уровнем, что соответствовало улучшению функции ходьбы ($p<0,05$). Все пациенты из II группы (оценка составляет от 21 до 40 баллов и соответствует ходьбе с опорой) перешли в III (оценка составляет от 41 до 56 баллов и соответствует полной независимости при передвижении). На рисунке 3 представлена динамика по застываниям.

В раннем периоде хронической стимуляции субталамического ядра при оценке нарушений речи с помощью индекса голосового дефекта к 12 месяцам увеличилось количество больных в группе значительных нарушений речи с 5% до 10%, уменьшилось количество больных в группе средней степени выраженности с 17,5% до 15%, несколько снизилось количество больных в группе легких расстройств с 77,5 до 75%.

Таким образом, результаты исследования динамики аксиальных нарушений на фоне нейростимуляции STN показали, что:

- при длительном 15-летнем исследовании как в периоде выключения, так и в периоде включения в группе DBS отмечалось улучшение ходьбы в первые 3 года, далее начиная с 5 лет происходило некоторое нарастание нарушений ходьбы. В группе контроля в OFF периоде отмечалось прогрессивное ухудшение этого показателя;
- при краткосрочном исследовании не было отмечено значительного ухудшения застываний и нарушений ходьбы, однако отмечалось увеличение количества пациентов с речевыми нарушениями.

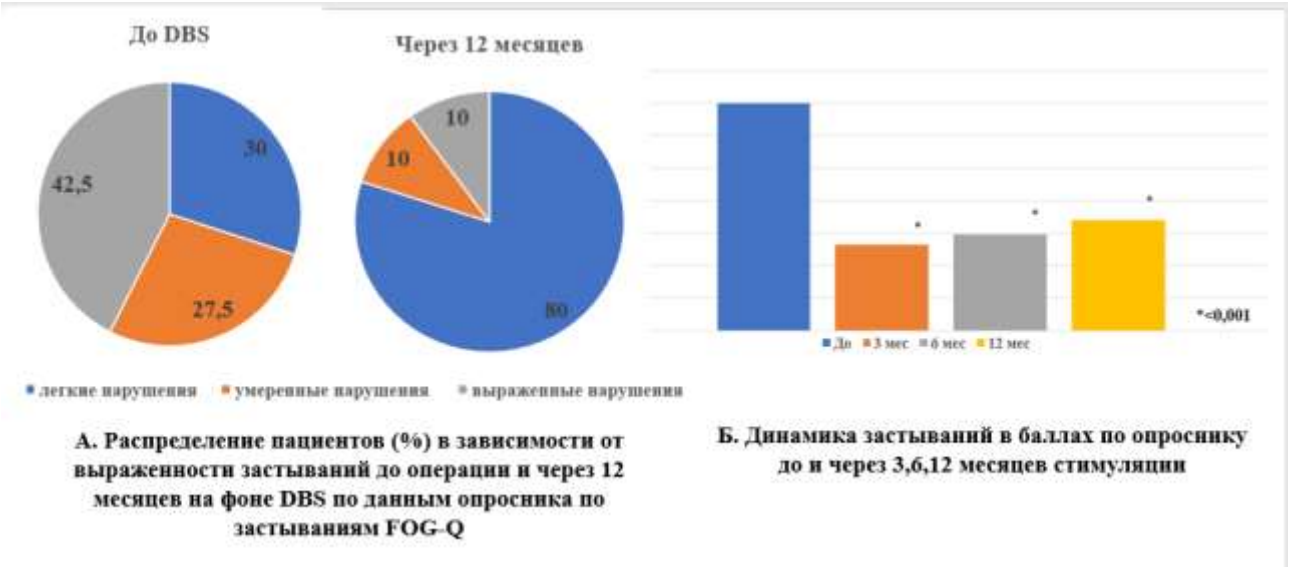


Рисунок 3 – Распределение пациентов по группам в зависимости от выраженности застываний (А) и их динамика (Б) по данным FOG-Q (данные краткосрочного исследования)

Динамика паркинсонических симптомов, осложнений фармакотерапии и качества жизни у группы DBS GPI

Количество пациентов, которым была имплантирована DBS в GPI, составило всего 16 больных. В группе DBS GPI были получены следующие результаты: уменьшение тяжести моторных симптомов в OFF периоде составило 28,7%, в периоде включения изменение показателей не достигло статистической значимости. Уменьшение выраженности тремора в периоде выключения отмечалось на 62,1%, ригидности - на 30%, брадикинезии - на 22,8%, расстройств ходьбы - на 20,3%; изменение показателей по речи не достигло статистической значимости. Значимого уменьшения эквивалентной дозы леводопы в постоперационном периоде не было получено, уменьшение составило всего 1,4%, что является обычным результатом для стимуляции бледного шара. При этом было получено увеличение времени периода включения без инвалидизирующей дискинезии.

Таким образом, учитывая небольшое количество больных в данной группе, сделать сравнительный анализ результатов нейростимуляции двух различных мишеней было затруднительным. Тем не менее, отмечено, что DBS GPI в меньшей степени уменьшает тяжесть двигательных симптомов в периоде выключения, практически не позволяет уменьшить дозу противопаркинсонических препаратов в послеоперационном периоде, однако приводит к значительному уменьшению тяжести инвалидизирующих дискинезий.

2. ДИНАМИКА СПЕКТРА НЕМОТОРНЫХ СИМПТОМОВ В РАННЕМ И ОТДАЛЕННОМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ПЕРИОДАХ В ГРУППЕ DBS STN

Динамика когнитивных нарушений при болезни Паркинсона

На протяжении 15 лет наблюдения уменьшалось количество пациентов БП с нормальными показателями шкалы MMSE (28 и более баллов); через 1 год увеличилась доля больных с умеренным когнитивным расстройством (УКР) по

сравнению с дооперационным периодом (баллы MMSE 25-27) (36,1% vs 45,6%) и далее к 15 годам этот показатель достиг 47,5% (p <0,05). В дальнейшем отмечался рост числа больных с легкой деменцией с 6,4% до 15,8% к 15 годам. Также появились пациенты с более выраженными когнитивными нарушениями (менее 21 балла), их количество составило через год - 4,1%, через 5 лет – 8,6%, через 10 лет – 29,2%, через 15 лет - 38,8%. В группе пациентов, получающих медикаментозную терапию, наблюдалась аналогичная динамика – рост доли пациентов с УКР, легкой деменцией и появление пациентов с умеренной и выраженной деменцией. Доля пациентов с умеренной и выраженной деменцией через 10 и 15 лет в группе контроля была выше (40,4% vs 29,2 и 42,3% vs 36,8 %) (рисунок 4).

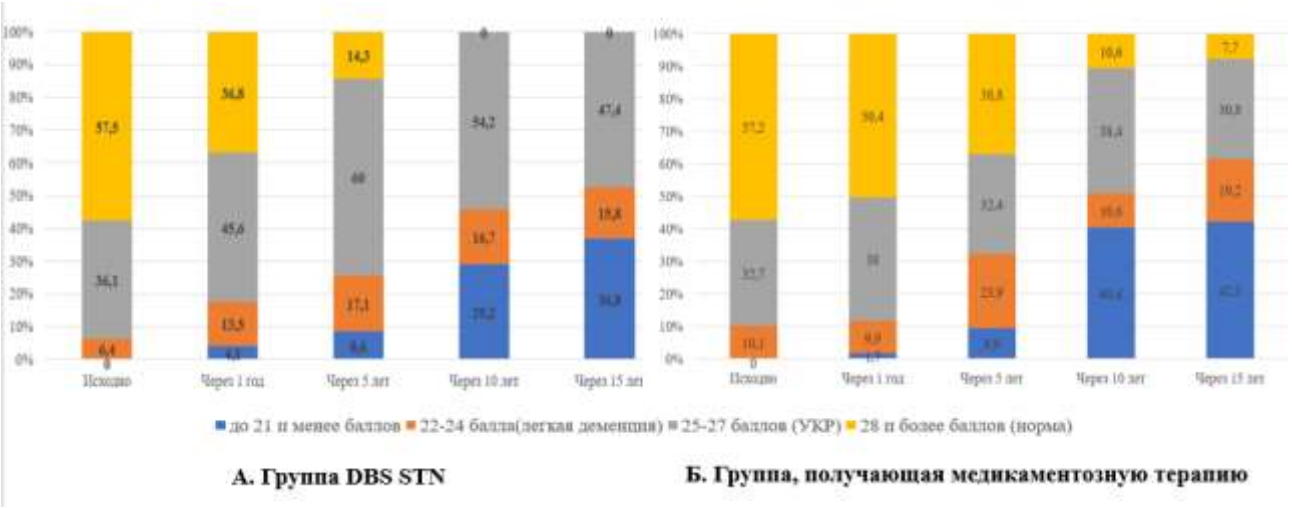


Рисунок 4 – Распределение пациентов по группам в зависимости от баллов шкалы MMSE на протяжении 15 лет

По шкале MOCA в оперированной группе (n=180) не отмечалось достоверной разницы на протяжении 3-х лет, в группе контроля отмечалось нарастание когнитивных нарушений к 3-м годам на 10,6% (p>0,05).

Динамика аффективных нарушений

У 90 человек (м/ж - 45/45) проводилась оценка выраженности тревоги и депрессии по общепринятым шкалам тревоги и депрессии Гамильтона в сравнении с группой контроля (n=40) (м/ж – 14/26). Средний возраст больных составил-57,6±8,6 лет, стадия по шкале Хен и Яра - 3,3±0,4, длительность заболевания 13,1±4,1 лет.

В группе DBS отмечалось статистически значимое улучшение показателей шкалы депрессии Гамильтона на 27,9% через 3 года наблюдения (p=0,001). Распределение пациентов в зависимости от динамики баллов по шкале депрессии Гамильтона представлено на рисунке 5.

Отдельно была подсчитана разница баллов по шкале Гамильтона у каждого прооперированного пациента, в результате чего пациенты были классифицированы на следующие группы: 1 группа – отсутствие динамики; 2 группа – ухудшение; 3 группа – улучшение. Уменьшение депрессивных симптомов в раннем

послеоперационном периоде (6 месяцев) было отмечено у 55% больных, ухудшение - у 19%, отсутствие динамики - у 16%. В отсроченном послеоперационном периоде через 3 года улучшение было отмечено у 53%, ухудшение – у 26%, отсутствие динамики – у 11% больных.

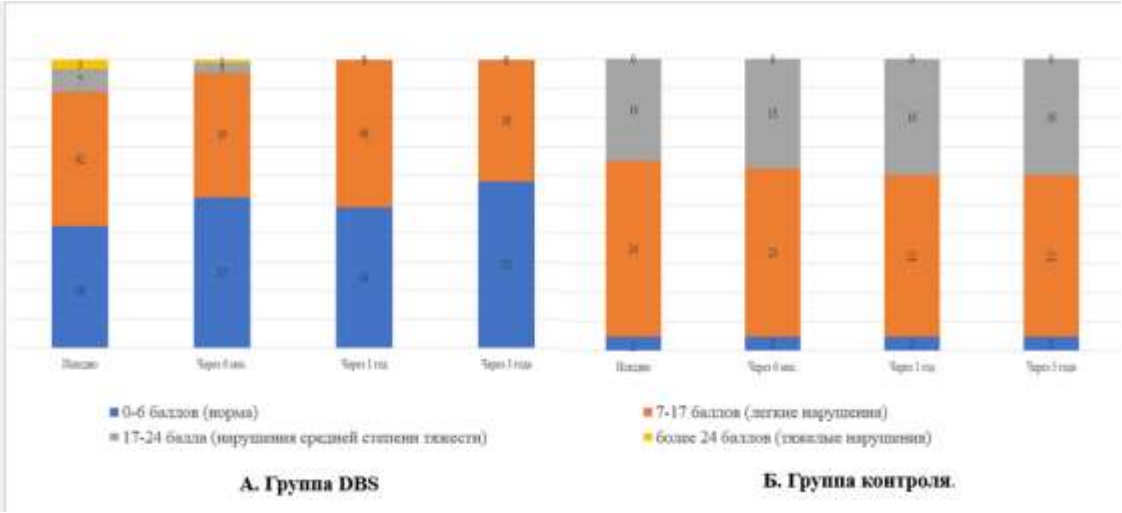


Рисунок 5 – Распределение пациентов по группам в зависимости от тяжести симптомов депрессии по шкале депрессии Гамильтона на протяжении 3-х лет

В группе DBS отмечалось статистически значимое уменьшение выраженности тревожности по шкале тревоги Гамильтона на 24,5% через 6 месяцев (p=0,02), на 31,6% через 1 год (p=0,01) и на 30,9% через 3 года (p=0,001). В группе контроля отмечалось статистически незначимое улучшение через 6 месяцев на 4,3% (p=0,9), этот показатель сохранялся на одном уровне на протяжении 3х лет. Не было отмечено статистически значимой динамики по уровню ситуативной тревожности на протяжении 3-х лет, таким образом, не удалось подтвердить нарастания тревожности, ассоциированной с нейрохирургическим вмешательством в раннем и отсроченном периоде до 3-х лет.

Апатия и депрессия, возникающая на фоне хронической стимуляции STN, может быть проявлениями гиподофаминергического синдрома, который возникает вследствие выраженного снижения доз дофаминергических препаратов в послеоперационном периоде. Большую группу составили пациенты, у которых отмечалось улучшение в послеоперационном периоде, тем не менее у трети пациентов отмечалось ухудшение, лишь в небольшой группе не отмечалось динамики этого показателя.

Оценка поведенческих нарушений

У 50 человек оценивалась предоперационная и послеоперационная частота нарушений импульсного контроля (НИК), из них группа без НИК (НИК-) составила 19 человек (м/ж – 6/13), группа с НИК (НИК+) - 31 человек (м/ж – 18/13). Основные характеристики пациентов представлены в таблице 3. По результатам исследования пациенты обеих групп были классифицированы следующим образом: 1 группа - отсутствие НИК (до и после DBS); 2 группа – ремитирующий

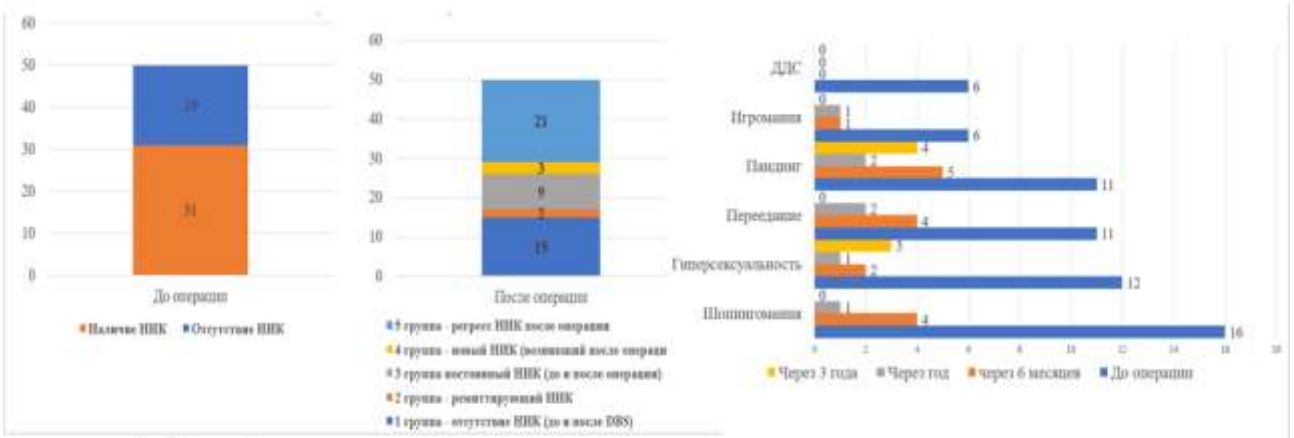
НИК (возникший в какой либо период наблюдения и затем регрессировавший); 3 группа – постоянный НИК (до и после операции); 4 группа – новый НИК (возникший после операции); 5 группа – регресс НИК после операции.

Таблица 3 – Основные характеристики пациентов, у которых проводился анализ импульсивно-компульсивных нарушений (ИКС) в до и послеоперационном периоде

Показатель	**НИК + Наличие НИК n=31**	**НИК – Отсутствие НИК n=19**	**p[a]**
Средний возраст, годы	56,7±8,4	59,7±7,9	0.2*
Длительность заболевания к моменту операции, годы	13,7±4,1	12,9±4,2	0,5*
Стадия болезни, шкала Хен и Яра	3,2±0,5	3,2±0,4	0,7*
Эквивалентная суточная доза леводопы (LEED), мг/сут	1823,87±1045,822	1511,16±714,783	0,1*
Длительность приема леводопы, годы	11,0±4,1	9,2±3,3	0,1*
Возраст дебюта болезни, годы	46,0±8,0	44,5±7,7	0,5*
MOCA, баллы	26,0±3,1	27,2±2,3	0,1*
UPDRS III часть OFF, баллы	47,4±12,1	49,7±14,2	0,5*
UPDRS III часть ON, баллы	10,6±5,9	13,4±8,6	0,1*
p[a] сравнение групп (t-критерий Стьюдента)			

Согласно опроснику, фиксировались следующие НИК: шопингомания, гиперсексуальность, переедание, игромания, пандинг (бесцельные повторяющиеся действия), дофаминовый дизрегуляционный синдром (ДДС). У некоторых пациентов встречались более одного НИК. До операции количество пациентов с одиночным НИК составило 16 (51,6%) из 31 пациента с НИК+, с двумя и более НИК (множественным) – 15 (48,3%). Через 6 месяцев из 50 человек у 8 отмечались ИКС (16%), одиночный НИК у 3-х (37,5%), множественный – у 5 (62,5%) больных. Через год только у 7 пациентов (14%) из 50-ти отмечались ИКС, из них одиночный НИК был у 6 больных (85,7%), у 1 (14,3%) множественный, через 3 года количество больных с ИКС составило 7 человек (14%) у всех отмечался только одиночный НИК.

Таким образом, в данном исследовании стимуляция STN привела к уменьшению ИКС у большинства больных, лишь у 6% пациентов развились НИК после операции, у 18% больных был постоянный НИК как до, так и после операции (рисунок 6).



А. Классификация пациентов с наличием и отсутствием импульсивно-компульсивных нарушений до операции и в послеоперационном периоде

Б. Распределение пациентов по различным нарушениям импульсного контроля до и после операции

Рисунок 6 – Импульсивно-компульсивные нарушения в до- и послеоперационном периоде

3. ДИНАМИКА СПЕКТРА МОТОРНЫХ ФЛУКТУАЦИЙ И ДИСКИНЕЗИЙ И МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ. ПОДХОДЫ К КОРРЕКЦИИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ

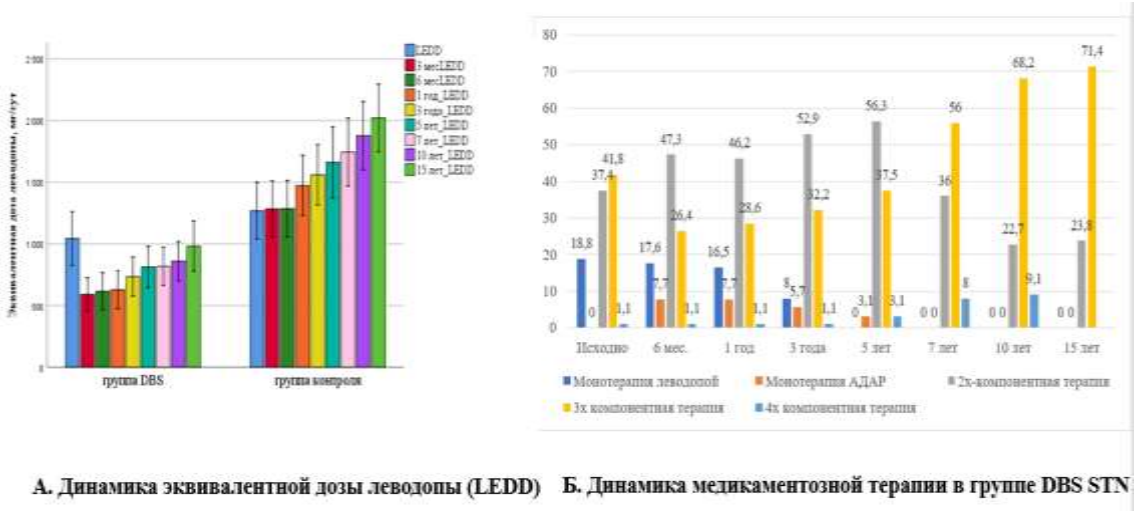
У 90,2% больных отмечалось уменьшение дискинезий через 3 месяца после операции, эта тенденция сохранялась на протяжении 15 лет. Улучшение в раннем и отсроченном периоде хронической стимуляции субталамического ядра составило 77,7%, в отдаленном - 44,4%. Все изменения были статистически значимы. В группе медикаментозной терапии отмечалось нарастание дискинезий у 36,8% к 1-му году, к 15 годам - у 88,8% больных ($p<0,05$).

У 82,3% больных DBS STN уменьшила выраженность моторных флуктуаций через 3 месяца, эта тенденция сохранялась на протяжении многих лет; через 15 лет у 66,6% все еще отмечалась положительная динамика по сравнению с исходным уровнем. Улучшение в среднем составило 60% на всем протяжении наблюдения. В группе контроля у 35,1% больных отмечалось нарастание флуктуаций к 1-му году наблюдения, к 15-ти годам у 89,3% отмечалось ухудшение. Ухудшение через 3 года составило 100%, через 15 лет – на 300%. Все изменения были статистически значимы.

В данной работе была проанализирована динамика эквивалентной дозы леводопы на протяжении 15 лет наблюдения у пациентов на фоне DBS STN (n=233) и в контрольной группе медикаментозной терапии (n=168). Кроме того, в отдельной подгруппе прооперированных больных (n=91) проводился анализ особенностей медикаментозного лечения. Учитывая тот факт, что с течением времени схема терапии менялась не только в виде сокращения эквивалентной дозы леводопы (LEDD), но и в выборе получаемых препаратов, мы классифицировали пациентов по группам получаемых лекарственных средств. Максимальное снижение LEDD отмечалось к первому году у оперированных больных на 58,3%

(p<0,05). Далее отмечалось некоторое нарастание суточной дозы леводопы. К третьему и 5-му году снижение дозы составило 37,5% (p<0,05) и 20,8% соответственно (p<0,05). Через 15 лет LEDD была снижена по сравнению с дооперационным уровнем на 16,6%. В группе больных, получающей медикаментозную терапию, напротив, отмечался рост эквивалентной дозы леводопы на всем протяжении заболевания и к 15-му году он составил 62,5% (p<0,05).

В послеоперационном периоде у 8,8% пациентов в течение 1 года стимуляция STN позволила отменить препараты леводопы, 50% из них получали монотерапию агонистами дофаминовых рецепторов (АДАР), остальные находились на комбинированной терапии. К трем годам 6,9% все еще не нуждались в назначении препаратов леводопы. Через 5 лет только 1 пациент оставался на АДАР без леводопы. После 7 лет все пациенты вернулись к приему леводопы. В послеоперационном периоде количество больных на монотерапии выросло и в течение года составило 24,2%, далее уменьшилось до 13,8%, а к 5 годам составило 3,1%. Через 7 лет и далее не было пациентов на монотерапии. Однако росло количество больных на комбинированной 2-х и 3-х компонентной терапии. К 15 годам на 2х компонентной терапии находилось 23,8% пациентов, на 3х компонентной 71,4%, на 4х компонентной – 4,8% (рисунок 7).



А. Динамика эквивалентной дозы леводопы (LEDD) **Б. Динамика медикаментозной терапии в группе DBS STN**

Рисунок 7 – Медикаментозная терапия на фоне DBS

4. ПРЕДИКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БП И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ В РАННЕМ И ОТДАЛЕННЫХ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ПЕРИОДАХ

Предикторы эффективности нейрохирургического лечения

Степень улучшения после операции в данном исследовании определяли по следующей формуле:

UPDRS III (OFF-период) до операции - UPDRS III (OFF-период) после операции/ UPDRS III (OFF-период) до операции * 100%

Пациенты были классифицированы на группы в зависимости от разницы баллов шкалы UPDRS III OFF в дооперационном и послеоперационном периоде. Исходя их этих данных было получено, что 96,4% больных отметили улучшение после операции и только 3,6% продемонстрировали ухудшение через год постоянной стимуляции. В данном исследовании также было принято считать неудовлетворительным результат операции, если пациент по формуле, приведенной выше, набирал менее 25% улучшения. В результате было получено, что 89,6% пациентов имели удовлетворительный результат операции, а 10,4% - неудовлетворительный.

При сравнении обеих групп по основным показателям с помощью t критерия Стьюдента (для нормально распределенных показателей) и критерия Манна-Уитни (для показателей с распределением, отличным от нормального), таким как возраст, возраст начала болезни, возраст к моменту операции, длительности заболевания, стадии по шкале Хен и Яра, эквивалентной дозы леводопы перед операцией, показателя качества жизни PDQ-39 до операции, баллов шкалы MMSE до операции, не было получено статистически значимых различий между группами, они были сопоставимы (p>0,05).

Для более точной оценки влияния факторов на результат операции проводилось разделение на четыре группы: менее 25% - неудовлетворительный результат, от 26 до 50% - удовлетворительный результат, от 51 до 75% - хороший результат, от 76 до 100% - отличный результат. Оценка влияния факторов была выполнена с использованием инструментария мультиномиальной логистической регрессии. Результаты моделирования представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Модели влияния факторов на результат операции в виде четырех групп (мультиномиальная логистическая регрессия)

Показатель	ОШ [95% ДИ] (p)		
	от 26 до 50% - удовлетворительный результат	от 51 до 75% - хороший результат	от 76 до 100% - отличный результат
Константа	– (0,020)	– (0,004)	– (<0,001)
Ответ на леводопу, %	1,014 [0,981-1,047] (0,418)	1,041 [1,005-1,079] (0,026)	1,109 [1,064-1,157] (<0,001)
Тяжесть периода выключения, баллы	1,073 [1,033-1,115] (<0,001)	1,069 [1,029-1,111] (0,001)	1,076 [1,035-1,118] (<0,001)
R^2 Кокса и Снелла	0,243		
R^2 Нэйджелкерка	0,262		
R^2 Макфаддена	0,107		

Хи-квадрат для модели (p)	61,226 (<0,001)

опорная категория – неудовлетворительный результат (до 25%)

Проведенный анализ показал, что основными предикторами эффективности операции являлись ответ на леводопу и тяжесть периода выключения.

Качество жизни в раннем и отдаленном послеоперационных периодах

Нейростимуляция улучшила показатели качества жизни (рисунок 8) и повседневной активности прооперированных пациентов.

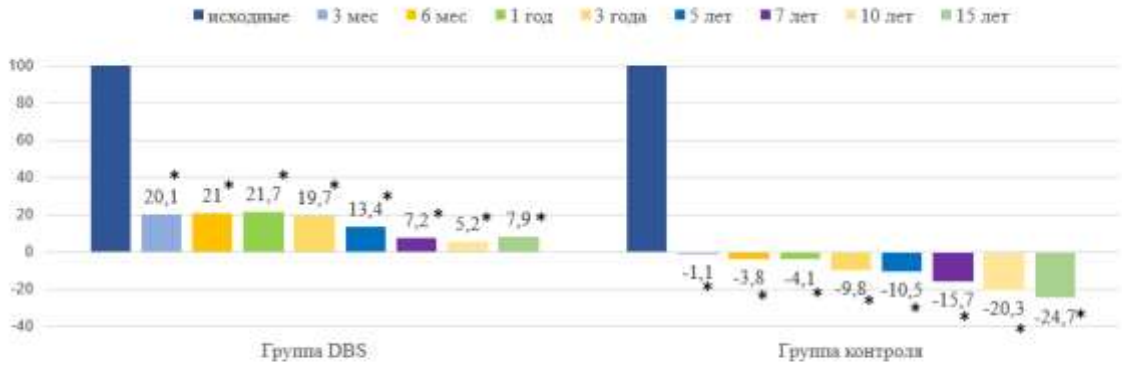


Рисунок 8 – Динамика показателя качества жизни PDQ-39 (%)

5.КЛЮЧЕВЫЕ ЭТАПЫ ИНВАЛИДИЗАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА. АНАЛИЗ ВЫЖИВАЕМОСТИ И СМЕРТНОСТИ

Цель анализа заключалась в сравнении смертности и выживаемости больных БП с/без DBS. Традиционно анализ поздних стадий болезни Паркинсона является достаточно затруднительным в связи с тяжестью состояния пациентов; такие пациенты на поздних стадиях прекращают обращаться в специализированные центры и наблюдаются обычно по месту жительства, нуждаются в паллиативной помощи. Тем не менее, изучение темпа прогрессирования заболевания и естественное течение болезни на поздних этапах представляет значительный интерес, тем более в такой ограниченной когорте пациентов, как пациенты с DBS. Сравнение их с пациентами, получающими лишь медикаментозную терапию, является еще большей редкостью. Помимо анализа смертности и выживаемости, в данной работе было введено понятие «этапов инвалидизации». Этапы инвалидизации при БП представляют собой важные маркеры прогрессирования заболевания, которые в большинстве не искажаются симптоматической терапией и имеют решающее значение для пациента. По данным исследований, изучающих выживаемость и смертность у больных с БП, данные этапы отражают финальную фазу заболевания и появляются примерно за 4 года до смерти и являются независи-

мыми от продолжительности и возраста начала заболевания маркерами прогрессирования (Kempster PA., 2010). Ключевыми этапами были выбраны повторяющиеся падения, застывания, галлюцинации, психоз, деменция и помещение в дом престарелых, которые изучались у пациентов обеих групп.

Из 233 пациентов группы DBS, которые были первоначально включены в исследование, достаточные данные для анализа выживаемости и ключевых этапов инвалидизации удалось получить у 71 больного.

Согласно полученным данным, 5-летняя общая выживаемость в группе DBS составила 98,5%, 10-летняя выживаемость составила 96,5%, 15-летняя – 79,5%, 20-летняя – 50,6%. В группе контроля 5-летняя выживаемость составила 100%, 10-летняя выживаемость составила 92,6%, 15-летняя –65,6%, 20-летняя - 32,8% (рисунок 9).

Средний срок наступления смерти для группы DBS STN составил 17,3±0,5 лет (ДИ% 16,2-18,3), для группы контроля - 13,6±0,2 (ДИ% 13,1-14,1). Одномерный анализ выживаемости показал, что пациенты, получавшие STN-DBS, имели значительно более длительную выживаемость, чем те, кто получал медикаментозное лечение (p = 0,008).

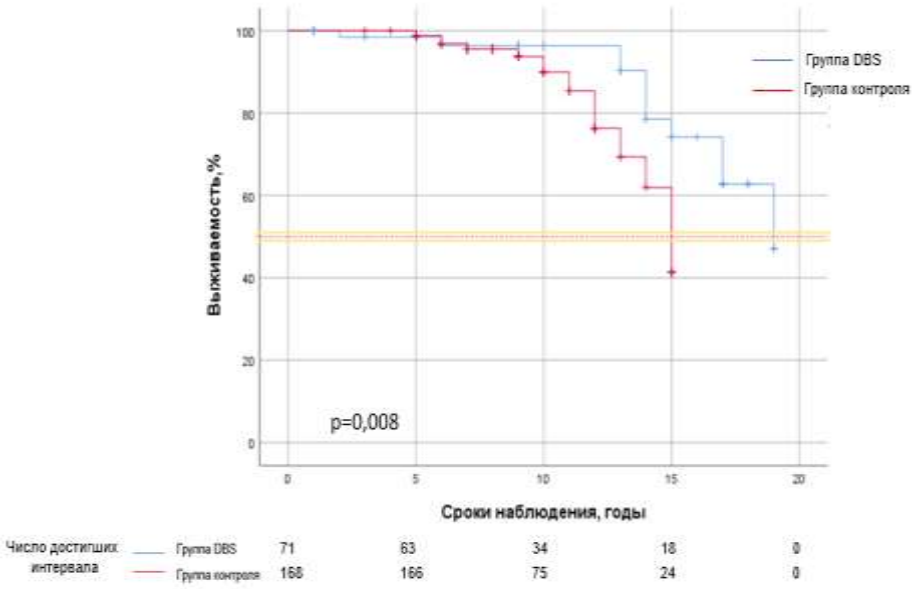


Рисунок 9 – Кривая выживаемости Каплана-Мейера, характеризующая общую выживаемость пациентов в группах DBS и получающих только медикаментозную терапию (группа контроля)

В группе DBS среди причин смерти на первом месте были сердечно-сосудистые заболевания (36,4%), на втором - пневмония с развитием острой дыхательной недостаточности (27,3%), далее- злокачественные заболевания (18,2%). В одном случае причиной смерти указана была деменция, в одном – причина смерти – неизвестна. В группе медикаментозной терапии на первом месте также были сердечно-сосудистые заболевания (38,2%), далее следовали злокачественные заболевания (26,5%), на третьем месте – пневмонии (20,6%), далее - инсульт

(5,9%), в одном случае – причиной смерти указана деменция (2,9%), в двух случаях – причина смерти была неизвестна (5,9%).

Одномерный анализ не выявил существенных различий в заболеваемости деменцией и развитием галлюцинаций в обеих группах (p = 0,06). Анализ этапов инвалидизации показал, что средний срок наступления деменции в группе DBS составил 8,2±1,1 лет (ДИ% 6,1–10,3 лет) от операции, в группе контроля 10,3±0,8 лет (ДИ% 8,7–11,9 лет). Средний срок развития галлюцинаций составил 10,4±0,4 лет (ДИ% 9,7-11,2 лет) от операции для группы DBS (95% ДИ: 9,8-10,1 лет) и 9,9±0,4 лет (ДИ% 9,1-10,7 лет) для группы контроля. С течением времени падения развились у 73,2% больных в группе DBS и у 57,3% в группе контроля. Медиана срока развития падений, соответствующая предполагаемому сроку развития падений не менее, чем у 50% пациентов, составила 10,0±1,4 лет в группе DBS (95% ДИ: 7,3–12,7 лет). Средний срок развития падений составил 10,2±0,8 лет (95% ДИ: 8,5–11,8 лет). В группе контроля эти показатели составили 10,0±0,2 лет (95% ДИ: 9,5-10,4 лет) и 9,0±0,4 лет (95% ДИ: 8,1-9,9 лет), соответственно. В данном исследовании из 71 пациента группы DBS только 7% проживали в итоге в доме престарелых. Средний срок помещения пациента в дом престарелых составил - 13±1,2 лет (95%ДИ%10,6-15,4 лет). В группе контроля 8,9% проживали в доме престарелых. Средний срок помещения пациента в дом престарелых составил 12,2±1,2 лет (95%ДИ% 9,7–14,5 лет). Следует отметить низкий процент по сравнению с международными исследованиями, он может быть связан с социокультурными особенностями нашей страны, отсутствие общепринятой практики помещения пожилого пациента в дом престарелых, отсутствие развитой системы домов по уходу для пожилых. В нашей выборке большинство пациентов на поздней стадии проживали со своими родственниками, которые осуществляли уход на дому или имели сиделку на дому.

6. АНАЛИЗ ПРИЧИН ОТКАЗА В НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ПРИ НАПРАВЛЕНИИ В СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ ЦЕНТР И ЦЕНТР НЕЙРОХИРУРГИИ

С целью анализа факторов, влияющих на отбор пациентов на нейрохирургическое лечение, на протяжении 10 лет проводилась оценка причин отказа в нейрохирургическом лечении. В исследование включались пациенты, которые были направлены в Центр экстрапирамидных заболеваний для решения вопроса о DBS. После скрининга пациентов, если пациент удовлетворял критериям отбора для нейрохирургического лечения и не имел противопоказаний к операции, осуществлялось его направление в центр DBS (НМИЦ нейрохирургии им. Н.Н.Бурденко) (далее DBS центр) для оценки мультидисциплинарной командой. Были проанализированы причины отказа от операции как на уровне ЭЦ, так и на уровне нейрохирургического центра.

По результатам исследования пациенты были классифицированы следующим образом:

- группа 1 - «раннее направление» - пациенты, которые не имели выраженных флуктуаций и/или дискинезий, являлись возможными кандидатами на DBS в будущем, но не в момент осмотра;
- группа 2 - «неадекватная медикаментозная терапия» - пациенты, которые имели моторные флуктуации и дискинезии, но им требовалась коррекция медикаментозной терапии, они могли бы быть возможными кандидатами в будущем, но не на момент осмотра;
- группа 3 - «леводопа-нечувствительные симптомы» - в эту группу включались пациенты с преобладанием аксиальных нарушений (нарушения ходьбы, застывания в периоде включения, постуральная неустойчивость, выраженные речевые расстройства, дисфагия), а также вегетативных расстройств, которые практически не регрессировали при приеме леводопы;
- группа 4 - «атипичный/вторичный паркинсонизм» - пациенты, у которых при обследовании были диагностированы другие формы паркинсонизма;
- группа 5 - «когнитивные причины» - пациенты, у которых определялись выраженные когнитивные нарушения;
- группа 6 - «психические причины» - пациенты, которые имели очень высокий уровень тревожности или депрессии;
- группа 7 - «коморбидность» - пациенты, которые имели онкологические или сердечно-сосудистые, либо другие заболевания, которые потенциально могли отрицательно повлиять на результаты DBS;
- группа 8 - «аномальная МРТ» - группа, имеющая структурные изменения на МРТ головного мозга, например, большое количество лакунарных очагов, либо диффузное поражение белого вещества, сопровождающееся соответствующей клинической симптоматикой, перенесенный инсульт в базальных ганглиях, новообразование головного мозга, кальцификация базальных ганглиев (по данным КТ);
- группа 9 - «низкая реакция на препараты леводопы» - группа пациентов, которая по всем признакам имела идиопатическую БП, однако у них отмечалась небольшая разница баллов по данным шкалы UPDRS (менее 30 %) в периоде включения и выключения.
- группа 10 – «воздержавшиеся» - пациенты, которые имели показания к DBS, были направлены в центр DBS, однако в тот момент отказались от операции.

Результаты исследования и распределение в процентах по причинам отказа показаны на рисунке 10.

На протяжении 10 лет менялся подход к нейрохирургическому лечению при БП, росло количество прооперированных пациентов, увеличивалось количество центров DBS в нашей стране, повышался уровень знаний врачей неврологов о показаниях к нейрохирургическому лечению. Мы решили ответить на следующие вопросы: поменялось ли соотношение между количеством направленных пациентов от невролога и количеством пациентов, обратившихся самостоя-

тельно, стало ли меньше отказов от нейрохирургического лечения в виду усовершенствования отбора, как на уровне ЭЦ, так и на уровне DBS центра. Для этого 10-летие было разделено на два отрезка: с 2008 по 2012 и с 2013-2018 годы и проведено сравнение по ряду показателей (рисунок 11).

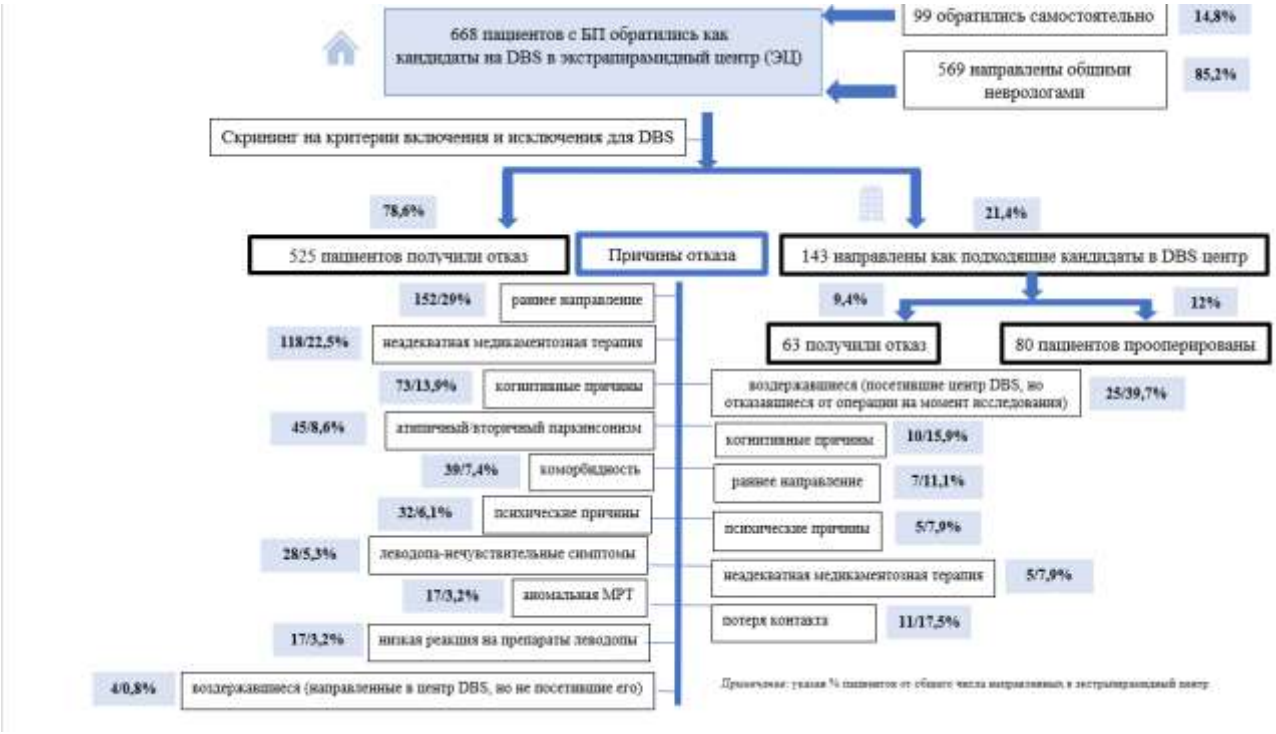


Рисунок 10 – Результаты исследования по анализу факторов, приводящим к отказу в нейрохирургическом лечении.

Рисунок 11 – Общая тенденция по количеству направляемых пациентов, количеству «подходящих» и «неподходящих» для DBS кандидатов за 10 лет

Отмечалась следующая тенденция (рисунок 10): уменьшилось количество самостоятельных обращений; большее количество пациентов стали направляться неврологами, уменьшилось количество отказов в DBS при направлении неподходящих кандидатов на операцию, увеличилось количество «подходящих кандидатов», направленных в ЭЦ. Кроме того, возросло количество направленных и прооперированных больных в центре DBS, что позволяет предположить

большую информированность врачей о критериях отбора, более высокий уровень знаний и опыта неврологов, как на уровне первичного звена, так и на уровне специализированного центра.

7. РАЗРАБОТКА АНКЕТЫ-ОПРОСНИКА – КАК КЛИНИЧЕСКОГО ИНСТРУМЕНТА ДЛЯ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЙ О НЕОБХОДИМОСТИ НАПРАВЛЕНИЯ ПАЦИЕНТА С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА В ЦЕНТР НЕЙРОХИРУРГИИ

Высокий процент отказов пациентам в нейрохирургическом лечении (78,6%) как неудовлетворяющих критериям отбора, продемонстрировал, что необходим инструмент для неврологов - скрининговая шкала или опросник, который в условиях ограниченного времени позволял бы неврологам принимать решения о направлении пациента в центр DBS.

Методологическая разработка опросника состояла из нескольких этапов. 1 этап – разработка концептуальной основы инструмента. 2 этап включал разработку предварительной версии опросника: был создан список вопросов, предложена система ранжирования (шкалирования), проведен опрос экспертов неврологов, имеющих опыт работы с пациентами БП, разработана google-форма для оценки экспертами паркинсонологами всех характеристик опросника, проведено интервьюирование экспертов, по результатам которого были внесены изменения в список вопросов (сокращены и изменены некоторые вопросы), создана предварительная версия опросника, которая была разослана экспертам для заполнения на приемах, после чего проводилась заключительная оценка удобства опросника экспертами. В работе над опросником были привлечены 15 экспертов паркинсонологов из 11 экстрапирамидных центров РФ. Критериями включения в экспертную группу был стаж работы с больными с БП от 3-х и более лет, а также осмотр более 10 больных в месяц с данным диагнозом. Большая часть экспертов (10 человек) указали, что осматривают в месяц от 40 до 120 больных с болезнью Паркинсона, 5 человек – от 10 до 30 больных. При этом 11 человек направляют на DBS от 2 до 10 больных в год, 4 человека от 11 до 60 больных. В дальнейшем все поступившие замечания и уточнения были приняты в представленном инструменте, после повторного обсуждения была одобрена окончательная версия опросника.

3 этап – включал определение психометрических свойств опросника. Для этого было проведено проспективное исследование. Анализ включал 122 пациента с болезнью Паркинсона, из которых 64 пациента в дальнейшем были прооперированы, а 58 были исключены, как не подходящие кандидаты.

Площадь под ROC-кривой составила 0,969. Порог отсечения определен посредством расчета индекса Юдена и составил 7,5 баллов. Чувствительность при данном количестве баллов составила 0,891, специфичность 0,966 (рисунок 12).

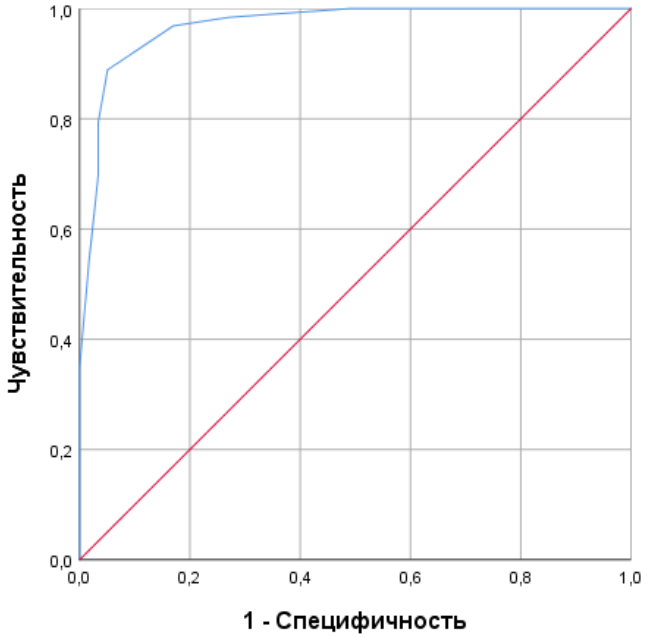


Рисунок 12 – ROC-кривая для классификации направленных на операцию и прооперированных по сумме баллов шкалы

Таким образом, если пациент набирает по результатам опросника более 7,5 баллов – он является подходящим кандидатом для нейрохирургического лечения и должен быть направлен в центр нейрохирургии; если пациент набирает менее 7,5 баллов, то он, вероятнее всего, является не подходящим кандидатом.

Последний этап включал оценку экспертами удобства опросника. Большинство экспертов отметили удобство опросника, его необходимость; время, затраченное на заполнение, составило от 1 до 3-х минут в большинстве случаев.

8. РЕЗУЛЬТАТЫ АНКЕТИРОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ. ПСИХОСОЦИАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ. ИЗУЧЕНИЕ ОПЫТА ПАЦИЕНТОВ

В проведенном исследовании по анализу причин отказа в нейрохирургическом лечении 39,7% больных воздержались от операции на момент проведения исследования (пациенты, которые являлись хорошими кандидатами для DBS, посетили нейрохирургический центр, однако отказались от нее по своим соображениям). С другой стороны, 14,8% пациентов обратились в Центр самостоятельно, частично после просмотра передач в СМИ, посвященных нейростимуляции; некоторые с завышенными ожиданиями и неправильным представлением о DBS. Это демонстрирует, что существуют социальные и психологические аспекты нейрохирургического лечения, влияющие на качество жизни больных и на принятие решения об этом инвазивном методе. Существует понятие реалистичных и нереалистичных ожиданий от DBS. Нереалистичные ожидания от операции

DBS могут привести к снижению удовлетворенности пациентов и лиц, осуществляющих уход, даже несмотря на «объективное» улучшение моторики. Некоторые авторы рассматривают нереалистичные ожидания у пациента как причина для отказа в нейрохирургии. С другой стороны, практически отсутствуют исследования по изучению опыта пациентов, живущих с имплантированным стимулятором.

Целью данного исследования - опроса - явилось изучение опыта пациентов с БП о получении адекватной информации о болезни, о факторах, оказывающих влияние на восприятие этой информации, об опыте жизни после нейрохирургического лечения.

Для этого была разработана анкета, которая состояла из двух частей: 1-я часть была посвящена общим вопросам, связанным с заболеванием (39 вопросов), 2-я часть посвящена опросу пациентов, которым проводилось нейрохирургическое лечение (28 вопросов).

В первую часть вошли вопросы, связанные с демографическими данными пациентов с БП, данными о том, когда и кем был поставлен диагноз и как быстро больному удалось попасть на прием к специалисту, проводимыми дополнительными методами исследования, препаратами, которые были назначены первыми, временем от появления первых симптомов до обращения к врачу, участием в программах реабилитации; выделены также вопросы, связанные с ожиданиями от сообщения диагноза и реальностью. Вторая часть опроса была посвящена анкетированию пациентов, которым проведено нейрохирургическое лечение БП, как деструктивные вмешательства, включая фокусированный ультразвук, так и глубинная стимуляция мозга. Были составлены вопросы, позволяющие учесть субъективный опыт пациентов в принятии решения об операции, время ожидания операции после принятия решения, а также различные аспекты послеоперационного ведения и удовлетворенности пациентов после операции.

1 этап разработки анкеты включал тестирование вопросов на небольшой выборке пациентов, обратившихся на консультацию в ФМБЦ им А.И. Бурназяна ФМБА России, далее на 2 этапе были привлечены также дополнительные центры, специализирующихся на ведении пациентов с БП: кафедра неврологии РМАНПО, ФГБНУ «Научный центр неврологии», НМИЦ нейрохирургии Н.Н. Бурденко, кафедра неврологии Сеченовского Университета.

Анкетирование проводилось в период с 11 апреля 2021 года в течение 3-х месяцев в нескольких формах: первая – онлайн через сайт – parkinsonism.info. Для этого пациенту было необходимо зайти на сайт и пройти анкетирование, либо в виде ссылки на google-форму, которая рассылалась по телефону или электронной почте. Вторая форма – бумажная распечатывалась в специализированных центрах и кабинетах двигательных расстройств РФ и заполнялась, пока пациент ожидал приема.

Было принято решение проанализировать опыт не только тех пациентов, которые были прооперированы в НМИЦ нейрохирургии Н.Н. Бурденко, но

также и в других центрах страны. Для этого анкета рассылалась также специалистам нейрохирургам и неврологам, занимающихся нейрохирургическим лечением БП (Институт Мозга Человека им. Н.П. Бехтеревой РАН, Санкт Петербург; Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени профессора А. Л. Поленова, Санкт Петербург; Медицинский центр ДВФУ, Владивосток; Международный медицинский центр имени В.С. Бузаева, Уфа).

Всего заполнили анкету 757 пациентов с БП, из которых 69 (9,1%) больным было проведено нейрохирургическое лечение. Распределение по методам вмешательства было следующим: 46 пациентов (66,7%), которым проведена DBS, 8 больных (11,6%), которым проведена радиочастотная деструкция, 15 (21,7%) – метод фокусированного ультразвука. Средний возраст больных составил 60,2±9,6 лет. Из этой группы пациентов 62,3% были удовлетворены тем, как им сообщили диагноз БП, 42% пациентов наблюдались у одного и того же специалиста на протяжении всей болезни, 36,2% посещали невролога один раз в год, 26,1% и 27,5% посещают - один раз в 3-6 месяцев и один раз в два года, соответственно. 4,3% ответили, что посещают невролога раз в 5 лет.

Было показано, что в 53,5% случаях невролог не информирует пациентов о возможностях нейрохирургических методов лечения; 8,1% пациентов самостоятельно обращаются к неврологу с этим вопросом. К причинам, по которым пациенты воздерживаются от нейрохирургического вмешательства 32,9% ответили, что боятся нейрохирургического вмешательства. Большинство из опрошенных (66,1%) ответили, что считают, что нейрохирургические методы следует использовать тогда, когда все другие варианты исчерпаны, что демонстрирует не совсем правильное отношение к методам нейрохирургии.

Участие пациента БП в выборе типа вмешательства играет важную роль, особенно в DBS, которая, в отличие от деструктивных вмешательств, требует в дальнейшем тесного взаимодействия врача и пациента, подбора медикаментозной терапии и программирования.

Совместное принятие решений о нейрохирургии у пациентов с БП признается важным, однако исследования показывают (Knoop CD, 2017), что не многие врачи применяют этот подход на регулярной основе. При принятии решения о нейрохирургии выделяют три разных подхода с точки зрения пациента: «проявление собственной инициативы», «согласие на предложение от врача» и «нерешительность и ожидание». Эти подходы определяются в том числе, как собственными знаниями пациентов о нейрохирургических методах, так и знанием и отношением направляющих неврологов к этому лечению.

Большинство пациентов из нашей выборки предпочитали подход «проявление собственной инициативы и были убеждены, что самостоятельно должны принимать решение (68,1%), у большинства именно так и строилось принятие решения о нейрохирургических методах. Только 2,9% ответили, что не участвовали в принятии решения.

Большая часть пациентов чувствовали себя полностью информированными на момент принятия решения о нейрохирургии и также считали спустя некоторое время после операции (84,1%).

Следующие вопросы анкеты были посвящены вопросам коммуникации пациентов с врачом и обсуждению важных аспектов нейрохирургического лечения. Основными вопросами, требующими обсуждения при коммуникации врача и пациента, кандидата на нейрохирургическое лечение являются: - причины или показания к оперативному лечению у конкретного больного; - ожидаемый эффект вмешательства на симптомы болезни Паркинсона; - ожидаемый эффект вмешательства на качество жизни пациента; - возможные осложнения вмешательства и побочные эффекты стимуляции; - вопросы подготовки к нейрохирургическому вмешательству; - необходимая помощь и поддержка, в которой будет нуждаться пациент; - время ожидания нейрохирургического вмешательства; - вопросы проведения самого нейрохирургического вмешательства; - вопросы послеоперационного программирования; - частота повторных визитов для осмотра; -особенности медикаментозного лечения после операции.

При обсуждении большинства вопросов большая часть ответивших выбирала ответ «очень подробно» (рисунки 13 и 14). Так было показано, что вопросы показаний, ожидаемого эффекта на симптомы и качество жизни, подготовки к нейрохирургическому вмешательству и длительности ожидания операции и вопросов послеоперационного наблюдения такой ответ выбрали более 70% ответивших, тогда как возможные осложнения и побочные эффекты стимуляции, необходимая помощь и поддержка в послеоперационном периоде, суть послеоперационного программирования и медикаментозная терапия в послеоперационном периоде выбрали уже менее 69% опрошенных пациентов.

Что касается важности обсуждения данных вопросов, то также большинство пациентов выбирали ответы «очень важно» или «важно». Практически не встречалось ответов «вообще не важно». Интересно, что только при обсуждении послеоперационного наблюдения появились пациенты, которым это было «вообще не важно» (5,8%), и стало больше пациентов, которым эта информация была «нейтральна» (30,4%). Также более 8% пациентов испытывали нейтральное отношение к информации о помощи и поддержке в послеоперационном периоде, осложнениям и побочным эффектам стимуляции, времени ожидания операции, вопросам проведения самого нейрохирургического вмешательства. Таким образом, на рисунках 13 и 14 заметно, что в целом информирование о нейрохирургических методах совпадало с интересами пациентов.

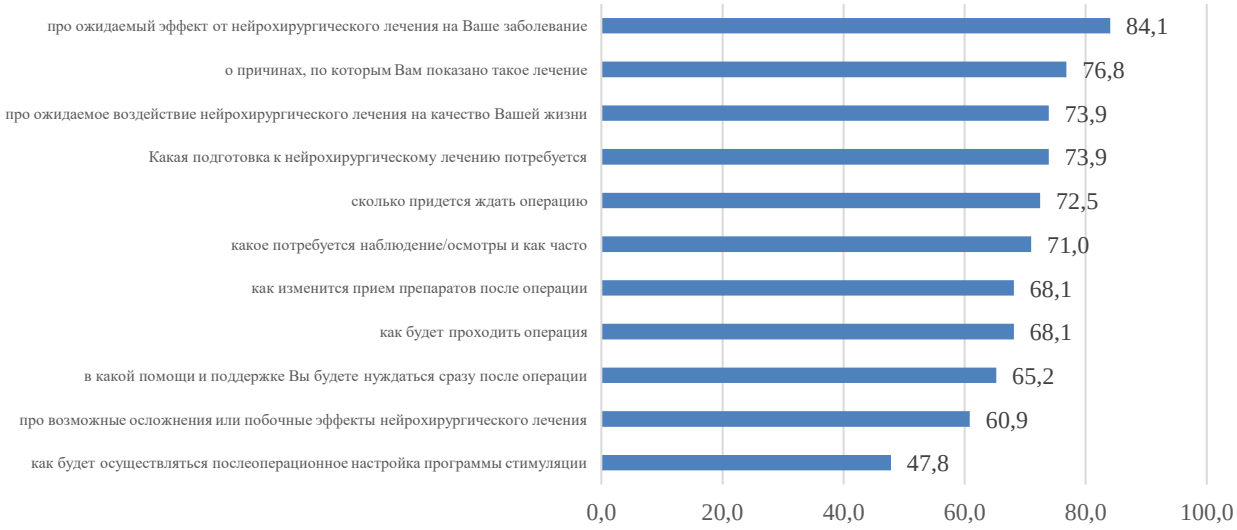


Рисунок 13 – Доли пациентов, ответивших «очень подробно» на вопросы «Насколько подробно врач рассказал Вам…»

Рисунок 14 – Доли пациентов, ответивших «очень важно» и «важно» на вопросы «Насколько эта информация важна для Вас…»

9.АЛГОРИТМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

Основные вопросы при ведении пациентов после операции включают: когда начинать первичное программирование нейростимулятора; как оценивать эффект стимуляции и оптимизировать параметры; когда и как назначать медикаментозную терапию? Подбор программы нейростимуляции осуществляется специально обученным неврологом в специализированном центре с помощью программатора врача.

Первичное программирование обычно осуществляют через 1–4 недель после имплантации электродов. До начала программирования обязательным шагом является проверка сопротивления (импеданса) каждого электродного контакта. Суть первой сессии программирования нейростимулятора заключается в систематическом тестировании каждого электродного контакта для выявления поро-

гов появления клинического эффекта и побочных реакций. На основании полученных данных определяется электродный контакт, активация которого вызывает лучший клинический эффект при минимальных параметрах электростимуляции. Подбор программы нейростимуляции следует начинать в OFF медикаментозном состоянии, как правило утром, до приема первой дозы лекарственных препаратов. Для НС STN обычно используется монополярный режим с частотой 130 Гц, шириной импульса 60 мкс. Раздельно для каждой стороны оценивается влияние НС каждого электродного контакта на основные паркинсонические симптомы (гипокинезия, ригидность, тремор).

На основании результатов тестирования выбирается и активируется лучший электродный контакт, устанавливается минимально необходимая для снижения ригидности амплитуда НС в постоянном режиме. Далее в течение 2–3 ч оценивается изменение брадикинезии (скорости и амплитуды активных движений при выполнении двигательных тестов), ходьбы (ширины шага, скорости ходьбы, осанки). При отсутствии побочных эффектов переходят к оценке клинического состояния пациента на фоне НС в ON периоде. Как правило, пациентам дают сниженную в 1,5–2 раза дозу леводопы и оценивают тяжесть медикаментозных дискинезий.

Целью невролога является достижение максимальной двигательной активности пациента в OFF медикаментозном состоянии с минимальной выраженностью дискинезий в ON состоянии. Доза медикаментов на фоне НС STN при этом уменьшается за счет препаратов леводопы. В среднем снижение эквивалентной дозы леводопы достигает 40–50%. В отдельных случаях возможна полная отмена препаратов леводопы с продолжением антипаркинсонической терапии агонистами дофаминовых рецепторов. При коррекции медикаментозной терапии необходимо ориентироваться не только на моторные, но и на немоторные симптомы, такие как депрессия и апатия. В послеоперационном периоде у всех пациентов требуется периодическая коррекция программы стимуляции, а также адаптация медикаментозной терапии, что предполагает повторные амбулаторные осмотры у врача специалиста. Необходимость коррекции программы нейростимуляции (в основном повышение амплитуды) в течение первых 3 мес. после операции связана с постепенным регрессом отека в области имплантированных электродов. Через 3 мес. осуществления стимуляции целесообразно провести контрольное тестирование всех электродных контактов. В некоторых случаях повторное тестирование может закончиться изменением окончательной конфигурации электродов.

В отдаленном периоде пациенту с имплантированным нейростимулятором требуется систематический врачебный контроль примерно 1–2 раза в год.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, данное исследование продемонстрировало, что фактически DBS STN приводит к появлению нового фенотипа пациентов с БП на развернутых стадиях заболевания - пациентов, у которых тяжесть основных симптомов

паркинсонизма (тремора, ригидности и гипокинезии), осложнений фармакотерапии, и доз противопаркинсонических препаратов гораздо ниже, при этом выраженность остальных инвалидизирующих симптомов (деменции, психозов, галлюцинаций, падений и др.) практически сопоставима с неоперированной группой.

Нейростимуляция субталамического ядра влияет на клиническую картину БП, качественно изменяет соотношение и структуру симптомов болезни, приводит к уменьшению осложнений фармакотерапии; приводит к клиническому патоморфозу заболевания, уменьшая степень тяжести инвалидизирующих двигательных симптомов даже через 15 лет наблюдения, улучшает выживаемость этой группы пациентов в сравнении с больными, получающими только медикаментозную терапию. НС STN является вторым «медовым месяцем» после назначения препаратов леводопы, длительность стабильного эффекта которого сохраняется на протяжении 3-5 лет.

Разработанный опросник позволит вовремя направлять пациентов с БП, находящихся в пределах «терапевтического окна» для DBS – периода времени, когда у пациента присутствуют инвалидизирующие дискинезии и флуктуации и отсутствуют или минимально выражены дофа-нечувствительные симптомы (рисунок 15).

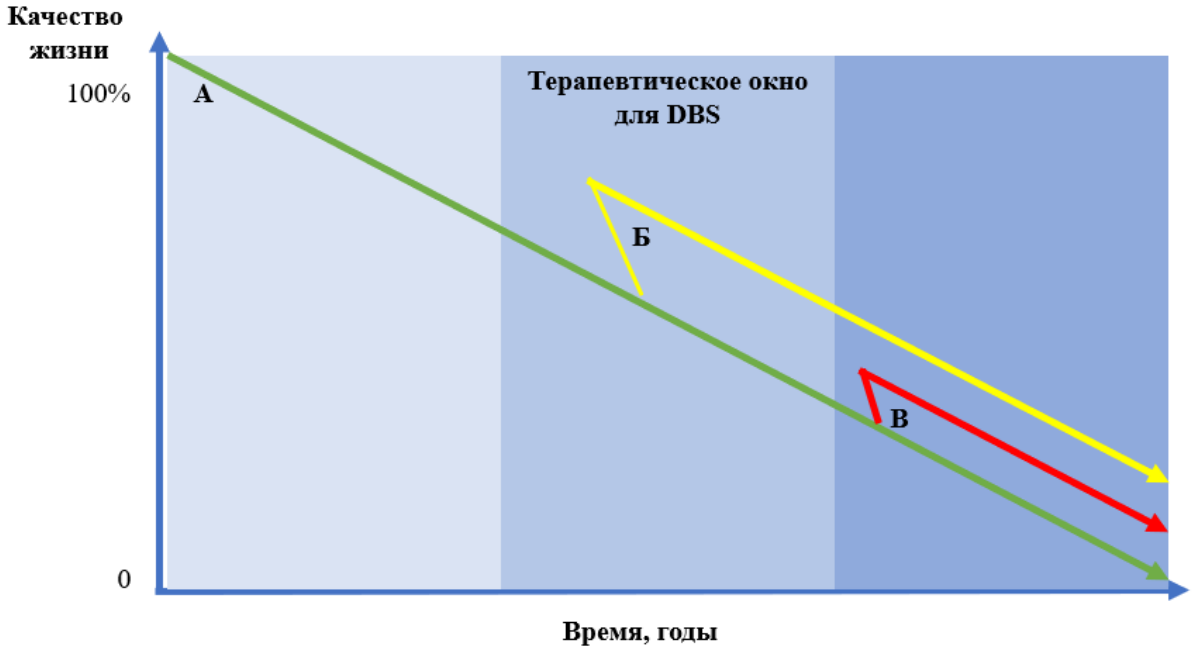


Рисунок 15 – Терапевтическое окно для DBS
Примечание. А – естественное течение болезни; **Б** – раннее направление; **В** – позднее направление.

ВЫВОДЫ

1. Стимуляция глубоких структур мозга является эффективным методом лечения, приводящим к клиническому патоморфозу болезни Паркинсона. На фоне стимуляции субталамического ядра общая тяжесть моторных симптомов уменьшается как в периоде выключения (на 57,3%), так и в периоде включения (на 40,4%); этот эффект сохраняется стабильным на протяжении 3-х - 5 лет, далее отмечается постепенное нарастание двигательных симптомов, при этом через 15 лет их степень тяжести не достигает исходного уровня; тогда как в группе изолированного медикаментозного лечения отмечается нарастание тяжести симптомов, которое к 15 годам достигает 67,5% и 64,5% соответственно.
2. В раннем периоде хронической стимуляции не было отмечено ухудшения когнитивных функций, тем не менее, при длительном наблюдении прогрессирование болезни Паркинсона приводило к увеличению доли больных с умеренным когнитивным расстройством (до 47,5% к 15 годам) и с деменцией; в группе медикаментозной терапии доля больных с выраженными когнитивными нарушениями была выше (42,3% против 38,8%). У трети больных отмечалось нарастание апатии в раннем периоде стимуляции субталамического ядра, однако у большей части пациентов общая выраженность аффективных нарушений уменьшилась или не изменилась. У большинства пациентов на фоне нейростимуляции отмечалось уменьшение выраженности импульсивно-компульсивных расстройств, что, вероятно, связано со снижением доз дофаминергических средств. Лишь у 6% пациентов после операции развились нарушения импульсного контроля.
3. Стимуляция внутреннего сегмента бледного шара в меньшей степени уменьшает тяжесть двигательных симптомов в периоде выключения, чем стимуляция субталамического ядра; однако, позволяет значительно уменьшить тяжесть инвалидизирующих дискинезий.
4. Нейростимуляция подкорковых структур в сравнении с изолированной медикаментозной терапией, позволяет значительно уменьшить выраженность моторных флуктуаций и лекарственных дискинезий. Стимуляция субталамического ядра позволяет снизить суточную дозу леводопы более чем в два раза и перевести треть пациентов на монотерапию препаратами леводопы или агонистами дофаминовых рецепторов; в то время как в группе медикаментозной терапии при динамическом наблюдении отмечено увеличение дозы леводопы на 62,5%. Стимуляция внутреннего сегмента бледного шара, в отличие от стимуляции субталамического ядра, практически не оказывает влияния на величину эквивалентной дозы леводопы.
5. Разработанные критерии прогрессирования позволяют определить этапный подход к инвалидизации у пациентов с болезнью Паркинсона. Этапы инвалидизации, такие как, появление повторяющихся падений, застываний, гал-

люцинаций, психозов, деменции, неспособности к самообслуживанию, являются важными маркерами развернутых стадий болезни, определяющими темп прогрессирования заболевания. Несмотря на то, что ключевые этапы инвалидизации не различались у пациентов двух групп, нейростимуляция STN достоверно способствует лучшему качеству жизни пациентов по сравнению с изолированной медикаментозной терапией (через 3 года улучшение в группе DBS на 19,7% против ухудшения на 9,8% в группе медикаментозной терапии, через 15 лет – улучшение на 7,9% против ухудшения на 24,7% соответственно).

6. Пациенты, получившие DBS STN, имели значительно более длительную выживаемость, чем те, кто получал только фармакотерапию ($p = 0,008$). Среди причин смерти в обеих группах на первом месте были сердечно-сосудистые заболевания (36,4% и 38,2%), в группе нейростимуляции второе место занимали пневмонии с развитием острой дыхательной недостаточности (27,3%), в группе медикаментозной терапии – злокачественные заболевания (26,5%).
7. 78,6% пациентам, направленных на нейрохирургическое лечение, было отказано в DBS, что свидетельствует о низкой информированности неврологов о критериях отбора для нейрохирургического лечения. Основными факторами, влияющими на отказ в нейростимуляции, являлись раннее направление (12%), нескорректированная медикаментозная терапия (22,5%), наличие леводопа-нечувствительных симптомов (5,3%), атипичный/вторичный паркинсонизм (8,6%), когнитивные (13,9%) и психические причины (6,1%), наличие сопутствующих заболеваний (7,4%), изменения на МРТ головного мозга, препятствующие имплантации электродов (3,2%), низкая реакция на препараты леводопы (3,2%). Применение разработанного объективизированного инструмента - опросника для неврологов - позволяет своевременно направлять пациентов на нейрохирургическое лечение.
8. Существуют психологические и социальные аспекты нейрохирургического лечения, которые включают нереалистичные (завышенные) ожидания пациентов от эффективности нейрохирургического лечения; либо напротив, опасения нейрохирургического вмешательства, неправильное представление о сути хронической стимуляции (66,1%), а также недостаточная информированность неврологов и пациентов (53,5%) о методах нейрохирургического лечения. Это приводит к необоснованным отказам от проведения нейростимуляции у трети пациентов (39,7% воздержались от вмешательства). Исследование опыта пациентов показало, что большая часть пациентов чувствовала себя полностью информированной на момент принятия решения о нейрохирургии (84,1%). В целом информирование о нейрохирургических методах совпадало с интересами пациентов.

9. Установленные критерии отбора на нейростимуляцию продемонстрировали, что только 12% направленных пациентов с болезнью Паркинсона являются кандидатами на нейрохирургическое лечение, при этом 96,4% больных отмечают улучшение на фоне нейростимуляции. Новый методологический подход к ведению больных с болезнью Паркинсона представляет собой комплексный процесс, в рамках которого успех лечения определяется адекватным отбором пациентов на нейрохирургическое лечение, учитывающим оценку эффективности предыдущей фармакотерапии, наличие дофа-нечувствительных симптомов, исключение случаев атипичного/вторичного паркинсонизма, оценкой когнитивных и психических нарушений, включающий также психологические и социальные факторы, позволяющий персонифицировать ведение пациентов с БП на всех этапах лечения

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Необходимо рассмотреть возможность нейрохирургического лечения у пациентов с болезнью Паркинсона при продолжительности заболевания более 5 лет, при сохраняющейся хорошей реакции на препараты леводопы; при наличии моторных флуктуаций и/или лекарственных дискинезий и отсутствии значимых аксиальных и немоторных симптомов.
2. Ведущими при принятии решения для направления на нейростимуляцию является степень инвалидизации и ухудшение качества жизни вследствие дискинезий и флуктуаций; более молодой возраст пациента; хороший ответ на препараты леводопы до операции. Факторами, ограничивающими возможности оперативного лечения, является наличие дофа-нечувствительных симптомов (нарушение ходьбы, постуральная нестабильность, застывания, речевые расстройства), выраженные когнитивные и аффективные нарушений. Таким образом, существует понятие «терапевтического окна» для DBS - времени, когда у пациента присутствуют инвалидизирующие дискинезии и флуктуации и отсутствуют или минимально выражены дофа-нечувствительные симптомы.
3. При рассмотрении пациентов с болезнью Паркинсона как кандидатов на нейрохирургическое вмешательство рекомендуется использовать разработанный опросник. Если пациент набирает по результатам опросника более 7,5 баллов – он является подходящим кандидатом для нейрохирургического лечения и должен быть направлен в центр нейрохирургии.
4. При отборе на DBS необходимо учитывать также психологические и социальные факторы: завышенные ожидания пациента от результатов операции, а также негативные убеждения пациента (боязнь нейрохирургического вмешательства или неправильные представления о нем).
5. Информирование пациента о существующих нейрохирургических вмешательствах – это поэтапный процесс, который необходимо начинать задолго

до того, как пациент станет подходящим кандидатом для снижения высокой частоты отказов у подходящих кандидатов, находящихся в «терапевтическом окне» для DBS. Данные методы необходимо обсуждать преимущественно у относительно молодых пациентов (до 65 лет) с высоким риском развития двигательных осложнений.

6. Этапы инвалидизации (появление повторяющихся падений, застываний, галлюцинаций, психозов, деменции) представляют собой важные маркеры прогрессирования заболевания, они являются критериями развернутых стадий БП, не различаются у пациентов двух групп и могут использоваться экспертами бюро медико-социальной экспертизы.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Перспективы дальнейшей разработки темы связаны с использованием новых технологий при хронической стимуляции мозга, разработанный инструмент опросник для отбора позволит в будущем определить потребность в нейрохирургическом лечении, изучить и оптимизировать фармакоэкономические аспекты ведения пациентов на фоне DBS. Полученные знания о клиническом патоморфозе диктуют необходимость в разработке новой шкалы для оценки тяжести симптомов паркинсонизма, позволяющей учитывать все важные маркеры этапов прогрессирования БП.

Выражаю глубокую благодарность сотрудникам группы функциональной нейрохирургии НМИЦ нейрохирургии им Н.Н.Бурденко под руководством А.А.Томского за многолетнее сотрудничество и содействие в реализации данной работы, а также неврологам, членам Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений, и нейрохирургам, членам Общества специалистов по функциональной и стереотаксической нейрохирургии, принявшим участие в разработке опросника и проведении анкетирования пациентов с болезнью Паркинсона в РФ.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Бриль Е.В. Камптокормия при болезни Паркинсона: клинические и патогенетические аспекты / Гамалея А.А., Федорова Н.В., Томский А.А., [и др.] //Анналы клинической и экспериментальной неврологии. - 2012. - Т. 6. № 4. - С. 10-17. 8/1,14 с. ИФ - 1,024 (из Перечня ВАК, Scopus)**
2. Бриль Е.В. Электростимуляция глубоких структур головного мозга при экстрапирамидных заболеваниях. Принципы программирования / Гамалея А.А., Томский А.А. [и др.] // Нервные болезни. 2012.- № 4. -С. 55-62. 8/2с
3. **Bril E.V. A comparative study of the efficacy of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus and pharmacological treatment in advanced Parkinson''s disease / Tomskiy A.A., Gamaleya A.A. [et al.] // Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. -2014.- Т. 114.- № 6-2. -С. 55-61. 7/0,7с. ИФ - 1,128 (Scopus)**

4. Бриль Е.В. Микроэлектродная регистрация при стимуляции субталамического ядра в развернутых стадиях болезни Паркинсона (тезисы конгресса) / Гамалея А.А. Томский А.А. [и др.] Европейский журнал неврологии. - 2014. - Т. 21, - Вып.1. С.67
5. Бриль Е.В. Послеоперационное ведение больных с болезнью Паркинсона на фоне глубокой стимуляции головного мозга / Томский А.А., Гамалея А.А. [и др.] //В сборнике: Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей по материалам III Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений (с международным участием). Под редакцией С.Н. Иллариошкина, О.С. Левина. 2014. С. 214-216.
6. **Бриль Е.В. Электростимуляция субталамического ядра в лечении развернутых стадий болезни Паркинсона / Томский А.А., Гамалея А.А. [и др.] //Уральский медицинский журнал. -2015. -№ 2 (125). - С. 14-19. 6/0,75 с. ИФ - 0,521 (из Перечня ВАК)**
7. **Бриль Е.В. Медикаментозная терапия на фоне электростимуляции субталамического ядра у пациентов с болезнью Паркинсона / Томский А.А., Гамалея А.А. [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. -2015. -Т. 115. № 6-2. - С. 73-78. 6/0,75с ИФ - 1,128 (из Перечня ВАК, Scopus)**
8. **Bril' E.V. Comparative study of the efficacies of neurosurgical treatment (electrostimulation of the subthalamic nucleus) and drug treatment at the advanced stage of Parkinson's disease / Tomskii A.A., Gamaleya A.A., [et al.] //Neuroscience and Behavioral Physiology. -2016. -Т. 46. № 2.- С. 117-123. (Scopus)**
9. Бриль Е.В. Моторные и немоторные эффекты глубокой стимуляции мозга / Томский А.А., Гамалея А.А. [и др.] // Материалы научной конференции «Клинические трудности в диагностике и лечении расстройств движений». Владивосток, 11-13 сентября 2015 г. - С. 66-70.
10. Бриль Е.В. Болезнь Паркинсона: современные подходы к диагностике и лечению /Левин О.С., Артемьев Д.В. [и др.] // Практическая медицина. 2017. - Т. 1. № 1 (102). - С. 45-51
11. Бриль Е.В. Болезнь Паркинсона: современные подходы к диагностике и лечению / Левин О.С., Артемьев Д.В. [и др.] // Неврология и ревматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. - 2017. - Т. 1. № 1.- С. 45.
12. Бриль Е.В. Нейрохирургическое лечение болезни Паркинсона / Шабалов В.А.Томский А.А., (глава в монографии). // Руководство по диагностике и лечению болезни Паркинсона. Под ред. С.Н. Иллариошкина О.С. Левина М.ООО «ИПК Парето-Принт», 2017. - 336 с.- С. 241-267. 26 с.
13. **Бриль Е.В. Качество жизни у пациентов с болезнью Паркинсона / Кулуа Т.К., Федорова Н.В., // Фарматека. -2017. -№ 20 (353). -С. 13-18. 6/2 с.ИФ - 0,260 (из Перечня ВАК)**
14. **Бриль Е.В. Импульсивно-компульсивные нарушения у больных болезнью Паркинсона на фоне хронической глубокой стимуляции подкорковых структур / Омарова С.М., Федорова Н.В. [и др.] // Фарматека. -2017. -№ 20 (353). - С. 19-25. 7/1,75 с. ИФ - 0,260 (из Перечня ВАК)**
15. **Бриль Е.В. Аффективные расстройства у больных болезнью Паркинсона на фоне хронической стимуляции субталамического ядра (обзор литературы) / Омарова С.М., Федорова Н.В., Томский А.А. // Медицинский алфавит. -2017. - Т. 3. № 32 (329). - С. 50-57. 8/2с, ИФ - 0,412(из Перечня ВАК)**
16. **Бриль Е.В. Актуальность неврологической помощи в ведении пациентов с болезнью Паркинсона / Федорова Н.В., Кулуа Т.К. [и др.] // Фарматека. -2017. -№ 18 (351). -С. 71-75. 8/2с, ИФ - 0,260 (из Перечня ВАК)**

17. Бриль Е.В. Особенности ведения пациентов с болезнью Паркинсона на фоне хронической стимуляции субталамического ядра в послеоперационном периоде. В сборнике: Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей по материалам IV Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений (с международным участием) / Томский А.А., Гамалея А.А. [и др.] // Под редакцией С.Н. Иллариошкина, О.С. Левина. 2017. С. 166-168.
18. **Bril' E.V. Pharmacotherapy on the background of electrical stimulation of the subthalamic nucleus in patients with Parkinson's disease / Fedorova N.V., Gubareva N.N., [et al.] // Neuroscience and Behavioral Physiology. -2017. -Т. 47. № 3. -С. 275-280. 6/0,75с, ИФ - 0,164 (из Перечня ВАК, Scopus)**
19. **Бриль Е.В. Динамика моторных симптомов болезни Паркинсона на фоне хронической двусторонней электростимуляции субталамического ядра с использованием двух методик верификации структуры мишени / Губарева Н.Н., Федорова Н.В., [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2017. - Т. 117. № 11. - С. 24-30. 7/0,875 с, ИФ - 1,128 (из Перечня ВАК, Scopus)**
20. **Бриль Е.В. Синдром дофаминовой дизрегуляции и хроническая стимуляция субталамического ядра при болезни Паркинсона / Омарова С.М., Федорова Н.В., Томский А.А. [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2017. - Т. 117. - № 12. - С. 27-32.6/0,85 с. ИФ - 1,128 (из Перечня ВАК, Scopus)**
21. **Бриль Е.В. Функциональная нейрохирургия при болезни Паркинсона в России / Томский А.А., Гамалея А.А. [и др.] // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. - 2019. -Т. 13. № 4. - С. 10-15. 6/1,2 с, ИФ - 1,024 (из Перечня ВАК, Scopus)**
22. **Бриль Е.В. Вегетативные расстройства при болезни Паркинсона на фоне хронической двусторонней электростимуляции субталамического ядра (обзор литературы) / Махмудов М.М., Федорова Н.В. [и др.] // Фарматека. -2019. -Т. 26. № 9. -С. 21-25. 5/1 с. ИФ - 0,260 (из Перечня ВАК)**
23. **Бриль Е.В. Состояние проблемы реабилитации пациентов с болезнью Паркинсона. Особенности реабилитации на фоне нейростимуляции подкорковых структур /, Федорова Н.В., Томский А.А. [и др.] // Фарматека. -2019. -Т. 26. № 3. -С. 7-13. 7/1 с., ИФ - 0,260. (из Перечня ВАК)**
24. **Bril E.V. Deep brain stimulation effect on postural instability and gait disorders in Parkinson's disease / Sultanova S.G., Fedorova N.V. [et al.] // S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. -2019. -Т. 119. № 9. -С. 123-130. 6/0,75 с, ИФ - 0,164 (из Перечня ВАК, Scopus)**
25. **Бриль Е.В. Качество жизни пациентов с болезнью Паркинсона на фоне длительной нейростимуляции субталамического ядра / Гамалея А.А., Томский А.А., Декопов А.В., [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. -2019. -Т. 119. № 5-2. - С. 536-537. 2/0, 28 с. ИФ - 1,128 (из Перечня ВАК, Scopus)**
26. **Bril' E.V. Dynamics of the motor symptoms of Parkinson's disease on the background of chronic bilateral electrical stimulation of the subthalamic nucleus using two methods to verify target structure / Gubareva N.N., Fedorova N.V. [et al.] // Neuroscience and Behavioral Physiology. -2019. -Т. 49. № 2. -С. 240-245. 6/0,75 с., ИФ - 0,164 (из Перечня ВАК, Scopus)**

27. **Бриль Е.В. Депрессия и дофаминовый дизрегуляционный синдром как фактор риска суицида на фоне стимуляции подкорковых структур при болезни Паркинсона / Аббасов Ф.А., Зимнякова О.С. [и др.]. // Медицинский алфавит. - 2020. - № 33. - С. 13-17. 5/1 с., ИФ - 0,412. (из Перечня ВАК)**
28. Бриль Е.В. Ранняя нейростимуляция подкорковых структур головного мозга при болезни Паркинсона. Споры продолжаются // Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений. -2020. -№ 3. -С. 13-15.
29. Бриль Е.В. Следует ли рассматривать прекращение нейростимуляции на поздней стадии болезни Паркинсона? / Томский А.А. // Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений. -2020. -№ 3.- С. 16-19.
30. Бриль Е.В. Предварительные результаты всероссийского анкетирования пациентов с болезнью Паркинсона // Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений. -2021. -№ 3. -С. 10-14.
31. Bril E. Data-driven analysis of Parkinson's disease and its detection at an early stage / Talitckii A., Anikina A., Kovalenko E. [et al.] // В сборнике: ACM International Conference Proceeding Series. 14. Сер. "Proceedings of the 14th EAI International Conference on Pervasive Computing Technologies for Healthcare, Pervasive Health 2020" 2020. С. 419-422.
32. **Bril E.V. Gait impairments and postural instability in Parkinson’s disease on the background of chronic stimulation of subcortical structures / Sultanova S.G., Fedorova N.V., [et al.] // Neuroscience and Behavioral Physiology. 2020. Т. 50. № 6. С. 676-682. (Scopus)**
33. **Бриль Е.В. Паллиативная помощь при болезни Паркинсона и нейродегенеративных заболеваниях / Левин О.С., Зимнякова О.С. [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. -2020. -Т. 120. № 10-2. -С. 5-15. 11/1,8 с., ИФ - 1,128 (из Перечня ВАК, Scopus)**
34. Бриль Е.В. Всероссийское анкетирование пациентов с болезнью Паркинсона // Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений. -2021. -№ 1. -С. 14-17.
35. **Бриль Е.В. Формирование и обсуждение прогноза заболевания в неврологической практике. вопросы коммуникации с неврологическим пациентом / Хасина А.В., Аббасов Ф.А. [и др.] // Медицинский алфавит. -2021. -№ 22. -С. 55-6. 6/1,2 с., ИФ - 0,412 (из Перечня ВАК)**
36. **Bril E. Distinguishing between Parkinson's disease and essential tremor through video analytics using machine learning: a pilot study / Kovalenko E., Talitckii A., Anikina A. [et al.] // IEEE Sensors Journal. -2021. -Т. 21. № 10. -С. 11916-11925. (Scopus)**
37. **Bril E. Avoiding misdiagnosis of parkinson's disease with the use of wearable sensors and artificial intelligence / Talitckii A., Kovalenko E., Anikina A. [et al.] // IEEE Sensors Journal. -2021. -Т. 21. № 3. -С. 3738-3747. (Scopus)**
38. **Bril E. Defining optimal exercises for efficient detection of Parkinson's disease using machine learning and wearable sensors /Talitckii A., Anikina A., Kovalenko E. [et al.] // IEEE Transactions on Instrumentation and Measurement. -2021. -Т. 70. -С. 9488665. (Scopus)**
39. **Бриль Е.В. Анализ причин отказа в нейрохирургическом лечении пациентам с болезнью Паркинсона при направлении в экстрапирамидный центр / Том-**

ский А.А., Поддубская А.А. [и др.] // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. -2021. -Т. 15. № 3. -С. 43-53. 11/1,2 с., ИФ - 1,024 (из Перечня ВАК, Scopus)

40. **Bril E. Reasons for refusing deep brain stimulation in patients with Parkinson's disease: a retrospective 10-year study. / A. Gamaleya, A. Tomskiy, A. [et al.] (Moscow, Russian Federation) // Movement disorders journal Volume 36, Issue S1. Supplement: Abstracts of the MDS Virtual Congress 2021, September 2021 - Pages S1-S599S 540 1238 (Scopus)**
41. **Бриль Е.В. Коммуникация с неврологическим пациентом / Хасина А.В., Зимнякова О.С. [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. -2022. -Т. 122. № 2. -С. 36-42.7/1,75 с., ИФ - 1,128 (из Перечня ВАК, Scopus)**
42. **Бриль Е.В. Влияние стимуляции спинного мозга на коррекцию застываний при ходьбе у пациентов с болезнью Паркинсона и прогрессирующим надъядерным параличом: серия клинических наблюдений / Ковалев В.В., Семенов М.С. [и др.] // Альманах клинической медицины. -2022. -Т. 50. № 5. -С. 315-320. (из Перечня ВАК, Scopus)**
43. **Bril E. Comparative study of wearable sensors, video, and handwriting to detect Parkinson's disease / Talitckii A., Kovalenko E., Shcherbak A. [et al.] // IEEE Transactions on Instrumentation and Measurement. -2022. -Т. 71. -С. 250 (Scopus)**
44. **Бриль Е.В. Современные представления о механизмах нейростимуляции при болезни Паркинсона / Белова Е.М., Седов А.С. [и др.] // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. -2022. -Т. 16. № 2. -С. 89-99.11/1,57 с. ИФ - 1,024 (из Перечня ВАК, Scopus)**
45. Бриль Е.В. Клинические рекомендации 716_1 «Болезнь Паркинсона, вторичный паркинсонизм и другие заболевания, проявляющиеся синдромом паркинсонизма», 2022. Соавторы: Алферова В.В., Амосова Н.А., Богданов Р.Р. [и др.]
46. Бриль Е.В. Место DBS в лечении болезни Паркинсона / Томский А.А., Гамалея А.А // Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений. -2022. -№ 2. -С. 23-25.
47. Бриль Е.В. Катамнестическое наблюдение за результатами нейростимуляции субталамического ядра у пациентов с болезнью Паркинсона / Кесарев Д.Г., Томский А.А. // В книге: Ильинские чтения 2023. Сборник материалов международной научно-практической конференции молодых учёных и специалистов. Москва, 2023. С. 135-136.
48. Бриль Е.В. Хроническая стимуляция спинного мозга как возможный метод коррекции застываний при ходьбе в рамках болезни Паркинсона и прогрессирующего надьядерного паралича / Ковалев В.В., Семенов М.С. [и др.] // В книге: Ильинские чтения 2023. Сборник материалов международной научно-практической конференции молодых учёных и специалистов. Москва, 2023. С. 136-138.
49. Бриль Е.В. Оценка эффективности применения метода вестибулонистагмографии в ранней дифференциальной диагностике прогрессирующего надъядерного паралича и болезни Паркинсона / Симонян А.Д. // В книге: Ильинские чтения 2023. Сборник материалов международной научно-практической конференции молодых учёных и специалистов. Москва, 2023. С. 176-178.
50. Бриль Е.В. Опыт применения электрической стимуляции спинного мозга у пациентов с болезнью Паркинсона и атипичным паркинсонизмом для коррекции аксиальных нарушений / Ковалев В.В., Семенов М.С. [и др.] // В сборнике: Научный авангард. Сборник статей IV Научно-практической конференции и Межвузовской олимпиады ординаторов и аспирантов. Москва, 2022. С. 199-204.

51. **Bril Ekaterina. Deep learning framework for neurological diseases diagnosis through near-infrared eye video and time series imaging algorithms / Mohammed Hammoud, Ekaterina Kovalenko, Andrey Somov, Anna Baldycheva. // Internet of Things. Volume 24. - 2023, 100914, ISSN 2542-6605 (Scopus)**
52. **Бриль Е.В. Проблемы организации нейрохирургической помощи пациентам с болезнью Паркинсона в Российской Федерации / Томский А.А., Гамалея А.А. [и др.] // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. -2024. -Т. 88. № 3. -С. 5-13. 6/1,5 с. ИФ – 0,638 (из Перечня ВАК, Scopus)**
53. **Бриль Е.В. Синдром отмены нейростимуляции у пациентов с болезнью Паркинсона – редкое неотложное состояние в неврологии и нейрохирургии / Томский А.А., Гамалея А.А. [и др.] // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. -2024. -Т. 18. № 3. -С. 91-102. 12/2 с., ИФ - 1,024 (из Перечня ВАК, Scopus)**
54. Бриль Е.В. Инвазивные нейроинтерфейсы - области применения / Шадеркина А.И., Ефимочкина С.М. [и др.] // Российский журнал телемедицины и электронного здравоохранения. -2024. -Т. 10. № 2. -С. 27-42.
55. **Бриль Е.В. Патоморфоз болезни Паркинсона на фоне стимуляции субталамического ядра /, Томский А.А., Гамалея А.А. [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им Корсакова**. **-2025. -Т. 125. №2. -С. ИФ - 1,128 (в печати) (из Перечня ВАК, Scopus)**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АДАР – агонисты дофаминовых рецепторов
БП – болезнь Паркинсона
ИКС – импульсивно-компульсивные нарушения
НИК – нарушения импульсного контроля
НС – нейростимуляция
УКР – умеренные когнитивные расстройства
CAPSIT-PD – (Core Assessment Program for Surgical Interventional Therapies in PD)- Основная программа оценки хирургических интервенционных терапий при болезни Паркинсона
DBS – deep brain stimulation - глубокая стимуляция головного мозга
FOG-Q – (Freezing of Gait Questionnaire) - опросник по застываниям при ходьбе
GPI – (Globus pallidus internus) - внутренний сегмент бледного шара
LEDD – (L-dopa equivalent daily dose) - эквивалентная доза леводопы
MMSE – (Mini mental state examination) - краткая шкала оценки психического статуса
MOCA – (Montreal Cognitive Assessment) - Монреальская шкала когнитивных функций
PIGD – (Postural Instability and Gait Disorder) - показатель ходьбы
STN – (Subthalamic nucleus) - субталамическое ядро
UPDRS – (The Unified Parkinson's disease rating scale) - Унифицированная рейтинговая шкала болезни Паркинсона
VIM – (Ventralis intermediate nucleus)– вентральное промежуточное ядро таламуса