Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
дополнительного профессионального образования
«Российская медицинская академия непрерывного профессионального
образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

БРИЛЬ Екатерина Витальевна

ПАТОМОРФОЗ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СТИМУЛЯЦИИ ПОДКОРКОВЫХ СТРУКТУР

3.1.24. Неврология

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор
Федорова Наталия Владимировна

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ……5
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)……18
1.1. Введение. Общие сведения о болезни Паркинсона через призму отбора на нейрохирургическое лечение……..18
1.1.1. Эпидемиологические аспекты болезни Паркинсона и потребность в нейрохирургическом лечении…….……21
1.1.2. Выживаемость и смертность пациентов с болезнью Паркинсона на фоне хронической стимуляции подкорковых структур…….23
1.1.3. Нейропротективный эффект стимуляции: за и против……24
1.1.4. Моногенные формы БП и влияние DBS на исходы……29
1.1.5. Система стадирования болезни Паркинсона. Существующие классификации и их недостатки. Клиническая диагностика……30
1.1.6. Гендерные различия при БП и при направлении на нейрохирургические методы лечения……..……32
1.2. Медикаментозные методы лечения болезни Паркинсона…..……..34
1.3. Нейрохирургические методы лечения болезни Паркинсона……..……..35
1.3.1. Исторические аспекты применения стереотаксических методов лечения болезни Паркинсона и место деструктивных вмешательств при болезни Паркинсона в современном мире…….……36
1.3.2. Нейростимуляция подкорковых структур. Различные мишени……46
1.3.3. Современные представления о механизме нейростимуляции при болезни Паркинсона……..……50
1.3.3.1. *Модели двигательного контроля в базальных ганглиях в норме и при БП для объяснения эффектов нейромодуляции*……..…..51
1.3.3.2. *Механизмы, лежащие в основе эффектов DBS*…….…..53
1.4. Критерии отбора пациентов для нейрохирургических вмешательств…….…56
1.5. Влияние нейростимуляции различных мишеней на моторные и немоторные симптомы болезни Паркинсона…….……58

1.5.1. Когнитивные нарушения и DBS……..…….60
1.5.2. Аксиальные двигательные нарушения и DBS……..62
1.5.3. Аффективные нарушения и DBS……..63
1.5.4. Импульсивно-компульсивные нарушения и DBS……..……66
1.6. Существующие подходы к медикаментозному ведению пациентов с болезнью Паркинсона на фоне стимуляции подкорковых структур…….67
1.7. Ведение пациентов в послеоперационном периоде. Реабилитация и паллиативная помощь пациентам с болезнью Паркинсона, живущих с имплантированным нейростимулятором……..……68
1.8. Психосоциальные аспекты нейрохирургического лечения болезни Паркинсона……...71
1.9. Заключение……...…….73
ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ……...……75
2.1. Общая характеристика этапов исследования и обследованных больных…..…..75
2.2. Методика операции. Имплантация систем для нейростимуляции……86
2.3. Статистические методы……...…….89
2.4. Клиническая характеристика пациентов основного исследования……..92
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ…….……105
3.1. Динамика спектра моторных симптомов в раннем и отдаленном послеоперационных периодах…….……105
3.1.1. Динамика моторных симптомов в группе DBS STN……..……..105
3.1.2. Динамика аксиальных нарушений в группе DBS STN…….……117
3.1.3. Динамика паркинсонических симптомов, осложнений фармакотерапии и качества жизни у группы DBS GPI…….……..134
3.2. Динамика спектра немоторных симптомов в раннем и отдаленном послеоперационных периодах в группе DBS STN…….……137
3.2.1. Динамика когнитивных нарушений ……..……137
3.2.2. Динамика аффективных нарушений……..……140
3.2.3. Оценка поведенческих нарушений…….……151

3.3. Динамика спектра моторных флуктуаций и дискинезий на фоне DBS STN…...155
3.4. Динамика медикаментозной терапии у пациентов в раннем и отдаленном послеоперационных периодах. Подходы к коррекции медикаментозной терапии..157
3.5. Предикторы эффективности нейрохирургического лечения БП и качество жизни в раннем и отдаленных послеоперационных периодах……...……165
3.5.1. Предикторы эффективности нейрохирургического лечения……...……165
3.5.2. Качество жизни в раннем и отдаленном послеоперационных периодах…….172
ГЛАВА 4. КЛЮЧЕВЫЕ ЭТАПЫ ИНВАЛИДИЗАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА. АНАЛИЗ ВЫЖИВАЕМОСТИ И СМЕРТНОСТИ……...……176
ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ АНКЕТИРОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ, ИЗУЧЕНИЕ ОПЫТА ПАЦИЕНТОВ……...……..193
ГЛАВА 6. АНАЛИЗ ПРИЧИН ОТКАЗА В НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ПРИ НАПРАВЛЕНИИ В СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР И НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР (ЦЕНТР DBS) …….221
ГЛАВА 7. РАЗРАБОТКА АНКЕТЫ-ОПРОСНИКА – КАК КЛИНИЧЕСКОГО ИНСТРУМЕНТА ДЛЯ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЙ О НЕОБХОДИМОСТИ НАПРАВЛЕНИЯ ПАЦИЕНТА С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА В ЦЕНТР НЕЙРОХИРУРГИИ……...……...……227
ГЛАВА 8. АЛГОРИТМЫ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ…….241
ОБСУЖДЕНИЕ……..……248
ВЫВОДЫ……...…….258
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ……261
ЗАКЛЮЧЕНИЕ……..……263
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ……..…….264
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ…….……...…….266
ПРИЛОЖЕНИЯ…….305

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Болезнь Паркинсона (БП) – одно из распространенных неуклонно прогрессирующих заболеваний, которое требует комплексного подхода к лечению (Левин О.С. и соавт., 2014; Grimes D. et al., 2019; Poewe W. et al., 2017). 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 Н.В. Федоровой и В.Н. Штока (Федорова Н.В. и соавт., 1995; Шток В.Н. и соавт., 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) в отношении изучения патоморфоза новообразований. В настоящее время термин применяется не только в онкологии, но и в различных дисциплинах, в том числе и в отношении неврологических и психических заболеваний (Данилов Д.С. и соавт., 2010; Хитров Н.А., 2011; Лушников Е.Ф. и соавт., 2013). Таким образом, клинический патоморфоз – это изменение клинической картины заболевания, ее течения, качественное изменение структуры симптомов под влиянием каких-либо факторов, в том числе лечения.

Несмотря на определенный выбор фармакологических препаратов для коррекции флуктуаций и дискинезий, каждый невролог на определенном этапе заболевания сталкивается с уменьшением фармакотерапевтических возможностей, 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 при БП, в ряде случаев выбор метода осуществляется индивидуально, с учетом огромного спектра как медицинских, так и немедицинских факторов (Томский А.А. и соавт., 2019;

Иллариошкин С.Н., 2011). 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 были имплантированы электроды сначала в вентральное промежуточное ядро таламуса и получены первые положительные результаты лечения тремора; а затем и в субталамическое ядро группой французских ученых под руководством Алима Бенабида (Франция, Гренобль) (Benabid A.L. et al., 1991; Limousin P. et al., 1995). 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 в стране (Томский А.А. и соавт., 2019). В настоящее время в отношении данных операций в нашей стране принята следующая терминология: глубокая стимуляция мозга (deep brain stimulation – DBS) или нейростимуляция (НС) глубоких структур, или электростимуляция подкорковых структур (Клинические рекомендации МЗ РФ «Болезнь Паркинсона, вторичный паркинсонизм и другие заболевания, проявляющиеся синдромом паркинсонизма», 2021).

Стандартными мишенями для DBS является субталамическое ядро (subthalamic nucleus – STN), внутренний сегмент бледного шара (globus pallidus internus – GPI), вентральное промежуточное ядро таламуса (ventralis intermediate nucleus – VIM). STN является самой частой мишенью, использующейся 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. et al., 2018); тем не менее стимуляция STN продолжает оставаться ведущей мишенью. Стимуляция VIM приводит к подавлению тремора, но не влияет на акинезию и ригидность, в связи с чем, эта структура в настоящее время используется редко, чаще всего у пациентов с дрожательной формой БП, а также у больных с эссенциальным тремором (Benabid A.L. et al., 1996; Groiss S.J. et al., 2009).

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 Основной программы оценки хирургических интервенционных терапий при болезни Паркинсона (CAPSIT-PD) (Defer G.L. et al., 1999), которые были разработаны более 20 лет назад (Lang A.E. et al., 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 претендовать на DBS (Morgante L. et al., 2007); это значит, что большая часть пациентов, которые могли бы получить пользу от нейрохирургии, 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 медикаментозную терапию. В литературе опубликовано лишь небольшое количество работ, посвященных анализу постоперационных 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. и соавт., 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. et al., 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 к отбору 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

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 изучены 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 болезни Паркинсона 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 увеличение 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 соискателем результатов заключается в разработке, 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. Выявленная недостаточная осведомленность неврологов, а также неправильное представление о DBS как со стороны врачей, так и со стороны пациентов, позволили предложить практические рекомендации по информированию как для врачей, так и для пациентов, и разработать опросник, направленный на улучшение отбора пациентов на нейрохирургическое вмешательство.

Разработанные подходы будут способствовать улучшению отбора больных с БП на нейрохирургическое лечение, позволят в будущем определить потребность в таком лечении и изучить фармакоэкономические аспекты, а также оптимизировать ведение пациентов на фоне DBS.

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.

Степень достоверности и обоснованности результатов

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 диссертации 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 53 научных работы, в том числе одна глава в монографии, 1 методическое руководство (клинические рекомендации МЗ РФ), 30 статей в изданиях, входящих в базы цитирования Scopus и Web of Science, а так же 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, посвящённой 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.

Внедрение результатов работы в практику

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.

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. Разработана и предложен опросник для неврологов для улучшения отбора подходящих кандидатов на нейрохирургическое лечение. Разработан опросник для пациентов с болезнью Паркинсона, 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.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Введение. Общие сведения о болезни Паркинсона через призму отбора на нейрохирургическое лечение

Патоморфоз (от др.-греч. πάθος — страдание, и μορφή — вид, форма) — изменение признаков отдельной болезни (изменчивость болезни) — так называемой нозологической формы, а также изменение заболеваемости и причин смертности под влиянием различных воздействий и внешних факторов (биологических, социальных) (Большая Медицинская Энциклопедия, 1981). Изменение клинической картины заболевания под влиянием лечения также является патоморфозом заболевания (Лушников Е.Ф., 2013).

С момента внедрения препаратов леводопы в 60-70-е годы для лечения БП клинический патоморфоз данного заболевания был впервые описан в работах Н.В. Федоровой (Федорова Н.В. и соавт., 1995). Внедрение нейростимуляции подкорковых структур в широкую практику лечения БП в конце 1990 - начале 2000-х гг. вновь изменило клиническую картину болезни.

БП является наиболее распространенным двигательным расстройством в неврологической практике (Левин О.С. и соавт., 2014; Tysnes O.B. et al., 2017). Первоначально болезнь была описана Джеймсом Паркинсоном в книге «Эссе о дрожательном параличе» в 1918 году (Parkinson J., 1817; Паркинсон Дж., 2010), в 2010 году вышел перевод оригинала книги на русском языке (Паркинсон Дж., 2010). Сегодня уже более 200 лет насчитывается с момента первого описания заболевания. Несмотря на такую долгую историю, многие открытия в изучении этого заболевания были сделаны в последние десятилетия. Наиболее значимые из них следующие:

1) Описание мутации в гене белка альфа-синуклеина, вызывающей редкую форму аутосомно-доминантного БП, и обнаружение патологических альфа-синуклеиновых агрегаций в тельцах Леви (Polymeropoulos M.H. et al., 1997; Spillantini M.G. et al., 1997);

2) Публикация теории Браака, в которой предполагается, что проявление двигательных симптомов БП представляет собой фенотип поздней стадии, которой предшествуют годы, если не десятилетия, и выделение трех продромальных стадий (Braak H. et al., 2003; Hawkes C.H. et al., 2007).

Основные исторические вехи в изучении БП обозначены на **рисунке 1.1.**

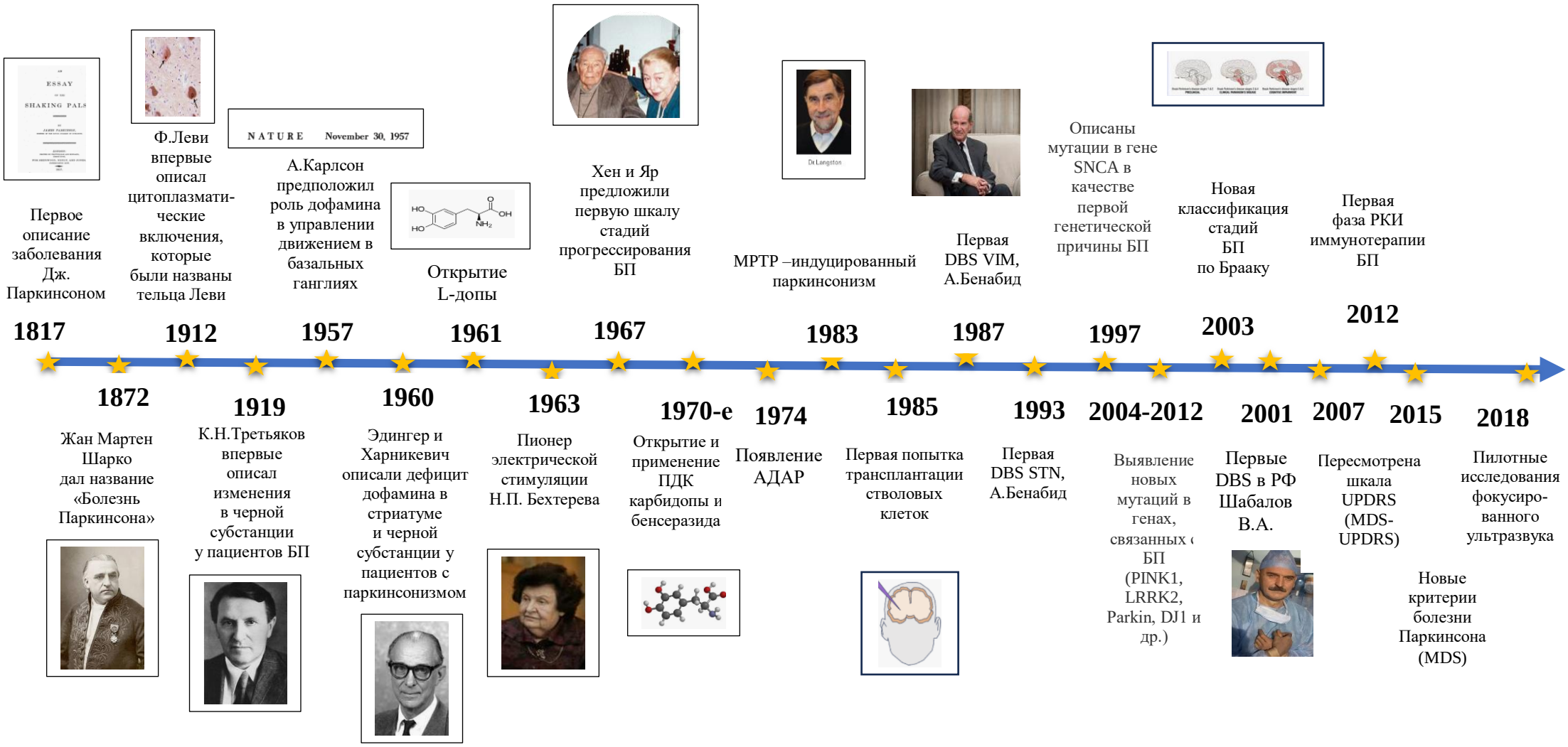


Рисунок 1.1 – Исторические вехи в изучении болезни Паркинсона в мире и России (адаптировано с изменениями по Del Rey N.L. et al., 2018)

1.1.1. Эпидемиологические аспекты болезни Паркинсона и потребность в нейрохирургическом лечении

Заболеваемость БП составляет от 5 до 35 новых случаев в год на 100 тысяч человек (Twelves D. et al., 2003). В РФ показатель распространенности БП составляет 139,9 на 100 000 населения (Раздорская В.В. и соавт., 2016; Катунина Е.А. и соавт., 2010; Левин О.С. и соавт., 2014; Левин О.С. и соавт., 2022; Богданов Р.Р. и соавт., 2016). Количество больных в стране в среднем составляет примерно 250 тыс. человек (Postma M. et al., 2019). Заболеваемость БП увеличивается в 5-10 раз с шестого по девятое десятилетие жизни (Twelves D. et al., 2003; Van Den Eeden S.K. et al., 2003; Pringsheim T. et al., 2021) и в два раза чаще встречается у мужчин (Van Den Eeden S.K. et al., 2003).

Традиционно выделяют дрожательную форму БП (тремор-доминантную), акинетико-ригидную, которую в англоязычной литературе принято называть – postural instability and gait disorders (PIGD), а также смешанную. По данным ряда исследований частота встречаемости среди всех форм БП составляет: дрожательной от 24% до 36,5%, акинетико-ригидной – 51,3 - 64%, смешанной – 12% (Stebbins G.T. et al., 2013; Jankovic J. et al., 1990; Luo L. et al., 2019; Залялова З.А., 2014). Выбор метода хирургического вмешательства при каждой из этих форм может быть различным, в настоящее время не существует четких критериев для каждой из данных форм; кроме того, дифференциальный ответ на глубокую стимуляцию мозга среди различных фенотипов БП также до конца не изучен.

Удивительно, но какова доля среди всех пациентов с БП, нуждающихся в нейрохирургическом лечении, также неизвестна. В настоящее время существует небольшое количество исследований, проведенных с разной методологией, которые демонстрируют, что в DBS нуждаются примерно от 1 до 20% пациентов с БП (Morgante L. et al., 2007; Hassan A. et al., 2012). Одно из крупных последних опубликованных популяционных исследований, проведенное в Корее, показало, что среди 156.875 пациентов с БП (с 2005 по 2017 г.) - 1079 пациентов перенесли DBS, что составляет всего 0,69% (Kim A. et al., 2023).

Только одно исследование напрямую оценило долю пациентов с эссенциальным тремором (ЭТ) и БП, перенесших операцию DBS. Доля пациентов с ЭТ, перенесших операцию DBS, составила 2,9%, при этом доля больных с БП была меньше – 1,4%, что удивительно, поскольку, по нашему опыту, количество прооперированных больных за многие годы с БП составляет большее число, чем больных с ЭТ. Очевидно, что такие исследования необходимы и будут иметь дополнительную ценность при планировании и учете потребности в медицинских услугах таким пациентам (Kestenbaum M., 2015).

Анализируя потребность в DBS, мы сравнили опубликованные данные США, Великобритании и других стран **(таблица 1.1)** (Lee J.I., 2015; Narendran R.C. et al., 2015; Christen M. et al., 2012).

Таблица 1.1 – Международный опыт. Количество DBS в разных странах

Страна	**Количество имплантаций в год/количество центров**	**Население (данные на 2021 г)**	**Ссылки**
Южная Корея	150/20	51,78 млн	(Lee J.I., 2015)
Швейцария	80/6	8,637 млн	(Christen M. et al., 2012)
Норвегия	146/3	5,379 млн	(Ezat B. et al., 2017)
Австралия	300–350/16	25,69 млн	(Poortvliet P.C. et al., 2015)
США	2500–4000/ 200-250	329,5 млн	(Pilitsis J.G. et al., 2012)
Китай	283/ <180	1,402 млрд	(Zhang C. et al., 2020)
Япония	761/44	125,8 млрд	(Kawamoto Y. et al., 2016)
Индия	450/12	1,38 млрд	(Zhang C. et al., 2020)
Россия	172/11	144,1 млн	(Томский А.А. и соавт., 2019)

В США при населении в 329,5 млн. количество имплантаций DBS составляет 13 тыс. в год, что больше, чем в нашей стране, в 60 раз. С 1998 по 2007 год, по данным J.G. Pilitsis, выполнено 23.994 DBS (Pilitsis J.G. et al., 2012). В Англии при населении в 55,2 млн количество имплантаций составляет 400 в год, что больше, чем в РФ, в 8 раз (Hassan A. et al., 2012). В Канаде подсчитано, что потребность в DBS составляет 10 операций на 1 млн населения (Honey C.M. et al., 2018), а в Дании приходится 30,9 DBS на 1000 пациентов с БП (Henriksen T. et al., 2020). Таким образом, в нашей стране, где проводится в среднем 140-180 имплантаций при БП в год, становится очевидным недостаточное количество имплантаций. При экстраполяции данных

подсчетов по количеству населения – должно проводиться около 1500 имплантаций в год только при болезни Паркинсона.

1.1.2. Выживаемость и смертность пациентов с болезнью Паркинсона на фоне хронической стимуляции подкорковых структур

БП ассоциируется с повышенной смертностью, которая чаще всего связана с развитием аспирационных пневмоний (30%), сердечно-сосудистыми заболеваниями (21%), онкологическими заболеваниями (19%) и инсультом (16%) (Hely M.A. et al., 1999; Амосова Н.А. и соавт., 2017).

С момента внедрения препаратов леводопы в конце 1960-х годов в клиническую практику было проведено большое количество эпидемиологических исследований, сообщивших об уменьшении смертности (Clarke C.E., 1995; Poewe W.H. et al., 1998). Тем не менее, сегодня показано, что пациенты с БП продолжают умирать со скоростью, превышающей их сверстников без болезни (Macleod A.D. et al., 2014); при этом выживаемость пациентов с ранним назначением леводопы (2 года от начала заболевания) по сравнению с отсроченным не отличается. Средняя продолжительность жизни от начала заболевания до смерти колеблется от 7 до 15 лет (Левин О.С. и соавт., 2014; Смоленцева И.Г. и соавт., 2013).

Как когда-то возник вопрос: увеличивается ли продолжительность жизни больных на фоне терапии леводопой, аналогичным вопросом с момента появления нейростимуляции и получения все больших данных задается медицинская общественность и в отношении нейростимуляции. Может ли нейростимуляция подкорковых структур увеличить выживаемость пациентов с БП, обладает ли DBS нейропротективным эффектом?

В настоящее время уже накоплен 30-летний опыт применения нейростимуляции в лечении БП. Помимо рандомизированных клинических исследований краткосрочной эффективности стимуляции субталамического ядра и внутреннего сегмента бледного шара (Follett K.A. et al., 2010; Anderson V.C. et al., 2005; Deuschl G. et al., 2006; Weaver F.M. et al., 2009; Williams A. et al., 2010; Okun M.S. et al., 2012; Schuepbach W.M. et al., 2013; Odekerken V.J. et al., 2013) появляются

ретроспективные длительные исследования эффективности DBS. Однако лишь немногие из них посвящены выживаемости пациентов с БП, подвергшихся имплантации электродов; исследований, использующих сравнительную группу пациентов без имплантации, и того меньше.

В ряде этих работ показано, что возраст старше 60 лет к моменту операции приводил к увеличению смертности в 2 раза. Интересно, что ни длительность заболевания к моменту операции, ни тяжесть двигательных нарушений, оцененная по шкале UPDRS III, ни ответ на леводопу не были в значительной степени связаны со смертностью.

1.1.3. Нейропротективный эффект стимуляции: за и против

Для того, чтобы лечение считалось «нейропротективным» или «модифицирующим заболевание», важно продемонстрировать, что оно: (1) оказывает влияние на патогенез заболевания; (2) снижает уровень потери нейронов и (3) связан с более медленным прогрессированием симптомов или улучшением выживаемости (McKinnon C. et al., 2018; Абаимов Д.А. и соавт., 2021; Иллариошкин С.Н. и соавт., 2020).

Несмотря на то, что все больше пациентов БП подвергаются DBS, механизмы, лежащие в основе ее терапевтического эффекта, остаются неясными. Также спорным является вопрос – обладает ли глубокая стимуляция нейропротективным эффектом, замедляет ли потерю дофаминергических нейронов в черной субстанции? (Charles P.D. et al., 2008).

В течение последних двух десятилетий заметно, как меняется интерес к теме нейропротекции DBS. Поиск в pubmed по запросу «neuroprotective effect deep brain stimulation Parkinson disease» демонстрирует, что наибольшее количество статей появляется с 2005 года, затем интерес к этой теме снижается, и в последние годы мы снова видим всплеск публикаций на эту тему **(рисунок 1.2).** Интерес, вероятно, обусловлен разработкой более ранних критериев для DBS, которые стали применятся с момента публикации исследования EARLYSTIM в 2013 году (Schuepbach W.M. et al., 2013).

Так, ряд работ, опубликованных ранее, демонстрирует положительное влияние DBS STN у животных (крысы, приматы) на выживаемость нейронов черной субстанции (Temel Y. et al., 2006; Shaw V.E. et al., 2010; Wallace B.A. et al., 2007).

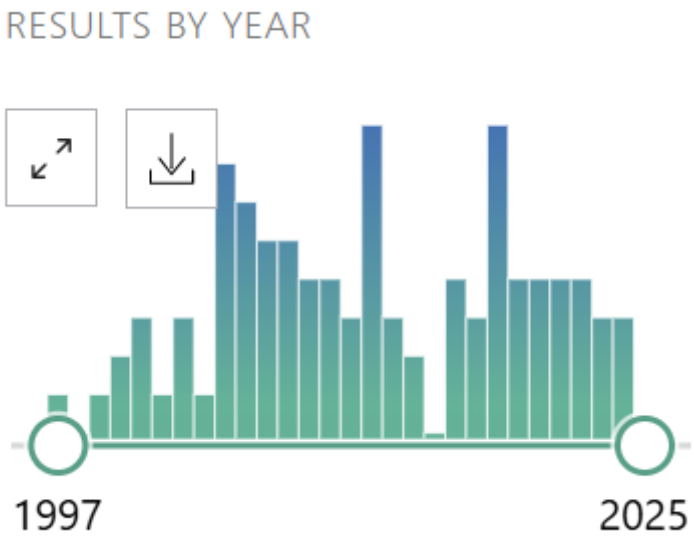


Рисунок 1.2 – Количество публикаций в pubmed за последние два десятилетия по запросу «neuroprotective effect deep brain stimulation Parkinson disease»

Однако ряд других клинических исследований демонстрируют отсутствие нейропротективного эффекта (НЭ). Основные факты в пользу отсутствия НЭ перечислены ниже:

- с помощью 18F-ПЭТ продемонстрировано, что у пациентов с DBS STN наблюдалось постоянное снижение дофаминергической активности в течение 18 месяцев, которое было сопоставимо с уровнем снижения, наблюдаемым у пациентов с БП без DBS (Hilker R. et al., 2005);
- по данным посмертных исследований у пациентов с DBS отмечалась более высокая альфа-синуклеиновая нагрузка в черной субстанции, обонятельной луковице и locus coeruleus, а также более высокая общая плотность телец Леви по сравнению с субъектами без DBS; также не отмечалось разницы между потерей пигментированных нейронов между обеими группами (Pal G.D. et al., 2017).

Ограничения этих исследований в том, что нельзя исключить больший дофаминергический дефицит у пациентов, которые подвергаются операции по

сравнению с группой контроля (**рисунок 1.3**), кроме того, к моменту смерти пациентов обоих групп нет заметных различий по большинству показателей.

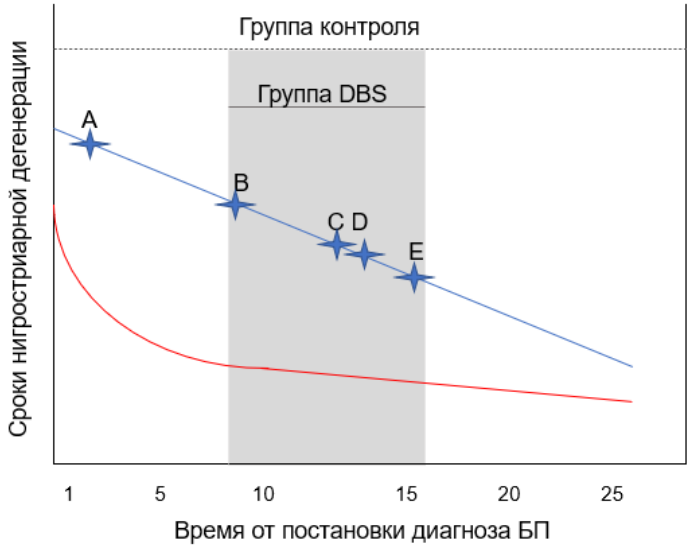


Рисунок 1.3 – Сроки нигростриарной дегенерации у пациентов с БП, группы контроля (здоровые) и пациентов, включенных в исследования DBS STN (адаптировано по Fischer D. et al., 2019 и Kordower J.H. et al., 2013)
Примечание. Средний показатель времени дегенерации с момента постановки диагноза БП (ось x) по данным исследования Kordower J.H. et al., 2013, оценивающего плотность дофаминергических волокон в черной субстанции и количество меланинсодержащих (черная линия) и тирозин-гидроксилазных нейронов (красная линия) в сравнении с группой здоровых. Серая рамка – окно включения в большинство исследований DBS (A (Charles D. et al., 2014)*, B* (Schuepbach W.M. et al., 2013)*, C* (Tagliati M. et al., 2010)*, D* (Hilker R. et al., 2005)*, E* (Pal G. et al., 2018)*).*

В исследовании J.H. Kordower с соавторами (Kordower J.H. et al., 2013) было показано, что большинство дофаминергических нейронов истощаются в течение первых 4-х лет после появления симптомов БП **(рисунок 1.3**). Таким образом, обсуждается, что метаболизм дофамина может быть не самым подходящим биомаркером для оценки нейропротекции у пациентов с развернутыми стадиями, и НЭ может быть опосредован другими механизмами, такими как модуляция колебательной активности базальных ганглиев, или улучшением нейропластичности (Trager M.H. et al., 2016; Pal G. et al., 2018).

Как уже было сказано выше, с момента применения DBS на ранних стадиях, вопрос о предполагаемом болезнь-модифицирующем эффекте встал снова (Charles

P.D. et al., 2008; Chen Y.C. et al., 2017). Предполагается несколько потенциальных механизмов нейропротекции DBS: STN-DBS может снижать гиперактивность и эксайтотоксичность глутаматергической проекции от STN до черной субстанции (SN), DBS может индуцировать экспрессию нейротрофического фактора мозга (BDNF).

Нейротрофический фактор мозга – BDNF действует на определенные нейроны центральной нервной системы, помогая выживать появляющимся нейронам, увеличивает численность и дифференциацию новых нейронов и синапсов, осуществляется это за счет каскадов реакций с помощью тирозинных рецепторов киназы (trk). Особое значение для DBS STN в том, что мРНК BDNF и trkB экспрессируется многочисленными ядрами в базальных ганглиях, включая субталамическое ядро, дофаминергические нейроны черной субстанции, и другими (Numan S. et al., 1999).

Кроме того, предполагается, что передача сигналов BDNF-trkB оказывает влияние на пресинаптическое высвобождение дофамина и его повторный захват. В совокупности увеличение BDNF может оказывать множество эффектов на базальные ганглии. Действительно, обнаружение того, что уровни BDNF могут быть снижены в мозге пациентов с БП, еще раз подтверждает тот факт, что повышенный уровень BDNF может свидетельствовать о нейропротективном эффекте (Spieles-Engemann A.L. et al., 2011; Fischer D.L. et al., 2017; Fischer D.L. et al., 2019).

Необходимо отметить, что многочисленные доклинические исследования, проведенные на моделях БП с использованием грызунов и приматов, которые продемонстрировали положительный эффект STN-DBS на выживаемость нейронов SN, имели общий недостаток, а именно, использовались модели БП, опосредованные токсином (1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин (MPTP) или 6-гидроксидопамин (6-OHDA) (Гривенников И.А. и соавт., 2019; Troshev D. et al., 2022; Козина Е.А. и соавт., 2016). Эти модели токсинов вызывают острое поражение черной субстанции и не отражают должным образом молекулярную патологию БП у человека, следовательно, имеют ограниченную трансляционную ценность для изучения модифицирующего эффекта терапии. Поэтому представляют интерес

новые опубликованные исследования, использующие БП модель крысы A53T, которая основана на управляемом вектором – аденоассоциированном вирусе [AAV] (PD rat model (AAV1/2-A53T-aSyn). Эта модель имитирует нейробиологические признаки БП гораздо ближе, чем модели токсинов и, таким образом, больше подходит для исследования механизмов действия DBS (Musacchio T. et al., 2017). В данном исследовании было показано, что после прекращения стимуляции, двигательные характеристики в группе DBS оставались значительно лучше по сравнению с нестимулированными крысами, что указывает на болезнь-модифицирующий эффект в этой модели (Musacchio T. et al., 2017).

Еще одно исследование в пользу модулирующего действия DBS было опубликовано в 2018 году. У пациентов двух групп оценивали уровень прогепсидина в сыворотке крови. Гепсидин является важным гормоном, ответственным за системный метаболизм железа, и является медиатором острого воспалительного ответа, в основном индуцируемого в ответ на интерлейкин 6. Его можно рассматривать как маркер окислительного стресса (где железо играет важную роль) и нейровоспаления, которые ответственны за нейродегенерацию при БП. В подгруппе пациентов с болезнью Паркинсона, получавших DBS, сывороточная концентрация прогепсидина была значительно выше, а результат был статистически значимо выше, чем в контрольной группе у пациентов с болезнью Паркинсона, которых лечили только медикаментозно. Полученные результаты свидетельствуют о возможном иммуномодулирующем эффекте длительной высокочастотной стимуляции, скорее всего, в виде увеличения продукции медиаторов воспаления, связанных с активацией астроглии и микроглии (Kwiatek-Majkusiak J. et al., 2018).

Еще одна интересная работа группы исследователей, где авторы предположили, что DBS может оказывать нейропротективный эффект на клеточном уровне, а именно влиять на клеточную энергетику и метаболизм митохондрий. Они оценили количество и объем митохондрий, а также их близость к пресинаптическим концевым отделам дофаминергических нейронов в черной субстанции посмертно у 3 здоровых людей, 4 пациентов с БП без DBS и 3 пациентов с DBS. По-видимому, БП вызывает увеличение среднего расстояния между митохондриями и

пресинаптическими терминалями, а также уменьшение среднего объема и числа митохондрий в проекциях дофаминергических нейронов. Хотя не было никакой разницы в расстоянии между митохондриями и пресинаптическими концами нейронов компактной части черной субстанции (SNpc) в мозге неоперированных пациентов с БП по сравнению с мозгом прооперированных пациентов, DBS, по-видимому, ингибировало или обращало вспять уменьшение объема и числа митохондрий, вызванное БП. Эти результаты предполагают усиление метаболической пластичности, приводящей к нейропротекции в SNpc в результате STN-DBS (Mallach A. et al., 2019).

Исследование пациентов в состоянии стимуляции DBS (ON-STIM) и с выключенным стимулятором (OFF-STIM) также было направлено на изучение возможного нейропротективного эффекта в клинических исследованиях. Однако, ограничения исследований были связаны с различным временем периода вымывания лекарств (от 12 часов до 7 дней), оставалось не до конца ясным, что действительно выключено – препарат или DBS. В связи с этим результаты исследований также были неоднозначны.

Тем не менее, в нашей практике есть ряд пациентов, у которых DBS позволяет добиться отмены препаратов леводопы на несколько лет, аналогичные результаты мы встречаем в четырех ретроспективных исследованиях, демонстрирующих хороший эффект DBS STN при отсутствии приема противопаркинсонической терапии в течение нескольких лет (Krack P. et al., 2003; Rodriguez-Oroz M.C. et al., 2004; Tagliati M. et al., 2010; Rodriguez-Oroz MC O. J., 2005). Возможно, эти факторы могут также свидетельствовать о болезнь-модифицирующем эффекте DBS.

1.1.4. Моногенные формы БП и влияние DBS на исходы

Большинство случаев болезни Паркинсона являются идиопатическими, но существуют известные наследственные формы. Ключевые исследования эффективности DBS проводились у пациентов с БП с неизвестными генотипами; однако, учитывая предполагаемую распространенность моногенных мутаций примерно в 5-10%, чаще всего LRRK2, PRKN, PINK1 и SNCA, а также повышающих

риск генетических факторов, таких как GBA, правильная характеристика становится все более актуальной. Недавно был опубликован систематический обзор 46 исследований (Kuusimäki T. et al., 2020), в которых сообщалось об эффектах DBS у 221 пациента с генетической болезнью Паркинсона. Результаты показывают, что пациенты с моногенной болезнью Паркинсона имеют различные преимущества DBS в зависимости от мутировавшего гена. Отличные исходы отмечались у пациентов с наиболее распространенной мутацией LRRK2, p.G2019S, и хорошие у пациентов с мутациями PRKN, при этом плохие исходы наблюдались у пациентов с более редкой мутацией LRRK2 p.R1441G. Сделан вывод о том, что общая польза DBS при мутациях SNCA, GBA и LRRK2 p.T2031S может быть снижена из-за быстрого прогрессирования когнитивных и психоневрологических симптомов. При наличии других мутаций моторные изменения у пациентов с моногенной БП, получавших DBS, сравнимы с изменениями в общей популяции БП.

1.1.5. Система стадирования болезни Паркинсона. Существующие классификации и их недостатки. Клиническая диагностика

Традиционно выделяют 5 стадий БП (Hoehn M.M. et al., 1967). Данная шкала была разработана более 50 лет назад как простой описательный инструмент, обеспечивающий оценку функционального дефицита, а именно инвалидности и объективных нарушений (односторонние/ двусторонние нарушения, наличие/ отсутствие нарушений равновесия, потеря независимости). В последующем были добавлены дополнительные 0,5 баллов для использования в клинических исследованиях (Jankovic J. et al., 1990). В некоторых исследованиях нейростимуляции оценка по этой шкале проводилась как в ON, так и в OFF периоде (Jung Y.J. et al., 2015). Мы также в ранних работах использовали подобную оценку (Бриль Е.В., 2008), однако в настоящее время считаем, что баллы этой шкалы должны оцениваться только в периоде выключения как до, так и после операции.

В последующем шкала Хен и Яра подвергалась критике, в настоящее время считается, что шкала не отражает весь спектр симптомов болезни, прогрессирование симптомов происходит нелинейно, шкала не учитывает наличие лекарственных

дискинезий и флуктуаций (Goetz C.G. et al., 2004). В связи с этим, нам кажется, что разработанная проф. О.С. Левиным система стадирования МОСКВА (Левин О.С. и соавт., 2018), основанная на учете как моторных, так и немоторных проявлений болезни (сенсорных, вегетативных, психиатрических и др.), а также моторных и немоторных флуктуаций, является лучшим инструментом, позволяющим точнее и нагляднее оценить состояние пациента (чем только баллы шкалы MDS-UPDRS, например); лучше прогнозировать течение заболевания. Эта шкала является инструментом принятия решения о направлении пациента на инвазивные методы лечения БП. В международной литературе также делаются попытки создать нечто подобное и удобное, например, шкала MNCD (Santos García D. et al., 2021).

Многие годы клиническая диагностика болезни Паркинсона основывалась на критериях Банка головного мозга общества БП Великобритании (Gibb W.R. et al., 1988). Данные критерии обладали высокой специфичностью (98%), но более низкой чувствительностью (90%), т. е. в 10% случаев диагноз БП ошибочно не выставлялся (Левин О.С., 2018). В связи с тем, что в последние годы представления о заболевании претерпели изменения, в 2015 году были разработаны новые критерии болезни Паркинсона Общества двигательных расстройств, которыми пользуются в настоящее время большинство специалистов (Postuma R.B. et al., 2015). Использование данных современных критериев является особенно важным при отборе пациентов на нейрохирургическое лечение для исключения случаев атипичного паркинсонизма (АП) (мультисистемная атрофия (МСА), прогрессирующий надъядерный паралич (ПНП), деменция с тельцами Леви (ДТЛ) и другие).

В настоящее время на основании консенсуса экспертов DBS не рекомендуется при этих заболеваниях. В 2022 году был опубликован систематический обзор 25 исследований безопасности и эффективности DBS при АП (всего 66 больных: 31 ПНП, 22 МСА, 12 ДТЛ, 1 - неуточненный паркинсонизм с тремором языка), из которых только 3 были рандомизированными (Artusi C.A. et al., 2022). Ядрами-мишенями были STN, GPI, педункулопонтинное ядро (PPN) и базальное ядро Мейнерта (nbM). Заключение авторов анализа было следующим: текущие данные не

поддерживают использование DBS при АП. Тем не менее, можно сделать некоторые интересные выводы: у пациентов с MCA, получавших STN-DBS, отмечалась высокая частота когнитивных/нейроповеденческих проблем; у пациентов с ДТЛ, получавших nbM-DBS, отмечалась низкая частота осложнений; у пациентов с ПНП, получивших GPI-DBS, отмечался возможный хороший ответ на дистонические симптомы.

1.1.6. Гендерные различия при БП и при направлении на нейрохирургические методы лечения

Согласно современным данным, есть некоторые гендерные различия, наблюдающиеся при болезни Паркинсона (Georgiev D. et al., 2017). Например, у мужчин встречается более раннее начало, женщины демонстрируют более высокую выраженность тремора и меньшую ригидность (Russillo M.C. et al., 2022), при этом лекарственно-резистентный тремор значительно чаще встречается у мужчин (Solla P. et al., 2020). В некоторых работах сообщается о более высоком бремени болезни у мужчин (Lubomski M. et al., 2014). С точки зрения немоторных симптомов также очевидны гендерные различия, так, женщины, страдающие БП, лучше справляются с тестами на мышление и вербальными когнитивными задачами, имеют более высокий балл по шкале боли и более высокую выраженность депрессии.

Что касается нейрохирургического лечения в различных популяциях, неоднократно сообщалось о преобладании мужчин среди пациентов с БП, перенесших DBS (Hariz G.-M. et al., 2011; Willis A.W. et al., 2014; Dinkelbach L. et al., 2017; Morgante L. et al., 2007; Setiawan M. et al., 2006; Wächter T. et al., 2011). Считается, что существует гендерное несоответствие в использовании DBS: женский пол недостаточно представлен среди пациентов с БП, прошедших нейрохирургическое лечение; женщины позже обращаются к DBS, несмотря на то, что они, как правило, имеют более выраженную тяжесть дискинезий и флуктуаций (Picillo M. et al., 2017).

Так, D.S. Shpiner с соавторами (Shpiner D.S. et al., 2019) показали, что из 207 пациентов с БП, направленных на DBS, 76% были мужчинами в базе данных

Университета Майами. Из 100 пациентов, которым впоследствии была имплантирована система DBS, 77% были мужчинами.

Возможные причины гендерного несоответствия в хирургии DBS обсуждаются в современной литературе и включают факторы как со стороны врачей, так и со стороны пациента. Причины, по которым женщины с БП недостаточно представлены в лечении DBS, не до конца ясны. С одной стороны, не было показано, что женщины чаще отказывались от операции или их чаще отговаривали от нее, чем мужчины. В других работах, у пациентов женского пола «личные предпочтения» были основной причиной отказа от операции, в то время как пациенты мужского пола были хуже привержены к дальнейшим визитам и наблюдению.

Тем не менее, послеоперационные результаты не отличались между женщинами и мужчинами как в этом, так и в других исследованиях (Kübler D. et al., 2023; Vinke R.S. et al., 2022).

S.T. Jost с соавторами (Jost S.T. et al., 2022) считают, что для того, чтобы обнаружить возможную бессознательную предвзятость в консультировании в пользу или против DBS в отношении пола пациента, необходимо изучить причины направлений и пол направляющих врачей, что может быть интересным в отношении дальнейших исследований. Так, K. Hamberg с соавторами исследовали специфические для пола модели принятия решений относительно хирургии DBS с точки зрения пациента (Hamberg K. et al., 2014): пациенты-мужчины с БП чаще проявляли инициативу или соглашались, когда предлагалась DBS, тогда как пациенты-женщины с БП больше боялись осложнений. Кроме того, больше мужчин были профессионально активны на момент выполнения DBS, и решение в пользу операции было связано именно с возможностью сохранять и далее эту активность. В целом, кажется, что существует как предвзятость направления, так и предвзятость запроса, что приводит к гендерному несоответствию в хирургии DBS. В своей недавней статье I. Subramanian с соавторами предоставили стратегии для борьбы с гендерной предвзятостью в лечении БП (Subramanian I. et al., 2022) как со стороны пациента, так и со стороны лица, осуществляющего уход.

1.2. Медикаментозные методы лечения болезни Паркинсона

Основными методами лечения БП остается фармакотерапия. В настоящее время опубликован ряд документов и руководств как на английском, так и на русском языке, посвящённых этой проблеме. В 2006 году вышел один из первых Европейских обзоров (EFNS), целью которого было предоставить научно обоснованные рекомендации по лечению ранней и поздней (осложненной) БП на основе обзора литературы (Horstink M. et al., 2006, part 1; Horstink M. et al., 2006, part 2). Далее в 2013 году вновь была проанализирована существующая доказательная база, и рекомендации были систематизированы согласно современным уровням доказательности. Там же впервые было показано, что стимуляция STN и GPI в отношении дискинезий и флуктуаций эффективна и соответствуют степени доказательности А (Ferreira J.J. et al., 2013), в 2018 году они были обновлены (Fox S.H. et al., 2018). В 2021 году вышли рекомендации Американского общества неврологов, посвященные терапии ранних стадий БП (Pringsheim T. et al., 2021), также в 2021 году были утверждены новые Российские клинические рекомендации «Болезнь Паркинсона, вторичный паркинсонизм и другие заболевания, проявляющиеся синдромом паркинсонизма», где нами впервые были написаны рекомендации по выбору метода нейрохирургического лечения при болезни Паркинсона (Клинические рекомендации МЗ РФ, 2021; Абаимов Д.А. и соавт., 2021).

Несмотря на разработанные и внедренные клинические рекомендации, не существует четких алгоритмов медикаментозной терапии на фоне нейростимуляции подкорковых структур. До сих пор на этапе подбора программы стимуляции и медикаментозной терапии в основном полагаются на личный опыт специалиста, осуществляющего программирование. Такой подход может приводить к многочисленным ненужным визитам в результате неэффективности корректировки. Также показано, что чрезмерное снижение противопаркинсонической терапии способно привести к таким осложнениям, как апатия и депрессия. Частота апатии при стимуляции STN составляет 12–25%, одной из причин ее развития многие авторы указывают быструю отмену препаратов леводопы. Частота депрессии составляет, по разным данным, от 1,5 до 25%. Основными факторами риска ее

развития считается наличие скрытой, на фоне приема дофаминергических средств, депрессии до операции, быстрая и чрезмерная отмена дофаминергических препаратов. В связи с чем некоторые эксперты рекомендуют сразу после операции не снижать дозу противопаркинсонических препаратов более, чем на 30% (Thobois S. et al., 2010). Тем не менее, в некоторых исследованиях сообщается о полной отмене дофаминергических препаратов на фоне DBS STN в сроки от одного до двух-трех лет после имплантации (Molinuevo J. et al., 2000; Valldeoriola F. et al., 2002). Некоторые специалисты рекомендуют снижать или отменять в первую очередь холинолитики, селегилин, энтакапон, амантадин. В некоторых случаях для снижения риска послеоперационной спутанности сознания холинолитики и агонисты дофаминовых рецепторов отменяют до операции (Thobois S. et al., 2010).

Также представляется важным исследование M.S. Okun с соавторами (Okun M.S. et al., 2005), где оценивались результаты прооперированных пациентов, которые были направлены в специализированные экстрапирамидные центры в связи с неудовлетворительными результатами нейростимуляции. Было показано, что 73% пациентам наряду с коррекцией программы стимуляции потребовалась коррекция медикаментозной терапии; у 6,9% пациентов состояние значительно улучшилось благодаря одной лишь коррекции медикаментозной терапии. Эти результаты подчеркивают необходимость разработки подходов к алгоритмам ведения пациентов в послеоперационном периоде и необходимости анализа адекватности фармакотерапии.

1.3. Нейрохирургические методы лечения болезни Паркинсона

К методам нейрохирургического лечения БП относят деструктивные вмешательства, нейростимуляцию глубоких структур головного мозга и нейротрансплантацию (Кадыков А.С. и соавт., 2004; Шабалов В.А. и соавт., 2003, часть 1; Шабалов В.А. и соавт., 2003, часть 2).

Замена потерянных дофаминергических нейронов клетками, полученными из мозгового вещества надпочечников, тканей среднего мозга плода и других источников, изучалась в течение десятилетий в качестве потенциального

терапевтического подхода. Однако, в основном из-за научных и этических барьеров, эти подходы не нашли практического применения в терапии БП. Таким образом, нейротрансплантация была признана неэффективным методом лечения БП (уровень доказательности А) (Ferreira J.J. et al., 2013).

В 2020 году в журнале «New England Journal of Medicine» были опубликованы положительные результаты имплантации индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК), полученных из клеток кожи, которые все чаще исследуются в качестве потенциального источника дофаминовых нейронов (Schweitzer J. et al., 2020), что вызвало ряд критики в адрес авторов (Jankovic J. et al., 2020). По мнению J. Jankovic с соавторами, заявленная клиническая польза является незначительной, пациент не получил адекватную медикаментозную терапию до имплантации, нельзя исключить эффект плацебо. Кроме того, отсутствие стандартизации при подготовке клеток, нерешенная проблема избыточного роста нейронов (онкогенеза), «жизнеспособность трансплантата» не может быть основана исключительно на ПЭТ-визуализации с флюродопой, все эти факторы пока являются ограничивающими. Также существуют сомнения по поводу того, что имплантация дофаминергических клеток с использованием ИПСК в нигростриарную сеть будет устранять немоторные симптомы БП. Тем не менее, несмотря на эти и другие ограничения, ИПСК при тщательном научном и клиническом изучении обещают перспективу для будущих исследований.

Нейрохирургические вмешательства требуют специального стереотаксического оборудования и навигационной техники, которые позволяют с высокой точностью оказывать воздействие на любую глубоко расположенную структуру головного мозга.

1.3.1. Исторические аспекты применения стереотаксических методов лечения болезни Паркинсона и место деструктивных вмешательств при болезни Паркинсона в современном мире

Открытие препаратов леводопы с 1960-х годов в значительной степени отодвинуло использование стереотаксических деструктивных вмешательств

(паллидотомии и таламотомии), которые использовались с начала 20-го века как единственно эффективные в отношении тремора. В эти годы с 1949 г. до начала применения препаратов леводопы (1961 г.) в мировой печати был накоплен опыт более 38000 операций (Шабалов В.А., 2002). В последующем, когда стало очевидно, что пациенты испытывают дискинезии и флуктуации на фоне длительного приема леводопы и прогрессирования болезни, в начале 1990-х гг. вновь возник интерес к стереотаксическим вмешательствам.

В настоящее время в хронологии развития нейрохирургического лечения двигательных расстройств условно выделяют несколько периодов: достереотактическая эра (1890–1954 гг.); ранняя стереотаксическая эра (1947-1968 гг.); латентная эра леводопы (1968-1992 гг.); эпоха возрождения абляционной хирургии (1992-1999 гг..); и, наконец, современная эпоха DBS с 1993 года по настоящее время (Lozano C.S. et al., 2018).

Подробно история становления (**рисунок 1.4)** стереотаксической функциональной нейрохирургии описана в диссертациях В.А. Шабалова (Шабалов В.А., 2003) и А.А. Томского (Томский А.А., 2004).

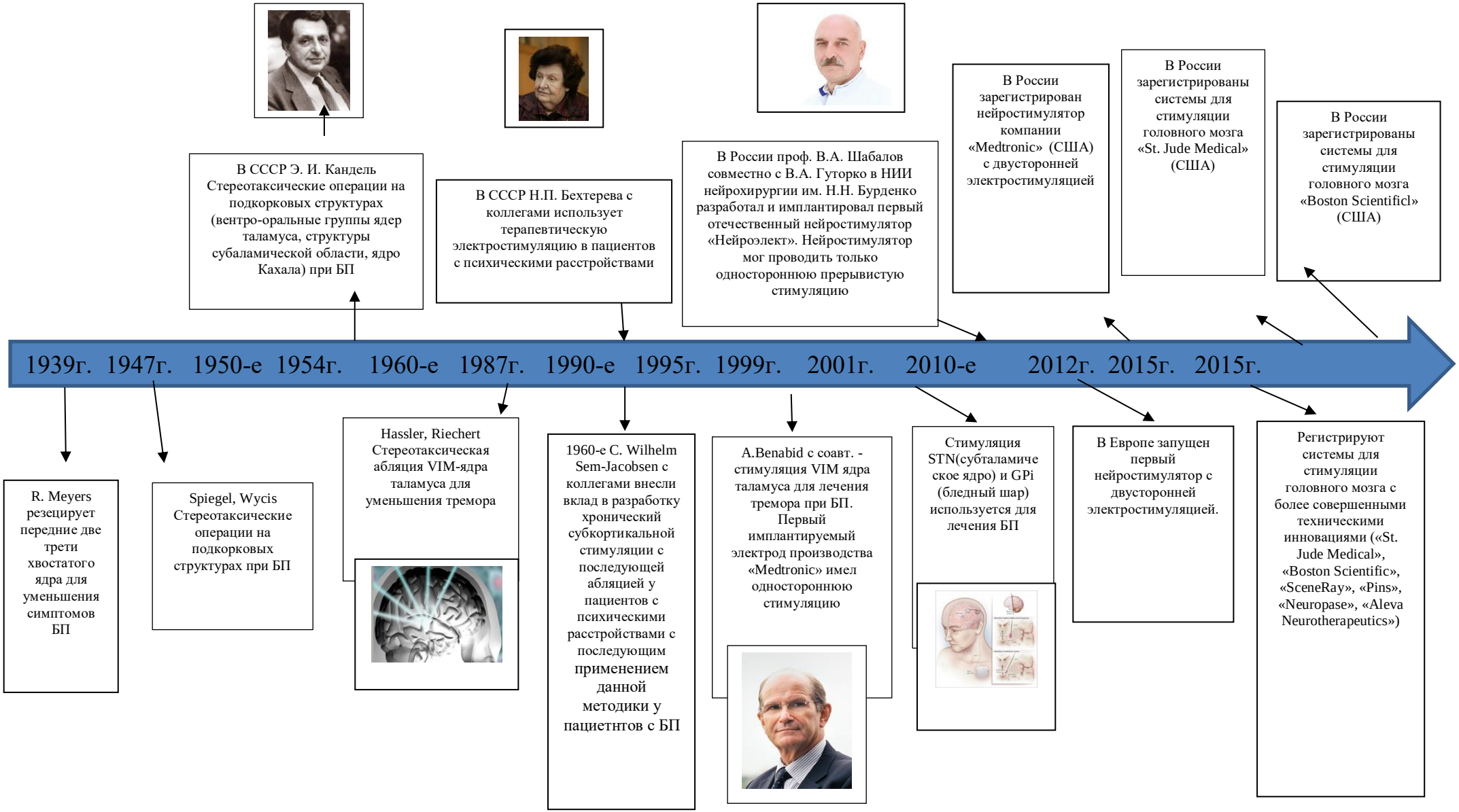


Рисунок 1.4 – История становления стереотаксической функциональной нейрохирургии в мире и РФ

Хочется остановится на анализе публикационной активности по нейрохирургии БП (**рисунок 1.5**), начиная с 1949 г, что может косвенно отражать основные тенденции в развитии нейрохирургии БП. Так анализ C.S. Lozano соавторами (Lozano C.S. et al., 2018) показывает, что за последние 70 лет пик интереса к абляционной (деструктивной) хирургии при БП (как паллидотомия, так и таламотомия) отмечался два раза. Как было сказано выше, в эру до применения леводопы, а далее после появления дискинезий и флуктуаций. В эру до применения леводопы интерес отмечался только в отношении тремора, и мало внимания уделялось акинезии и ригидности, далее эти акценты сместились в отношении других симптомов паркинсонизма и осложнений фармакотерапии. Выбор между этими двумя мишенями оспаривался, но в итоге в конце 1960-х годов он был смещен с паллидума на таламус, что объяснялось предполагаемым превосходством таламотомии для контроля тремора. Обзор американских и канадских нейрохирургов того времени, опубликованный в 1975 году, показал, что ежегодно 74 нейрохирургами выполняли около 500 таламотомий по поводу двигательных расстройств и только 35 паллидотомий (Gildenberg P.L., 1975).

Рисунок 1.5 – Тенденция ежегодных публикаций по абляционным хирургическим методам, DBS и МФУЗ (MFUS) при БП с 1971 по 2022 год (данные pubmed).

После 30-летнего опыта применения леводопы при БП в 1990-х годах произошел неожиданный ренессанс абляционной хирургии. Это произошло в результате повторного открытия и внедрения нового варианта паллидотомии L. Laitinen и его коллегами. L. Laitinen в 1985 году проанализировал результаты паллидотомий, которые проводил L. Leksell, и усовершенствовал операцию, перенеся ее на задне-вентральные отделы GPI. Автор показал возможность влияния паллидотомии на акинетико-ригидный синдром и осложнения фармакотерапии при БП. Результаты были опубликованы в 1992 году, операция получила распространение как постеро-вентральная паллидотомия (ПВП) (Laitinen L.V. et al., 1992). Это привело к возрождению энтузиазма в хирургии БП и большому всплеску количества публикаций по паллидотомии, начиная с начала 1990-х годов, однако, в отличие от опыта 1950–1970-х гг., на этот раз паллидотомия использовалась не столько для лечения тремора, сколько для лечения симптомов БП в период «выключения», а также дискинезий. Прогресс в развитии КТ и МРТ, появление микроэлектродного картирования снизил неблагоприятные последствия паллидотомии по сравнению с предыдущими годами.

Что касается таламотомий, показано, что к середине 1970-х годов более 70 000 пациентов во всем мире были прооперированы с помощью таламотомии (Pereira E.A. et al., 2006). Далее количество публикаций уменьшалось. Наиболее важными причинами этого снова были связаны с препаратами леводопы, а также с осознанием того, что метод не останавливает прогрессирование заболевания и что есть только относительно узкие группы пациентов, которым он может помочь (Tasker R.R. et al., 1983).

Следующий пик публикаций по таламотомии к концу 1990-х годов связан с применением минимально инвазивных подходов, включая гамма-нож (ГН) и метод фокусированного ультразвука (МФУЗ). Первое исследование ГН-таламотомии при треморе у больных с БП было опубликовано в 1993 г. и дало скромные результаты. Позднее более крупное исследование с участием 34 пациентов также показало, только у 24% пациентов тремор был полностью устранен, в то время как у остальных наблюдалась различная эффективность, в том числе у 10,5% не было никакого

улучшения, также были опубликованы отчеты, которые вызывали тревогу по поводу осложнений, связанных с процедурой (Okun M.S. et al., 2001; Young R.F. et al., 2000). Далее были опубликованы более 9 исследований ГН при треморе, однако ни одно из них не было рандомизированным (Deuschl G. et al., 2022). В настоящее время такие ограничения, как длительный неконтролируемый ответ на лечение, опасения по поводу отсроченных долгосрочных эффектов ионизирующего излучения и отсутствие контролируемых двойных слепых исследований, способствуют отсутствию широкого внедрения хирургии с помощью гамма-ножа.

В последних рекомендациях по инвазивной терапии болезни Паркинсона (Deuschl G. et al., 2022) сказано следующее: эта безоперационная процедура, которая может потребоваться в редких клинических ситуациях. Гамма-нож не рекомендуемый вариант лечения прогрессирующей болезни Паркинсона ни в качестве таламотомии, ни паллидотомии, ни в качестве метода повреждения STN из-за потенциально высоких рисков осложнений.

В отношении радиочастотной таламотомии и паллидотомии в этих же рекомендациях сказано следующее (Deuschl G. et al., 2022): односторонняя паллидотомия может быть рассмотрена у тех пациентов с развернутыми стадиями БП, для которых DBS и помповая терапия (интестинальный гель с леводопой) не являются вариантами лечения. В отношении односторонней радиочастотной таламотомии комитету экспертов известно, что метод все еще используется по отдельным показаниям (например, у пациентов с повторными инфицированными электродами DBS), когда другие варианты лечения недоступны или в странах, где нет других доступных вмешательств. Таким образом, односторонняя радиочастотная таламотомия для коррекции тремора у больных с БП не рекомендуется, если доступны более безопасные методы лечения.

Одним из современных методов, интерес к которому растет в последнее время, является МФУЗ. Метод имеет долгую историю развития, что не является целью данного обзора, тем не менее стремительное развитие этого метода для нейрохирургического лечения стало возможным благодаря современным технологиям, разработанным и внедренным в практику в последние десятилетия.

Большое значение имело создание в 1999 г. компании InSightec (Израиль), которая объединила усилия ведущих исследователей в области ультразвука (K. Hynynen, F.A. Jolesz, H.E. Cline и других). Помимо этого, была создана система ExAblate, с помощью которой в 2009 г. проведено хирургическое лечение первых 10 пациентов с экстрапирамидной патологией (Тюрников В.М. и соавт., 2016), в РФ первые результаты лечения пациентов данным методом были опубликованы совсем недавно (Галимова Р.М. и соавт., 2022; Джафарова М.Ю. и соавт., 2022). Важными отличиями метода от ГН являются немедленные эффекты, позволяющие корректировать размер и локализацию поражения во время операции. Метод также не требует трепанации черепа. Количество публикаций, посвященных методу, экспоненциально растет, начиная с 2012–2013 годов. В рекомендациях по инвазивной терапии БП 2022 года (Deuschl G. et al., 2022) сказано следующее: «метод лечения является новым, доступно только одно рандомизированное контролируемое исследование (РКИ). Отсутствуют долгосрочные данные за период более 1 года. Несмотря на первоначальные многообещающие результаты, в настоящее время лечение нельзя рекомендовать вне клинических исследований или регистров». Кроме того, как показывают исследования, вероятность рецидива и возобновления тремора после таламотомии МФУЗ составляет 4,3–11%, что необходимо учитывать и предупреждать об этом пациентов (Bruno F. et. al., 2021).

Развитие глубокой стимуляции мозга также шло параллельно деструктивным операциям, разработке и усовершенствованию стереотаксических рам, а также атласов (Томский А.А., 2004). Это позволило экспериментировать со стимуляцией более глубоких областей мозга. В 1950-х годах во время абляций использовалась интраоперационная электрическая стимуляция для лучшей локализации целей. В 1963 году эта работа была расширена D. Albe Fessard с соавторами (Albe Fessard D. et al., 1963), которые первыми сообщили, что высокочастотная (100–200 Гц) электрическая стимуляция вентрального ядра промежуточного таламуса может существенно облегчить паркинсонический тремор. И здесь нельзя не вспомнить пионеров отечественной функциональной и стереотаксической нейрохирургии профессоров Э.И. Канделя и Н.П. Бехтереву, которые внесли неоценимый вклад в

развитие этого направления и в формирование школ стереотаксических нейрохирургов Советского Союза в эти же годы.

Однако исследования в эти годы DBS были ограничены появлением леводопы. По сравнению с кажущейся чудесной эффективностью леводопы риск и затраты, связанные с имплантацией DBS, были неоправданными в сознании большинства врачей. И DBS продолжала иметь ограниченное применение (Hosobuchi Y. et al., 1973; Pycroft L. et al., 2018). В середине 1970-х компания Medtronic, Inc. (Миннеаполис, Миннесота, США) выпустила первые коммерчески доступные полностью имплантированные системы DBS.

Знаменательная статья Алима Бенабида о высокочастотной стимуляции VIM в 1987 году стала поворотным моментом в использовании DBS для лечения БП (Benabid A.L. et al., 1987). Взрыв интереса к DBS сопровождался публикациями с хорошо спланированными клиническими испытаниями (Benabid A.L. et al., 1991; Limousin P. et al., 1995; Krack P. et al., 2003; Deuschl G. et al., 2006; Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study Group, 2001). В 1990-х годах было проведено первое запланированное исследование VIM DBS при болезни Паркинсона, а также первое двойное слепое исследование STN DBS. В 2000-х годах было опубликовано первое клиническое исследование STN DBS по сравнению с медикаментозным лечением БП, а также сравнение различных мишеней STN vs GPI. В дальнейшем стало ясно, что эффективность деструктивных операций и стимуляции может быть одинаковой. Исследования показали, что как таламотомия, так и DBS VIM контролируют тремор, но DBS имеет более низкий риск осложнений (Tasker R.R., 1998; Schuurman P.R. et al., 2000). Таким образом, второй спад популярности паллидотомии и таламотомии был прямым следствием введения и широкого распространения DBS.

Достоинства и недостатки обоих методов суммированы в **таблице 1.2**.

Таблица 1.2 – Достоинства и недостатки нейрохирургических вмешательств

Деструктивные вмешательства	Нейростимуляция
Минусы:	
Необратимое повреждение мозга Невозможность проведения двусторонних вмешательств (более высокие риски осложнений)	Предполагает имплантацию инородного тела Необходимость неоднократной послеоперационной настройки программы стимуляции (зависимость пациента от клиники) Более высокая стоимость Необходимость замены генератора импульсов (в настоящее время есть перезаряжаемые системы, которые решают эту проблему)
Плюсы:	
Не предполагает имплантации инородного тела Не требует трудоемкой послеоперационной корректировки программы стимуляции и замены подкожного генератора Более низкая стоимость	Минимальное повреждение мозговой ткани Регулируемость, обратимость побочных эффектов Возможность проведения двусторонних вмешательств

DBS была одобрена Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) США в 2002 году, с тех пор производители устройств DBS оценивают, что во всем мире было выполнено при БП более 150 000 процедур DBS.

В нашей стране начало нейромодуляции было положено профессором В.А. Шабаловым. В 1995 году В.А. Шабалов совместно с В.А. Гуторко разработали и впервые имплантировали в НИИ нейрохирургии им Н.Н. Бурденко первый отечественный нейростимулятор «Нейроэлект». Нейростимулятор имел ограниченные возможности программирования, и был способен проводить только одностороннюю прерывистую стимуляцию от наружного источника питания, но он был первым шагом в эпоху современной нейромодуляции. В 2001 году в Российской Федерации был зарегистрированы нейростимуляторы компании Medtronic (США), которые позволили использовать постоянную двустороннюю электростимуляцию. В те годы неизгладимое впечатление на неврологов производили первые положительные результаты нейростимуляции при болезни Паркинсона, эссенциальном треморе и дистонии, которые профессор В.А. Шабалов демонстрировал на неврологических конференциях. Тогда действительно стало

понятно, что DBS произвела революцию в лечении этих заболеваний. В последующие годы в РФ были зарегистрированы системы для стимуляции головного мозга Sent Jude, США (2012), Boston Scientific, США (2015), а также их модификации, в том числе с возможностью использования направленной нейростимуляции. Таким образом, можно сказать, что эра современной нейростимуляции в России началась в 2001 году (*отрывок цитирован из статьи автора* (Томский А.А., Бриль Е.В. и соавт., 2019)). Начиная с 2001 года в стране растет количество центров и количество имплантируемых систем для стимуляции **(рисунки 1.6 и 1.7).**

Рисунок 1.6 – Центры в РФ, занимающиеся DBS (представлены данные 2022 г.).
Примечание. Розовым цветом выделены региональные центры.

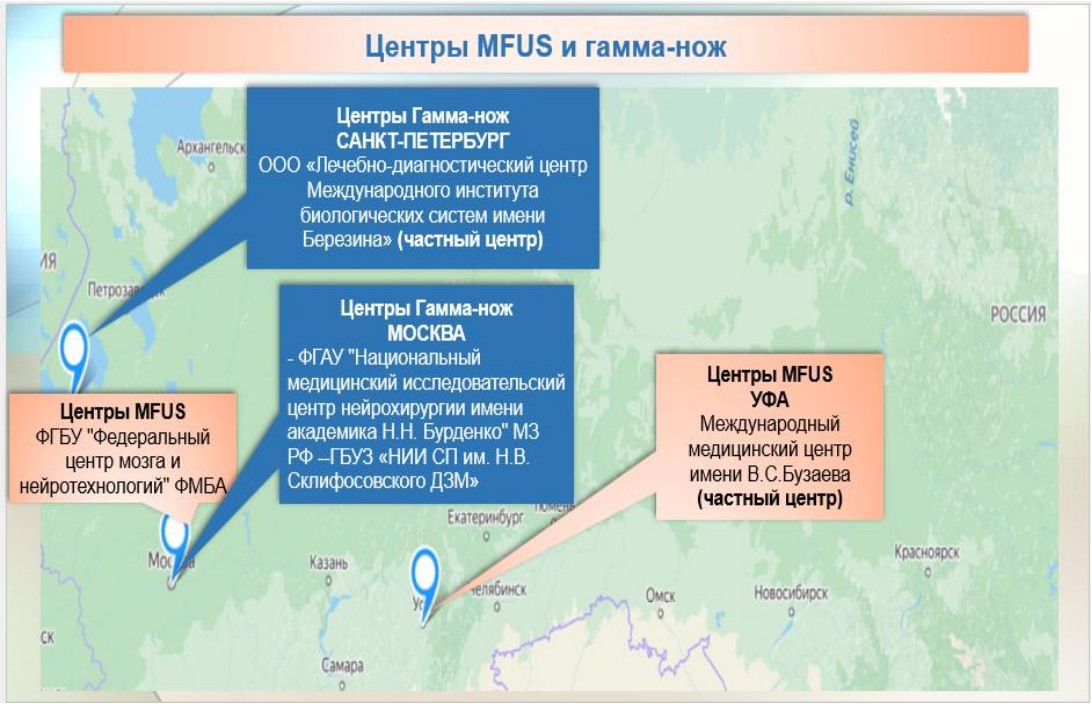


Рисунок 1.7 – Центры в РФ, занимающиеся МФУЗ (MFUS) и гамма-нож (представлены данные 2022 г)

1.3.2. Нейростимуляция подкорковых структур. Различные мишени

Как уже было сказано выше, основными мишенями для стимуляции подкорковых структур при БП являются три основных: STN, GPI и VIM **(рисунок 1.8).**

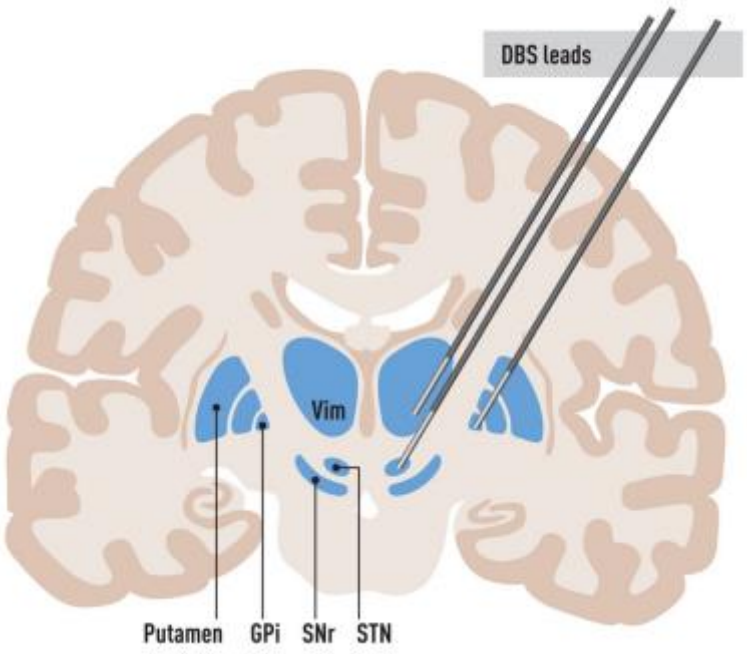


Рисунок 1.8 – Мишени для DBS

Ответ на основные симптомы БП и осложнения терапии при стимуляции будет различен (**таблица 1.3**).

Таблица 1.3 – Контроль симптомов БП при выборе различных мишеней

Симптомы	VIM	STN	GPI
Тремор	++++	+++	++
Ригидность	+++	+++	++
Гипокинезия	-	+++	++
Ходьба	+/-	+++	++
Постуральная неустойчивость	-	++	+
Дискинезии	+	++	++++
Моторные флуктуации	-	+++	++
Снижение дозы леводопы	+/-	+++	+/-

Стимуляция VIM может быть рассмотрена у пациентов с БП, у которых наиболее инвалидизирующим и плохо контролируемым симптомом является тремор, при этом остальные симптомы хорошо контролируются, отсутствуют дискинезии. Стимуляция этой мишени обеспечивает надежный и длительный контроль тремора. В целом, для этой процедуры нет возрастных ограничений, при условии, что пациент находится в хорошем состоянии, а по данным нейровизуализации отсутствует значительная атрофия головного мозга (Hariz M. et al., 2022).

M. Hariz с соавторами (Hariz M. et al., 2022) считают, что при необходимости, DBS VIM может выполняться с двух сторон, хотя у пожилых пациентов было бы целесообразно проводить две процедуры с интервалом не менее 6 месяцев.

Есть некоторые отличия от стимуляции других структур, в частности, стимуляция VIM обычно включается, когда пациент просыпается, и выключается в ночное время. В связи с тем, что у некоторых пациентов со временем развивается толерантность (привыкание) к стимуляции, при этом для контроля тремора требуются более высокие амплитуды стимуляции, такой подход обеспечивает

уменьшение развития привыкания. Возможные побочные эффекты стимуляции VIM, особенно двусторонней, включают дизартрию и нарушение равновесия, иногда с этим можно справиться путем изменения электрических параметров стимуляции. В редких случаях может развиться атаксия, которая потребует прекращения стимуляции на некоторое время («отпуск от стимуляции») (Hidding U. et al., 2022; Chiu S.Y. et al., 2020). В современной практике, поскольку большинство пациентов, направленных на операцию, находятся на более развернутых стадиях заболевания и страдают не только от тремора, VIM DBS выполняется не так часто, как DBS GPI или STN. С появлением фокусированного ультразвука, вероятнее всего, эта мишень для DBS будет применяться еще реже.

В 2018 году Конгресс неврологических хирургов опубликовал систематический обзор доказательной базы и сравнения двух основных мишеней STN и GPI (**таблица 1.4)** (Rughani A. et al., 2018).

Таблица 1.4 – Рекомендации конгресса нейрохирургов по нейростимуляции субталамического ядра и внутреннего сегмента бледного шара (Rughani A. et al., 2018).

Симптомы	**Рекомендация**
Моторные симптомы (UPDRS III)	STN=GPI (одинаково эффективны) (уровень I)
Снижение дозы противопаркинсонических препаратов	STN>GPI (уровень I)
Лечение дискинезий	Недостаточно доказательств, чтобы выбрать конкретную мишень. Однако, если сокращение лекарственных препаратов не планируется и цель снизить тяжесть дискинезий, следует выбрать GPI (уровень I)
Качество жизни	STN=GPI (одинаково эффективны) (уровень I)
Влияние на когнитивные функции	Если существует серьезная обеспокоенность по поводу снижения когнитивных способностей, тогда врачу следует рассмотреть возможность использования DBS GPI, а не STN DBS (уровень I)
Влияние на настроение	Если существует серьезная озабоченность по поводу риска депрессии у пациента, подвергающегося DBS, тогда врачу следует рассмотреть возможность использования DBS, принимая во внимание другие цели хирургии (уровень I)
Риски развития побочных эффектов	Недостаточно доказательств для того, чтобы рекомендовать конкретную мишень

Было показано следующее: стимуляция STN и GPI одинаково эффективны по влиянию на моторные симптомы БП (UPDRS III) и качество жизни (уровень рекомендаций I); STN более эффективна, чем GPI, если целью лечения является снижение дозы препаратов, принимаемых пациентом (уровень рекомендаций I). В отношении дискинезий недостаточно данных, чтобы выбрать конкретную мишень. Однако, если сокращение приема лекарств не предполагается и основная цель – уменьшение дискинезий – стимуляция GPI является более предпочтительной (уровень рекомендаций I). Стимуляция GPI предпочтительна в случаях обеспокоенности по поводу снижения когнитивных функций в послеоперационном периоде (уровень рекомендаций I). По влиянию двух мишеней и рискам побочных эффектов не было выявлено достаточно доказательств для того, чтобы выбрать конкретную мишень.

Стимуляция GPI в настоящее время может рассматриваться для более пожилых пациентов с умеренным когнитивным расстройством. Однако в настоящее время так и не появились рандомизированные исследования, подтверждающие такой принцип в отборе пациентов. Принято считать, что DBS GPI оказывает прямое антидискинетическое действие, тогда как купирование дискинезий DBS STN зависит от послеоперационного снижения дозы дофаминергических препаратов. Механизмы, приводящие к этому, до сих пор не ясны (Limousin P F. T., 2019). Показано, что DBS STN превосходит GPI по отношению к леводопа-устойчивому тремору (Lin Z. et al., 2021).

Также предполагается, что DBS GPI может быть предпочтительнее для пациентов с БП с тяжелыми дискинезиями, которые принимают небольшие дозы леводопы, а DBS STN можно рассматривать для использования у пациентов с болезнью Паркинсона, которые, наоборот, принимают большие дозы леводопы, но имеют менее тяжелые дискинезии. Таким образом, в настоящее время пациентов продолжают отбирать для той или иной мишени на основе опыта и представлений в отдельном центре.

1.3.3. Современные представления о механизме нейростимуляции при болезни Паркинсона

Несмотря на то, что история нейростимуляции насчитывает уже более трех десятилетий, конкретные механизмы, лежащие в основе ее терапевтических эффектов, до сих пор остаются предметом дискуссий и интенсивного изучения. Понимание этих механизмов позволит послужить основой для разработки и подбора более эффективных параметров для облегчения симптомов паркинсонизма, способных максимизировать преимущества и уменьшить побочные эффекты хирургического вмешательства.

Изучение эффектов нейростимуляции проводится как с использованием животных моделей, так и в рамках клинических исследований. Исследования на человеке имеют ряд этических ограничений: например, невозможно получить контрольные данные об особенностях работы базальных ганглиев и эффектах нейростимуляции у здоровых людей, в то время как на моделях животных такие данные существуют. Использование животных моделей для изучения DBS также имеет ряд важных ограничений: прежде всего, для моделирования дофаминергического дефицита используются нейротоксины, которые не в полной мере воспроизводят патофизиологию БП. Кроме того, создание стимулятора для животных, который повторял бы ключевые особенности клинических устройств, также сталкивается с определенными трудностями. Важно отметить и отличия в паттернах нейронной активности в структурах базальных ганглиев у пациентов с БП и у животных, что исключает возможность непосредственного переноса результатов, получаемых на животных, в клиническую практику (Martić-Kehl M.I. et al., 2012).

1.3.3.1. Модели двигательного контроля в базальных ганглиях в норме и при БП для объяснения эффектов нейромодуляции

Модель изменения импульсного потока

Дофаминергический дефицит в компактной части черной субстанции ведет к нарушению работы базальных ганглиев (БГ), играющих ключевую роль в двигательном контроле. Основываясь на модели изменения импульсного тока, было предложено объяснение для эффектов нейростимуляции на гипокинетические симптомы: подавление избыточной активности звеньев «непрямого» пути, которые затрудняют движение при БП (Залялова З.А., 2019). Тем не менее, некоторые данные не укладывались в рамки классической теории: например, стимуляция GPI приводит к облегчению как гипокинетических, так и гиперкинетических симптомов (Nambu A. et al., 2015). Таким образом, представления классической теории о функционировании базальных ганглиев и эффектах нейростимуляции можно считать слишком упрощенными.

Впоследствии появились новые теории, которые опирались на ту же структурную основу сетевых проекций внутри базальных ганглиев, однако они развивали представления о функциональных процессах, происходящих внутри системы БГ (Nambu A. et al., 2015). В этом случае патофизиология БП рассматривается как нарушение паттернов активности, необходимых для адекватного выполнения двигательных программ, а системный эффект DBS объясняется с позиций разрушения патологических паттернов, возникающих на фоне дофаминергического дефицита и нарушающих нормальную обработку двигательной информации в БГ.

Осцилляторная модель

Ритмические колебания, или осцилляции, являются обязательным компонентом нормально функционирующих нейронных сетей (Fries P., 2009). Мозг можно представить как сложную комбинацию бесчисленных осцилляторов (Montgomery E., 2010). Первоначально считалось, что более высокочастотные

осцилляции используются в основном для локальной передачи информации, тогда как синхронизация на более низких частотах может использоваться для связи между довольно далеко разнесенными в пространстве структурами (Varela F. et al., 2001). Хотя такое представление о сущности осцилляций в мозге, по всей видимости, является упрощением; различные частоты и фазово-амплитудные взаимодействия между ними играют важную роль в координации активности нейронных ансамблей (Whitman J.C. et al., 2013).

Ритмические осцилляции, связанные с нейронной активностью, можно отслеживать с помощью электроэнцефалограммы (ЭЭГ) с поверхности мозга или с помощью локальных потенциалов (local field potentials, LFP), записываемых в структуре нервной ткани (Cassidy M. et al., 2002). Электрофизиологические исследования указывают на важную роль осцилляций в патофизиологии БП: в сенсомоторных путях ритмические колебания между корой, базальными ганглиями, таламусом и мозжечком синхронизируются на определенных частотах, причем уровень синхронизации коррелирует с выраженностью моторных симптомов БП, в частности, тремора, брадикинезии и ригидности (Sharott A. et al., 2014).

Многочисленные электрофизиологические исследования БП связывают гипокинетические симптомы в клинической картине паркинсонизма прежде всего с патологической синхронизацией осцилляций в бета-диапазоне (12-30 Гц) между БГ и моторной корой у пациентов с БП (Brown P. et al., 2001; Williams D., 2002). Об антикинетическом статусе бета-осцилляций свидетельствует уменьшение мощности бета-осцилляций в БГ непосредственно перед инициацией движения (Courtemanche R. et al., 2005). У пациентов с БП патологическая синхронизация в бета-диапазоне особенно выражена в STN и GPI, однако наблюдается также в сенсомоторных отделах коры (Crowell A.L. et al., 2012) и может быть снижена не только после приема леводопы (Tinkhauser G. et al., 2017), но и во время DBS (Ray N. et al., 2008). E.J. Quinn с соавторами показали, что при различных фенотипах БП особенности осцилляторной активности внутри БГ могут различаться (Quinn E.J. et al., 2015).

Недавнее исследование с одновременным использованием магнитоэнцефалографии (МЭГ) и регистрацией STN-LFP у пациентов через

имплантированные DBS электроды показало существование нескольких различных контуров синхронизации между STN и связанными с ним отделами коры, которые разделены как пространственно, так и частотно (Hirschmann J. et al., 2011). В исследовании были выявлены осцилляторные связи между STN и моторной корой в бета-диапазоне частот и между STN и височными отделами коры в альфа-диапазоне частот. Возможность одновременного существования нескольких контуров синхронизации в сетях двигательного контроля может играть важную роль в патофизиологии БП и, вероятно, должно учитываться в клинических исследованиях эффектов DBS (Chen C.C. et al., 2010).

1.3.3.2. Механизмы, лежащие в основе эффектов DBS

На сегодняшний день не существует единого мнения о том, какие процессы лежат в основе эффектов DBS на функционирование базальных ганглиев. Исходно высокочастотная электрическая стимуляция использовалась, чтобы оценивать клинический эффект при воздействии на ту или иную структуру мозга перед абляцией, и воспроизводила те же клинические эффекты, что и абляционные методы (Johnson M.D. et al., 2008). На этом основании был сделан вывод, что высокочастотная стимуляция подкорковых структур может подавлять нейронную активность в области стимуляции, вызывая деполяризацию мембран нейронов и таким образом имитируя функциональное повреждение ядра-мишени, что приводит к уменьшению двигательных симптомов. Эта теория получила название «теории деполяризационного блока» (Meissner W. et al., 2005). Он состоит из индуцированных стимуляцией изменений в активации управляемых напряжением ионных токов, которые блокируют нейронную активность около стимулирующего электрода.

Следует отметить, что «блок деполяризации» – не единственный общий механизм DBS, поскольку в исследовании in vivo было показано, что полное ингибирование нейронов STN охватывает только небольшую популяцию клеток. Однако в большинстве случаев DBS вызывал частичное ингибирование,

характеризующееся снижением частоты разрядов нейронов STN у грызунов (Tai C.H. et al., 2003), приматов (Meissner W. et al., 2005) и людей (Filali M. et al., 2004).

M. Muthuraman с соавторами (Muthuraman M. et al., 2018) подразделяют гипотезы на три основные категории. К первой категории относятся гипотезы *подавления или ингибирования (suppression hypothesis)*, согласно которым DBS должен подавлять активность в локальных нейрональных клетках и модулировать пути, соединяющие субкортикальные и корковые структуры, оказывая таким образом эффект, аналогичный повреждению. Вторую категорию представляют гипотезы *активации локальных нейрональных элементов (activation of local neuronal elements)*, согласно которым DBS STN увеличивает нейронную активность в GPI, SN и в нейронах моторной коры. Наконец, третья гипотеза – гипотеза *прерывания (interruption hypothesis)*, согласно которой аномальный поток информации через STN прерывается на фоне стимуляции этой мишени.

K.H. Lee с соавторами (Lee K.H. et al., 2018) выделяют пять гипотез в отношении возможного механизма действия DBS: ранее описанная гипотеза «деполяризационного блока»; гипотеза нейронных помех («neural jamming»); гипотеза синаптической депрессии (истощение нейротрансмиттеров в терминалях эфферентных нейронов); гипотеза синаптической модуляции (активация нейрональных терминалей, которые ингибируют и/или возбуждают эфферентные нейроны); гипотеза «DBS-астроцитов» (вовлечение астроцитов в высвобождение нейротрансмиттеров).

*Концепция «заклинивания» (**jamming**) или нейронной модуляции* была впервые описана А. Бенабидом и его коллегами (Benabid A.L. et al., 2002). Согласно этой гипотезе, стимуляция эфферентных аксонов с помощью DBS накладывает синхронизированный по времени высокочастотный регулярный паттерн разрядов на аксоны. Короткие интервалы между DBS импульсами не позволяют нейронам вернуться к своей спонтанной патологической активности, наблюдаемой у пациентов с БП. Таким образом, DBS не снижает нейронное возбуждение, а вызывает модуляцию патологической сетевой активности, вызывая изменения во всей нейронной сети.

Воздействие DBS на синапсы можно описывать в терминах «*синаптической модуляции*» или «*синаптической депрессии*». Последнюю можно рассматривать как более подробное объяснение механизма деполяризационного блока: предполагается, что в нейроне, активируемом под влиянием нейромодуляции, истощается запас везикул с нейротрансмиттерами в синаптическом окончании (Carron R. et al., 2013). *Гипотеза синаптической модуляции* утверждает, что в зависимости от параметров стимуляции DBS активирует возбуждающие и/или ингибирующие нейрональные элементы, включая волокна, которые находятся в непосредственной близости от электрода DBS (Chiken S. et al., 2014).

Локальные эффекты DBS могут опосредоваться не только через нейроны, но и через астроциты. Электрическое поле может активировать эти глиальные клетки, вызывая выброс нейротрансмиттеров и нейромодуляторов (прежде всего, глутамата, аденозина и D-серина), которые воздействуют на пре- и постсинаптические рецепторы близлежащих нейронов. Такие воздействия влияют на работу синапсов и синаптическую пластичность и могут опосредовать долгосрочный терапевтический эффект DBS. Гистологические исследования обнаруживают вокруг имплантированных электродов умеренный глиоз – гипертрофию астроцитов и усиление продукции специфических для них белков, – даже спустя 12 лет после операции. Таким образом, эффективность DBS опосредуется, вероятно, комплексными взаимодействиями между электрическим полем, сомой и аксонами нейронов и глиальными клетками (Fenoy A.J. et al., 2014; Hamilton N.B. et al., 2010).

В последнее время, гипотезы о механизмах DBS все большее внимание уделяют системным (сетевым) эффектам и способности нейростимуляции разрушать патологическую синхронизацию в контурах БГ-таламус-кора (McIntyre C.C. et al., 2010). Хотя более ранние исследования, пытаясь объяснить терапевтическую эффективность DBS, рассматривали в основном локальное воздействие стимулирующего электрода на аксоны нейронов. Дальнейшее изучение этого вопроса выявило другие возможные механизмы действия DBS на функционирование БГ, включая локальные и системные аспекты такого воздействия. Системное действие DBS может быть основано на возбуждении

афферентных и эфферентных проекций, распространяя эффекты стимуляции на другие отделы в системе двигательного контроля (Hashimoto T. et al., 2003; Montgomery Jr. et al., 2006). Исследования на животных и пациентах с БП указывают на то, что STN-DBS может приводить к активации коры и подкорковых структур и усиливать выброс нейротрансмиттеров за пределами STN (Windels F. et al., 2000). Результаты компьютерного моделирования показали, что высокочастотная стимуляция способна разрушать избыточную синхронизацию нейронной активности, характерную для болезни Паркинсона, разрывая петлю синхронизации за счет функциональной деафферентации в ортодромном и антидромном направлениях (Kang G. et al., 2013).

1.4. Критерии отбора пациентов для нейрохирургических вмешательств

Первые критерии отбора для глубокой стимуляции мозга были разработаны более 20 лет назад, в 1999 году (CAPSIT-PD) (Defer G.L. et al., 1999). 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. et al., 2016). Спустя 20 лет эти критерии считаются устаревшими ввиду накопленных знаний о БП. Так, было показано, что если следовать 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 хирургии, ее не получит. Обобщенные критерии представлены в **таблице 1.5**.

Таблица 1.5 – Критерии включения и исключения пациентов для DBS

Критерии включения пациентов	**Критерии исключения пациентов**
Идиопатическая болезнь Паркинсона (согласно критериям БП Британского банка мозга)	Нейрохирургические: -выраженная атрофия головного мозга по данным МРТ -повреждение головного мозга, приведшее к грубой анатомической дислокации
Инвалидизация в результате двигательных симптомов БП (гипокинезия, тремор), несмотря на оптимальное фармакологическое лечение, либо моторных флуктуаций или дискинезий, связанных с побочными эффектами от приема леводопы	Психиатрические: -психозы -депрессии с суицидальными мыслями -изменения личности -злоупотребление алкоголем и наркотиками
Отчетливая компенсация симптоматики в период включения (ON-период) (за исключением дрожательной формы БП)	Общемедицинские: -плохое здоровье -коагулопатии -антикоагулянтная терапия -иммунносупрессия
Стадия БП ≤III по функциональной шкале Хен и Яра в состоянии включения	Индивидуальный фактор пожилой возраст
Отсутствие когнитивных нарушений	

Тест с леводопой как инструмент отбора на нейрохирургическое лечение БП

Традиционно считается, что превосходный ответ на препараты леводопы является одним из характерных признаков БП (Kalia L.V. et al., 2015). Тем не менее, как показывает систематический обзор V. Pitz с соавторами (Pitz V. et al., 2020), из 445 случаев патоморфологически подтвержденной БП положительная реакция на леводопу была зарегистрирована в 399 случаях (89,7%), отличный ответ отмечался в 37,5%, хороший в 45,7%, умеренный в 12,1% и плохой в 4,6% случаев.

Определения того, что является «отличным» ответом в отношении двигательной реакции на леводопу, в последнее время несколько эволюционировали. Так, до появления критериев болезни Паркинсона Общества двигательных расстройств (Postuma R.B. et al., 2015) критерии британского банка мозга описывали отличный ответ как улучшение от 70% до 100%, определяемое субъективно (Hughes A.J. et al., 1992).

С точки зрения отбора на нейрохирургические методы лечения, оценка ответа на препараты леводопы является одним из предикторов будущей эффективности терапии (Lang A.E. et al., 2006; Rodriguez R.L. et al., 2007; Kleiner-Fisman G. et al., 2006). Более четкое определение отличного ответа на леводопу достаточно значимо для этой категории пациентов, поскольку позволяет принять решение оперировать или нет. Для этой цели исторически использовался тест с леводопой. Основная методика теста была описана впервые в нескольких документах: в Основной программе оценки внутримозговых трансплантаций (CAPIT) (Langston J.W. et al., 1992) и документе CAPSIT-PD (Defer G.L. et al., 1999). Они были основаны на статье O. Lindvall с соавторами (Lindvall O. et al., 1989), которые использовали тест как часть предоперационной оценки пациентов, перенесших трансплантацию фетальных дофаминовых нейронов. По данным протоколам минимально необходимым улучшением для принятия положительного решения о хирургии было принято 33% по шкале UPDRS III. В настоящее время для современной шкалы MDS-UPDRS пороговое значение пересчитано как разница в 24% (Merello M. et al., 2011). В 2021 году был опубликован современный обзор, посвященный истории теста с леводопой и методике его проведения (Saranza G. et al., 2021).

1.5. Влияние нейростимуляции различных мишеней на моторные и немоторные симптомы болезни Паркинсона

Несмотря на то, что нейростимуляция при БП имеет такую долгую историю, исследования долгосрочного эффекта НС только начинают появляться. В 2019 году вышел обзор в журнале «Nature Review Neurology» (Limousin P. et al., 2019) долгосрочных эффектов НС, где были проанализированы результаты 15 накопленных исследований с катамнезом 5, 8, 11 и более лет.

Анализ включал 551 пациента из 923-х прооперированных больных с БП, из которых 99 умерло в результате причин, не связанных с DBS. Остальные были потеряны в результате либо тяжелой инвалидизации и невозможности визитов в специализированные центры, либо смены места жительства и центров, где наблюдались, что нередко случается и в нашей практике. К сожалению, в настоящее

время опубликованы всего два долгосрочных исследования DBS GPI с противоречивыми результатами (Moro E. et al., 2010; Volkmann J. et al., 2009). Ясно, что необходимы дальнейшие исследования отдаленных результатов стимуляции этой мишени.

В обзоре был сделан вывод о том, что глубокая стимуляция мозга STN обеспечивает долговременное улучшение двигательной функции у пациентов с болезнью Паркинсона, ригидность и тремор уменьшаются на протяжении 5 лет и более, и не достигают дооперационного уровня. Однако, НС STN не предотвращает дальнейшее прогрессирование нейродегенеративного процесса, показатели качества жизни к 5-летнему сроку обычно падают до предоперационного уровня. Это обусловлено появлением дофа-резистентных или устойчивых к стимуляции как моторных, так и немоторных симптомов БП, в частности, прогрессирование брадикинезии, нарушений ходьбы, равновесия и речи.

Влияние DBS на различные симптомы БП указано в **таблице 1.6**.

Таблица 1.6 – Влияние DBS на различные проявления БП

Симптомы, чувствительные к DBS	**Симптомы, нечувствительные к DBS**
Тремор	Речь (может ухудшаться)
Брадикинезия	Дисфагия
Ригидность	Микрография
Дискинезии	Застывания, особенно в ON-период
Моторные флуктуации	Постуральная неустойчивость
	Когнитивные функции
	Вегетативные симптомы

Что касается таких немоторных симптомов, как когнитивные нарушения, исследования демонстрируют различные результаты (Смоленцева И.Г. и соавт., 2018; Литвиненко И.В. и соавт., 2008; Литвиненко И.В. и соавт., 2007; Красаков И.В. и соавт., 2015). Тем не менее считается, что DBS STN в краткосрочных исследованиях ухудшает семантическую и фонетическую речевую активность. Долгосрочные результаты STN-DBS, полученные в ходе контролируемых исследований, показали уровень снижения когнитивных функций/деменции до 32%,

эти показатели не отличаются от показателей при естественном прогрессировании БП в группах контроля. Выраженная дизрегуляторная дисфункция и ухудшение памяти перед операцией, пожилой возраст, более высокие предоперационные дозы леводопы и более выраженные аксиальные нарушения являются факторами, связанными с ухудшением когнитивных функций (Jahanshahi M. et al., 2022).

1.5.1. Когнитивные нарушения и DBS

Десятилетия исследований эффектов нейрохирургии в основном были сосредоточены на оптимизации предоперационной оценки, совершенствовании нейрохирургической техники, улучшении выбора цели и улучшении послеоперационного ведения. Эффективность DBS зависит от качественных клинических результатов и приемлемого профиля нежелательных явлений. Перспектива краткосрочных или долгосрочных осложнений, особенно немоторных проблем (например, когнитивных расстройств), может снизить эффективность и энтузиазм в отношении дальнейшего использования. Одной из наиболее частых немоторных проблем, которые могут возникнуть после операции DBS, является нейропсихологическая дисфункция, включающая когнитивные и эмоциональные изменения.

Существует множество исследований, описывающих когнитивные функции до и на фоне DBS различных мишеней, здесь хочется привести те из них, где результаты сравнивались с контрольной группой неоперированных больных.

В исследованиях с использованием контрольной группы пациентов у пациентов с DBS наблюдалось снижение в следующих когнитивных областях: беглость речи, исполнительные функции, общее познание, зрительно-пространственные функции, мышление и память, скорость обработки информации и вербальная память (Alegret M. et al., 2004; Castelli L. et al., 2010; De Gaspari D. et al., 2006; Demeter G. et al., 2017; Marshall D.F. et al., 2012; Merola A. et al., 2014; Moretti R. et al., 2003; Morrison C. et al., 2004; Smeding H.M,M. et al., 2006; Witt K. et al., 2008).

Тем не менее, в ряде работ обсуждаются трудности при разграничении эффектов DBS и прогрессирования БП. В исследовании A.E. Williams с соавторами,

2011 г. авторы использовали специальные индексы для сравнения статистически надежных когнитивных изменений между группами для каждого нейропсихологического показателя с течением времени. Было показано, что в обеих группах отмечалось ухудшение, которое в большей степени было в группе DBS: невербальные воспоминания (47 vs 25%), скорость обработки информации (53 vs 8%), фонематическая вербальная беглость (26 vs 11%), семантическая вербальная беглость (29 vs 29%) и исполнительные функции. (43 vs 18%) (Williams A.E. et al., 2011). Число пациентов STN-DBS, у которых деменция развилась через 2 года после операции, существенно не отличалось в обеих группах.

При этом в некоторых исследованиях было показано, что, если учитывать возраст начала БП, уровень образования и дозу леводопы, ухудшение беглости речи становится не таким незначительным (York M.K. et al., 2008).

В другом исследовании M.G. Tramontana с соавторами отметили, что у пациентов с DBS наблюдались нарушения фонематической беглости и других субтестов Векселеровской шкалы, однако, когда авторы исключили из когорты DBS пациентов, у которых наблюдались нежелательные явления, эти различия оказались незначительными (Tramontana M.G. et al., 2015). Сокращение приема препаратов в послеоперационном периоде также влияло на снижение когнитивных функций (Sáez-Zea C. et al., 2012).

Необходимо отметить, что в настоящее время нет специализированных общих утверждённых протоколов для оценки когнитивных функций; в большинстве исследований используются очень разные шкалы и опросники. В целом предоперационный нейропсихологический скрининг может занимать длительное время, а каждый центр предпочитает свои инструменты (Foley J.A. et al., 2018). Тем не менее, для принятия решения неврологом о направлении пациента в центр нейрохирургии чаще всего используются шкала MMSE или MOCA. В исследовании S. Hoops с соавторами было показано, что MOCA более чувствительна, чем MMSE, и обладает адекватными психометрическими свойствами в качестве скринингового инструмента для выявления умеренных когнитивных нарушений или деменции при болезни Паркинсона (Hoops S. et al., 2009), использование данной шкалы как

инструмента предоперационного скрининга еще обсуждается в литературе (Gülke E. et al., 2022).

1.5.2. Аксиальные двигательные нарушения и DBS

К нарушениям ходьбы при БП относят шаркающую (семенящую) походку, пропульсии (увеличение скорости ходьбы по ходу движения с невозможностью вовремя остановится) и застывания (freezing of gait - FOG - фризинги) (Скрипкина Н.А. и соавт., 2015; Nutt J.G. et al., 2011; Литвиненко И.В. и соавт., 2012).

Застывания (фризинги, FOG) характеризуются внезапными короткими эпизодами нарушения способности сделать шаг. В настоящее время выделяют три типа застываний: 1) дрожание на месте (проявляется дрожанием нижних конечностей при попытке начать или продолжить движение); 2) шаркание (когда пациент совершает неэффективные мелкие шаги длиной от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров, либо топчется на месте (парциальные застывания); 3) полная акинезия (или абсолютные застывания, когда стопы пациента «прирастают» к полу, и он не может сдвинуться с места) (Schaafsma J.D., 2003; Mancini M., 2019).

До 63% пациентов БП имеют застывания, их частота увеличивается на более поздних стадиях заболевания (Pötter-Nerger M. et al., 2013).

Эффективность заместительной дофаминергической терапии при застываниях ограничена. Учитывая наличие множества нейронных сетей, участвующих в реализации ходьбы и развитии застываний, растет интерес к использованию нейромодуляции в лечении застываний, как DBS STN, так и GPI, PPN, а также стимуляция спинного мозга (SCS) (Ковалев В.В. и соавт., 2022).

Польза и вред в отношении DBS STN для коррекции нарушений осанки и застываний вызывает дискуссии в международной литературе. В большинстве исследований сообщается об улучшении этих показателей в том случае, если они реагировали на препараты леводопы. При анализе рандомизированного исследования EARLYSTIM через три года после STN DBS у 52% пациентов в контрольной группе наблюдались застывания, тогда как в группе DBS этот показатель был снижен до 34%. Однако, долгосрочные последующие исследования

показали, что эти эффекты на баланс и походку имеют тенденцию уменьшаться со временем после операции.

Исследование, в котором проводилась видеозапись с последующим анализом через один, пять и десять лет после операции, показало, что стимуляция и лекарства, используемые по отдельности или вместе, не уменьшали аксиальные симптомы в конечных точках через пять и десять лет. Некоторые авторы предполагают, что DBS может вызывать или усугублять застывания и усиливать постуральную неустойчивость. Долгосрочное последующее исследование с участием 20 пациентов, получавших непрерывную стимуляцию в течение восьми лет, показало, что постуральные нарушения фактически ухудшались за этот период времени без каких-либо различий в OFF или ON периоде (Zampogna A. et al., 2022).

Еще одно долгосрочное исследование показало, что после 20 или более лет стимуляции STN 64% пациентов постепенно начали сообщать о падениях, и в целом наблюдалась более высокая распространенность аксиальных дофа-нечувствительных симптомов. Также показано, что, простое увеличение амплитуды стимуляции может ухудшить походку и увеличить частоту застываний (Karl JA. et al., 2020). Тем не менее, не существует исследования, в котором бы сравнивалась степень застываний в результате естественного прогрессирования БП с теми пациентами, которые получали длительную DBS.

1.5.3. Аффективные нарушения и DBS

Депрессия является наиболее распространенным немоторным симптомом у пациентов с БП, который может возникать как на начальной, так и развернутой стадии и наблюдаться у 40-50% с БП (Hely M.A. et al., 2005; Reijnders J.S. et al., 2008; Богданов Р.Р., 2013). Наличие большой депрессии по DSM-V считается противопоказанием к проведению DBS (Bronstein J.M. et al., 2011).

В целом показано, что процедура DBS оказывает положительное влияние на совокупные шкалы настроения независимо от выбранной цели (Okun M.S., 2009; Combs H.L. et al., 2015).

Тем не менее, сообщалось о депрессии, возникающей после DBS, как следствие стимуляции или недооценки симптомов до операции (Saint-Cyr J.A. et al., 2000). Часть исследований демонстрирует, что STN-DBS значительно облегчает симптомы послеоперационной депрессии (Birchall E.L. et al., 2017; Couto M.I. et al., 2014). В других работах показано либо отсутствие влияния DBS на симптомы депрессии, либо напротив, K.A. Follett с соавторами сообщили об ухудшении депрессивного расстройства после STN-DBS (Follett K.A. et al., 2010). Также обсуждается, что снижение дофаминергической терапии в послеоперационном периоде на фоне стимуляции STN может играть роль в повышении уровня депрессии.

Таким образом, в настоящее время существует значительная гетерогенность в наблюдаемых до- и послеоперационных изменениях в показателях депрессии.

Данные о суицидальных идеях и попытках, возможно, связанных с DBS у пациентов с БП, впервые были описаны в серии сообщений (Doshi P.K. et al., 2002; Balash Y. et al., 2007). Ранние исследования DBS STN и GPI DBS в начале 2000-х годов выявили заметный уровень суицидальности (1,5–4,6% для самоубийств, 0–6,1% для суицидальных попыток и 12,5–16,6% для суицидальных идей) (Berney A. et al., 2002; Houeto J.L. et al., 2002; Krack P. et al., 2003). Этот феномен широко обсуждался в международной печати, поскольку в отличие от других неврологических заболеваний с хорошо известным повышением риска самоубийства, таких как рассеянный склероз и эпилепсия (Costanza A. et al., 2020), пациенты с БП имеют заметно более низкий риск (Li W. et al., 2018).

В дальнейшем вышло два мета-анализа с участием более 10 000 пациентов с экстрапирамидными заболеваниями, которые показали существенно более низкий уровень самоубийств, связанных с DBS (Kleiner-Fisman G. et al., 2006; Appleby B.S. et al., 2007). Однако, обширное международное многоцентровое исследование сообщило о 0,45% уровне самоубийств среди более чем 5000 пациентов с БП, получающих DBS (Voon V. et al., 2008). Дебаты возобновились в 2019 году, когда в большом ретроспективном исследование G. Giannini с соавторами (Giannini G. et al., 2019) у 534 пациентов с БП, перенесших двустороннюю STN DBS в период с 1993

по 2016 год, процент самоубийств и попыток составил 0,75% и 4,11% соответственно. Два недавних систематических обзора подтверждают актуальность проблемы суицидальности при DBS, настаивая при этом на неоднородности результатов и чрезвычайной сложности их интерпретации (Berardelli I. et al., 2019; Zarzycki M.Z. et al., 2020), тогда как третий обзор исключает любые причинные связи между DBS и суицидальностью (Shepard M.D. et al., 2019).

На сегодняшний день тема суицидальности и DBS остается спорной из-за различий в методах клинической оценки, типах исследований, размерах выборки и характеристиках пациентов. Тем не менее, в этих отчетах подчеркивается, что, возможно, связанная с DBS суицидальность является важным феноменом, который заслуживает дальнейшего изучения и клинического внимания. Факторы, связанные с попытками суицида по данным литературы, суммированы на **рисунке 1.9.**

Рисунок 1.9 – Факторы, связанные с попытками суицида после проведения DBS при БП

Частота послеоперационной апатии, согласно результатам исследований различных авторов, составляет от 8 до 51 % (Martinez-Fernandez R. et al., 2016; Омарова С.М. и соавт., 2017; Barone P. et al., 2009; Starkstein S.E., 2012; Higuchi M.A. et al., 2015; Нодель М.Р., 2014).

Были предложены две основные гипотезы послеоперационной апатии: апатия как проявление синдрома отмены дофаминергических препаратов после операции;

апатия как следствие прямого эффекта хронической стимуляции субталамического ядра (Pagonabarraga J. et al., 2015; Zoon T.J. et al., 2019; Castrioto A. et al., 2014).

В одном из последних исследований 2024 г., посвященном изучению послеоперационной апатии, а также факторам, связанным с ней, было показано, что у 25,6% наблюдалась апатия в течение первого года после операции. Авторы показали, что ни снижение дозы дофаминергических препаратов, ни стимуляция субталамического ядра не были связаны с послеоперационной апатией (Béreau M. et al., 2024; Zoon T.J.C. et al., 2021).

1.5.4. Импульсивно-компульсивные нарушения и DBS

Импульсивность и компульсивность являются распространенными немоторными особенностями БП, связанными с отсутствием самоконтроля. В то время как импульсивность предполагает снижение контроля над преждевременно выраженными действиями, компульсивность означает снижение контроля над повторяющимися, ритуальными мыслями и поведением. Дофаминергические препараты связаны с увеличением в 2–3,5 раза шансов развития импульсивного или компульсивного поведения (Kim H.-J. et al., 2015).

Исследования, проведенные в РФ, показали, что от 17 до 20,2% больных БП имеют нарушения импульсного контроля (по данным краткого опросника для выявления нарушений импульсного контроля (Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson’s Disease, QUIP) (Никитина А.В. и соавт. Импульсивно-компульсивный синдром при болезни Паркинсона, 2013; Шипилова Н.Н. и соавт., 2018). Дофаминовый дизрегуляционный синдром имел место у 8% пациентов БП, пандинг – у 10%, компульсивное переедание – у 6%, гиперсексуальность – у 5%, компульсивный шопинг – у 4%, а игромания только у 1% пациентов. Было показано, что нарушения импульсного контроля встречаются у каждого пятого больного БП на фоне дофаминергической терапии (Никитина А.В. и соавт. Импульсивно-компульсивный синдром при болезни Паркинсона, 2013; Никитина А.В. и соавт. Дофаминовый дизрегуляционный синдром при болезни Паркинсона, 2013).

Теоретически, снижение дозы дофаминергических препаратов после операции может снизить риск импульсивно-компульсивного поведения. Однако, по данным литературы показано, что DBS STN может как улучшить, так и усугубить эти симптомы.

1.6. Существующие подходы к медикаментозному ведению пациентов с болезнью Паркинсона на фоне стимуляции подкорковых структур

В настоящее время практически отсутствуют какие-либо подходы к медикаментозной терапии на фоне DBS. В большинстве исследований лишь сообщается о снижении эквивалентной суточной дозы леводопы в диапазоне от 20 до 100% без уточнения групп препаратов; из общих рекомендаций звучит упрощение режима лечения в ближайшем послеоперационном периоде. Фактически подбор терапии зависит от личного опыта невролога или предпочтений пациента (Molinuevo J.L. et al., 2000; Ostergaard K. et al., 2002; Fasano A. et al., 2016).

Тем не менее, некоторые из исследований выявили очень важное последствие неадекватной коррекции фармакотерапии после операции, возникновение синдрома отмены и его роль в послеоперационной депрессии и риске суицида (Thobois S. et al., 2010; Giannini G. et al., 2019).

Несмотря на долгое применение DBS, фактически в 2021 году было опубликовано первое рандомизированное исследование по фармакотерапии на фоне стимуляции с оценкой моторных и немоторных симптомов (Picillo M. et al., 2021). Целью исследования было сравнение эффективности и безопасности монотерапии леводопой или агонистом дофаминовых рецепторов (АДАР). Было показано, что монотерапия АДАР безопасна и осуществима у небольшой части пациентов в краткосрочной и среднесрочной перспективе (около 40% при наблюдении через 3 месяца, но менее 20% при наблюдении через 6 месяцев). Также авторами был сделан вывод, что у любого пациента, получающего только АДАР в послеоперационном периоде, недостаточная эффективность монотерапии была в шесть раз выше, чем у пациентов, получающих монотерапию леводопой. Монотерапия АДАР была связана с развитием импульсивно-компульсивных нарушений у 22,2% пациентов. Авторам

исследования не удалось доказать первоначальную гипотезу о том, что пациенты, получающие монотерапию АДАР, будут иметь более значительное улучшение немоторных симптомов.

Таким образом, это первое и единственное РКИ на сегодняшний день, которое стало первым шагом на пути к научно обоснованному лечению пациентов с STN DBS.

1.7. Ведение пациентов в послеоперационном периоде. Реабилитация и паллиативная помощь пациентам с болезнью Паркинсона, живущих с имплантированным нейростимулятором

Вопросы послеоперационного ведения больных БП включают много компонентов, прежде всего необходимость настройки программы стимуляции, подбора медикаментозной терапии, которые играют основную роль в первые месяцы после операции.

В ведении пациента на фоне нейростимуляции важен мультидисциплинарный подход, участие специалистов специализированного центра – невролога, нейрохирурга, нейропсихолога, а также при необходимости психотерапевта и реабилитолога.

Тесное взаимодействие специалистов специализированных экстрапирамидных центров и кабинетов с нейрохирургами играет немаловажную роль, поскольку излишнее откладывание операции может приводить к тому, что пациент становится неподходящим кандидатом для НС.

До сих пор на этапе подбора программы стимуляции и медикаментозной терапии в основном полагаются на личный опыт специалиста, осуществляющего программирование (как правило, невролог или нейрохирург), поскольку в настоящее время нет четких протоколов, базирующихся на рандомизированных клинических исследованиях, за исключением алгоритмов начального программирования. Возможно, это может приводить к многочисленным ненужным визитам в результате неэффективности корректировки.

Вопросам реабилитации в послеоперационном периоде также не уделяется должного внимания. Научные исследования о специфической роли нейрореабилитации в ведении пациентов на фоне НС все еще очень ограничены (Cohen D.B. et al,, 2007; Tassorelli C. et al., 2009; Nardo A. et al., 2014).

Так, C. Tassorelli с соавторами (Tassorelli C. et al., 2009) показали, что в применении реабилитационной программы после имплантации электродов нуждались 45,3% пациентов – это практически половина больных.

Трудности научной оценки ранней постоперационной реабилитационной программы заключаются в том, что на фоне положительного влияния нейростимуляции оценить эффект реабилитации достаточно сложно.

Несомненно, в настоящее время существует необходимость в научном обосновании и проведении контролируемых исследований и разработке конкретных целей реабилитации в ближайшем будущем у прооперированных пациентов с БП для достижения наилучшего возможного результата. Возможно, реабилитационные мероприятия должны фокусироваться на симптомах, не реагирующих на нейростимуляцию и медикаментозную терапию.

Для пациентов с имплантированным стимулятором имеются следующие рекомендации и ограничения (Unal A. et al., 2017):

1. Следует избегать манипуляций на шее, таких как массаж, а также чрезмерных физических нагрузок на этот отдел и резких поворотов.
2. Не поднимать более 3–4 кг в первый месяц после операции.
3. Ограничения в использовании МРТ (не менее 1,5 Тл).
4. Проход через электромагнитные ограничители могут приводить к выключению стимулятора.
5. Проведение диатермии (терапия короткими волнами, микроволнами) пациентам с имплантированным нейростимулятором противопоказано.

(Цитировано из статьи автора Бриль Е.В., Федорова Н.В., Томский А.А., Гамалея А.А., Омарова С.М., Кесарев Д.Г., Орехова О.А. Состояние проблемы реабилитации пациентов с болезнью Паркинсона. Особенности реабилитации на фоне нейростимуляции подкорковых структур. Фарматека. 2019;26(3))

Еще один аспект – ведение пациентов с имплантированным стимулятором на поздних стадиях болезни, в конце жизни. Паллиативная помощь традиционно чаще ассоциируется с онкологическими заболеваниями и вопросами обезболивания. Оказание паллиативной помощи пациентам с БП является практически terra incognita, как для большинства неврологов, не имеющих знаний в области паллиативной медицины, так и для врачей смежных специальностей, специалистов по паллиативной медицине, которые в основном обучены оказанию помощи пациентам терапевтического или онкологического профиля и не владеют тонкостями ведения пациентов на поздних стадиях БП, тем более если говорить о пациентах с имплантированными нейростимуляторами.

Тем не менее, ведение таких пациентов на поздних стадиях является чрезвычайно сложной задачей, вопросы замены подкожного генератора импульсов (IPG) для продолжения стимуляции на поздних стадиях поднимает новые сложные вопросы. Что делать в случаях глубоко инвалидизированных пациентов, прикованных к постели, особенно с наличием, например, перелома шейки бедра, продолжать стимуляцию или не менять генератор? В нашей практике встречались случаи тяжелой декомпенсации после внезапного прекращения стимуляции, в международной литературе описанные как синдром отмены DBS. Эти сложные этические вопросы поднимаются среди специалистов, занимающихся ведением пациентов с БП.

В связи с этим, важным представляется многоцентровое двойное слепое рандомизированное исследование с последующей открытой оценкой M. Fabbri с соавторами, опубликованное в 2020 году (Fabbri M. et al., 2020). Авторы поднимают вопрос о необходимости проверки реальной «полезности» DBS STN у пациентов с поздними стадиями БП и разработки алгоритма принятия ключевых терапевтически значимых решений в этих случаях. В исследовании приняли участие восемь итальянских центров, имеющих опыт DBS. Целями исследования являлись изучение процента пациентов, имеющих плохой ответ на стимуляцию, и выявление клинических признаков, предсказывающих плохую реакцию на стимуляцию. В работе был предложен алгоритм оценки реакции на стимуляцию.

Пороговым значением для определения «плохого ответа на стимуляцию» в исследовании были приняты 10% разницы выраженности моторных нарушений между выключением и включением. Если при тестировании пациент набирал более 10%, стимуляция была включена, если менее, стимулятор отключали. Исследование выявило умеренную, но клинически значимую реакцию на стимуляцию (17% улучшения в MDS-UPDRS, часть III) (средняя длительность DBS STN составила 14 лет); 80% были классифицированы как «хорошо ответившие» на основании теста на острую стимуляцию. Через месяц 92% пациентов были признаны как получающие пользу от DBS STN, и только три пациента остались с выключенной стимуляцией.

Таким образом, данное исследование демонстрирует, что подавляющее большинство пациентов с поздними стадиями БП по-прежнему получают пользу от стимуляции. Период вымывания эффекта так же, как в тестах на леводопу, может достигать нескольких дней и недель, что на основании ряда исследований (Trager M.H. et al., 2016), может свидетельствовать о долговременном влиянии DBS на функционирование нигростриарных кругов.

1.8. Психосоциальные аспекты нейрохирургического лечения болезни Паркинсона

Одними из важных аспектов при направлении пациентов на нейрохирургическое лечение и в послеоперационном периоде являются психосоциальные аспекты. Так, на принятие решения об операции или отказе от нее влияет социальная и психологическая подготовка к операции, а на удовлетворенность результатами операции влияет адаптация пациентов с БП к жизни с нейростимулятором.

Исследования показывают, что беспокойство, связанное с нейрохирургическим вмешательством, приводит к отказу от лечения у 56,8% подходящих кандидатов (данные CARE Monitor study) (Dinkelbach L. et al., 2017). В другом исследовании было показано, что пациенты с умеренно выраженной БП не были готовы воспринять концепцию «ранней DBS» и рассматривали операцию как

средство, которое следует использовать в качестве последнего этапа лечения, когда все другие варианты были бы исчерпаны (Mathers J. et al., 2016).

Анализ опыта пациентов – один из важных аспектов в коммуникации с больными, особенно с пациентами, которым было проведено нейрохирургическое лечение. Как пациент принимает участие в выборе вмешательства, не может не играть роли, особенно если мы говорим о DBS, которая, в отличие от деструктивных вмешательств, требует в дальнейшем тесного взаимодействия врача и пациента, подбора медикаментозной терапии и программирования. Совместное принятие решений о нейрохирургическом вмешательстве у пациентов с БП признается важным, однако исследований с анализом пациентского опыта очень мало.

Так, показано, что у части пациентов, несмотря на улучшение моторных симптомов, имела место плохая психосоциальная адаптация после операции НС STN. Шесть исследований выявили такие проблемы, как ухудшение взаимодействия между супругами или другими членами семьи, осуществляющими уход за пациентом до операции; потерю жизненной цели борьбы с болезнью для пациентов, которые много лет идентифицировали эту цель как основную. Необходимость вернуться в послеоперационном периоде на работу или оказывать большую помощь по дому, когда на них вновь были возложены прежние «здоровые» ожидания, «снова нормальная жизнь», для некоторых пациентов представляло определенные трудности. Операция для некоторых партнеров имела глубокие последствия в браке. С одной стороны, в борьбе за свою автономию часть пациентов отказались от своих супругов, с другой – мужья/жены пациентов рассматривали восстановление после операции как шанс разорвать свои отношения и освободиться от роли опекуна (Agid Y. et al., 2006; Schupbach M. et al., 2006; Haahr A. et al., 2010; Haahr A. et al., 2011; Houeto J.L. et al., 2006; Lewis C.J. et al., 2015).

Несомненно, это не основные трудности, с которыми связан послеоперационный период для пациентов БП, однако данные таких исследований не стоит игнорировать. Необходимо понимать, что нейрохирургическое лечение – это стрессовое жизненное событие. При отборе пациентов на операцию и в послеоперационном периоде необходима образовательная психологическая работа

как с больными, так и с членами их семей. В связи с этим в некоторых центрах в мире существуют психологи, которые дополнительно участвуют в подготовке пациента к оперативному лечению.

1.9. Заключение

Глубокая стимуляция мозга произвела революцию в лечении двигательных расстройств за последние десятилетия, обеспечив заметное улучшение состояния пациентов с БП. Возникновение DBS стало ярким примером успешного перевода фундаментальных нейрофизиологических исследований в клиническую практику.

Тем не менее, несмотря на продолжительный период исследований, стратегия и тактика отбора и ведения больных на фоне DBS все еще остается сферой личного опыта центров, занимающихся данной тематикой. До сих пор отсутствует комплексный анализ влияния стимуляции различных структур головного мозга на степень тяжести, темп прогрессирования заболевания, на продолжительность жизни и показатель выживаемости пациентов с БП. Исследований, сравнивающих естественное течение БП в группе медикаментозной терапии и группе DBS, недостаточно. В литературе опубликовано лишь небольшое количество работ, посвященных длительному катамнезу и оценке влияния выбора различных мишеней головного мозга для хронической стимуляции на моторные и немоторные симптомы заболевания, анализу постоперационных медикаментозных подходов ведения таких пациентов. Внимание врачей специалистов сосредоточено на двигательных моторных симптомах, тогда как в долгосрочной перспективе немоторные симптомы оказывают значительное влияние на качество жизни, что подчеркивает необходимость адекватной оценки немоторных симптомов как в дооперационном, так и в послеоперационном периоде. Не до конца ясно, меняет ли DBS естественное течение болезни Паркинсона, изменяется ли патоморфоз болезни.

Что касается отбора больных БП на нейрохирургические методы лечения, до сих пор считается, что только 2% из них, нуждающихся в нейрохирургии, получают НС. Существующие проблемы при направлении больных в нейрохирургические центры включают различия в понимании врачами неврологами того, кто является

подходящим кандидатом. Это приводит к направлению на DBS неподходящих кандидатов, к задержке направления подходящих пациентов, которые могут получить значительную помощь и улучшение качества жизни. В связи с этим существует необходимость разработки инструментов в помощь клиницистам для принятия быстрых решений о направлении пациента на нейрохирургическое лечение.

Существующие критерии отбора больных для оперативного вмешательства считаются в настоящее время устаревшими.

Не изучена роль самих пациентов в принятии решения о необходимости нейрохирургического вмешательства, их представлений о жизни с имплантированным нейростимулятором в послеоперационном периоде. Как правило, большинство исследований фокусируются на оценке состояния пациента врачом-исследователем, что не отражает в полной мере все аспекты постоперационной жизни больного.

ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика этапов исследования и обследованных больных

Данное исследование проводилось в несколько этапов и включало в себя анализ разных групп пациентов.

Основное исследование – проспективное с частичной ретроспективной оценкой – наблюдение пациентов двух групп: первая – с идиопатической болезнью Паркинсона, оперированных в разные годы в НМИЦ нейрохирургии Н.Н. Бурденко, наблюдающихся на кафедре неврологии с курсом рефлексотерапии и мануальной терапии и клинике ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, а также в ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России; вторая – контрольная группа (группа сравнения) больных БП, получавших лишь фармакотерапию. Контрольная группа наблюдалась также в вышеперечисленных центрах.

Дополнительное параллельное исследование по анализу причин отказа от нейрохирургического лечения при направлении в специализированный неврологический и нейрохирургический центр было проведено проспективно с 2008 по 2018 годы (глава 6). Далее по результатам исследования был разработан опросник для неврологов для принятия решения о направлении пациентов на нейрохирургическое лечение (глава 7) и проведена его валидизация. Параллельно было проведено многоцентровое исследование – анкетирование больных с болезнью Паркинсона с целью изучения опыта жизни пациентов и психосоциальных аспектов жизни прооперированных больных (глава 5).

Критериями отбора на нейрохирургическое лечение являлись следующие:

- возраст от 20 до 80 лет;
- стадия болезни по шкале Хен и Яра 2,0 и выше;
- наличие моторных флуктуаций, не поддающихся адекватной медикаментозной коррекции;
- наличие лекарственных дискинезий, не поддающихся адекватной медикаментозной коррекции;
- длительность болезни Паркинсона более 5 лет;
- высокая эффективность однократной дозы леводопы;
- высокая степень повседневной активности в периоде включения;
- тремор, резистентный к фармакотерапии.

Критериями исключения при отборе являлись следующие:

- 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.

Для оценки эффективности однократной дозы леводопы при отборе пациентов на нейрохирургическое лечение проводился тест с леводопой. Основная методика теста была описана впервые в нескольких документах: предоперационных протоколах CAPIT (Jankovic J. et al., 1990) и CAPSIT-PD (Defer G.L. et al., 1999).

Методика проведения теста

Обычно тест проводился рано утром, после 12-часового перерыва в приеме противопаркинсонических препаратов. В случаях, когда отказ от утреннего приема

леводопы вызывал тяжелый период выключения, затрудняющий для пациента транспортировку в клинику, тест проводился после того, как эффект первой дозы леводопы исчезал. Тем не менее, у большинства пациентов при невозможности приехать в клинику без леводопы, перед оценкой периода выключения проходило не менее 6 часов. Эти данные в дальнейшем указывались в разработанной нами для удобства форме для предоперационной оценки ответа на леводопу (**приложение А**). В дальнейшем этот же промежуток сохранялся для последующих оценок после операции.

Для оценки эффекта использовалась более высокая доза леводопы, которая обычно составляла 120% от привычной утренней дозы пациента. Такой подход использовался для компенсации отказа от приема других дофаминергических препаратов и для преодоления проблем с всасыванием препаратов. Кроме того, у части пациентов на обычных дозах наблюдалось отсутствие включения в клинике, которое могло быть связано с эмоциональным фактором стресса перед отбором на оперативное вмешательство.

Если пациент сообщал о недостаточном эффекте назначенной дозы (120% от привычной утренней), то использовались дополнительные + 50% утренней дозы, чтобы оценить улучшение симптомов при более высоких дозировках.

У части пациентов отмечалось улучшение не всех двигательных симптомов, так в некоторых случаях у больных отмечался тремор, не чувствительный к препаратам леводопы; хотя отмечалась положительная динамика остальных моторных симптомов (ригидность, гипокинезия, речь, ходьба).

Аналогичные данные приводят K. Sethi и другие авторы (Sethi K., 2008; Fabbri M. et al., 2017; Fabbri M. et al., 2016): влияние леводопы на регресс тремора широко варьируется от отсутствия объективного клинического ответа до уменьшения тремора на 80% (Zach H. et al., 2017). Эта противоречивая реакция привела к предложенной некоторыми авторами современной классификации тремора при БП, выделяющей три подтипа: дофамин-чувствительный, дофамин-резистентный тремор и промежуточная группа (Imbach LL. et al., 2014; Zach H. et al., 2020; Beckers M. et al., 2022). Тем не менее, до сих пор, доза и продолжительность, необходимые

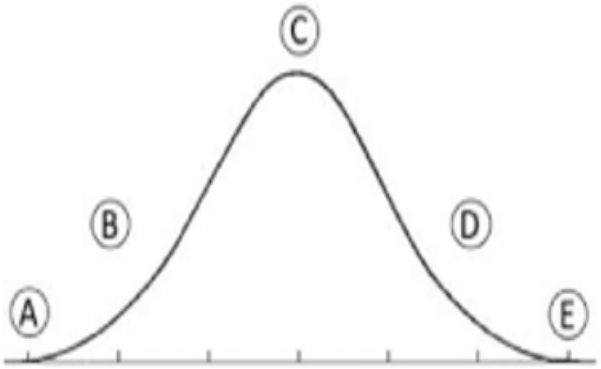
для того, чтобы считать тремор устойчивым к дофаминергической терапии, еще не определены. Некоторые авторы указывают на то, что тремор следует считать дофамин-резистентным, если в тесте с леводопой при получении пациентом двойной дозы отсутствовал клинический и/или электрофизиологический ответ.

Таким образом, для оценки ответа на леводопу при проведении предоперационного скрининга на применение инвазивных методов лечения использовались от 120 до 150% утренней дозы леводопы.

Однако, помимо чувствительности к препаратам леводопы, целью теста также является оценка и характеристика леводопа-индуцированных дискинезий. В этом случае, некоторыми авторами рекомендуется использование обычной дозы леводопы (Saranza G., Lang A.E., 2021). Оценка типа дискинезий включала: возникновение дискинезии в начале (т. е. дискинезии «начала дозы»), на пике (т.е. дискинезии «пика дозы»), в конце (дискинезии «конца дозы») или двухфазные дискинезии. Помимо клинических эффектов, тест с леводопой позволяет также обучить некоторых пациентов тому, как дифференцировать дискинезии от других двигательных симптомов.

В своем обзоре G. Saranza и A.E. Lang рекомендуют оценку по баллам проводить в нескольких состояниях: в «отключенном состоянии» (период A), в начале действия леводопы (период B), на пике эффекта леводопы (период C), по мере ослабления эффекта (период D) и в конце всего интервала дозирования (период E) **(рисунок 2.1).** В нашем исследовании оценка по баллам Унифицированной рейтинговой шкалы болезни Паркинсона (Unified Parkinson's Disease Rating Scale – UPDRS, Falin C., EIton S. et al., 1987) проводилась в два периода – период OFF (период выключения), период ON (период пика дозы леводопы или период включения).

При оценке продолжительности эффекта леводопы оценка продолжительности ON периода считалась в часах между состояниями A и E **(рисунок 2.1).**



A – состояние выключения (OFF-период)

B – начало действия леводопы

C – пик действия леводопы (ON-период)

D – ослабление эффекта леводопы

E – конец действия леводопы

Рисунок 2.1 – Состояния, при которых рекомендуют проводить оценку в тесте с леводопой (по Saranza G. и Lang A.E., 2021)

Результаты предоперационной оценки фиксировались на видео. Видеофиксация важна также для последующих послеоперационных оценок, особенно при наличии неудовлетворительных или субоптимальных результатов нейростимуляции. Кроме того, как показывает опыт, видеофиксация может быть полезна и для самих пациентов, которые могут быть недостаточно удовлетворены результатами DBS; видеофиксация позволяет пациентам вспомнить свое предоперационное состояние (Morishita T. et al., 2011).

О появлении эффекта леводопы пациент обычно сообщает субъективно; объективно он определяется как время, в течение которого двигательные показатели улучшаются более, чем на >15 % по сравнению с состоянием выключения. Начало действия леводопы обычно наступает через 30 мин после перорального приема препарата натощак. Пик эффекта леводопы также субъективно оценивается пациентом как наилучшее состояние включения, обычно он равен 60 мин (Khor S.P. et al., 2007).

Ниже приведена формула, рекомендуемая для расчета % ответа на леводопу, используемая в данном исследовании:

% ответа на леводопу = Off (UPDRS-3) – On (UPDRS-3)/Off (UPDRS-3)*100

Предоперационные протоколы CAPIT и CAPSIT-PD произвольно установили 33% по шкале UPDRS III как минимально необходимое улучшение для принятия решения о необходимости нейрохирургического лечения. В последующем, при

использовании новой шкалы MDS-UPDRS пороговое значение было пересчитано для этой шкалы как разница на 24% для достижения той же степени чувствительности и специфичности (Merello M. et al., 2011).

В данном исследовании при принятии решения о DBS ориентировались на разницу в 30-50%, в зависимости от мишени стимуляции. % ответа на леводопу и послеоперационные результаты были отдельно проанализированы в дальнейшем.

Критериями включения пациентов в группу контроля являлись:

- возраст не старше 80 лет;
- длительность заболевания более 5 лет;
- стадия болезни по шкале Хен и Яра 2,0 и выше;
- наличие инвалидизирующих моторных флуктуаций;
- наличие инвалидизирующих лекарственных дискинезий.

Критерии исключения в контрольной группе были такими же как при отборе на нейрохирургическое лечение: 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.

В контрольную группу включались пациенты, которые подходили по критериям для нейрохирургического лечения, однако отказались от него по личным причинам и в последующем получали только фармакотерапию. В дальнейшем были проанализированы основные причины отказа в нейрохирургическом лечении как со стороны пациентов, так и со стороны врачей специалистов.

Все пациенты обеих групп оценивались в сроки от начала включения в исследование (для группы DBS непосредственно до операции, для группы контроля после первого амбулаторного приема), далее проводилась оценка через 3, 6 месяцев, далее через 1, 3, 5, 7, 10 и 15 лет.

В виду того, что исследование проводилось на протяжении 15 лет, часть параметров, например, оценка импульсивно-компульсивных нарушений, аксиальных нарушений проводилась не у всей когорты пациентов. Были выделены отдельные подгруппы пациентов, у которых изучались эти нарушения на протяжении периода от года до 3-х лет. Это было связано с несколькими факторами: территориальный фактор, ограничивающий визиты пациентов (не все пациенты проживали в Москве и Московской области), приверженность к лечению (не все пациенты были готовы приезжать в определённые сроки, согласно исследованию).

В исследуемой основной группе (группа DBS) была проведена клиническая комплексная оценка до операции, а также 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.

Методы исследования

Основной шкалой для оценки моторных симптомов БП являлась 3 часть Унифицированной рейтинговой шкалы болезни Паркинсона (Fahn S. et al., 1987). Она была разработана в конце 1980-х г. и стала стандартной шкалой, используемой в клинической практике и исследованиях болезни Паркинсона (Movement disorder society task force on rating scales for Parkinson's disease, 2003). Однако, в последующем Обществом двигательных расстройств была разработана новая шкала MDS-UPDRS (Goetz C.G. et al., 2007), которая сегодня все чаще используется в новых клинических исследованиях болезни Паркинсона. Одним из практических ограничений перехода от UPDRS к MDS-UPDRS являлось отсутствие оценочных формул, позволяющих обновлять архивные баллы UPDRS и переводить в эквиваленты MDS-UPDRS. В рамках программы валидизации MDS-UPDRS C.G. Goetz с соавторами в 2012 году (Goetz C.G. et al., 2012) разработали надежные формулы для преобразования баллов из II и III частей шкалы UPDRS в MDS-UPDRS (**рисунок 2.2**). Формулы различаются для разных стадий БП.

H & Y Stage	MDS-UPDRS Part I	MDS-UPDRS Part II	MDS-UPDRS Part III	MDS-UPDRS Part IV
I/II	(UPDRS Part I × 2.5) + 4.7	(UPDRS Part II × 1.1) + 0.2	(UPDRS Part III × 1.2) + 2.3	(UPDRS Part IV × 1.0) – 0.3
III	(UPDRS Part I × 2.0) + 7.7	(UPDRS Part II × 1.0) + 1.5	(UPDRS Part III × 1.2) + 1.0	(UPDRS Part IV × 1) – 0.3
IV/V	(UPDRS Part I × 1.6) + 10.8	(UPDRS Part II × 1.0) + 4.7	(UPDRS Part III × 1.1) + 7.5	(UPDRS Part IV × 1.1) + 0.8

Рисунок 2.2 – Формулы для преобразования баллов 2 и 3 части шкалы UPDRS в MDS-UPDRS (цитировано из Goetz C.G., 2012)

Наши архивные данные собирались на протяжении 15 лет с помощью шкалы UPDRS, отдельно суммировались баллы этой шкалы для оценки тремора, ригидности, ходьбы, гипокинезии и речи. Для возможности сопоставления полученных в исследовании данных с существующими ретроспективными исследованиями, посвященных оценке коротких и длительных эффектов нейростимуляции, где также применялась шкала UPDRS, мы приняли решение не преобразовывать данные в MDS-UPDRS.

Для оценки ведущих симптомов паркинсонизма использовалась сумма баллов по отдельным пунктам шкалы UPDRS **(таблица 2.1)**.

Таблица 2.1 – Подпункты шкалы UPDRS для оценки моторных симптомов БП

№	Показатель	Пункты шкалы	Баллы
1	Тремор	2.16, 3.20, 3.21	0-24
2	Ригидность	3.22, 3.28	0-24
3	Гипокинезия	3.19, 3.23, 3.24, 3.25, 3.26, 3.27, 3.29, 3.31	0-48
4	Речь	2.5, 3.18	0-8
5	Ходьба (PIGD)	2.13, 2.14, 2.15, 3.29, 3.30	0-20

Помимо шкалы UPDRS для клинической оценки использовались следующие клинико-неврологические шкалы:

- оценка степени тяжести БП проводилась по шкале Хен и Яра (Hoehn M.M., Yahr M.D., 1967 в модификации Lindvall O. et al., 1987), также использовалась 3 часть Унифицированной рейтинговой шкалы болезни Паркинсона.

Была выделена отдельная подгруппа, в которой проводилась более углубленная оценка аксиальных нарушений: нарушений ходьбы и равновесия, а также речевых нарушений в период до года по шкалам, указанным в **таблице 2.2.**

Таблица 2.2 – Шкалы для оценки аксиальных нарушений

№	Шкала	Баллы
Шкалы для оценки нарушений ходьбы и равновесия		
1	Шкала оценки равновесия и двигательной активности у пожилых пациентов (Functional Mobility Assessment in Eldery Patients, Tinetti M.E., 1986)	Оценка равновесия – максимум 16 баллов Оценка ходьбы – максимум 12 баллов Расшифровка шкалы: Равновесие + ходьба = <19 = высокий риск падения Равновесие + ходьба = 19-24 = средний риск падения Равновесие + ходьба = 25-28 = низкий риск падения
2	Тест баланса Берга (Berg Balance Scale, Park K.T et al., 2016);	I группа – оценка составляет от 0 до 20 баллов и соответствует передвижению с помощью инвалидного кресла. II группа – оценка составляет от 21 до 40 баллов и соответствует ходьбе с опорой III группа – оценка составляет от 41 до 56 баллов и соответствует полной независимости при передвижении. Суммарный балл ≥ 45 баллов – низкий риск падений. Суммарный балл < 45 баллов – высокий риск падений Максимум 56 баллов
3	Шкала оценки равновесия и уверенности движений при определенных видах активности (Activities-Specific Balance Confidence Scale - ABC Scale, 1995)	состоит из 16 пунктов, который оценивает уверенность пациентов в равновесии в повседневной деятельности. Элементы оцениваются по шкале от 0 до 100, где 0 баллов означает отсутствие уверенности в себе, а 100 - означает полную уверенность. Общее количество баллов рассчитывается путем сложения результатов отдельных пунктов и последующего деления на общее количество заданий
4	Опросник по застываниям при ходьбе (Freezing of Gait Questionnaire - FOG-Q, Giladi N., 2000).	Состоит из 6 пунктов, каждый из которых оценивается от 0 до 4, с общим баллом от 0 до 24. Более высокие баллы указывают на более тяжелые нарушения
Шкалы для оценки речевых нарушений		
5	Индекс голосового дефекта (Voice Handicap Index (VHI), Barbara H. J. et al., 1997)	Максимум шкалы составляет 120 баллов. Более 60 баллов, соответствует значительным нарушениям, 40–60 баллов – расстройства средней степени выраженности, менее 40 баллов указывают на легкие расстройства
6	Шкала для оценки дизартрии (Балашова И.Н., Ванчакова Н.П., 2016).	В шкале 19 пунктов. Шкала состоит из блоков: • Оценка V пары ЧМН • Оценка VII пары ЧМН • Оценка XI и XII пар ЧМН • Оценка IX и X пар ЧМН • Оценка голоса, темпа, ритма, интонационно-мелодической окраски речи и звукопроизношения. Каждый пункт шкалы оценивается по 5-бальной системе от 0 до 4 баллов где: 0 – Нарушений нет, 1. – Легкие нарушения, 2. – Умеренные нарушения, 3. – Тяжелые нарушения, 4. – Полное выпадение функции. Интерпретация теста: 0÷5 баллов – речь в норме; 6÷19 баллов – дизартрия легкой степени выраженности; 20÷39 баллов - дизартрия умеренной степени выраженности; 40÷56 баллов – дизартрия тяжелой степени выраженности; 57÷76 баллов – анартрия

Отдельно анализировались наличие или появление падений при ходьбе (не связанных с застываниями) на протяжении 15 лет в обоих группах по пункту 2.13 шкалы UPDRS: 0 – отсутствие падений, 1 – редкие, 2 – периодические падения, реже одного раза в день, 3 – падения в среднем 1 раз в день, 4 – падения чаще 1 раза в день. Также анализировались наличие, появление или уменьшение застываний при ходьбе по пункту 2.14 шкалы UPDRS: 0 – отсутствие застываний, 1 – редкие застывания, может быть затруднено начало движения, 2 – периодические застывания во время ходьбы, 3 – частые застывания с редкими падениями, 4 – частые застывания с частыми падениями.

В отдельной подгруппе больных БП проводилась углубленная оценка когнитивных, аффективных и поведенческих нарушений. В **таблицах 2.3 и 2.4** указаны используемые шкалы.

Таблица 2.3 – Шкалы для оценки аффективных нарушений

№	Шкала	Баллы
1	Шкала Гамильтона для оценки депрессии (англ. Hamilton Rating Scale for Depression, HDRS, М. Гамильтон, 1960).	- от 0 до 6 баллов – норма; от 7 до 16 – легкое депрессивное расстройство; от 17 до 24 – депрессивное расстройство средней степени тяжести; более 24 баллов – депрессивное расстройство тяжелой степени.
2	Шкала Гамильтона для оценки тревоги (The Hamilton Anxiety Rating Scale, HARS, М. Гамильтон, 1960).	≤17 указывают - легкая степень тревожности; от 18 до 24 - степень тревожности от легкой до умеренной; 25–30 баллов - степень тревожности от умеренной до тяжелой. Баллы> 30 – выраженная тревожность
3	Шкала Спилберга для оценки тревоги (State-Trait Anxiety Inventory – STAI, Spilberger Ch. D., 1972)	Состоит из двух частей: STAI-1 - оценка тревожности, связанной с определёнными ситуациями; STAI-2 – оценка личностной тревожности. До 30 баллов – низкая тревожность; 31-45 баллов – умеренная тревожность; 46 и выше – высокая тревожность
4	Шкала апатии (Lille Apathy Rating Scale - LARS).	-36;-22 – отсутствие апатии; -21;-17 – минимальная апатия; -16;-10 -умеренная апатия; -9;36 – тяжелая апатия.

Таблица 2.4 – Шкалы для оценки когнитивных и поведенческих нарушений

№	Шкала	Баллы
Оценка когнитивных нарушений		
1	Краткое Исследование Психического Статуса (Mini-Mental State Examination MMSE, Folstein et al, 1975);	30-28 и более – норма; 25-27 баллов – УКР; 22-24 балла – легкая деменция; до 21 и менее – умеренная и выраженная деменция
2	Монреальская когнитивная шкала (Montreal Cognitive Assesement MoCA, Nasreddine Z., 2003);	28–30 баллов — норма, 24–27 баллов — УКР, 20–23 балла — легкая деменция, 11–19 баллов — умеренная деменция, менее 10 баллов — тяжелая деменция.
Оценка поведенческих нарушений		
3	Полный опросник QUIP (Anytime During Full and short, Weintraub et al., 2009).	Наличие или отсутствие

Оценка моторных флуктуаций и лекарственных дискинезий проводилась с помощью 4 части шкалы UPDRS, анализировался как общий балл по 4 части, так и отдельные подшкалы А (флуктуации) и В (дискинезии).

Качество жизни пациентов оценивалось с помощью общепринятых шкал: шкалы повседневной активности Шваба-Ингланда (Schwab R.S., England A.C., 1967), оценивающей баллы в периоде включения и выключения, а также шкалы PDQ-39 (Parkinson´s Disease Quality of Life-39 Scoring System, 1987).

Анализ смертности и выживаемости

В отдельной подгруппе пациентов (n=70) проводился анализ смертности и выживаемости больных с БП, подвергшихся имплантации электродов в г/м и пациентов группы контроля. Целью являлось сравнение смертности и выживаемости больных с/без DBS, а также анализ основных этапов инвалидности (повторяющиеся падения, психоз, деменция) у пациентов обеих групп. Пациенты в группу DBS включались согласно вышеперечисленным критериям включения и исключения. Для пациентов на развернутых стадиях, которые не могли приехать в центр для комплексной оценки, осуществлялся телемедицинский контроль, либо телефонный контроль. Период наблюдения составил 15 лет. Группа сравнения получала только фармакотерапию.

Анализ причин отказа в нейрохирургическом лечении при направлении в специализированный неврологический и нейрохирургический центр

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 при кафедре неврологии РМАНПО, с 2016 года – в Федеральный неврологический центр экстрапирамидных заболеваний и психического здоровья ФМБЦ им А.И. Бурназяна (далее оба центра – ЭЦ) для решения вопроса о необходимости проведения DBS. После скрининга пациентов, если больной 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.

В дальнейшем был разработан клинический инструмент – опросник для принятия решений о необходимости направления пациента с болезнью Паркинсона в центр нейрохирургии.

2.2. Методика операции. Имплантация систем для нейростимуляции

Хирургическое лечение проводили на базе НМИЦ нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко в группе функциональной нейрохирургии под руководством А.А. Томского. Операция была разделена на два этапа. Первым этапом проводилась двусторонняя имплантация электродов для электростимуляции в субталамическое ядро. Имплантация электродов проводилась с двух сторон в течение одной операции. Для имплантации использовалась технология рамного стереотаксиса.

Стереотаксические расчеты проводились на основании данных предварительно или интраоперационно проведенного МРТ головного мозга, с напряжением

магнитного поля не менее 1,5 Тл, в специальных режимах, адаптированных для использования в нейронавигационных системах.

Стереотаксическое планирование проводилось на специальных планирующих станциях Leksell SurgiPlan (Elekta, Швеция) при использовании стереотаксического аппарата Leksell G или StealthStation S7 (Medtronic, США) при использовании стереотаксического аппарата CRW (Radionics, США). Данные для стереотаксических расчетов получали от 1,5 или 3 Тл томографов. Использовались режимы T1, T2, FLAIR, в последнее время SWAN, с толщиной среза от 1 до 3 мм (последний для FLAIR), проведенных в аксиальных проекциях. Трехмерную реконструкцию головного мозга проводили на станции стереотаксического планирования.

За расчетную точку цели (РТЦ) принимали середину субталамического ядра справа и слева. Координаты STN вычисляли с помощью стандартных координат на основании общепринятого стереотаксического атласа Шальтенбранда и Уорена (1977) относительно середины межкомиссуральной линии – линии, соединяющей переднюю комиссуру (СА) и заднюю комиссуру (СР) в трех взаимно перпендикулярных плоскостях. Использовались координаты, соответствующие 12 мм латерально, 2-4 мм кпереди и 4 мм книзу от середины СА-СР (атлас-ориентированный метод). Далее передне-заднюю координату корректировали с учетом линии, проходящей через передние края красных ядер (непрямой метод). В случаях качественно выполненной МРТ, позволявшей четко визуализировать границы STN, использовали прямой метод расчетов (РТЦ располагали в середине STN). Далее проводилось моделирование траектории имплантации электрода. Расчетная точка входа располагалась кпереди или на уровне коронарного шва, 2-4 см латеральнее от средней линии с углом входа в коронарной плоскости около 20 градусов. Траектория рассчитывалась таким образом, чтобы избежать прохождения инструмента через борозды мозга для профилактики внутримозговых кровоизлияний.

Далее координаты РТЦ привязывались к координатной системе стереотаксического аппарата. Для этого проводилась стереотаксическая КТ или

МРТ после жесткой фиксации к голове пациента стереотаксической рамы под местной анестезией. На этапе фиксации стереотаксической рамы обычно использовалась внутривенная седация со спонтанным дыханием. Исследование проводилось со специальным установленным на раму КТ или МРТ-контрастным локализером.

Операцию проводили в большинстве случаев в условиях местной анестезии. Проводили разрез мягких тканей, трепанацию, установку фиксатора электрода, вскрытие твердой мозговой оболочки по запланированной траектории. Далее по траектории проводилась микроэлектродная регистрация (МЭР) (запись электрической активности нейронов), начиная с 10 мм выше РТЦ для выявления верхней и нижней границ STN. За адекватную принималась длина ядра по ходу траектории не менее 4 мм. Обязательным критерием правильной траектории являлась верификация активности компактной части черной субстанции, которая расположена на расстоянии 1-3 мм от нижней границы STN.

Следующим этапом проводилась тестовая макростимуляция в середине верифицированных границ ядра. Пациент во время операции находился в сознании и в OFF-медикаментозном состоянии с целью возможности интраоперационной оценки динамики основных паркинсонических симптомов (изменение скорости и амплитуды выполнения моторных тестов, динамика тремора и ригидности, появление стимуляционных дискинезий) и побочных эффектов (дизартрия, сенсорные эффекты, тонические мышечные сокращения) на фоне диагностической стимуляции. При этом определялись пороги амплитуды электрического тока, на которых возникал клинический эффект, далее при увеличении амплитуды макростимуляции фиксировались пороги возникновения побочных эффектов стимуляции. В течение операции использовались от 1 до 5 траекторий с каждой стороны для картирования области STN. Окончательное место имплантации постоянного электрода для стимуляции выбирали по совокупности данных МЭР и интраоперационной стимуляции.

Постоянный четырехконтактный электрод имплантировали на нижнюю границу ядра. Таким образом, постоянный электрод для электростимуляции,

включающий четыре последовательно расположенных контакта 1,5 мм длиной и 0,5мм межконтактного расстояния (суммарная длина 7,5 дорсамм), охватывал весь длинник STN по траектории и неопределенную зону, расположенную дорзальнее верхней границы ядра. Электрод фиксировался под рентгенологическим контролем для профилактики смещения электрода во время фиксации. Затем аналогичная процедура проводилась с другой стороны. После имплантации обоих электродов проводилась контрольная КТ или МРТ головного мозга с целью контроля положения электродов и исключения интраоперационных осложнений.

Второй этап хирургического вмешательства – имплантацию подкожной части нейростимулятора (удлинители и подкожный генератор импульсов) выполняли в течение одной операции с основным этапом, либо через несколько дней. Типично операция проводилась в условиях общего обезболивания. Генератор чаще всего имплантировался в правую подключичную область.

Интраоперационно проводилась антибиотикопрофилактика по принятой в Центре методике. Швы снимались на 7-8 сутки после операции.

2.3. Статистические методы

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics v.26 (разработчик - IBM Corporation).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Шапиро-Уилка (в группах, где число исследуемых менее 50) или критерий Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50), а также показатели асимметрии и эксцесса.

В случае описания количественных показателей, имеющих нормальное распределение, полученные данные объединялись в вариационные ряды, в которых проводился расчет средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений

(SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3).

Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных рассчитывался t-критерий Стьюдента. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости $p<0,05$.

Для сравнения независимых совокупностей в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использовался U-критерий Манна-Уитни. Статистическая значимость различий количественных показателей, имеющих нормальное распределение, между группами оценивалась при помощи однофакторного дисперсионного анализа путем расчета критерия F Фишера. В случае обнаружения статистически значимых различий между группами, дополнительно проводилось сравнение совокупностей попарно при помощи апостериорного критерия Шеффе.

При сравнении нескольких выборок количественных данных, имеющих распределение, отличное от нормального, использовался критерий Краскела-Уоллиса.

Для сравнения нескольких связанных групп пациентов (значений показателя на разных этапах наблюдения) применялся однофакторный дисперсионный анализ с повторениями. Статистическая значимость изменений показателя в динамике оценивалась с помощью следа Пиллая (Pillai’s Trace).

При сравнении средних показателей, рассчитанных для связанных выборок (значений показателя до лечения и после лечения), использовался парный t-критерий Стьюдента. При сравнении более двух зависимых совокупностей, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический критерий Фридмана.

Для проверки различий между двумя сравниваемыми парными выборками нами применялся W-критерий Уилкоксона.

В качестве показателя тесноты связи между количественными показателями x и y, имеющими нормальное распределение, использовался коэффициент корреляции r_{xy} Пирсона.

Оценка статистической значимости корреляционной связи осуществлялась с помощью t-критерия.

Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, в том числе вероятности наступления исхода, рассчитанной с помощью регрессионной модели, применялся метод анализа ROC-кривых. С его помощью определялось оптимальное разделяющее значение количественного признака, позволяющее классифицировать пациентов по степени риска исхода, обладающее наилучшим сочетанием чувствительности и специфичности. Качество прогностической модели, полученной данным методом, оценивалось исходя из значений площади под ROC-кривой со стандартной ошибкой и 95% доверительным интервалом (ДИ) и уровня статистической значимости.

Для оценки влияния на степень эффективности операции был проведен однофакторный и многофакторный анализ с использованием линейной, логистической и мультиномиальной регрессии. Для оценки влияния факторов на удовлетворительный или неудовлетворительный результат операции была использована логистическая регрессия.

Оценка функции выживаемости пациентов проводилась по методу Каплана-Мейера. График оценки функции выживаемости представляет из себя убывающую ступенчатую линию, значения функции выживаемости между точками наблюдений считаются константными.

Метод Каплана-Мейера позволяет выполнять анализ цензурированных данных, т.е. оценивать выживаемость с учетом того, что пациенты могут выбывать в ходе эксперимента или иметь разные сроки наблюдения.

2.4. Клиническая характеристика пациентов основного исследования

Общее количество включенных больных составило 417 человек, из них: основную группу составили 249 пациента, которым было проведено нейрохирургическое лечение. В группе DBS STN – 233 человек, группа DBS GPI всего 16 человек, в последующем группа была исключена из анализа в связи с небольшим количеством больных и невозможностью провести анализ данных и сравнение. Таким образом, окончательное число больных основной группы DBS STN составило 233 человек. Группа контроля (сравнения), которая получала только медикаментозную терапию, составила 168 человек. В группу контроля включались пациенты, которые имели продолжительность болезни Паркинсона более 5 лет, а также имели моторные флуктуации и/или лекарственные дискинезии, были не старше 80 лет.

Имплантация систем для нейростимуляции проводилась в НМИЦ нейрохирургии Н.Н. Бурденко с 2004 по 2019 годы. Контрольная группа включала проспективную выборку пациентов, наблюдавшихся в Центре экстрапирамидных заболеваний на кафедре неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО, а также в ФМБЦ им А.И. Бурназяна ФМБА России в эти же годы. Базовые характеристики основной и группы сравнения указаны в **таблице 2.5**.

При сравнении показателей с помощью t-критерия Стьюдента было установлено, что группы не имели статистически значимых различий ($p>0,05$) и были сопоставимы по возрасту, средней длительности заболевания и стадии БП. В группе контроля длительность приема противопаркинсонических препаратов была немного выше. При сравнении показателей с помощью t-критерия Стьюдента были установлены статистически значимые различия по этому показателю ($p<0,05$).

Таблица 2.5 – Базовые характеристики основной и контрольной группы пациентов

Показатель	**DBS STN (n=233)**	**Группа сравнения (n=168)**	**p**
Средний возраст, годы	57,7±8,1 95% ДИ 56,7 - 58,8	59,4±6,5 95% ДИ 63,9- 66,6	p>0,05
Пол: мужской женский	134 (57,5%) 99 (42,5%)	81 (48,2%) 87 (51,8%)	
Стадия по шкале Хен и Яра, M±SD	3,4±0,6	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%)	87 (51,8%)	
стадия 4	90 (38,6%)	60 (35,7%)	
стадия 5	7 (3%)	-	
Темп прогрессирования: Медленный (%) Умеренный (%) Быстрый (%)	 51 (21,9%) 140 (60,1%) 42 (18%)	 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	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	10,2±4,3 (min 5, max 21) 95% ДИ 9,6-10,9	p<0,05
MMSE, Me [IQR]	27 [26-27]	28 [27-29]	p>0,05

Наибольшее количество больных в основной и контрольной группе находилось на 3 стадии БП по шкале Хен и Яра, 136 (56%) и 86 больных (51%), соответственно, несколько меньше на 4 стадии, 94 (39%) и 59 больных (35%), соответственно. В группе контроля не было пациентов на 5 стадии, однако в группе DBS STN количество таких пациентов составило 3% (7 человек). Это были пациенты, оперированные в ранние годы, когда отбор пациентов на нейрохирургическое лечение был менее строгим. В основной группе преобладали пациенты мужского пола (56% vs 44%), тогда как в контрольной, наоборот, женского пола (49% vs 51%).

Распределение пациентов основной и контрольной групп по возрасту представлено на **рисунке 2.3**. При сравнении показателей с помощью однофакторного дисперсионного анализа было установлено, что группы не имели статистически значимых различий (p>0,05).

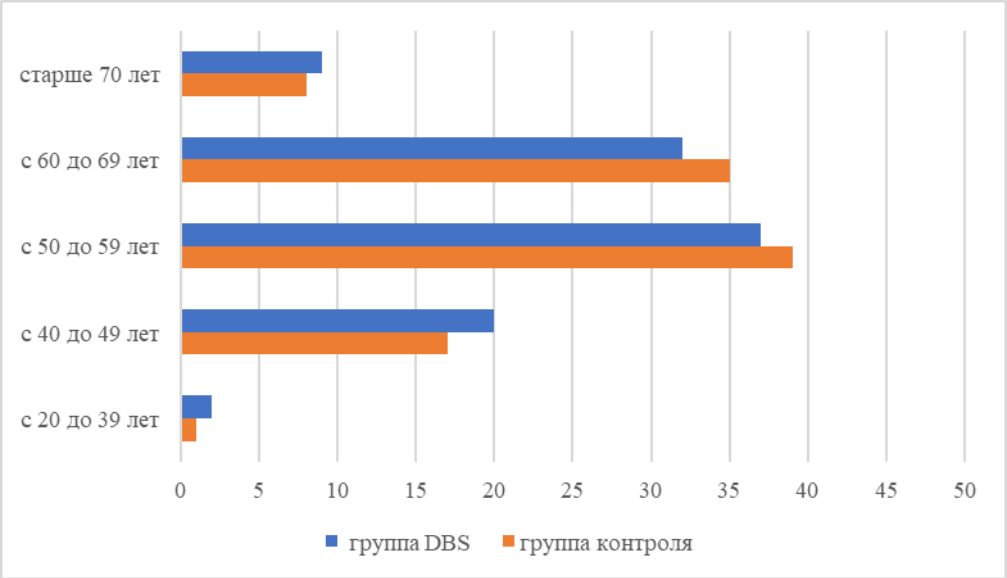


Рисунок 2.3 – Распределение пациентов по возрасту в основной и контрольной группе (показан удельный вес каждой группы в %)

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 основной группе оперированных пациентов 2% (4 пациента) составили больные с ранним началом БП, количество прооперированных пациентов старше 70 лет составило 9% (22 человека).

Распределение пациентов основной и контрольной групп в зависимости от длительности заболевания представлено на **рисунке 2.4**.

При сравнении показателей с помощью однофакторного дисперсионного анализа было установлено, что группы не имели статистически значимых различий по этому показателю ($p>0,05$). 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 группе прооперированных пациентов длительность заболевания от 16 до 20 лет встречалась у 18% больных (43 человека) (в контрольной – n=29 (17%)), длительность заболевания более 20 лет – у 2% больных (5 человек) (в контрольной – n=9 (5%)). Короткая длительность заболевания 5 лет отмечалась у 6 прооперированных пациентов (2%).

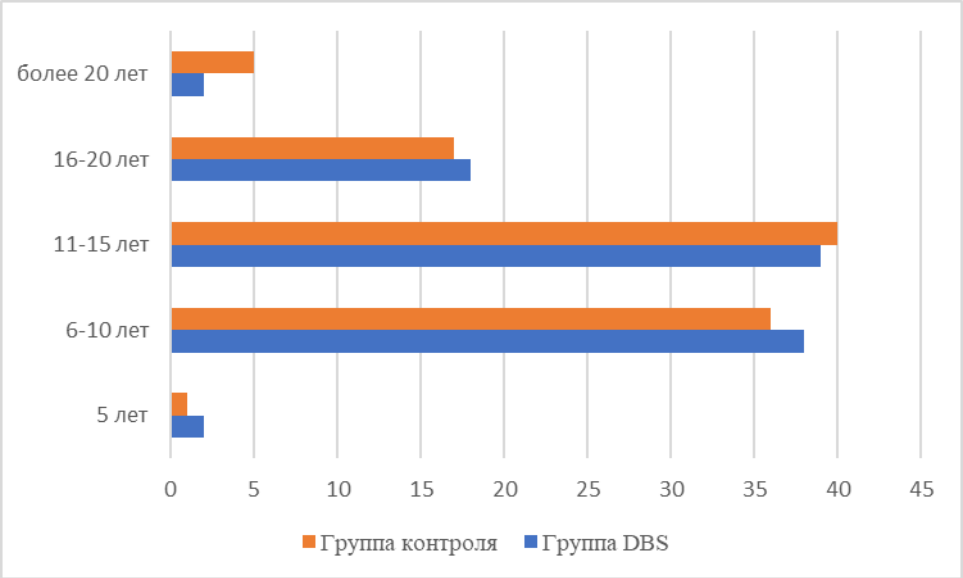


Рисунок 2.4 – Распределение пациентов по группам в зависимости от длительности заболевания в основной и контрольной группе (показан удельный вес каждой группы в %)

Распределение больных основной и контрольной групп по полу и возрасту представлено в **таблице 2.6**.

Таблица 2.6 – Распределение больных БП обеих групп по полу и возрасту

Возрастные группы (годы)	Основная группа (n=233)		Контрольная группа (n=168)	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
с 20 до 39	3	1	-	-
с 40 до 49	23	9	6	5
с 50 до 59	56	40	12	14
с 60 до 69	45	43	31	43
старше 70 лет	7	6	32	25

В обеих группах преобладали пациенты со смешанной формой болезни Паркинсона, а также акинетико-ригидной (**рисунок 2.5**). Пациентов с дрожательной формой было меньше всего, что объясняется выбором других методов нейрохирургического лечения (например, радиочастотной деструкции) у этой категории больных.

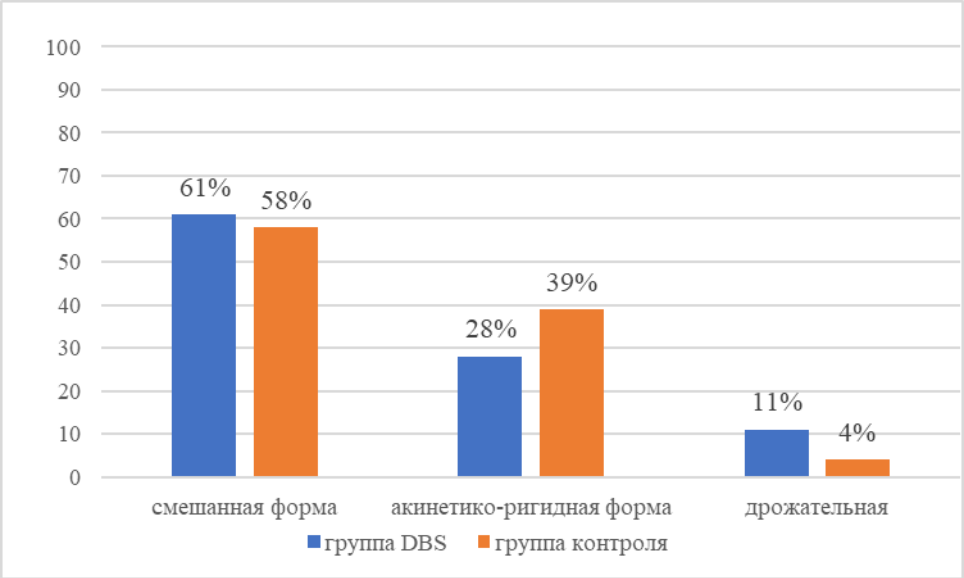


Рисунок 2.5 – Распределение больных БП по клиническим формам в основной и контрольной группах в процентном соотношении

Для оценки темпа прогрессирования БП были использованы критерии Н.В. Федоровой (1996). При быстром темпе прогрессирования смена стадий происходит в течение двух или менее лет, для умеренного темпа прогрессирования характерна смена стадий в период 3-5 лет, медленный темп характеризуется переходом к последующей стадии в период более 5 лет.

Распределение больных БП по темпам прогрессирования заболевания в основной и контрольной группах представлено на **рисунке 2.6**.

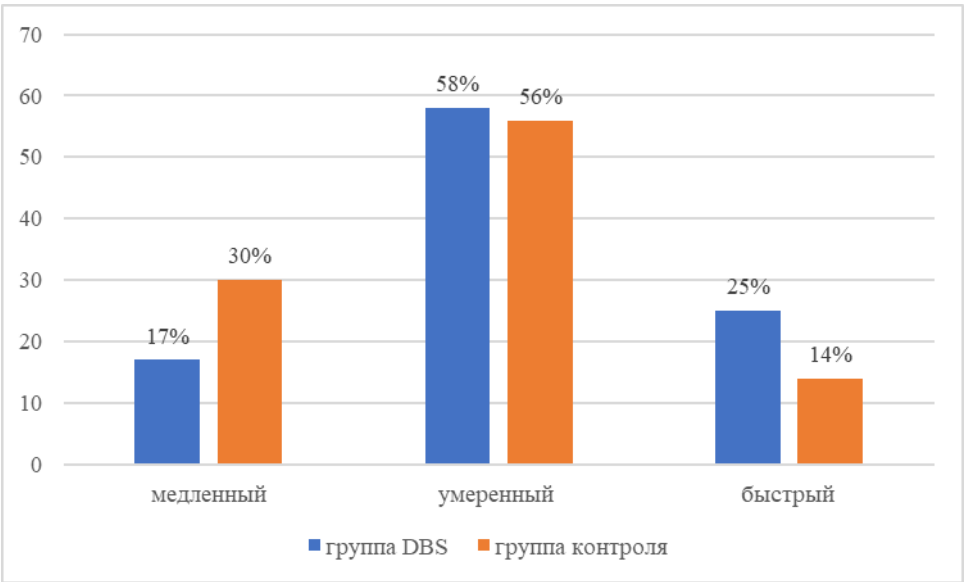


Рисунок 2.6 – Распределение больных БП по темпам прогрессирования заболевания в основной и контрольной группах в процентном соотношении

При сравнении показателей с помощью t-критерия Стьюдента было установлено, что группы не имели статистически значимых различий по темпам прогрессирования (p>0,05). В обеих группах преобладали пациенты с умеренным темпом прогрессирования (58% (n=134) и 56% (n=94) соответственно), в группе DBS 25% (n=59) составили пациенты с быстрым темпом прогрессирования (в группе контроля – 14% (n=23)) и 17% (n=40) пациентов с медленным темпом (в группе контроля – 30% (n=51)).

Сравнительная характеристика степени тяжести осложнений медикаментозной терапии, дозы L-допы, продолжительности ON-периода у больных основной и контрольной групп представлена в **таблице 2.7**.

Таблица 2.7 – Сопоставление степени тяжести осложнений медикаментозной терапии, дозы L-допы, продолжительности ON-периода у больных основной и контрольной групп

Показатели	**Основная группа N=233**	**Контрольная группа N=168**	**p**
Доза L-допы (мг/сут.)	Me [IQR] 1215 [900-1575] min-max 250 - 5650	Me [IQR] 900 [570-1345] min-max 300-3400	0,0001*
Продолжительность ON-периода (часы)	Me [IQR] 2,0 [1,7-3,0] min-max 0,5 - 4	Me [IQR] 2,0 [2,0-3,0] min-max 1-5	0,0001*
Шкала UPDRS IV часть, общий балл	Me [IQR] 10,0 [8-13] min-max 0 - 19	Me [IQR] 4,5 [1,5-8] min-max 0 - 16	0,0001*
Шкала UPDRS IV, часть А (дискинезии), баллы	Me [IQR] 4,5 [2-6] min-max 0 - 13	Me [IQR] 5,0 [1-4] min-max 0 - 9	0,0001*
Шкала UPDRS IV, часть В (флуктуации), баллы	Me [IQR] 5,0 [4,0-6,0] min-max 0 - 8	Me [IQR] 1,0 [0-3] min-max 0 - 8	0,0001*

* - различия показателей статистически значимы (p<0,05)

Доза леводопы в группе DBS была выше. Также в обеих группах встречались пациенты с дозой леводопы выше 3000 мг в сутки **(рисунок 2.7)**, в дальнейшем эти группы были отдельно проанализированы по динамике медикаментозной терапии, а

также наличию дофаминового дизрегуляционного синдрома. Длительность периода включения составляла в среднем 2,0 часа в обеих группах.

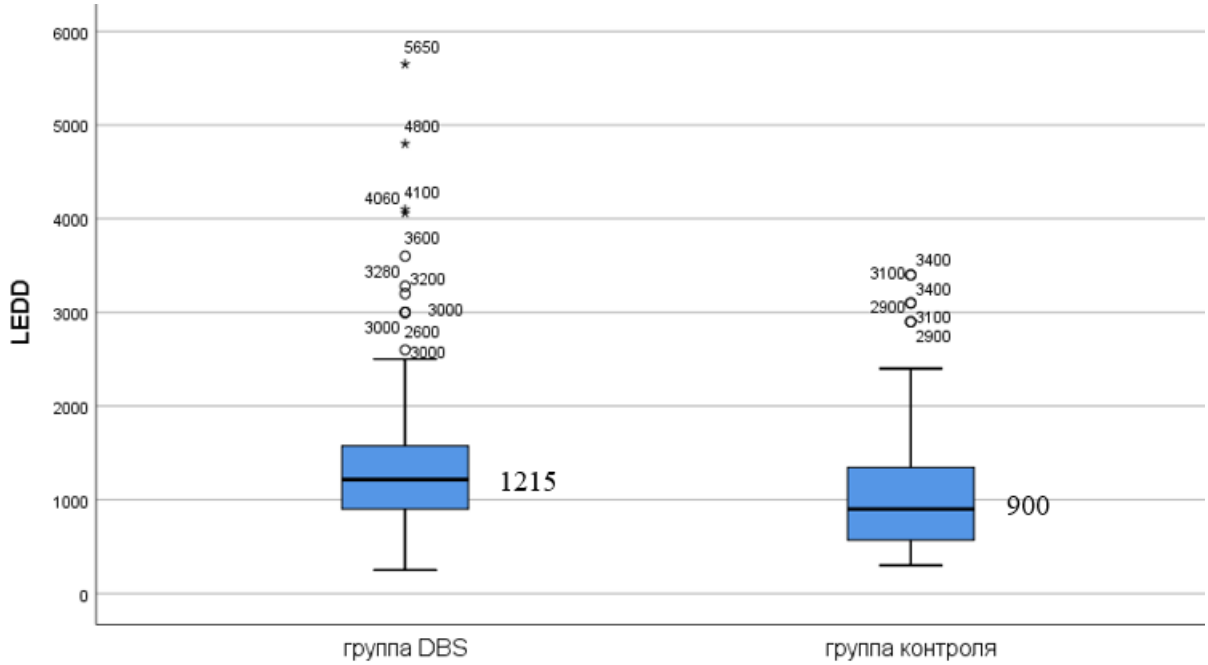


Рисунок 2.7 – Диаграмма эквивалентной дозы леводопы в основной и контрольной группах

Базовые характеристики основной и контрольной групп по тяжести двигательных нарушений и основных симптомов представлены в **таблицах 2.8 и 2.9**.

В периоде включения тяжесть двигательных нарушений по шкале UPDRS в контрольной группе была несколько выше. При этом по этому показателю не было статистически значимых различий. По показателям гипокинезия, ригидность, ходьба и речь группы статистически значимо различались. В группе DBS тяжесть этих симптомов была статистически значимо выше.

Таблица 2.8 – Базовые характеристики двигательных нарушений у пациентов основной и контрольной групп в периоде включения (ON-период)

№	Показатели, баллы	Группа DBS (n=231)	Контрольная группа (n=168)	p
1	Оценка по UPDRS, III моторная часть	17,9±10,6 (min 0, max 77) 95% ДИ 16,5 - 19,3	20,18±12,4 (min 0, max 60) 95% ДИ 18,3 - 22,1	0,05
2	Гипокинезия	7,50±6,4 (min 0, max 27) 95% ДИ 6,2 - 8,8	6,34±4,5 (min 0, max 27) 95% ДИ 5,5 - 7,2	0,001*
3	Ригидность	4,4±3,2 (min 0, max 12) 95% ДИ 3,7 - 5,0	3,2±2,9 (min 0, max 10) 95% ДИ 2,7 - 3,7	0,006*
4	Тремор	1,7±2,8 (min 0, max 15) 95% ДИ 1,1 - 2,2	1,2±2,2 (min 0, max 12) 95% ДИ 0,8 - 1,6	0,2
5	Ходьба (PIGD)	2,5±1,8 (min 0, max 7) 95% ДИ 2,0 - 3,1	1,9±1,9 (min 0, max 8) 95% ДИ 1,2 - 1,9	0,005*
6	Речь	1,9±1,2 (min 0, max 4) 95% ДИ 1,6 – 2,3	0,4±0,7 (min 0, max 2) 95% ДИ 0,2 – 0,5	0,001*

* - различия показателей статистически значимы (p<0,05)

В периоде выключения тяжесть двигательных нарушений в основной группе также была статистически значимо выше. При этом не было статистически значимых различий между группами по показателю гипокинезии.

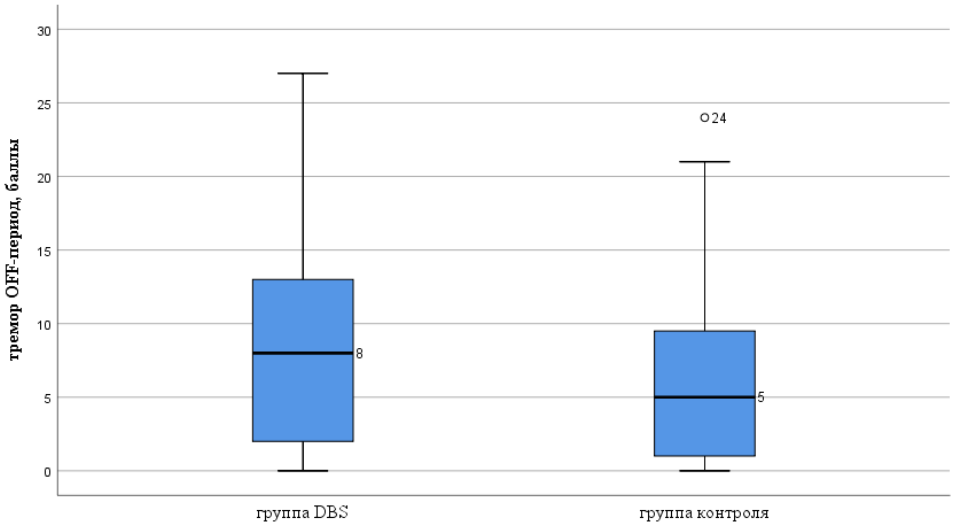
Таблица 2.9 – Базовые характеристики двигательных нарушений у пациентов основной и контрольной групп в периоде выключения (OFF-период)

№	Показатели, баллы	Группа DBS (n=231)	Контрольная группа (n=168)	p
1	Оценка по UPDRS, III моторная часть	54,54±15,3 (min 8, max 100) 95% ДИ 52,5-56,6	42,4±17,4 (min 10, max 90) 95% ДИ 39,7- 45,1	0,001*
2	Гипокинезия	25,7±9,8 (min 6, max 48) 95% ДИ 24,0 - 27,3	17,2±5,8 (min 5, max 30) 95% ДИ 24,0 - 27,3	0,1
3	Ригидность	13,92±4,9 (min 0, max 24) 95% ДИ 13,1-14,8	10,7±4,5 (min 0, max 22) 95% ДИ 9,9 -11,5	0,001*
4	Тремор	8,4±6,8 (min 0, max 27) 95% ДИ 7,3 - 9,6	6,28±5,881 (min 0, max 24) 95% ДИ 5,2 - 7,4	0,003*
5	Ходьба	6,6±3,6 (min 0, max 16) 95% ДИ 5,8-7,4	5,8±3,7 (min 0, max 15) 95% ДИ 5,0 – 6,5	0,001*
6	Речь	3,1±1,7 (min 0, max 8) 95% ДИ 2,7 - 3,5	1,9±1,4 (min 0, max5) 95% ДИ 1,6 – 2,2	0,001*

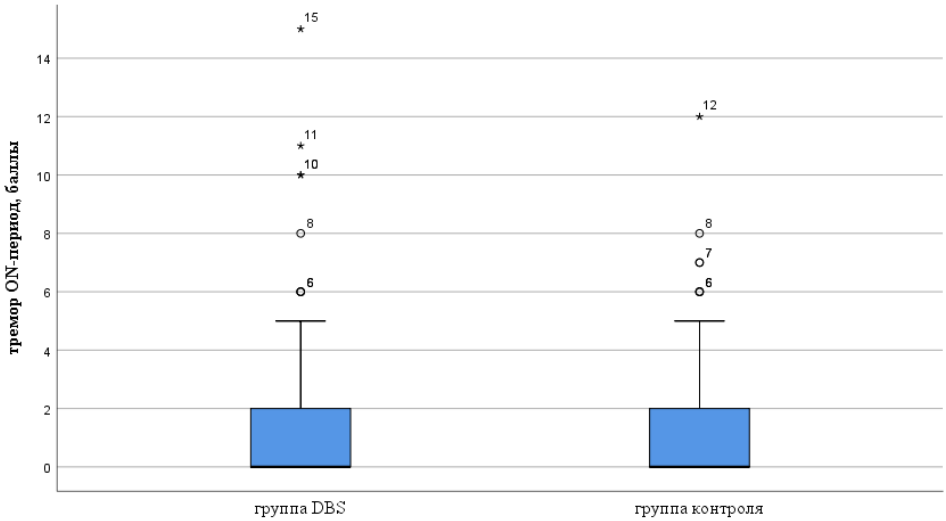
* - различия показателей статистически значимы (p<0,05)

Учитывая, что группы набирались проспективно на протяжении 15 лет, было принято решение не исключать выбросы из анализа, поскольку они также представляют клинический интерес.

На **рисунках 2.8 - 2.11** показаны визуально ящичные диаграммы по основным двигательным тестам в периодах включения и выключения.

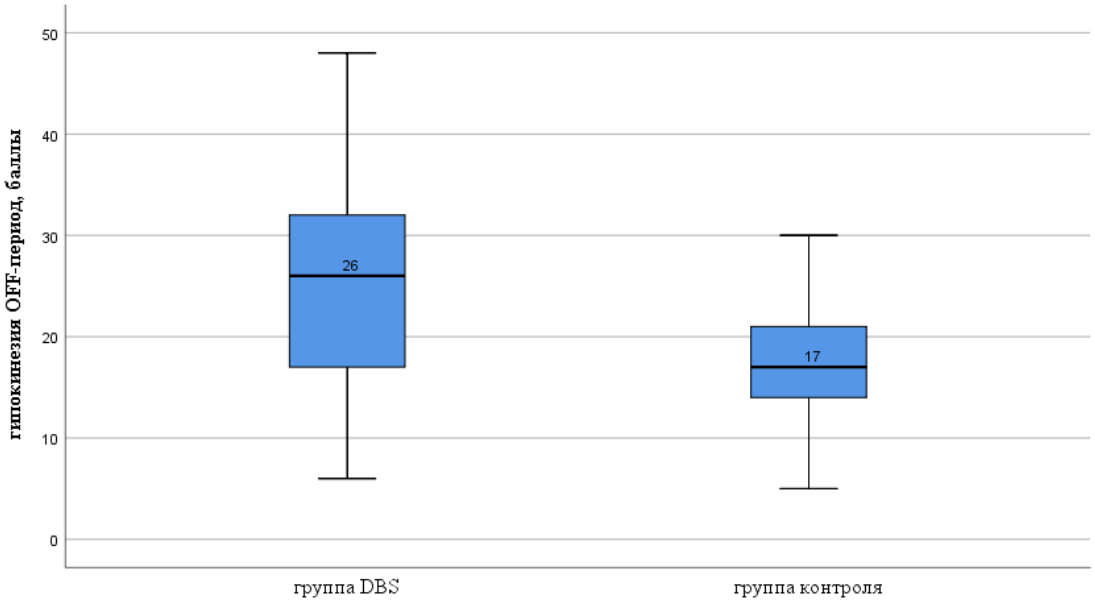


а

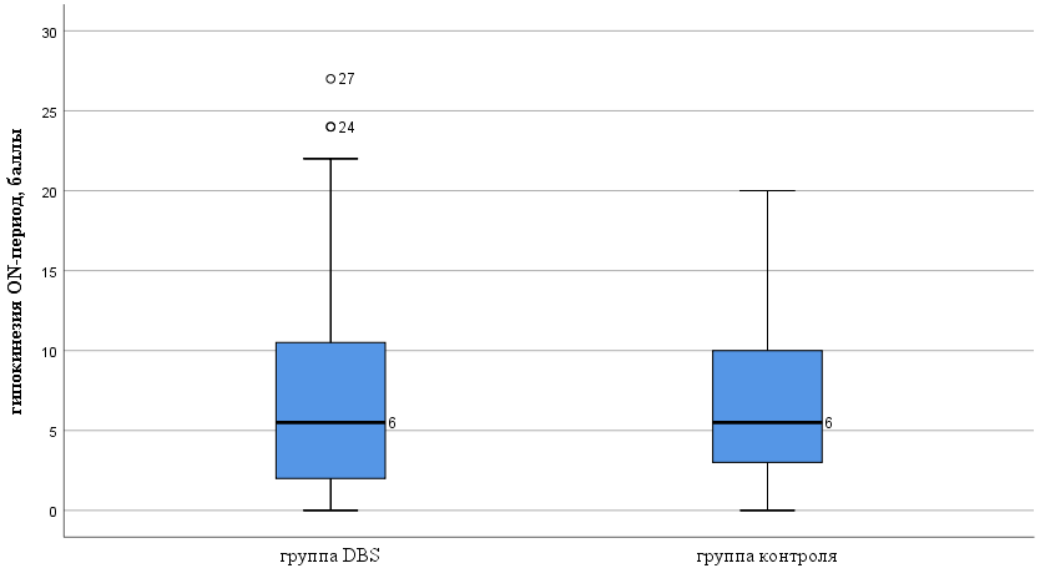


б

Рисунок 2.8 – Диаграмма распределения баллов по показателю тремор в основной и контрольной группах в периодах выключения (а) и включения (б)

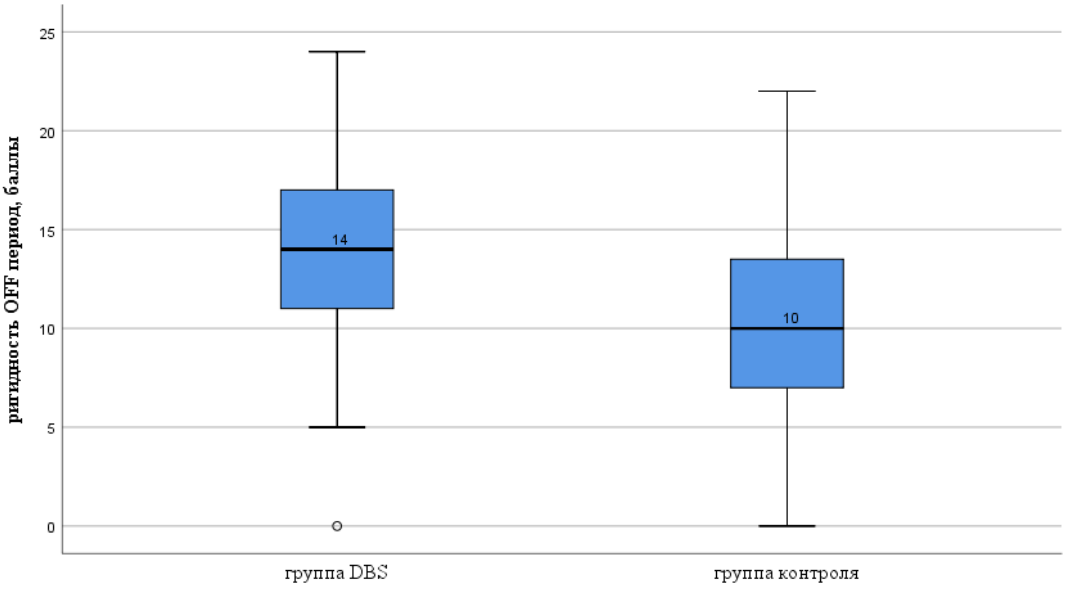


а

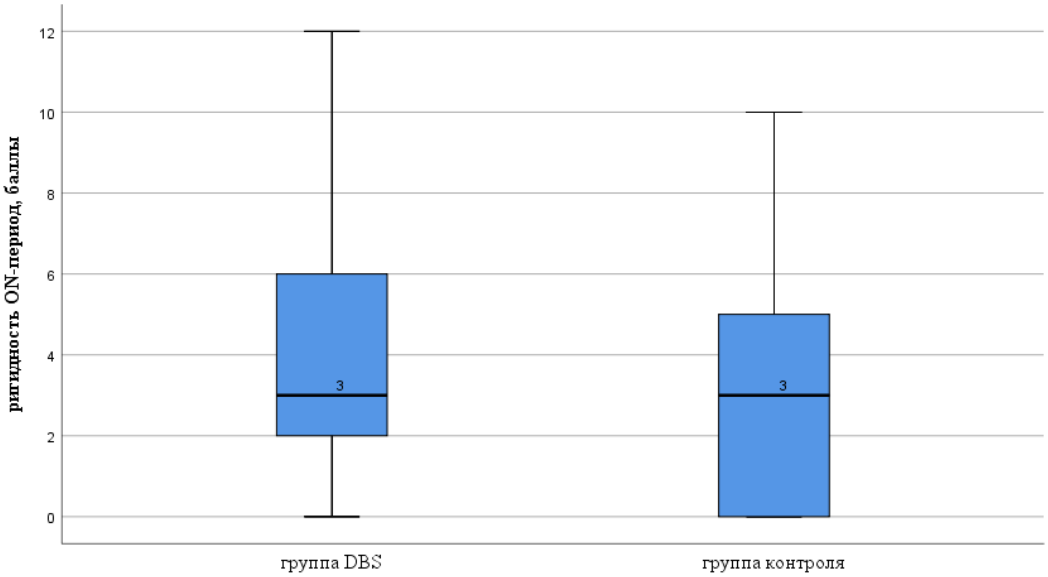


б

Рисунок 2.9 – Диаграмма распределения баллов по показателю гипокинезия в основной и контрольной группах в периодах выключения (а) и включения (б)

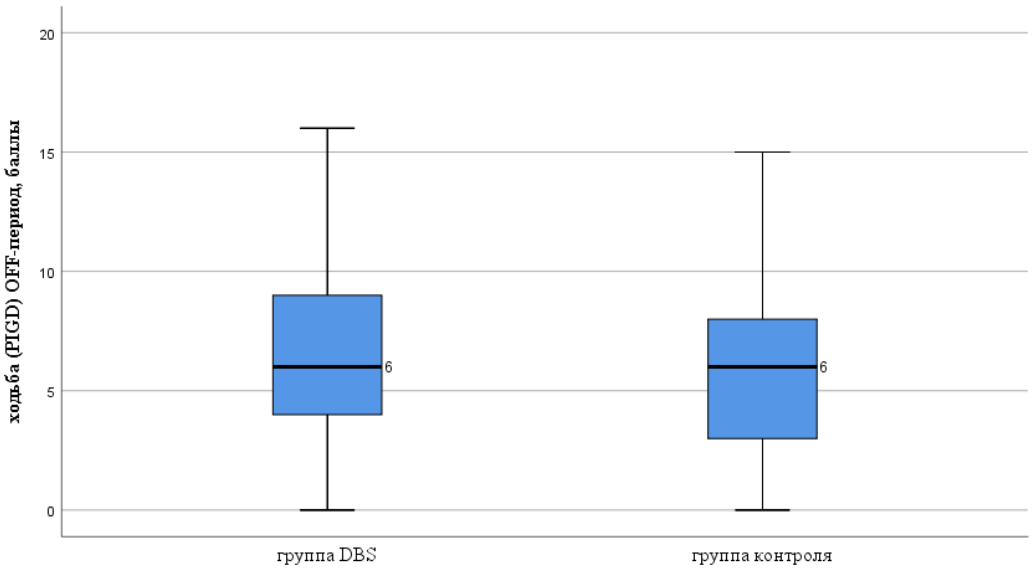


а

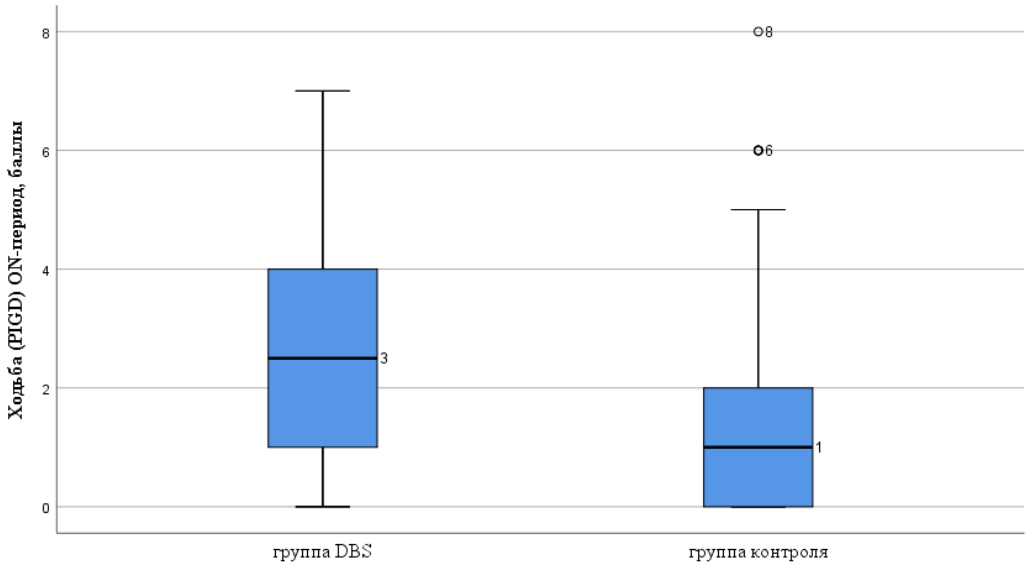


б

Рисунок 2.10 – Диаграмма распределения баллов по показателю ригидность в основной и контрольной группах в периодах выключения (а) и включения (б)



а



б

Рисунок 2.11 – Диаграмма распределения баллов по показателю ходьба (PIGD) в основной и контрольной группах в периодах выключения (а) и включения (б)

В **таблице 2.10** представлены исходные характеристики двух групп по показателям качества жизни и повседневной активности. Группы не различались по показателям PDQ-39 и UPDRS (II часть) в период включения.

Таблица 2.10 – Сопоставление исходных показателей повседневной активности (шкалы: Schwab and England, UPDRS II часть) и качества жизни (PDQ-39) в основной и контрольной группах

Показатели	Группа DBS (n=231)	Контрольная группа (n=168)	p
Schwab and England OFF-период	39,3±17,7 (min 0, max 90) 95% ДИ 37,0 - 41,7	65,7±17,4 (min 20, max 100) 95% ДИ 62,7 - 68,6	p<0,0001*
ON-период	79,7±11,3 (min 40, max 100) 95% ДИ 78,0 - 81,4	87,2±11,1 (min 40, max 100) 95% ДИ 85,3 - 89,1	p<0,0001*
UPDRS (II часть) ON	6,5±4,3 95% ДИ 5,9 – 7,1	6,8±5,1 95% ДИ 6,1 – 7,7	p=0,4
UPDRS (II часть) OFF	23,9±7,1 95% ДИ 22,9 – 24,8	15,3±6,9 95% ДИ 14,3 – 16,3	p<0,0001*
PDQ-39	118,4±21,1 (min 57, max 169) 95% ДИ 115,6- 121,2	108,9±18,5 (min 57, max 167) 95% ДИ 105,9 - 111,9	p=0,8

* - различия показателей статистически значимы (p<0,05)

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1. Динамика спектра моторных симптомов в раннем и отдаленном послеоперационных периодах

3.1.1. Динамика моторных симптомов в группе DBS STN

При оценке динамики моторных показателей по 3 части шкалы UPDRS в OFF периоде в группе DBS STN отмечалось статистически значимое снижение показателя ($p<0,001$) от исходного до 15 года наблюдения (**таблица 3.1**).

В группе контроля при оценке тех же показателей до 1 года не отмечалось статистически значимой разницы ($p>0,05$), далее отмечалось статистически значимое ($p<0,05$) увеличение баллов по шкале UPDRS с 1 года и далее (**таблица 3.1**).

Баллы по шкале UPDRS III для оценки двигательной функции варьируются от 0 до 108, более высокие баллы указывают на худшие результаты. В группе DBS в OFF периоде отмечалось улучшение (снижение баллов) показателей UPDRS 3 части по сравнению с исходным уровнем на 57,3% через 3 месяца, на 59,2% через 6 месяцев, на 59,8% через 1 год, на 57,3% через 3 года, на 38,8% через 5 лет, на 37,9% через 7 лет, на 34,7% через 10 лет, на 23,7% через 15 лет. Как видно, разница в % от исходных данных уменьшалась на протяжении 15 лет, тем не менее баллы моторной части не достигли дооперационного уровня даже спустя 15 лет наблюдения. Эти изменения были статистически значимы ($p<0,05$).

В группе контроля, получающей только медикаментозную терапию, в первый год отмечались статистически незначимая разница баллов, далее отмечалось статистически значимое ухудшение в виде нарастания баллов по шкале UPDRS 3 части в OFF периоде через 3 года на 4,9%, через 5 лет на 17,1%, через 7 лет на 28,1%, через 10 лет на 40,1%, через 15 лет на 67,5% по сравнению с исходными данными.

Таблица 3.1 – Динамика показателей моторной части шкалы UPDRS (3 часть) в периоде выключения (OFF период) в группе DBS STN и группе медикаментозной терапии на всем протяжении наблюдения

№	Этапы наблюдения	Группа DBS				Группа медикаментозной терапии			
		n	M±SD	95% ДИ	p	n	M±SD	95% ДИ	p
1	Исходный	233	54,5±15,3	52,5-56,6		168	42,4±17,4	39,7-45,1	
2	Через 3 мес.	221	23,3±15,1	21,3-25,3	p_{1-2}<0,001*	168	44,5±17,8	41,2-47,8	$p_{1-2=}$1,0**
3	Через 6 мес.	202	22,3±14,9	20,2-24,3	p_{1-3}<0,001*	168	43,7±17,0	40,8-46,7	p_{1-3}=0,9**
4	Через 1 год	222	21,9±14,5	20,0-23,9	p_{1-4}<0,001*	168	42,7±16,3	39,9-45,5	$p_{1-4=}$1,0**
5	Через 3 года	173	23,3±14,1	21,2-25,4	p_{1-5}<0,001*	166	44,5±17,2	41,4-47,6	p_{1-5} =0,031*
6	Через 5 лет	71	33,4±12,5	29,8-36,9	p_{1-6}<0,001*	168	49,7±18,9	45,8-53,5	p_{1-6}<0,001*
7	Через 7 лет	38	33,8±12,1	29,8-37,8	p_{1-7}=0,002*	166	54,3±20,1	49,9-58,6	p_{1-7}<0,001*
8	Через 10 лет	63	35,6±13,9	29,9-41,2	p_{1-8}=0,005*	166	59,4±18,3	54,5-64,4	p_{1-8}<0,001*
9	Через 15 лет	34	41,6±11,7	35,1- 48,1	$p_{1-9=}$ 0,014*	75	71,0±15,3	65,1-76,9	p_{1-9}<0,001*

** - изменения показателей статистически значимы (p <0,05) по сравнению с исходным уровнем;*

*** - изменения показателей статистически не значимы по сравнению с исходным уровнем (p>0,05). Применялся ANOVA с повторными измерениями*

Визуальная динамика в процентах по шкале UPDRS 3 части в периоде выключения в обеих группах на протяжении 15 лет представлена на **рисунке 3.1**.

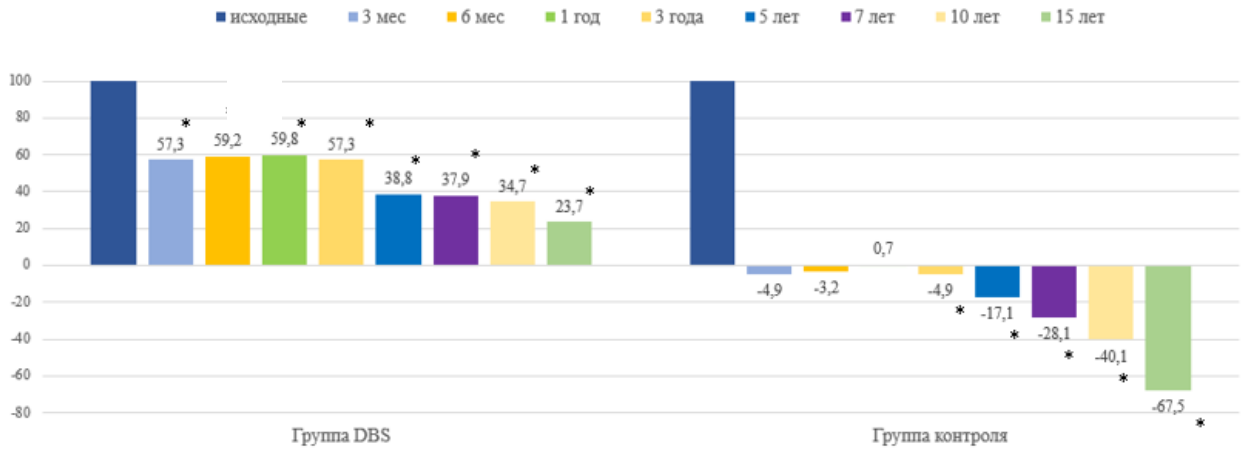


Рисунок 3.1 – Динамика в процентах по шкале UPDRS 3 части OFF-период в обеих группах на протяжении 15 лет наблюдения
* - изменения показателей статистически значимы (p<0,05) по сравнению с дооперационным/исходным уровнем)

В группе DBS в ON периоде до 3-х лет отмечалось улучшение (снижение баллов) показателей UPDRS 3 части по сравнению с исходным уровнем на 40,4% через 3 месяца, на 40,3% через 6 месяцев, на 38,9% через 1 год, на 34,9% через 3 года, затем отмечалось ухудшение баллов на 10,2% через 5 лет, на 14,1% через 7 лет, на 22,9% через 10 лет, на 20,9% через 15 лет. Различия между группами не достигли статистической значимости (p>0,05) (**таблица 3.2**).

В группе контроля, получающей только медикаментозную терапию, в первый год отмечались улучшение в виде нарастания баллов по шкале UPDRS 3 части на 2,6% через 3 месяца и через 6 месяцев, на 1,4% через 1 год, далее отмечалось ухудшение через 3 года на 9,4%, через 5 лет на 24,0%, через 7 лет на 32,8%, через 10 лет на 41,1%, через 15 лет на 64,5% по сравнению с исходными данными (**таблица 3.2**).

Таблица 3.2 – Динамика показателей моторной части шкалы UPDRS (3 часть) в периоде включения (ON период) в группе DBS STN и группе медикаментозной терапии на всем протяжении наблюдения

№	Этапы наблюдения	Группа DBS				Группа медикаментозной терапии			
		n	M±SD	95% ДИ	p	n	M±SD	95% ДИ	p
1	Исходный	233	17,9±10,6	16,5-19,3		168	20,2±12,4	18,3-22,1	
2	Через 3 мес.	221	10,7±8,6	9,5-11,8	$p_{1-2=}$0,001**	168	19,7±11,3	17,7-21,6	$p_{1-2=}$0,07**
3	Через 6 мес.	202	10,7±8,4	9,6-11,8	$p_{1-3=}$0,001**	168	19,7±11,4	17,7-21,6	$p_{1-3=}$0,01*
4	Через 1 год	222	10,9±8,5	9,8-12,0	$p_{1-4=}$0,001**	168	19,9±11,4	17,9-21,8	$p_{1-4=}$0,0001*
5	Через 3 года	173	11,7±8,6	10,4-13,0	$p_{1-5=}$0,001**	166	22,1±12,9	19,7-24,4	$p_{1-5=}$0,0001*
6	Через 5 лет	71	19,7±9,3	17,0-22,3	p_{1-6}=0,2*	168	25,0±15,1	21,9-28,1	p_{1-6}=0,0001*
7	Через 7 лет	38	20,4±10,5	16,9-23,8	p_{1-7}=0,6*	166	26,8±16,6	23,3-30,3	p_{1-7}=0,0001*
8	Через 10 лет	63	21,9±12,7	17,0-26,9	$p_{1-8=}$ 0,5*	166	28,5±18,1	23,6-33,4	$p_{1-8=}$ 0,002*
9	Через 15 лет	34	21,6±11,4	15,9-27,3	$p_{1-9=}$0,3*	75	33,2±22,8	24,5-41,9	$p_{1-9=}$0,0001*

** - изменения показателей статистически значимы по сравнению с исходным уровнем (p<0,05); ** - различия (изменения) статистически не значимы (p≥0,05. Применялся ANOVA с повторными измерениями.*

Визуальная динамика в процентах по шкале UPDRS 3 части в периоде включения в обеих группах на протяжении 15 лет представлена на **рисунке 3.2**.

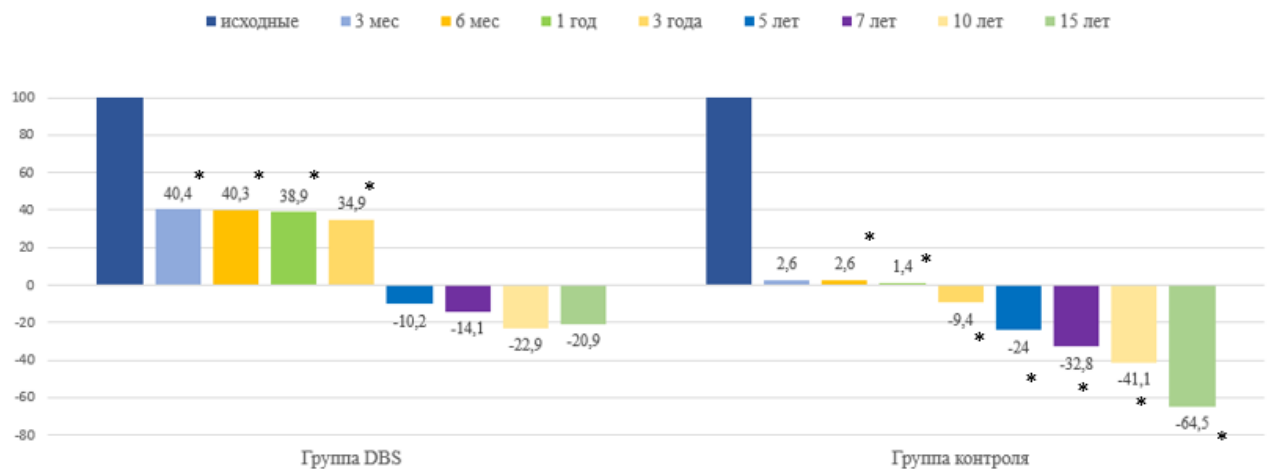


Рисунок 3.2 – Динамика в процентах по шкале UPDRS 3 части ON-период в обеих группах на протяжении 15 лет наблюдения
* - изменения показателей статистически значимы (p<0,05) по сравнению с дооперационным/исходным уровнем

Оценка тремора складывалась из суммы пунктов шкалы UPDRS (2.16, 3.20, 3.21) от 0 до 24 баллов.

В периоде выключения в группе DBS STN отмечалось статистически значимое уменьшение тремора (снижение баллов) по сравнению с исходным уровнем на 87,5% через 3 месяца; эта тенденция сохранялась на протяжении 3х 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 тремора (**таблица 3.3**).

В периоде выключения в группе контроля, напротив, отмечалось ухудшение (увеличение баллов) тремора по сравнению с исходным уровнем на 40% через 3 месяца, далее этот показатель оставался стабильным на протяжении 5 лет, через 7

лет ухудшение составило 60%, через 15 лет ухудшение составило 70%. Статистически значимые различия были отмечены с 3-го года наблюдения по сравнению с исходным уровнем (p <0,05) (**таблица 3.3**).

В периоде включения в группе DBS STN значимой динамики отмечено не было, однако тяжесть тремора до операции в периоде включения была низкой (медиана 0 [0-2]; при этом в группе контроля наблюдалось нарастание тремора также и в периоде включения через 5 лет и к 15-му году медиана составила 3[0-5] (**таблица 3.4**).

Визуальная динамика тремора по шкале UPDRS 3 части в периодах включения и выключения в обеих группах на протяжении 15 лет представлена на **рисунке 3.3.**

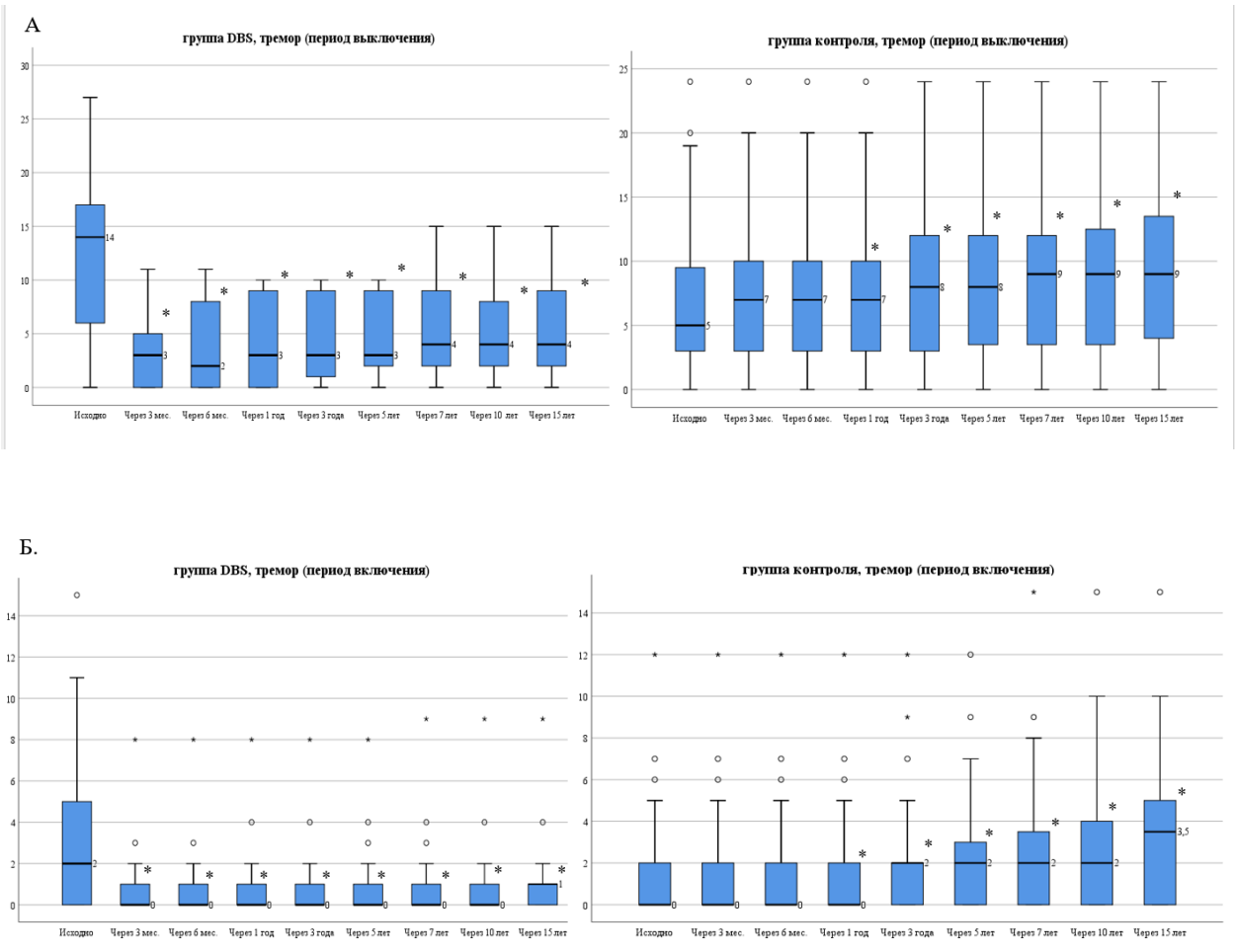


Рисунок 3.3 – Динамика тремора в баллах шкалы UPDRS в обеих группах в OFF (А) и ON (Б) периодах на протяжении всего периода наблюдения (*p <0,05)

Таблица 3.3 – Динамика моторных симптомов в периоде выключения (OFF период) в группе DBS STN и группе медикаментозной терапии на всем протяжении наблюдения

№	Этапы наблюдения	Группа DBS Me [IQR]			Группа медикаментозной терапии Me [IQR]		
		тремор	гипокинезия	ригидность	тремор	гипокинезия	ригидность
1	Исходный	8 [2-13]	26 [17-32]	14 [11-17]	5 [1-9,5]	17 [14-21]	10 [7-13,5]
2	Через 3 мес.	1 [0-3] *	5 [2-14] *	3 [1-6] *	7 [2,5-10,5] *	17 [14-21] **	10 [7-14] *
3	Через 6 мес.	1 [0-3] *	5 [2-11,5] *	3 [2-6] *	7 [2,5-10,5] *	17 [14-21] **	10 [7-14] *
4	Через 1 год	1 [0-3] *	4 [1-14,5] *	3 [2-6] *	6 [1-10] *	18 [14-22] *	12 [9-15] *
5	Через 3 года	1 [0-3] *	3 [1-14] *	2 [1,5-6] *	7 [2-11] *	20,5 [15-24] *	13 [9-16] *
6	Через 5 лет	4 [2-8,5] *	16 [14-20] *	7 [6-12] *	7 [2-12] *	22 [16-28] *	15 [10-20] *
7	Через 7 лет	5 [2-9] *	17,5 [13,5-20] *	10 [6-12] *	8 [2,5-12] *	24 [17-30,5] *	16 [10-20] *
8	Через 10 лет	4 [2-7,5] *	18 [16-20] *	9 [7-11] *	7 [1-11] *	28 [21-35] *	20 [12,5-22] *
9	Через 15 лет	4 [2-8,5] *	20 [17,5-20,5] *	10 [7,5-10,5] *	8,5 [3-12] *	30,5 [23-40] *	20 [14-24] *

** - изменения показателей статистически значимы по сравнению с исходным уровнем ($p<0,05$); ** - различия (изменения) статистически не значимы ($p\geq0,05$). Применялся критерий Вилкоксона парные сравнения до\после.*

Таблица 3.4 – Динамика моторных симптомов в периоде включения (ON период) в группе DBS STN и группе медикаментозной терапии на всем протяжении наблюдения

№	Этапы наблюдения	Группа DBS Me [IQR]			Группа медикаментозной терапии Me [IQR]		
		тремор	гипокинезия	ригидность	тремор	гипокинезия	ригидность
1	Исходный	0 [0-2]	5,5 [2-10,5]	3 [2-6]	0 [0-2]	5,5 [3-10]	3 [0-5]
2	Через 3 мес.	0 [0-0] *	2 [1-10] *	1 [0-3] *	0 [0-2] **	6 [3-10] **	3 [0-5,5] **
3	Через 6 мес.	0 [0-2] *	2 [1-10] *	1 [0-3] *	0 [0-2] **	5 [3-10] **	3 [0-5,5] **
4	Через 1 год	0 [0-2] *	2 [1-7] *	1 [0-3] *	0 [0-2] *	6 [4-10] *	4 [2-6] *
5	Через 3 года	0 [0-2] *	2 [1-6] *	1 [0-2] *	1 [0-2] *	8 [4-12] *	4 [2-6,5] *
6	Через 5 лет	0 [0-1] *	5,5 [7-10,5] *	3 [2-7] *	1,5 [0-3] *	9 [5-12] *	4 [2-7] *
7	Через 7 лет	0 [0-1] *	8,5 [6-11,5] *	4 [2-7] *	2 [0-3] *	5 [9,5-14] *	5 [3-8] *
8	Через 10 лет	0 [0-1] *	10,0 [7,5-11] **	4 [2-5] *	2 [0-3] *	11,5 [8-16] *	6 [3,5-10] *
9	Через 15 лет	0 [0-1] *	10,0 [7,5-11,5] **	4 [2,5-6] **	3 [0-5] *	12 [9-17] *	7 [4-10] *

** - изменения показателей статистически значимы (p <0,05) по сравнению с исходным уровнем; ** - изменения показателей статистически не значимы по сравнению с исходным уровнем (p>0,05). Применялся критерий Вилкоксона парные сравнения до\после*

В группе DBS в периоде выключения было установлено статистически значимое снижение баллов на протяжении 15 лет наблюдения (p <0,05). В раннем послеоперационном периоде через 3 месяца улучшение тремора отмечалось у 78,9% больных, отсутствие динамики – у 18,8%, только у 2,3% пациентов не отмечалось динамики этого показателя. Эта тенденция сохранялась на протяжении 15 лет, через 15 лет у 84,2% пациентов отмечалась положительная динамика, у 5,3% – ухудшение, отсутствие динамики – у 10,5% (p <0,05).

В группе контроля на протяжении первого года у 80,4% отсутствовала динамика степени выраженности тремора, у 18,8% отмечалось ухудшение. Через 5 лет у 60,6% отмечалось нарастание тремора, у 38,3% – отсутствие динамики, далее эта тенденция сохранялась на протяжении 15 лет и составила 71,5% в группе ухудшения и 28,6% – отсутствие динамики (p <0,05).

В группе DBS в периоде включения было установлено статистически значимое снижение баллов, определяющих выраженность тремора на протяжении 15 лет наблюдения (p <0,05). В раннем послеоперационном периоде через 3 месяца уменьшение тремора отмечалось у 43,5% больных, отсутствие динамики этого симптома – у 56,7% пациентов, через год улучшение отмечалось у 41%, отсутствие динамики у 54,7%, у 4,2% отмечалось ухудшение. В целом такая тенденция сохранялась на протяжении 5 лет, далее росло количество пациентов с отрицательной динамикой и через 7 и 10 лет отрицательная динамика отмечалась в среднем у 13,7%, через 15 лет – у 15,7%. Тем не менее, через 15 лет у 47,4% отмечалась положительная динамика и у 36,8% отсутствие динамики по сравнению с дооперационным уровнем.

В группе контроля, получающей медикаментозную терапию, не отмечалось пациентов с положительной динамикой, на протяжении 15 лет росло количество больных с нарастающим тремором в периоде включения. Через год у 8,9% отмечалось ухудшение, через 5 лет – у 39,4%, через 10 лет – у 57,1%, через 15 лет у 66,7%, соответственно. Отсутствие динамики через 15 лет было отмечено у 33,3% (p <0,05).

Таким образом, DBS STN вызывает уменьшение выраженности тремора в периоде выключения у 78,9% больных через 3 месяца и у 84,2% через 15 лет, только у 5,3% отмечается ухудшение по сравнению с дооперационным уровнем. В группе, получающей медикаментозное лечение, через 15 лет у 71,5% отмечается нарастание тремора.

Оценка ригидности складывалась из суммы пунктов шкалы UPDRS (3.22, 3.28) от 0 до 24 баллов.

В периоде выключения в группе DBS отмечалось статистически значимое ($p<0,05$) уменьшение ригидности (снижение баллов) в среднем на 66,6% в течение трех лет по сравнению с исходным уровнем, затем к 5 году отмечалось возвращение к прежним показателям (**таблица 3.3**). В периоде выключения в группе контроля, напротив, отмечалось ухудшение (увеличение баллов) по сравнению с исходным уровнем, начиная с года на 20%, на 50% через 5 лет, на 100% через 15 лет (**таблица 3.3**).

В периоде включения в группе DBS на протяжении трех лет наблюдалось уменьшение выраженности 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 ($p>0,05$) (**таблица 3.4**). В периоде включения в группе контроля ухудшение составило 133% через 15 лет ($p<0,05$) (**таблица 3.4**).

Визуальная динамика ригидности по шкале UPDRS 3 части в периодах включения и выключения в обеих группах на протяжении 15 лет представлена на **рисунке 3.4.**

DBS STN привела к уменьшению ригидности в периоде включения через 3 месяца 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 ($p<0,05$).

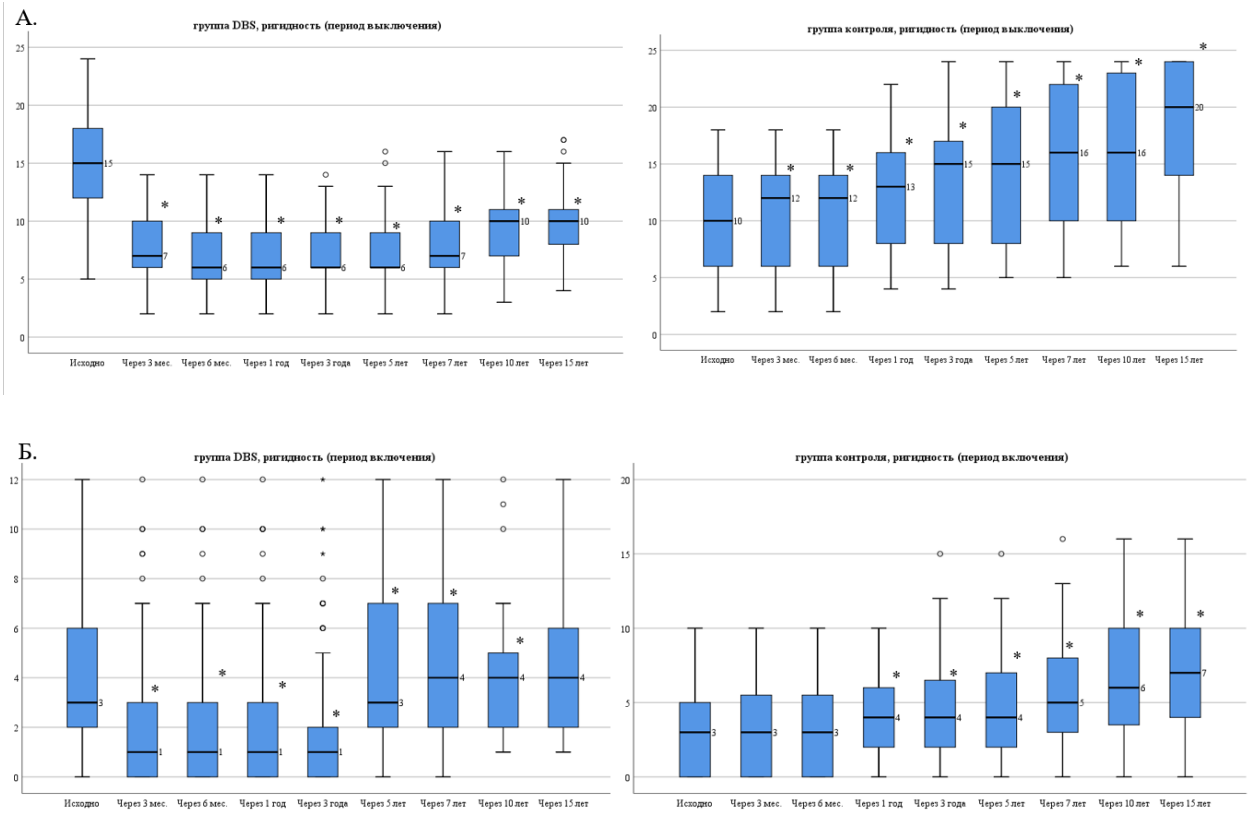


Рисунок 3.4 – Динамика ригидности в баллах шкалы UPDRS в обеих группах в OFF (А) и ON (Б) периодах на протяжении всего периода наблюдения (*p <0,05)

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% больных, 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% пациентов отсутствовала динамика этого симптома (p<0,05 в обеих группах).

Таким образом, DBS STN приводит к уменьшению ригидности в периоде выключения на 66,6% у 94,9% пациентов в раннем послеоперационном периоде на протяжении 3-х лет; к 5-ти годам у части пациентов отмечается возвращение к дооперационному уровню, однако даже через 15 лет у 89,5% отмечается улучшение по сравнению с дооперационным уровнем.

Оценка гипокинезии складывалась из суммы пунктов шкалы UPDRS (3.19, 3.23, 3.24, 3.25, 3.26, 3.27, 3.29, 3.31) от 0 до 48 баллов.

В периоде выключения в группе DBS отмечалось уменьшение гипокинезии (снижение баллов) в среднем на 80,8% в течение трех лет по сравнению с исходным уровнем, затем к 5 году отмечалось некоторое нарастание гипокинезии, которое проявлялось меньшим улучшением на 38,5% через 5 лет; через 15 лет улучшение сохранялось до 23,1% по сравнению с дооперационным. По этому показателю даже через 15 лет пациенты не достигли дооперационного уровня (**таблица 3.3**). В периоде выключения в группе контроля по показателю гипокинезия, напротив, отмечалось ухудшение (увеличение баллов) по сравнению с исходным уровнем начиная с трех лет на 20,6%, через 10 лет ухудшение составило 64,7%, через 15 лет – 79,4% (**таблица 3.3**).

В периоде включения в группе DBS на протяжении трех лет наблюдалось улучшение гипокинезии в среднем на 63,6%, к 5 году этот показатель вернулся на прежний уровень. К 7-му году наблюдения отмечалось ухудшение на 54,5%, к 10-му и 15-му году – на 81,8% по сравнению с дооперационным уровнем (**таблица 3.4**). 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%, через 15 лет – 118% (**таблица 3.4**).

Визуальная динамика гипокинезии по шкале UPDRS 3 части в периодах включения и выключения в обеих группах на протяжении 15 лет представлена на **рисунке 3.5.**

В группе DBS STN в периоде выключения через 3 месяца уменьшение выраженности гипокинезии отмечалось у 98,5% пациентов, эта тенденция сохранялась и в последующем. У оставшихся под наблюдением 100% больных через 15 лет отмечалось уменьшение гипокинезии по сравнению с дооперационным уровнем. В группе контроля через год отмечалось нарастание гипокинезии у 41,8% пациентов, у 55,5% не отмечалось динамики. Через 5 лет лишь у 12,9% не было никакой динамики, тогда как у 87,1% отмечалось нарастание гипокинезии, через 15 лет у 100% отмечалось ухудшение.

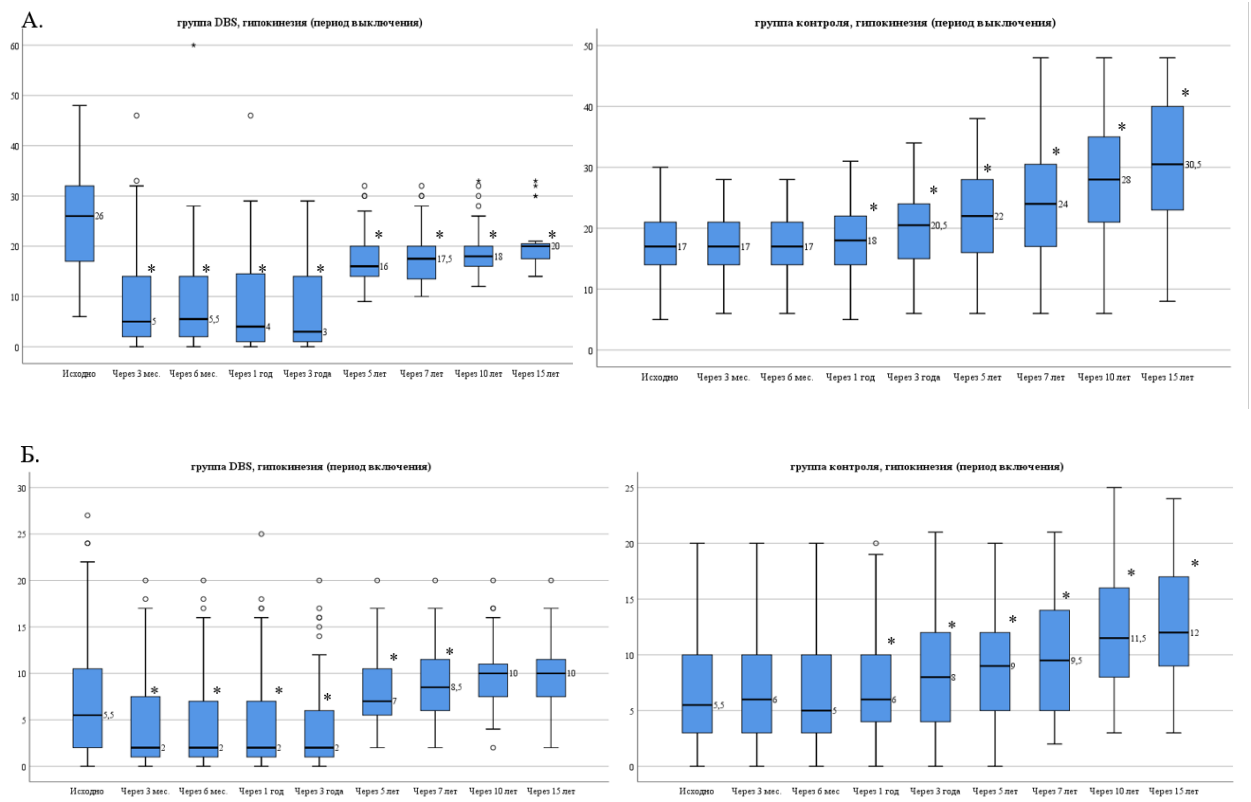


Рисунок 3.5 – Динамика гипокинезии в баллах шкалы UPDRS в обеих группах в OFF (А) и ON (Б) периодах на протяжении всего периода наблюдения (*p <0,05)

Таким образом, DBS STN приводит к уменьшению выраженности гипокинезии как в раннем, так и в отдаленном периоде у 100% пациентов; тогда как в группе, получающей медикаментозную терапию, у 100% пациентов отмечается нарастание гипокинезии по сравнению с исходным уровнем (p <0,05 для обеих групп).

3.1.2. Динамика аксиальных нарушений в группе DBS STN

К аксиальным симптомам БП относятся нарушения походки, постуральная нестабильность и постуральные нарушения (нарушения позы), нарушения речи и глотания. Постуральные нарушения являются основной причиной падений, потери независимости и снижения качества жизни (КЖ), также считается, что данные нарушения в значительной степени резистентны к заместительной дофаминовой терапии, особенно на развернутых стадиях.

В нашем исследовании на протяжении 15 лет был оценен показатель, отражающий функцию ходьбы – PIGD (Postural Instability and Gait Disorder), он

складывался из суммы баллов шкалы UPDRS (2.13, 2.14, 2.15, 3.29, 3.30) от 0 до 20 баллов. Речь оценивалась по пунктам 2.5, 3.18 – от 0 до 8 баллов.

Кроме того, в отдельной подгруппе (n=40) проводилась более подробная оценка аксиальных нарушений в краткосрочной перспективе в течение первого года, поскольку в ряде работ было показано, что DBS STN может также ухудшать ходьбу и речь.

Тяжесть застываний при ходьбе оценивалась как объективно (по отдельному баллу шкалы UPDRS (см. раздел этапы инвалидизации) при длительном исследовании, так и субъективно при краткосрочном исследовании с помощью опросника по застываниям, который оценивает частоту возникновения и продолжительность эпизодов замирания во время начала ходьбы и поворотов.

DBS STN привела к улучшению ходьбы у 89% больных через 3 месяца после операции, лишь у 5% отмечалось ухудшение. Далее сохранялась такая же тенденция, через 15 лет улучшение отмечалось у 74% по сравнению с дооперационным уровнем, у 21% больных – не было обнаружено динамики. В группе контроля в течение первого года не было значимых изменений, через 3 года ходьба ухудшилась у 59% больных, у 36% оставалась без изменений, через 15 лет у 89% пациентов отмечалось ухудшение ходьбы.

В периоде выключения в группе DBS STN отмечалось улучшение ходьбы, которое оценивалось с помощью показателя PIGD (снижение баллов). Улучшение составило 66,7% через 3 месяца и сохранялось стабильным на протяжении 5 лет, к 7 году улучшение составило всего 16,7%, к 15 годам медиана вернулась к прежним баллам. В группе контроля в первые 5 лет не отмечалось значительной динамики по баллам, к 15 годам ухудшение составило 66,7% (**таблица 3.5)**.

В ON периоде в группе DBS отмечалось ухудшение ходьбы, начиная с 6 мес., и к году наблюдения составило 20%, через 15 лет ухудшение составило 60%. В группе контроля в периоде ON отмечалось ухудшение на 300% (**таблица 3.6, рисунок 3.6)**.

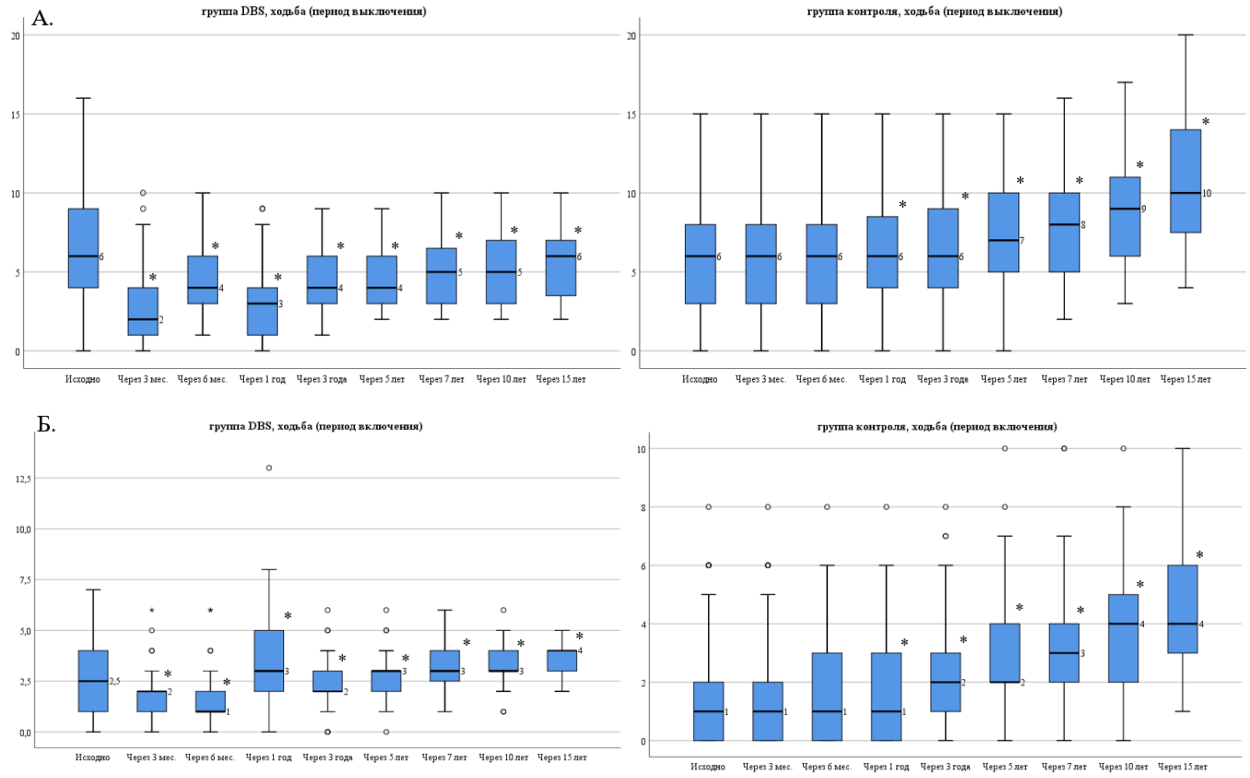


Рисунок 3.6 – Динамика ходьбы в баллах в обеих группах в периоде выключения (А) и включения (Б) на протяжении всего периода наблюдения

DBS STN привела к улучшению речи в периоде выключения у 58% пациентов в раннем послеоперационном периоде, 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 на протяжении первого года наблюдения, через 5 лет у 48% отмечалось ухудшение речевых функций, у 51% не было динамики *($p<0,05$*), через 15 лет у 93% отмечалось ухудшение *($p<0,05$*). В периоде включения изменения показателей в группе оперированных больных были не значимы на протяжении всего периода наблюдения.

Таблица 3.5 – Динамика аксиальных нарушений в периоде выключения (OFF период) в группе DBS STN и группе контроля на всем протяжении наблюдения

№	Этапы наблюдения	Группа DBS		Группа медикаментозной терапии	
		PIGD (ходьба)	речь	PIGD (ходьба)	речь
1	Исходный	6 [4-9]	3 [2-4]	6 [3-8]	2 [1-2,5]
2	Через 3 мес.	2 [1-4] *	2 [2-3] *	6 [3-8] **	2 [1-3] **
3	Через 6 мес.	4 [3-6] *	2 [1-3] *	6 [3-8] **	2 [1-3] *
4	Через 1 год	3 [1-4] *	2 [2-4] *	6 [4-8,5] *	2 [1-4] *
5	Через 3 года	3 [4-6] *	3 [2-4] *	6 [4-9] *	2 [2-4] *
6	Через 5 лет	3 [4-6] *	3 [2-4] *	7 [5-10] *	3 [2-4] *
7	Через 7 лет	5 [3-6,5] *	3 [2-4] *	8 [5-10] *	3 [2-4] *
8	Через 10 лет	5 [3-7] *	3 [2,5-4] **	9 [611] *	3 [2-4] *
9	Через 15 лет	6 [3,5-7] *	3 [3-5] **	10 [7,5-14] *	4 [3-5] *

** - изменения показателей статистически значимы (p<0,05); ** - изменения показателей статистически не значимы по сравнению с дооперационным уровнем (p>0,05). Применялся критерий Вилкоксона парные сравнения до\после.*

В группе DBS в OFF периоде наблюдалась следующая динамика: в течение первого года отмечалось улучшение речи в среднем на 33,3% от исходного уровня, к трем годам показатели вернулись к дооперационным. В группе контроля в OFF периоде наблюдалось нарастание речевых нарушений, начиная с 3-го года, ухудшение через 15 лет составило 100%.

Таблица 3.6 – Динамика аксиальных нарушений в периоде включения (ON период) в группе DBS STN и группе контроля на всем протяжении наблюдения

№	Этапы наблюдения	Группа DBS Me [IQR]		Группа контроля Me [IQR]	
		PIGD (ходьба)	Речь	PIGD (ходьба)	речь
1	Исходный	2,5 [1-4]	2,5 [1-4]	1 [0-2]	0 [0-0]
2	Через 3 мес.	2 [1-2]*	2 [0-2] **	1 [0-2] **	0 [0-0] **
3	Через 6 мес.	6 [4-9]*	2 [0-2] **	1 [0-3]*	0 [0-0]**
4	Через 1 год	3 [2-5]*	2 [0-2] **	1 [0-3]*	0 [0-1]*
5	Через 3 года	2 [2-3] *	2 [0-2] **	2 [1-3]*	0 [0-2]*
6	Через 5 лет	3 [2-3] *	2 [0-3] **	2 [2-4]*	1 [0-2]*
7	Через 7 лет	3 [2,5-4] *	2 [1-3] **	3 [2-4]*	1 [0-2]*
8	Через 10 лет	3 [3-4]*	2 [1-3] **	4 [2-5]*	2 [0-2]*
9	Через 15 лет	4 [3-4] *	2 [1,5-3] **	4 [3-6]*	2 [1-3]*

** - изменения показателей статистически значимы (p<0,05); ** - изменения показателей статистически не значимы по сравнению с дооперационным уровнем (p>0,05). Применялся критерий Вилкоксона парные сравнения до\после.*

Визуальная динамика речевых нарушений в баллах в обеих группах на протяжении 15 лет представлена на **рисунке 3.7**.

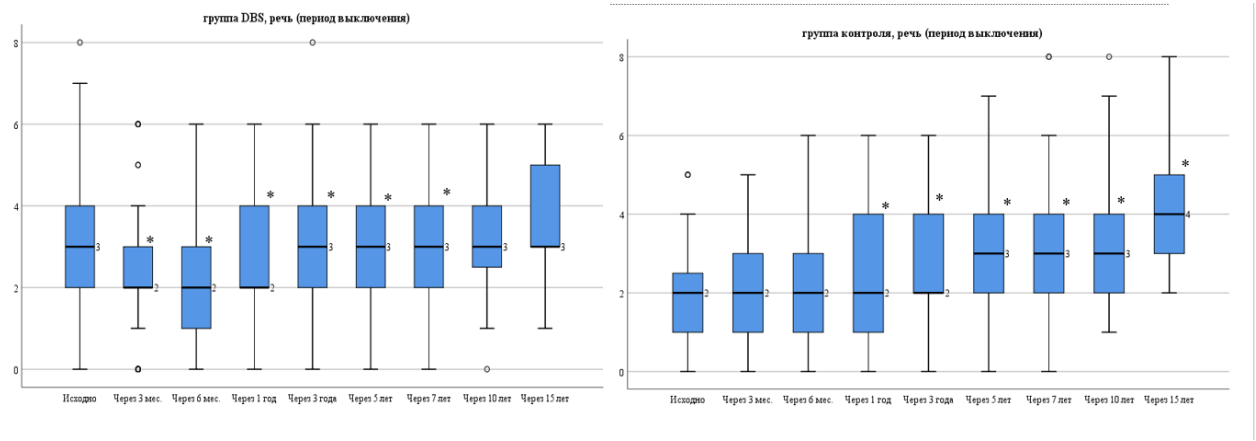


Рисунок 3.7 – Динамика речевых нарушений в баллах в обеих группах в периоде выключения на протяжении всего периода наблюдения (*p <0,05)

Оценка аксиальных нарушений в раннем послеоперационном периоде в группе DBS STN

Влияние НС различных мишеней на нарушения ходьбы и речь до сих пор вызывает дискуссии. В виду того, что в ряде работ показано в некотором проценте случаев ухудшение ходьбы и речи в раннем послеоперационном периоде, была выделена подгруппа пациентов с БП (n=40), у которой проводился более подробный анализ нарушений ходьбы в первый год на фоне стимуляции STN.

Для этого использовались следующие тесты: 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 видах активности (Activities Specific Balance Confidence, ABC); опросник по застываниям при ходьбе (Freezing of Gait Questionnaire - FOG-Q, Giladi N., 2000).

Количество больных в данной подгруппе составило 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. В **таблицах 3.7. и 3.8** представлена динамика ходьбы и речевых нарушений по вышеперечисленным шкалам.

При оценке динамики показателей теста баланса Берга в периоде включения медиана не изменилась. При этом в периоде выключения отмечался статистически значимый рост баллов на 38,2% по сравнению с дооперационным уровнем, что соответствует улучшению функции ходьбы. 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).

Таблица 3.7 – Динамика аксиальных нарушений по основным шкалам до и через 3, 6, 12 месяцев нейростимуляции STN

№	Шкала	Период	Исходный	3 мес.	6 мес.	12 мес.	p
1	Шкала оценки равновесия и двигательной активности у пожилых пациентов (М. Тинетти): *Часть 1. Ходьба*	ON	15 [11,5-18]	9 [7,5-14]	9 [7,5-14]	9 [6,5-14]	p 0-3<0,001* p 0-6<0,001* p 0-12<0,001*
		OFF	5 [3,25-6,5]	2 [0-4]	2 [0-4]	2 [0-4]	p 0-3<0,001* p 0-6<0,001* p 0-12<0,001*
	Часть 2. Равновесие	ON	13,6±4,3 95% ДИ 12,0 - 15,2	10,7±5,6 95% ДИ 8,6 - 12,8	10,7±5,6 95% ДИ 8,7 - 12,8	10,6±5,8 95% ДИ 8,4 - 12,7	p 0-3<0,001* p 0-6<0,001* p 0-12<0,006*
		OFF	3 [2-7]	2 [0-6,5]	2 [0-6,5]	3 [0-6]	=0,05
2	Тест баланса Берга	ON	55 [53-56]	55 [55-56]	55 [54-56]	55 [53,5-56]	p 0-3<0,001* p 0-6<0,001* p 0-12<0,001*
		OFF	34 [28-41,4]	55 [53-55]	54 [53-55]	54 [51,5-55]	p 0-3<0,001* p 0-6<0,001* p 0-12<0,001*
3	Шкала ABC	OFF	54,5 [42-71]	76 [63-82,5]	71 [55,5-84]	69 [52,5-76,5]	p 0-3<0,001* p 0-6<0,001* p 0-12<0,001*
4	Опросник FOG-Q	OFF	14,0±5,7 95% ДИ 12,2 - 15,8	5,3±3,6 95% ДИ 4,2 - 6,5	5,9±4,0 95% ДИ 4,6 - 7,1	6,8±5,0 95% ДИ 5,2 - 8,4	p 0-3<0,001* p 0-6<0,001* p 0-12<0,001*

** - изменения показателей статистически значимы (p<0,05); ** - различия (изменения) статистически не значимы (p>0,05)*

Таблица 3.8 – Динамика речевых нарушений до и через 3, 6, 12 месяцев DBS STN

№	Показатель	Исходный	Через 3 мес.	Через 6 мес.	Через 12 мес.	p
1	Шкала для оценки дизартрии (Балашова И.Н., Ванчакова Н.П., 2016).	4 [1,5-6,0]	2 [0-4]	2 [1-4]	2 [2-4]	<0,01* p0-3<0,01* p0-6 <0,4* p0-12<0,03*
2	Индекс голосового дефекта (Voice Handicap Index (VHI), Barbara H. J. et al., 1997)	29,6±17,1 95% ДИ 24,1 – 35,1	22,9±16,3 95% ДИ 17,7 - 28,2	21,5±15,3 95% ДИ 16,6 - 26,4	28,3±19,1 95% ДИ 22,1 - 34,4	<0,002* p0-3<0,01* p0-6 <0,02* p0-12<0,9*

** - изменения показателей статистически значимы (p<0,05);** - различия (изменения) статистически не значимы (p>0,05)*

Опросник по застываниям (FOG-Q) состоит из 6 пунктов (максимум 24 балла). Динамика количества пациентов в зависимости от баллов опросника FOG-Q представлена в **таблице 3.9**.

Таблица 3.9 – Динамика количества пациентов в зависимости от баллов опросника по застываниям (FOG-Q) (n=40)

№	Баллы по опроснику FOG-Q	Исходно n (%)	3 мес. n (%)	6 мес. n (%)	12 мес. n (%)
1	0-10 (более легкие нарушения)	12 (30)	37(92,5)	33(82,5)	32(80)
2	11-15 (умеренные нарушения)	11(27,5)	3(7,5)	7(17,5)	4(10)
3	15-24 (выраженные нарушения)	17 (42,5)	-	-	4(10)

Отмечалась следующая динамика: через 3 месяцев улучшение составило 62,2%, через 6 месяцев – 57,8%, через 12 месяцев – 51,4% (**рисунок 3.8**).

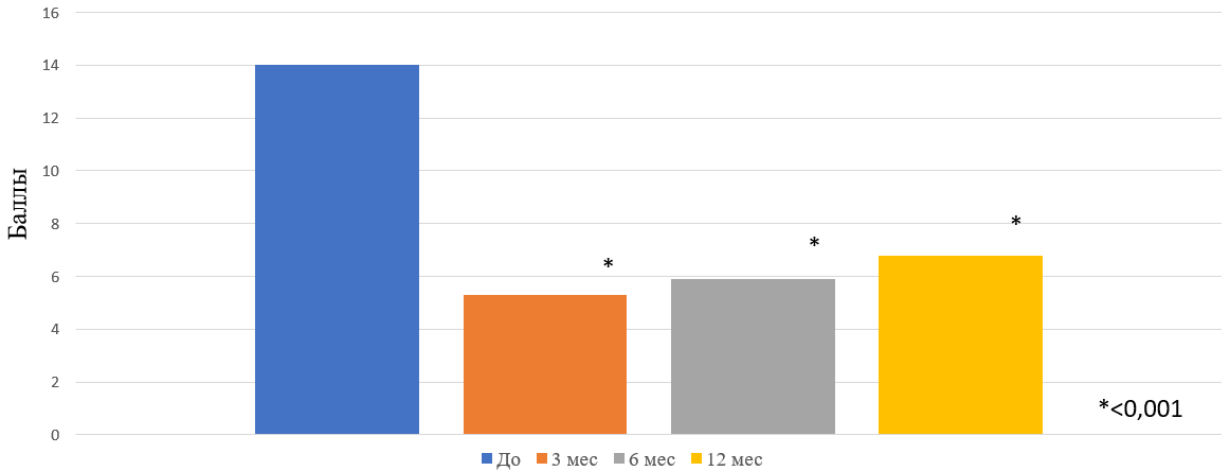


Рисунок 3.8 – Динамика застываний в баллах по опроснику FOG-Q до и через 3,6,12 месяцев стимуляции

При этом увеличилось количество пациентов с более легкими нарушениями с 30% до 80% к году, уменьшилось количество пациентов с умеренными и выраженными нарушениями с 27,5% до 10%, с 42,5% до 10% соответственно (**рисунок 3.9**).

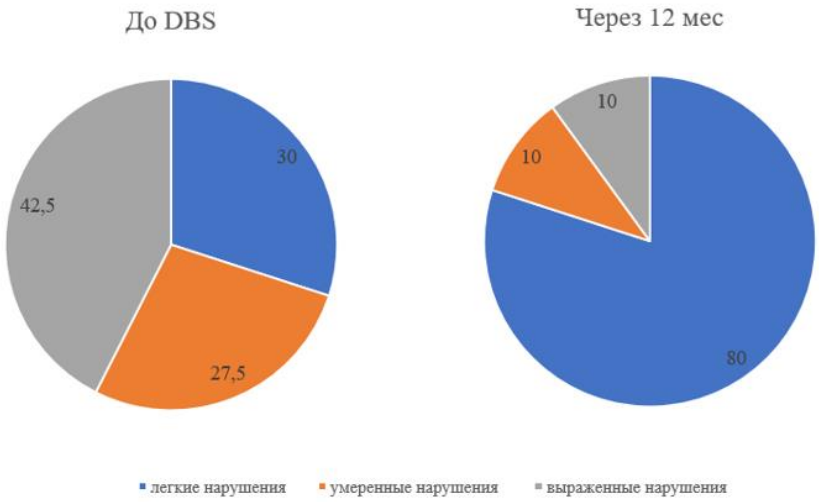


Рисунок 3.9 – Распределение пациентов (%) в зависимости от выраженности застываний до DBS и через 12 месяцев на фоне DBS по данным опросника по застываниям FOG-Q

По шкале оценки равновесия и двигательной активности М. Тинетти в периоде выключения при оценке ходьбы отмечалось улучшение на 60%, при оценке равновесия отмечалось улучшение на 33,3%, эти показатели сохранялись стабильными на протяжении года.

По шкале оценки равновесия и двигательной активности М. Тинетти в периоде включения при оценке ходьбы отмечалось улучшение на 40%, при оценке равновесия отмечалось улучшение на 21,3%, эти показатели сохранялись стабильным на протяжении года.

Таким образом, в краткосрочном исследовании ухудшений ходьбы не отмечалось.

Что касается речевых нарушений, то отмечалась следующая динамика индекса голосового дефекта: через 3 месяца улучшение составило 22,6%, через 6 месяцев – 27,4%, через 12 месяцев улучшение составляло всего 4,3%. Эти показатели не достигли статистической значимости (**таблица 3.10**).

Таблица 3.10 – Динамика количества пациентов (%) в зависимости от баллов индекса голосового дефекта

№	Баллы	Исходно n (%)	3 мес. n (%)	6 мес. n (%)	12 мес. n (%)
1	Более 60 (значительные нарушения)	2 (5)	0	0	4 (10)
2	40-59 (средней степени выраженности)	7(17,5)	7 (17,5)	6 (15)	6 (15)
3	Менее 40 (легкие расстройства)	31 (77,5)	33 (82,5)	34 (85)	30 (75)

На **рисунке 3.10** видно, что к 12 месяцам увеличилось количество больных в группе значительных нарушений 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%.

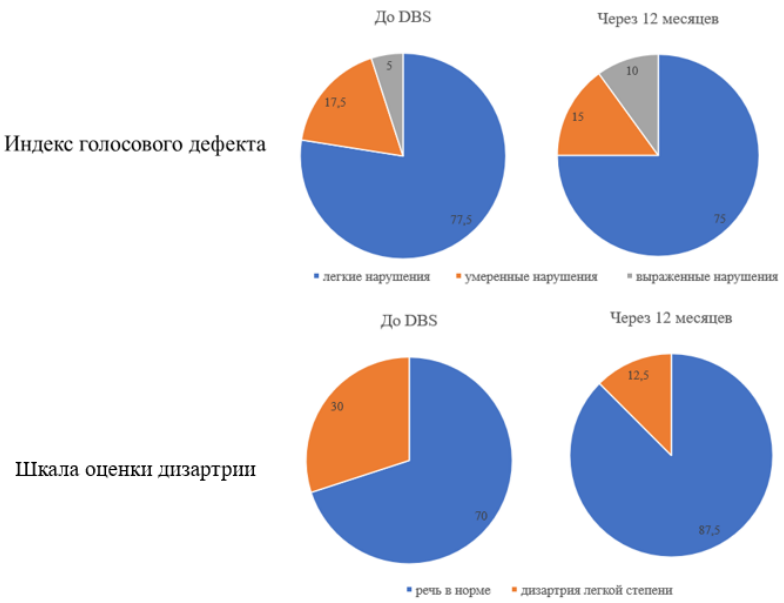


Рисунок 3.10 – Динамика количества пациентов (%) по речевым нарушениям до и через 12 месяцев на фоне DBS по шкале оценки дизартрии и индексу голосового дефекта

По шкале оценки дизартрии через 3 месяца отмечалось улучшение на 50%, и оно сохранялось на протяжении года. В группе лечения не было пациентов с тяжелыми (40÷56 баллов – дизартрия тяжелой степени выраженности) и умеренными речевыми

нарушениями (20÷39 баллов – дизартрия умеренной степени выраженности) в связи с тем, что выраженные аксиальные и речевые нарушения являются ограничением для принятия решения о DBS. Пациенты распределились между двумя группами: группа 1 – речь в норме (0÷5 баллов) и группа 2 – дизартрия легкой степени выраженности (6÷19 баллов) (**таблица 3.11**).

Таблица 3.11 – Динамика количества пациентов (%) в зависимости от баллов шкалы оценки дизартрии

№	Баллы	Исходно n (%)	3 мес. n (%)	6 мес. n (%)	12 мес. n (%)
1	речь в норме (0÷5 баллов)	28 (70)	36(90)	34(85)	35(87,5)
2	дизартрия легкой степени выраженности (6÷19 баллов)	12(30)	4 (10)	6 (15)	5 (12,5)

Таким образом, результаты данного исследования показывают, 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 нарастание нарушений ходьбы. Тем не менее, в группе контроля в OFF периоде отмечалось прогрессивное ухудшение этого показателя; при краткосрочном исследовании не было отмечено значительного ухудшения застываний и нарушений ходьбы.

Нарушения позы при болезни Паркинсона и DBS

Общая распространенность аксиальных постуральных нарушений при БП составляет 22,1%. К нарушениям позы относятся: сколиоз (19,6%) камптокормия (10,2%), синдром Пизы (8%) и антероколлис (7,9%) (Орехова О.А. и соавт., 2013; Гамалея А.А. и соавт., 2012; Cao S. et al., 2023).

Камптокормия значительно влияет на качество жизни пациентов, затрудняя ходьбу и самообслуживание. Эффективных методов лечения камптокормии мало, к тому же препараты леводопы или АДАР могут усугублять эти проявления. Одним из

методов лечения является применение ботулотоксина, однако эффективность инъекций варьируется от пациента к пациенту (Хасанова Д.М. и соавт., 2019).

Предикторами развития аксиальных нарушений является более пожилой возраст больных, акинетико-ригидная форма БП, более поздняя стадия по шкале Хен и Яра, большая продолжительность заболевания, более высокая суточная доза леводопы, более тяжелые двигательные симптомы и флуктуации (Cao S. et al., 2023).

Несмотря на то, что камптокормия при БП описана давно, только в 2016 году N. Margraf с соавторами (Margraf N.G. et al., 2016) предложили критерии камптокормии:

Камптокормия — это осевое нарушение осанки, которое сохраняется в течение длительного периода (более 3 месяцев) с субъективно воспринимаемым непроизвольным сгибанием туловища при ходьбе, стоянии или сидении; оно разрешается в положении лежа на спине. Наклон вперед не связан с какими-либо заболеваниями позвоночника.

Дополнительные характеристики:

- ✓ Угол изгиба обычно составляет ≥30 градусов, но может быть и ниже, <30 градусов, что находится в пределах нормы для сутулой позы при БП.
- ✓ Тяжесть камптокормии зависит от угла камптокормии.
- ✓ Камптокормия связана с постоянной или частой болью в пояснично-крестцовом отделе спины.
- ✓ Из-за осевых нарушений требуются приспособления для ходьбы или опоры.
- ✓ Нарушает повседневную активность из-за нарушения аксиальной позы.
- ✓ Руки отклоняются назад для поддержания баланса (знак стреловидного крыла).
- ✓ Типичные жалобы, связанные с камптокормией, включают неспособность управлять автомобилем из-за того, что пациент не может смотреть назад или сидеть прямо, неспособность переносить предметы перед собой или трудности с взглядом людям в глаза.
- ✓ Часто сочетается с ранее существующими заболеваниями позвоночника.

Оценка развития каптокормии (КК) не входила в задачи исследования, тем не менее в данной работе считаем необходимым привести результаты нейростимуляции у некоторых пациентов с КК. Для клинической оценки КК использовали гониометрическое измерение степени тораколюмбальной флексии, рассчитываемой как угол между вертикальной плоскостью и плоскостью, проходящей через край акромиона (ТЛУ). Камптокормией считали переднюю флексию более 45° (Margraf N.G. et al., 2016).

Клинические наблюдения

Пациенты были прооперированы в группе функциональной нейрохирургии НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко.

Клиническое наблюдение №1. Пациентка Б. 4 степень тяжести по шкале Хен и Яра. Возраст на момент операции составил 58 лет. Дебют БП в 47 лет с писчего спазма и цервикальной дистонии, препараты леводопы принимала в течение 10 лет.

В неврологическом статусе отмечались выраженные дискинезии пика дозы в виде краниоцервикальной дистонии и генерализованного хореоатетоза, умеренные моторные флуктуации. КК развилась в течение последних трех лет. Тораколюмбальный угол (ТЛУ) – 70-75° без разницы как в периоде включения, так и в ON периоде. Наблюдалось напряжение абдоминальных мышц в вертикальном положении и при ходьбе, левосторонний сколиоз, в положении лежа сохранялась легкая скелетная деформация. Было принято решение о стимуляции GPI (GPI является наиболее эффективной структурой-мишенью при лечении дистонических гиперкинезов) в связи с тем, в клинической картине преобладал синдром КК, лекарственные дискинезии и дистония, при этом акинетико-ригидный синдром был умеренно выражен как в ON- так и в OFF-периодах с достаточной компенсацией на фоне дофаминергической терапии.

На фоне НС GPI было отмечено умеренное улучшение паркинсонического статуса с удовлетворительным антидискинетическим эффектом. Суточная эквивалентная доза леводопы в катамнезе несколько повысилась. За 2 года послеоперационного

наблюдения отмечено некоторое нарастание степени КК (увеличение ТЛУ до 90°), а также постепенный прогресс двигательного дефицита (**рисунок 3.11 А**). Однократная инъекция ботулотоксина в абдоминальные мышцы не оказала влияние на КК.

Клиническое наблюдение №2. Пациент П., 2,5% степень тяжести по шкале Хен и Яра, на момент операции 57 лет. Аутосомно-рецессивный паркинсонизм (мутация паркина PARK2), дебют заболевания с дистонии левой стопы в 40 лет, препараты леводопы в течение последних 5 лет. В возрасте 52 лет впервые появление камптокормии. Тораколюмбальный угол составил 45-50° без значимой разницы в ON- и OFF-периодах. Определялось напряжение длинных мышц спины и косой мышцы живота слева, умеренные дегенеративные изменения грудопоясничного отдела позвоночника, правосторонний сколиоз. В связи с относительно умеренными брадикинезией и ригидностью, умеренным эффектом леводопы, доминированием в клинической картине КК и дистонии стоп, была проведена имплантация системы для нейростимуляции в GPI. После операции динамики по КК отмечено не было, умеренное снижение тяжести акинетико-ригидного синдрома. К двум годам НС на фоне самостоятельного снижения суточной леводопы отмечено увеличение тяжести паркинсонического статуса и некоторое нарастание КК (увеличение ТЛУ на 15-20°).

Клиническое наблюдение №3. Пациент М., 4 стадия по шкале Хен и Яра, на момент операции возраст составлял 58 лет. Дебют заболевания в 46 лет со скованности и дрожания левой руки, препараты леводопы принимает в течение 10 лет. Наиболее на момент обследования пациента инвалидизировали выраженные моторные флуктуации и умеренные лекарственные дискинезии, резко усиливающиеся при повышении дозы леводопы. КК – в течение последних пяти лет, максимальный ТЛУ – до 135° в период выключения, значительно уменьшающийся при приеме препаратов леводопы (до 45°), рентгенологически определялись дегенеративные изменения позвоночника легкой степени. В связи с доминированием в клинической картине акинетико-ригидного синдрома и КК, высоко чувствительных к дофаминергической терапии, осложненных тяжелыми моторными флуктуациями, была выполнена двусторонняя имплантация

электродов для НС в STN. На фоне НС STN было достигнуто выраженное уменьшение ригидности и брадикинезии в периоде выключения, а также снижение суточной ЛЭД (**рисунок 3.11 Б**). В этом случае произошло значительное снижение тяжести КК (уменьшение ТЛУ до 30° как в on- так и в off-периоде), сохраняющееся в катамнезе (2,5 года).

Рисунок 3.11 – Динамика выраженности камптокормии на фоне нейростимуляции
Примечание: А. Пациентка Б., состояние в периоде выключения (OFF) и включения (ON) до операции и на фоне электростимуляции внутреннего сегмента бледного шара (см. клиническое наблюдение №1); Б. Пациент М., состояние OFF - и ON -периоде до операции и на фоне электростимуляции субталамического ядра (см. клиническое наблюдение №3)
(рисунок цитирован из статьи автора: Гамалея А.А., Федорова Н.В., Томский А.А., Шабалов В.А., Бриль Е.В., Бельгушева М.Э., Орехова О.А. Камптокормия при болезни паркинсона: клинические и патогенетические аспекты. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2012. Т. 6. № 4. С. 10-17).

Клиническое наблюдение №4. Пациентка К., 58 лет. Дебют БП в 46 лет со скованности и дрожания левой руки, леводопатерапия в течение 11 лет, 4 степень тяжести по шкале

Хен и Яра. КК – в течение семи лет, тораколюмбальный угол составлял до 90° в период выключения, несколько уменьшался при приеме препаратов леводопы. Отмечалось напряжение абдоминальных мышц в вертикальном положении и при ходьбе, выраженные дегенеративные изменения позвоночника с фиксированной деформацией. Так как основную тяжесть неврологического статуса обусловливал выраженный акинетико-ригидный синдром с хорошим ответом на препараты леводопы, моторные флуктуации и дискинезии, была проведена имплантация системы для НС в STN с двух сторон. При наблюдении на фоне НС STN наблюдалось значительное снижение выраженности брадикинезии, ригидности, флуктуаций и дискинезий, снижение ЛЭД при незначительном уменьшении ТЛУ в периоде выключения (на 15°). В дальнейшем пациентке были проведены повторные инъекции ботулотоксина в абдоминальные мышцы, не оказавшие эффекта на выраженность КК. Запланировано проведение ортопедического вмешательства на позвоночнике.

Хороший функциональный результат в отношении КК был получен только в одном случае леводопа-чувствительной КК на фоне НС STN. Во втором случае НС STN эффект был ограничен фиксированными скелетными деформациями. В то же время, у обоих пациентов отмечалось выраженное улучшение паркинсонического статуса в период выключения, регресс флуктуаций и дискинезий.

Таким образом, наши наблюдения подтверждают важную прогностическую роль чувствительности КК к препаратам леводопы, а также неблагоприятное прогностическое значение сформировавшихся у пациентов фиксированных скелетных деформаций. Хороший ответ КК на дофаминергическую терапию по данным исследований является положительным предиктором эффективности НС STN (Hartmann C.J. et al., 2019).

Хирургические вмешательства при КК (в т.ч. НС) более эффективны у пациентов до развития необратимых изменений позвоночника, когда улучшение симптоматики становится невозможно в силу физических причин. При условии соответствия пациента стандартным критериям отбора (наличие инвалидизирующих моторных флуктуаций

при оптимальной медикаментозной коррекции), НС следует проводить до вмешательств на позвоночнике, как менее инвазивный и потенциально модифицирующий течение заболевания метод (Гамалея А.А. и соавт., 2012; Spindler P. et al., 2022).

Для разработки оптимального алгоритма лечения КК при БП необходимо более глубокое понимание механизмов ее развития, что предполагает проведение дальнейших исследований, охватывающих большие группы пациентов с учетом клинической и генетической гетерогенности заболевания, уточняющих патофизиологию камптокормии при БП.

Раздел «Клиническое наблюдение» цитировано из статьи автора: Гамалея А.А., Федорова Н.В., Томский А.А., Шабалов В.А., Бриль Е.В., Бельгушева М.Э., Орехова О.А. Камптокормия при болезни Паркинсона: клинические и патогенетические аспекты. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2012. Т. 6. № 4. С. 10-17.

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

Как уже было сказано выше, количество пациентов, которым была имплантирована DBS в GPI, составило всего 16 больных. Ниже в **таблице 3.12** представлена динамика основных симптомов паркинсонизма, осложнений фармакотерапии и показателей качества жизни на протяжении 3х лет наблюдения.

В группе DBS GPI были получены следующие результаты: уменьшение тяжести моторных симптомов в OFF периоде на 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 речи не достигло статистической значимости.

Значимого уменьшения эквивалентной дозы леводопы в постоперационном периоде не отмечалось, уменьшение составило лишь 1,4%, что является обычным явлением при нейростимуляции бледного шара.

Таблица 3.12 – Динамика паркинсонических симптомов, моторных осложнений и качества жизни в группе DBS GPI

№	Показатель	Исходный	Через 3 мес.	Через 6 мес.	Через 1 год	Через 3 года
1	**UPDRS (2 часть) OFF период**	17,5±6,1	15,7±7,2**	15,7±7,3**	15,8±7,2**	16,7±7,3**
2	**UPDRS (2 часть) ON период**	9,3±5,7	7,6±5,4**	7,7±5,4**	7,7±5,4**	8,0±4,6**
3	**UPDRS (3 часть) OFF период**	42,8±10,2	30,5±8,7*	30,4±8,7*	30,4±8,7*	32,5±8,8*
4	**UPDRS (3 часть) ON период**	24,3±8,9	21,3±8,5**	21,3±8,4**	21,3±8,5**	22,3±8,5**
5	**UPDRS (4 часть)**	9,4±3,1	2,6±2,1*	2,4±2,1*	2,4±2,1*	3,1±2,5*
6	**тремор**	6,6±5,1	2,5±3,3*	2,4±3,2*	2,2±3,2*	2,7±3,3*
7	**ригидность**	9,0±3,1	6,3±3,1*	6,5±3,4*	6,5±3,5*	7,3±3,4*
8	**брадикинезия**	18,8±4,6	14,5±4,3*	13,9±4,1*	13,9±4,1*	15,2±3,5*
9	**ходьба**	5,9±2,7	4,7±2,8*	4,7±2,5*	4,7±2,5*	4,8±2,5*
10	**речь**	1,2±0,7	1,4±0,5**	1,4±0,5**	1,4±0,5**	1,4±0,5**
11	**MMSE**	26 [25-27]	26 [25-27] **	26 [25-27] **	26 [25-27] **	26 [25-27] **
12	**PDQ-39**	112,3±21,1	92,3±18,8*	92,3±18,8*	92,3±18,8*	98,8±20,3*
13	**Scwab and England OFF период**	45,1±13,7	68,2±9,6*	69,3±9,5*	68,2±9,6*	65,7±9,5*
14	**Scwab and England ON период**	77,1±8,1	82,7±6,6*	82,7±6,6*	82,7±6,6*	80,0±3,5*
16	**LEDD**	1012,8±471,1	998,2±245,2*	992,5±250,1*	992,5±250,1*	1012,6±430,2*

** - изменения показателей статистически значимы (p <0,05) по сравнению с исходным уровнем;*

*** - изменения показателей статистически не значимы по сравнению с исходным уровнем (p>0,05).*

При этом было выявлено увеличение времени периода включения без дискинезий (**рисунок 3.12**), сокращение времени включения с дискинезиями, некоторое увеличение длительности периода включения.

Рисунок 3.12 – Динамика осложнений фармакотерапии на фоне DBS GPI (%)

Учитывая небольшое количество больных в данной подгруппе, было затруднительно сделать сравнительный анализ эффективности стимуляции двух разных мишеней. Тем не менее, выявлено, что DBS GPI в меньшей степени уменьшает тяжесть двигательных симптомов в периоде выключения, практически не позволяет уменьшить дозу противопаркинсонических препаратов в постоперационном периоде; однако стимуляция этой мишени позволяет значительно уменьшить период включения без инвалидизирующей дискинезии.

В настоящее время споры по поводу стимуляции GPI продолжаются, считается, что она может применятся у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями, имеющими инвалидизирующие дискинезии.

3.2. Динамика спектра немоторных симптомов в раннем и отдаленном послеоперационных периодах в группе DBS STN

3.2.1. Динамика когнитивных нарушений при болезни Паркинсона

Предоперационный когнитивный статус в ранние годы внедрения DBS оценивался по шкале MMSE, шкале деменции Маттиса, а также Векслеровской шкале памяти. В группу функциональной нейрохирургии НМИЦ нейрохирургии Н.Н. Бурденко входил нейропсихолог, проводивший более углубленный скрининг когнитивных функций по всем доменам. В дальнейшем появился более удобный и быстрый инструмент (шкала MOCA) для неврологов с целью рутинного скрининга для принятия решения о включении пациента в группу DBS или отказе в проведении нейрохирургии при наличии когнитивных нарушений. В данное исследование не включали данные шкалы Маттиса и Векслеровской шкалы памяти, в задачи исследования не входила более детальная оценка по доменам. Всем пациентам проводилась оценка когнитивных функций с помощью шкалы MMSE на протяжении 15 лет в сравнении с контрольной группой пациентов. Отдельно была выделена подгруппа пациентов (n=180), у которой проводился скрининг с помощью шкалы MOCA, динамика в этой группе оценивалась на протяжении 3х лет.

По результатам шкалы MMSE пациенты были разделены на подгруппы (**рисунок 3.13**) и посчитана доля пациентов в обеих группах.

На **рисунке 3.13** видно, что на протяжении 15 лет наблюдения уменьшалось количество пациентов с нормальными показателями шкалы MMSE (28 и более баллов). Через 1 год наблюдения увеличилась доля больных с умеренным когнитивным расстройством (баллы MMSE 25-27) (36,1 vs 45,6), далее к 15 годам доля больных с УКР составила 47,5%. Исходно в группе DBS не было пациентов с выраженной и умеренной деменцией (менее 21 балла), тем не менее наблюдалось 6,4% пациентов с баллами MMSE от 22 до 24, что может соответствовать легкой деменции. Это были пациенты, оперированные в ранние годы внедрения в клиническую практику DBS в нашей стране с выраженными флуктуациями и дискинезиями. В дальнейшем отмечался рост числа больных с легкой деменцией с

6,4% до 15,8% к 15 годам. Также через год появились пациенты с более выраженными когнитивными нарушениями (менее 21 балла) и составили через год - 4,1%, через 5 лет – 8,6%, через 10 лет – 29,2%, через 15 лет 38,8%.

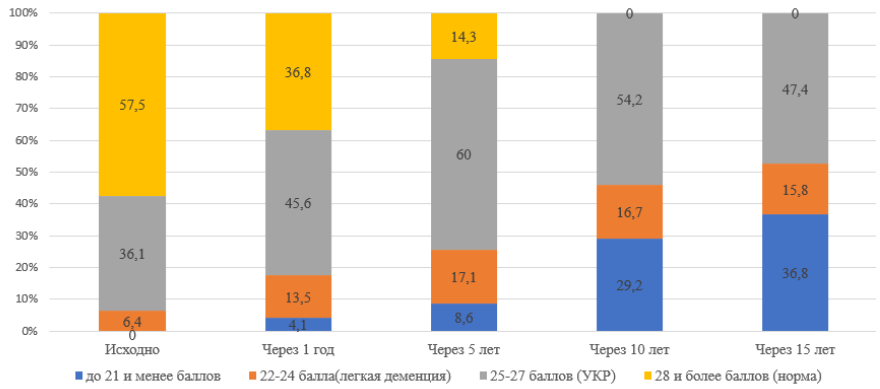


Рисунок 3.13 – Распределение оперированных пациентов по группам в зависимости от баллов шкалы MMSE на протяжении 15 лет

Динамика когнитивных нарушений в группе DBS STN и группе пациентов, получающих только медикаментозную терапию по шкале MMSE на протяжении 15 лет, отражена в **таблице 3.13**.

Таблица 3.13 – Динамика когнитивных нарушений в группе DBS STN и группе пациентов, получающих только медикаментозную терапию по шкале MMSE на протяжении 15 лет

№	Этапы наблюдения	Группа DBS Me [IQR]	Группа медикаментозной терапии Me [IQR]
1	Исходный	27 [26-27]	28 [27-29]
2	Через 3 мес.	27 [26-27] **	28 [27-29] **
3	Через 6 мес.	27 [25,5-27] **	28 [27-29] *
4	Через 1 год	26 [25-27] **	27,5 [26-29] *
5	Через 3 года	26 [25,5-26] **	25,5 [24,5-28,5] *
6	Через 5 лет	26 [25,5-26] *	24 [22,5-27,5] *
7	Через 7 лет	25 [23-26] *	21 [20-26] *
8	Через 10 лет	25 [20-26] *	19 [17,5-24,5] *
9	Через 15 лет	24 [19,5-26] *	17,5 [16-22,5] *

** - изменения показателей статистически значимы (p <0,05) по сравнению с дооперационным уровнем; ** - изменения показателей статистически не значимы по сравнению с дооперационным уровнем (p>0,05)*

В группе пациентов, получающих только медикаментозную терапию, наблюдалась аналогичная динамика – рост доли пациентов с УКР, легкой деменцией и появление пациентов с умеренной и выраженной деменцией (**рисунок 3.14**). 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 %).

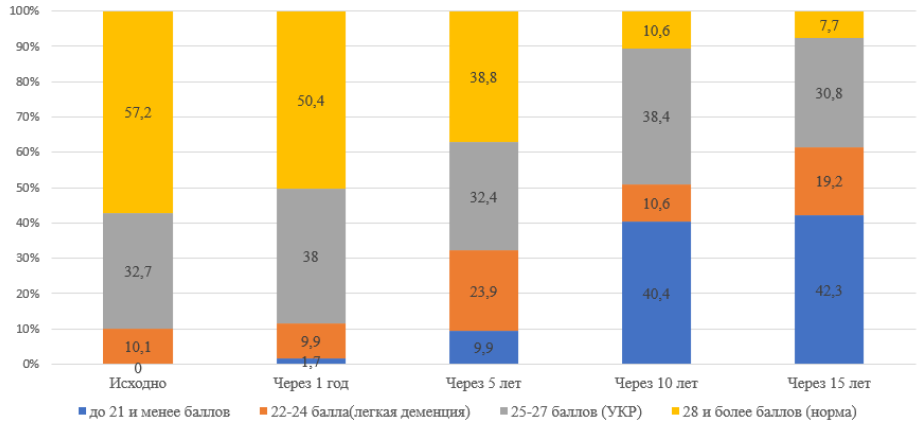


Рисунок 3.14 – Распределение пациентов, получающих только медикаментозную терапию, по группам в зависимости от баллов шкалы MMSE на протяжении 15 лет

Показатели шкалы МОСА в оперированной группе больных существенно не менялись на протяжении 3х лет, в группе контроля отмечалось нарастание когнитивных нарушений к 3-м годам на 10,6% (**таблица 3.14**).

Таблица 3.14 – Динамика показателей по шкале МОСА в основной и контрольной группе в течение 3-х лет наблюдения

№	Этапы наблюдения	Группа DBS, M±SD	Группа медикаментозной терапии, M±SD
1	Исходный	24,9±3,2 95% ДИ 24,3 – 25,6	24,5±3,8 95% ДИ 23,1 – 25,9
2	Через 3 мес.	23,8±3,7** 95% ДИ 23,1- 24,5	24,5±3,3** 95% ДИ 23,2 - 25,7
3	Через 6 мес.	23,8±3,7** 95% ДИ 23,1- 24,5	24,5±3,3** 95% ДИ 23,2 - 25,7
4	Через 1 год	24,2±3,5** 95% ДИ 23,6 – 24,9	23,2±3,0* 95% ДИ 22,1 – 24,4
5	Через 3 года	24,4±3,5* 95% ДИ 23,8 – 25,1	21,9±2,7** 95% ДИ 20,9 - 22,9

** - изменения показателей статистически значимы (p <0,05) по сравнению с дооперационным уровнем; ** - изменения показателей статистически не значимы по сравнению с исходным уровнем (p>0,05)*

3.2.2. Динамика аффективных нарушений

Аффективные нарушения (тревога, депрессия, апатия) оценивались в краткосрочном исследовании до 3-х лет. По данным литературы отмечается разнонаправленная динамика аффективных нарушений в раннем послеоперационном периоде (до 1 года) и в отсроченном периоде (до 3-х лет).

У 90 человек (м/ж - 45/45) проводилась оценка тревоги и депрессии по общепринятым шкалам тревоги и депрессии Гамильтона в сравнении с группой контроля (n=40) (м/ж – 14/26). Характеристика пациентов представлена в **таблице 3.15.**

Таблица 3.15 – Базовые характеристики основной и контрольной группы пациентов, у которой проводилась оценка по шкалам тревоги и депрессии Гамильтона

	Показатели	**Группа DBS n=90**	**Группа контроля n=40**	**p**
1	Средний возраст, годы	57,6±8,6	61,9±8,9	0,01
2	Стадия по шкале Хен и Яра	3,3±0,4	3,4±0,5	0,07*
3	Длительность заболевания	13,1±4,1	13,4±4,4	0,6*
4	Длительность приема противопаркинсонических препаратов, годы	10,3±3,6	12,2±5,1	0,04
5	LEDD, мг\сут	1707,9±929,3	1682,5±809,1	0,8*
6	UPDRS OFF	50,0±15,8	41,9±12,2	0,002
6	UPDRS ON	12,0±7,1	14,8±5,9	0,002

** - различия показателей статистически не значимы (p>0,05)*

Группа DBS была сопоставима с контрольной группой по стадии, длительности заболевания, получаемой эквивалентной суточной дозе леводопы. При сравнении показателей с помощью t-критерия Стьюдента различия по этим показателям были статистически незначимыми.

В группе DBS отмечалось статистически значимое улучшение по оценке с помощью шкалы депрессии Гамильтона на 16,3% через 6 месяцев (p=0,02), на 20,9% через 1 год (p=0,01), на 27,9% через 3 года (p=0,001) в послеоперационном периоде. В группе контроля отмечалось статистически незначимое ухудшение в среднем на 2% (p=0,9) (**таблица 3.16, рисунки 3.15 и 3.16**).

Таблица 3.16 – Динамика баллов по шкале депрессии Гамильтона в группе DBS и группе контроля

№	Этапы наблюдения	Группа DBS M±SD n=90	Группа контроля M±SD n=40
1	Исходный	8,6±5,4 95% ДИ 7,5- 9,6	14,3±4,9 95% ДИ 11,9 – 16,6
2	Через 6 мес.	7,2±4,6* 95% ДИ 6,3 – 8,2	14,6±4,8** 95% ДИ 12,3 – 16,8
3	Через 1 год	6,8±3,5* 95% ДИ 6,1 – 7,6	14,5±4,8** 95% ДИ 12,3 – 16,7
4	Через 3 года	6,2±3,1* 95% ДИ 5,6 – 6,8	14,6±4,8** 95% ДИ 12,3 – 16,8

** - изменения показателей статистически значимы (p <0,05) по сравнению с дооперационным уровнем; ** - изменения показателей статистически не значимы по сравнению с исходным уровнем (p>0,05)*

По шкале депрессии Гамильтона тяжесть симптомов депрессии классифицируется следующим образом: от 0 до 6 баллов – норма; от 7 до 16 – легкое депрессивное расстройство; от 17 до 24 – депрессивное расстройство средней степени тяжести; более 24 баллов – депрессивное расстройство тяжелой степени.

Исходно в группе DBS у 42,2% больных не было симптомов депрессии (норма по шкале депрессии Гамильтона); легкие депрессивные симптомы отмечались у 46,7% пациентов; у 7,8 % выявлялись депрессивные симптомы средней тяжести; у 3 пациента (3,3%) - депрессивные симптомы тяжелой степени (**рисунок 3.15**). Необходимо отметить, что диагноз депрессии считается исключением при принятии решения о необходимости проведения DBS. Однако, несмотря на высокие баллы шкалы депрессии у данных пациентов, было принято решение о проведении вмешательства в виду наличия тяжелых лекарственных дискинезий и флуктуаций. В последующем отмечалось уменьшение количества пациентов в группе средней степени тяжести депрессии (с 7 до 3-х) через 6 месяцев; через 1 и 3 года в группе средней степени тяжести не отмечалось ни одного пациента. Через 6 месяцев в группе тяжелой степени депрессии остался только один пациент из 3х, через 1 и 3 года не было ни одного пациента в этой группе. Возросло количество пациентов, которые не имели симптомов депрессии (с 38 до 47) через 6 месяцев, через год составило 44 пациента, через 3 года - 52 пациента.

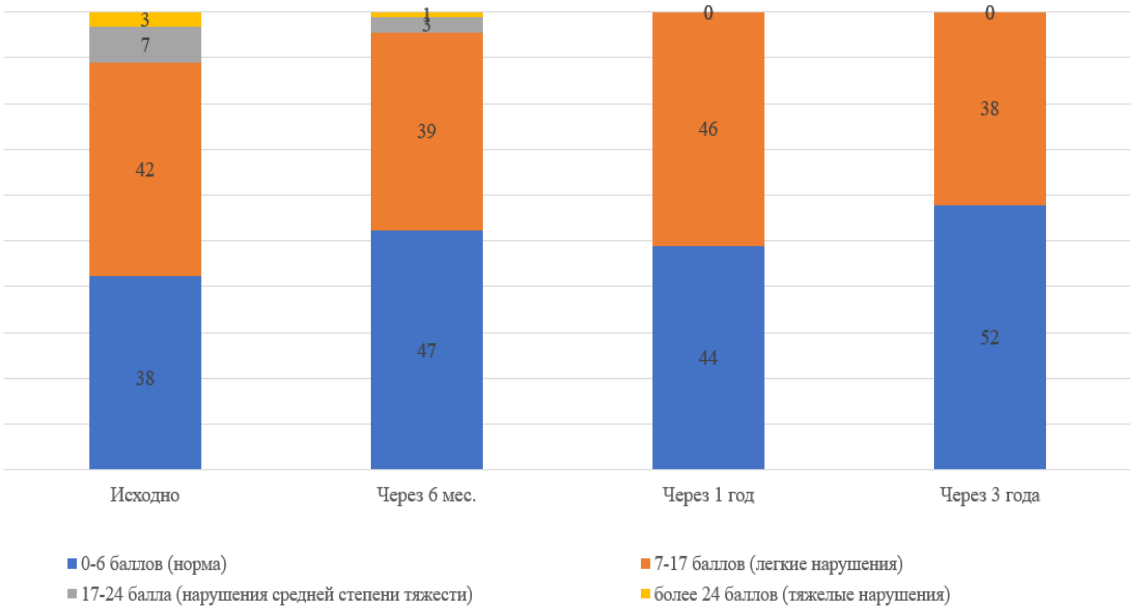


Рисунок 3.15 – Распределение пациентов по группам в зависимости от тяжести симптомов депрессии по шкале депрессии Гамильтона на протяжении 3-х лет. Группа DBS

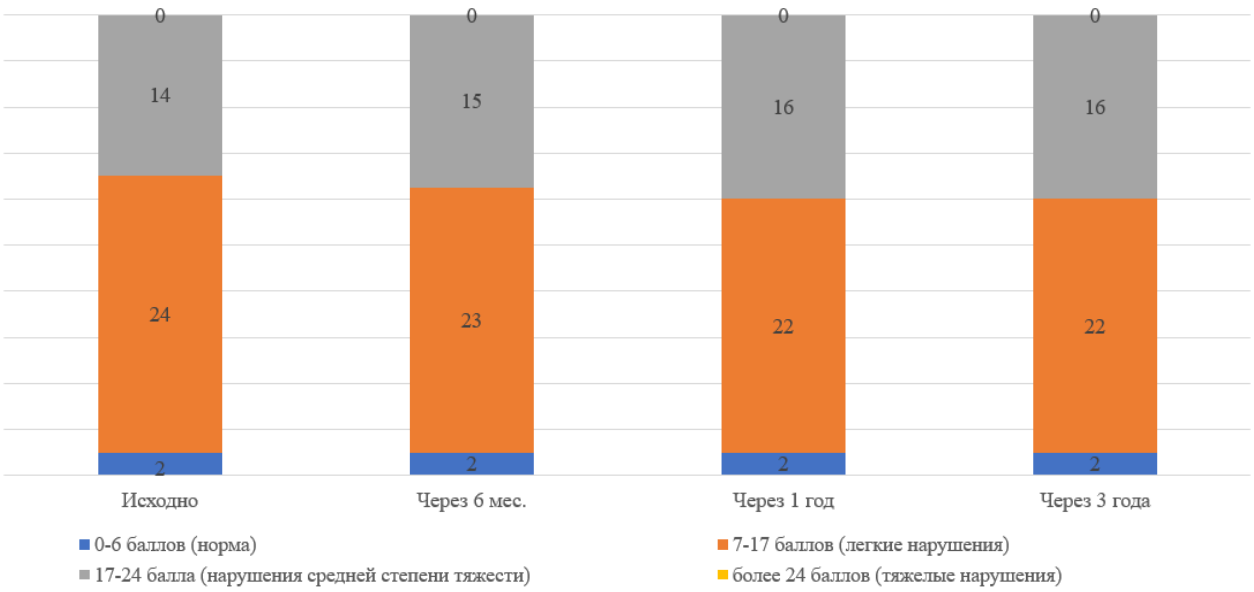


Рисунок 3.16 – Распределение пациентов по группам в зависимости от тяжести симптомов депрессии по шкале депрессии Гамильтона на протяжении 3-х лет. Группа контроля

Отдельно была подсчитана разница баллов по шкале Гамильтона через 6 мес., 1 год и 3 года у каждого прооперированного пациента, в результате чего пациенты были классифицированы на следующие группы: 1 группа – отсутствие динамики; 2

группа – ухудшение; 3 группа – улучшение. Распределение пациентов по данным группам представлено на диаграмме (**рисунок 3.17**).

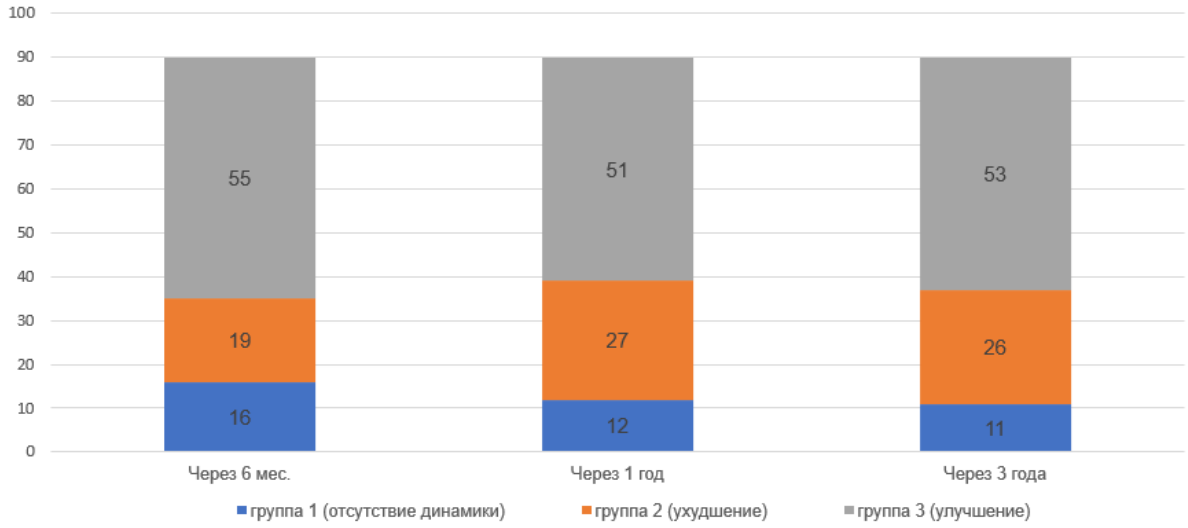


Рисунок 3.17 – Классификация пациентов в зависимости от динамики по шкале депрессии Гамильтона в послеоперационном периоде через 6 месяцев, 1 и 3 года

Таким образом, уменьшение депрессивных симптомов в раннем послеоперационном периоде (6 месяцев) было отмечено у 55% больных, нарастание было отмечено у 19%, отсутствие динамики – у 16%. В отдаленном послеоперационном периоде через 3 года улучшение было отмечено у 53%, ухудшение – у 26%, отсутствие динамики – у 11% больных. Среднее улучшение по баллам в раннем послеоперационном периоде составило 3,8±2,6 (минимально 1, максимально 11) (p=0,001), среднее ухудшение составило 4,5±4,0 (от 1 до 19 баллов максимально) (p=0,001). В отдаленном периоде этот показатель составил 5,7±4,8 (p=0,001) и 3,1±2,9 (p=0,001) соответственно.

В группе DBS была отмечена одна попытка суицида. Пациентке БП в возрасте 63 лет через 13 лет после дебюта болезни была проведена DBS STN в связи с тяжестью лекарственных дискинезий и моторных флуктуаций. В предоперационном периоде больная получала следующую терапию: леводопа/карбидопа 250/25 мг, 3/4 таб. 6 раз в день (1125 мг), амантадин гидрохлорид 100 мг, 1 таб. 3 раза в день (300 м/сут). Данные нейропсихологического тестирования, проведенного в предоперационном периоде, свидетельствовали о наличии у больной умеренного

когнитивного расстройства (MMSE 27 баллов) и депрессии средней степени тяжести (шкала Бека 28 баллов), суицидальных мыслей больная не высказывала.

Через 3 недели после операции был подобран режим нейростимуляции, суточная доза леводопы была снижена на 30%, сохранена прежняя доза амантадина 300 мг/сут.

По прошествии 1,5 лет в один из дней пациентка была обнаружена сыном в своей комнате со спутанным сознанием, рядом на столике лежало множество пустых блистеров от накома, полупустой флакон мидантана и прощальная записка. Была госпитализирована в отделение реанимации и интенсивной терапии в состоянии спутанности сознания, где находилась в течение суток. Выяснилось, что до госпитализации, несмотря на рекомендации, пациентка принимала наком 250 мг до 6 раз в сутки в различных разовых дозировках, ориентируясь на свои ощущения, а также мидантан 100 мг, 3 таблетки в сутки. В дальнейшем состояние пациентки нормализовалось. В динамике отмечено возникновение острой аффективной реакции в период «выключения»: больная подавлена, плачет, высказывает идеи суицидального характера, бесценности жизни. В периоде «включения» через 30 минут после приема очередной дозы накома больная успокоилась, суицидальных мыслей не высказывала, отмечался регресс двигательных нарушений. В беседе с родственниками удалось выяснить, что у пациентки за 3-4 года до проведенного оперативного вмешательства отмечались эпизоды выраженного депрессивного состояния длительностью до 2-3 недель, которые она тщательно скрывала от родственников, категорически отказывалась от обращения за медицинской помощью и приема дополнительных лекарственных препаратов. Пациентка была выписана домой, была скорректирована терапия. Представленный клинический случай демонстрирует недостаточно тщательную оценку аффективного статуса пациентки в предоперационном периоде. Клинический случай описан в статье (цитировано из статьи автора *Бриль Е.В., Аббасов Ф.А., Зимнякова О.С., Аникина М.А., Кесарев Д.Г. Депрессия и дофаминовый дизрегуляционный синдром как фактор риска суицида на фоне стимуляции подкорковых структур при болезни Паркинсона. Медицинский алфавит. 2020. № 33. С. 13-17*).

Тревога является распространенным немоторным расстройством, связанным с БП. Динамика тревоги по шкале Гамильтона в группе DBS и группе контроля показана в **таблице 3.17**.

Таблица 3.17 – Динамика тревоги (по шкале Гамильтона) в основной и контрольной группе

№	Этапы наблюдения	Группа DBS n=90 M±SD	Группа контроля n=40 M±SD
1	Исходный	15,5±11,1 95% ДИ 13,2 – 17,6	25,8±9,4 95% ДИ 21,4 – 30,2
2	Через 6 мес.	11,7±8,9* 95% ДИ 9,9 – 13,6	24,7±7,7** 95% ДИ 21,1 – 28,3
3	Через 1 год	10,6±7,3* 95% ДИ 9,1 – 12,2	24,7±7,7** 95% ДИ 21,1 – 28,3
4	Через 3 года	10,7±6,6* 95% ДИ 9,3 – 12,1	24,7±7,7** 95% ДИ 21,1 – 28,3

** - изменения показателей статистически значимы (p <0,05) по сравнению с дооперационным уровнем; ** - изменения показателей статистически не значимы по сравнению с исходным уровнем (p>0,05)*

В группе DBS отмечалось статистически значимое уменьшение тревожности 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 наблюдения (p=0,001). В группе контроля отмечалось статистически не значимое улучшение через 6 месяцев на 4,3% (p=0,9), этот показатель сохранялся на этом уровне на протяжении 3х лет.

Нейрохирургическое вмешательство может быть независимым фактором, влияющим на уровень тревоги у пациентов БП. В виду этого была выделена отдельно подгруппа пациентов, у которых для оценки тревожности использовалась шкала тревожности Спилбергера (State-Trait Anxiety Inventory (STAI)), состоящая из двух частей, позволяющая оценить как тревожность, связанную с определенными ситуациями (в частности, оценивалась ситуативная тревожность, связанная с нейрохирургическим вмешательством DBS) (STAI-1), так и тревожность как черту характера (личностная тревожность) (STAI-2). Характеристика группы представлена в **таблице 3.18**.

Таблица 3.18 – Базовая характеристика подгруппы, в которой оценивалась как ситуативная, так и личностная тревожность в сравнении с контрольной группой пациентов

	Показатели	Группа DBS n=41	Группа контроля n=48	p
1	Средний возраст, годы	58,5±7,0	62,7±7,9	0,2*
2	Стадия по шкале Хен и Яра	3,4±0,5	3,2±0,3	0,002
3	Длительность заболевания, годы	11,9±3,5	14,1±4,6	0,0001
4	Длительность приема противопаркинсонических препаратов, годы	9,5±3,2	11,9±4,5	0,03
5	LEDD, мг/сут	1456,2±873,9	1029,5±767,2	0,7*
6	UPDRS OFF	56,6±14,5	37,2±10,3	0,09*
7	UPDRS ON	21,0±11,9	15,0±4,6	0,003

* - различия показателей статистически не значимы (p>0,05)

Группа DBS была сопоставима по стадии, эквивалентной суточной дозе леводопы. При сравнении показателей с помощью t-критерия Стьюдента различия по этим показателям были статистически незначимыми (**таблица 3.19**).

Таблица 3.19 – Динамика ситуативной и личной тревожности по шкале Спилбергера в основной и контрольной подгруппе

№	Этапы наблюдения	Группа DBS M±SD		Группа контроля M±SD	
		STAI -1	STAI -2	STAI -1	STAI -2
1	Исходный	35,1±8,7 95% ДИ 32,4 – 37,9	45,1±9,2 95% ДИ 42,1 – 47,9	35,5±9,9 95% ДИ 32,6 – 38,4	45,4±9,2 95% ДИ 42,7 – 48,1
2	Через 6 мес.	35,5±8,1** 95% ДИ 32,9 – 38,0	45,8±8,5** 95% ДИ 43,1 – 48,5	37,8±9,4** 95% ДИ 35,0 – 40,5	47,5±7,2** 95% ДИ 45,4 – 49,6
3	Через 1 год	36,1±7,5** 95% ДИ 33,6 – 38,5	46,3±9,1** 95% ДИ 43,4 – 49,1	38,1±8,5** 95% ДИ 35,6 – 40,6	48,4±7,0** 95% ДИ 46,4 – 50,5
4	Через 3 года	36,4±6,9** 95% ДИ 34,2 – 38,6	46,5±7,1** 95% ДИ 44,2 – 48,8	39,3±8,1* 95% ДИ 36,9 – 41,7	49,6±6,4** 95% ДИ 47,8 – 51,5

** - изменения показателей статистически значимы (p <0,05) по сравнению с дооперационным уровнем; ** - изменения показателей статистически не значимы по сравнению с дооперационным уровнем (p>0,05)*

Интересно, что изменения показателей данной шкалы были статистически не значимы практически на всем протяжении наблюдения, за исключением динамики

ситуативной тревожности у группы контроля в исходном периоде и через 3 года. Было отмечено нарастание тревожности на 10,7%.

Тем не менее, следует отметить, что большую часть прооперированных больных (56,1%) составляли пациенты с умеренной тревожностью, 29,2% - имели низкую тревожность, 14,6% имели высокий уровень тревоги (**рисунок 3.18**).

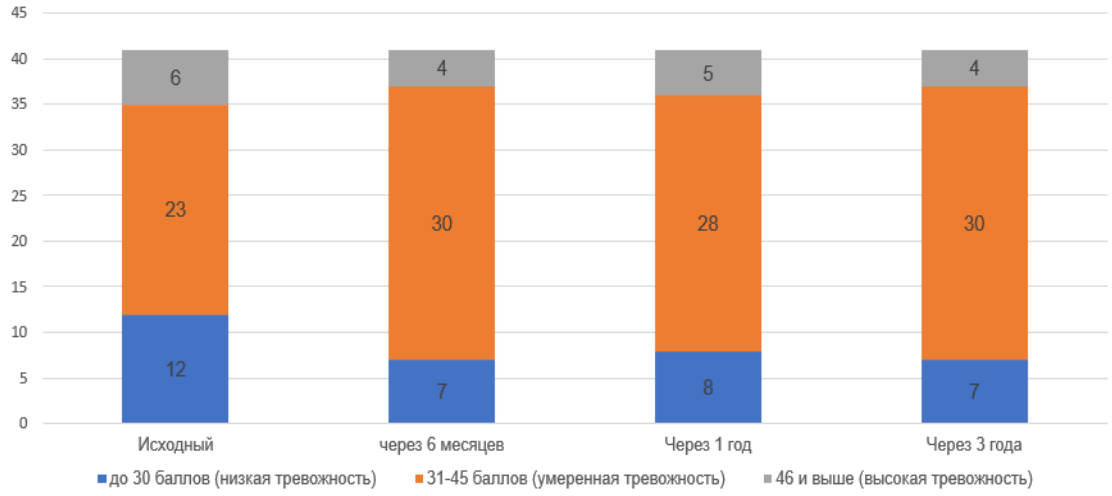


Рисунок 3.18 – Распределение пациентов по группам в зависимости от тяжести симптомов ситуативной тревожности по шкале тревоги Спилбергера на протяжении 3-х лет. Группа DBS

В группе контроля большую часть пациентов составили больные с умеренной тревожностью (43,8%), 33,3% имели низкий уровень тревожности, а 22,9% отмечался высокий уровень тревожности (**рисунок 3.19**).

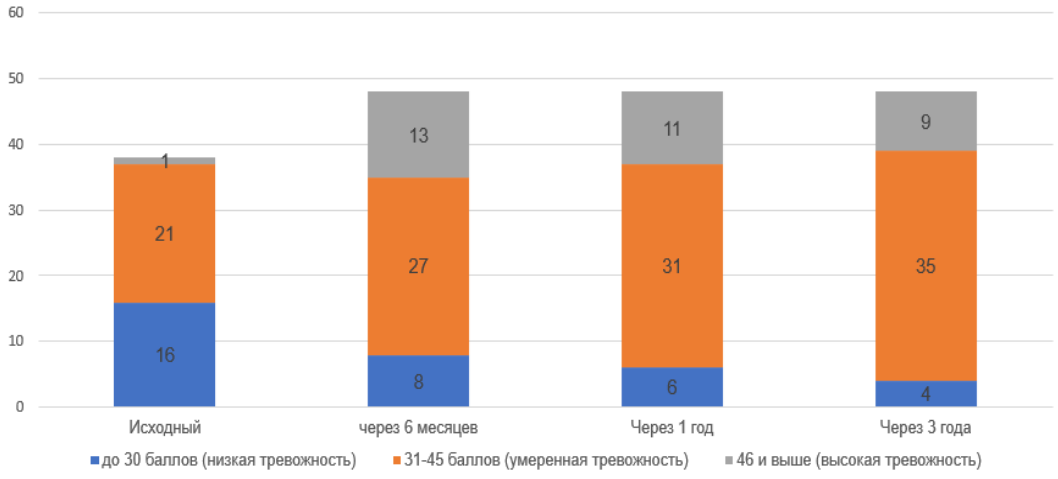


Рисунок 3.19 – Распределение пациентов по группам в зависимости от тяжести симптомов ситуативной тревожности по шкале тревоги Спилбергера на протяжении 3-х лет. Группа контроля

Отдельно была подсчитана разница баллов по шкале ситуативной тревожности Спилбергера через 6 мес., 1 год и 3 года у каждого прооперированного пациента, в результате чего пациенты также были классифицированы на следующие группы: 1 группа – отсутствие динамики; 2 группа – ухудшение; 3 группа – улучшение. Распределение пациентов по данным группам представлено на диаграмме (**рисунок 3.20**).

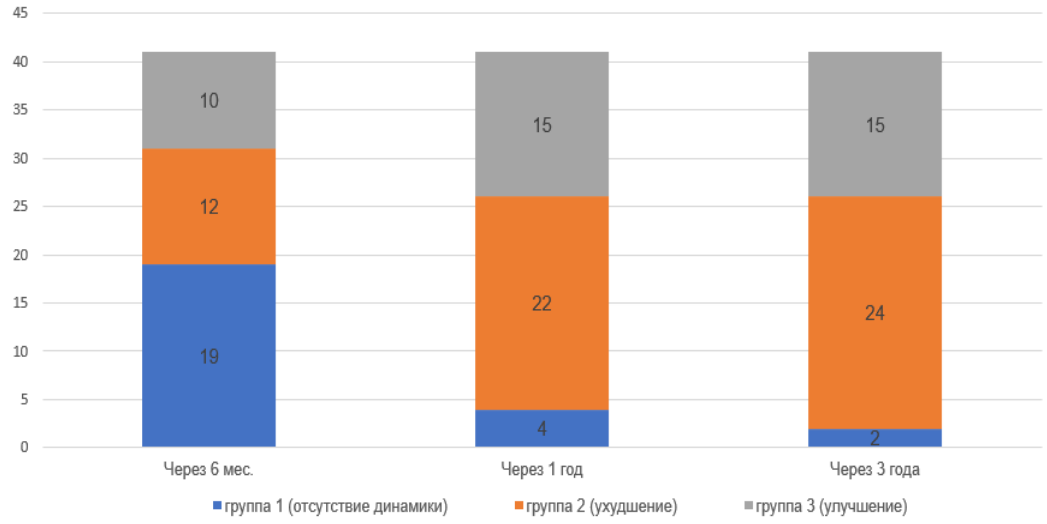


Рисунок 3.20 – Классификация пациентов в зависимости от динамики по шкале ситуативной тревожности Спилбергера в послеоперационном периоде через 6 месяцев, 1 и 3 года

В раннем послеоперационном периоде (6 месяцев) было отмечено у большей части пациентов (46,3%) отсутствие динамики по сравнению с дооперационным периодом, у 24,4% было отмечено снижение показателя ситуативной тревожности, а у 29,3% отмечалось ухудшение по этому показателю. В отдаленном послеоперационном периоде через 3 года ухудшение было отмечено у большей части пациентов (58,5%), улучшение было отмечено у 36,6%, отсутствие динамики лишь у 4,9% больных.

Среднее улучшение по баллам в раннем послеоперационном периоде составило 5,0±6,2 (p=0,001), среднее ухудшение составило 5,3±2,9 (от 11 до 1 баллов) (p=0,001). В отдаленном периоде этот показатель составил 8,5±7,9 (p=0,001) и 7,5±6,3 (p=0,001) соответственно.

Таким образом, наша первая гипотеза о том, что ситуативная тревога, связанная с БП, может быть уменьшена у пациентов на фоне DBS STN в ранние сроки после операции в результате улучшения двигательных симптомов после операции, не полностью себя подтверждает, поскольку, во-первых, наблюдается статистически незначимая динамика по этому показателю в раннем послеоперационном периоде, во-вторых, у большей части больных (46,3%) наблюдается отсутствие динамики в раннем послеоперационном периоде, а у 29,3% – ухудшение этого показателя.

Вторая гипотеза, предполагающая, что DBS STN не влияет на выраженность тревоги, связанную с БП в долгосрочной перспективе из-за существующей и не меняющейся на фоне стимуляции нигростриарной дофаминергической дегенерации, также не соответствует действительности, поскольку показано, что в более отдаленном послеоперационном периоде через 3 года ухудшение этого показателя было отмечено у большей части пациентов (58,5%).

Апатия проявляется снижением работоспособности, эмоциональности, мотивации и интереса к окружающему. Послеоперационная апатия, возникающая на фоне хронической стимуляции STN, может быть проявлениями гиподофаминергического синдрома, который возникает вследствие выраженного снижения доз дофаминергических препаратов в послеоперационном периоде. В связи с чем, в данной работе проводился анализ выраженности апатии у группы пациентов как до, так и в послеоперационном периоде. Использовалась шкала апатии - Lille Apathy Rating Scale (LARS). Баллы данной шкалы колеблются от - 36 до + 36, более высокий балл соответствует большей степени апатии.

Пациенты были классифицированы следующим образом:
-36;-22 – отсутствие апатии; -21;-17 – минимальная апатия; -16;-10 -умеренная апатия; -9;36 – тяжелая апатия.

Исходно предоперационная апатия наблюдалась у 32% (n=16) пациентов, через 6 месяцев - у 30% пациентов (n=15), через год = у 32% (n=16), через 3 года – у 26% (n=13). Распределение пациентов в зависимости от тяжести апатии представлено в **таблице 3.20**. При этом в группе тяжелой апатии отмечалось

уменьшение количества больных с 6 до 2 через 6 месяцев, через год и 3 года пациентов с тяжелой апатией не наблюдалось. В группе умеренной апатии, наоборот, наблюдался рост количества больных с 2-х до 4 х через 6 мес. и год, и уменьшение до 1 через 3 года. В группе минимальной выраженности апатии также наблюдался рост количества больных с 8 до 9 через 6 месяцев, до 12 пациентов через 1 и 3 года.

Таблица 3.20 – Распределение пациентов по группам в зависимости от наличия и выраженности апатии на протяжении 3х лет наблюдения (n=50)

Показатель	Исходно	Через 6 мес.	Через 1 год	Через 3 года
1 группа: отсутствие апатии	34	35	34	37
2 группа: минимальная апатия	8	9	12	12
3 группа: умеренная апатия	2	4	4	1
4 группа: тяжелая апатия	6	2	0	0

Отдельно была подсчитана разница баллов по шкале апатии через 6 мес., 1 год и 3 года у каждого прооперированного пациента, в результате чего пациенты также были классифицированы на следующие группы: 1 группа – отсутствие динамики; 2 группа – ухудшение; 3 группа – улучшение. Распределение пациентов по данным группам представлено на диаграмме (**рисунок 3.21**).

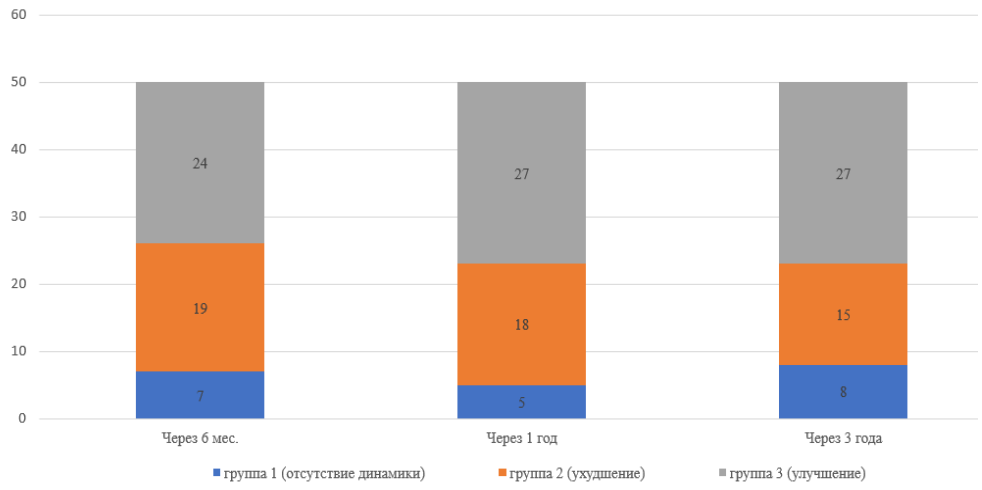


Рисунок 3.21 – Классификация пациентов в зависимости от динамики по шкале апатии в послеоперационном периоде через 6 месяцев, 1 и 3 года

Большую группу составили пациенты, у которых отмечалось улучшение в послеоперационном периоде, тем не менее у трети пациентов отмечалось ухудшение в послеоперационном периоде, лишь в небольшой группе не отмечалось динамики по этому показателю.

Динамика по баллам шкалы апатии представлена в **таблице 3.21**. Статистически достоверная разница с послеоперационным периодом была отмечена через 3 года, улучшение составило 11,7%.

Таблица 3.21 – Динамика баллов шкалы апатии на протяжении 3х лет наблюдения в группе прооперированных пациентов

№	Этапы наблюдения	Апатия	p
1	Исходный	-21,36±6,9 95% ДИ -23,33 -19,39	
2	Через 6 мес.	-21,98±7,9** 95% ДИ -24,24 -19,72	$p_{1-2=}$0,9**
3	Через 1 год	-22,96 ±4,4** 95% ДИ -24,22 -21,70	$p_{1-3=}$0,1**
4	Через 3 года	-23,84±3,7** 95% ДИ -24,88 -22,80	$p_{1-4=}$0,02*

3.2.3. Оценка поведенческих нарушений

К поведенческим нарушениям или нарушениям импульсного контроля (НИК) относят компульсивный шопинг, игроманию, гиперсексуальность, компульсивное переедание, пандинг (бесцельные повторяющиеся действия), чрезмерный прием дофаминергических препаратов (дофаминовый дизрегуляционный синдром – ДДС). Критерии диагностики различных НИК, используемые в работе, указаны в **приложении Б**.

Учитывая неоднозначные данные литературы по этому вопросу, среди общей выборки прооперированных пациентов была выделена группа (n=50), у которой изучались наличие и динамика НИК как до, так и на фоне нейростимуляции субталамического ядра, данная группа сравнивалась с группой оперированных пациентов, у которых не отмечалось НИК до операции.

Для оценки наличия НИК перед операцией проводился скрининг с помощью полного опросника QUIP (Anytime During Full and short, Weintraub S. et al., 2009).

Далее проводилась оценка через 6 месяцев, 1 год и 3 года на фоне нейростимуляции. Оценивалась предоперационная и послеоперационная частота НИК. 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.

Общее количество пациентов составило 50 человек, из них группа без НИК (НИК-) - 19 человек (м/ж – 6/13), группа с НИК (НИК+) - 31 человек (м/ж – 18/13). Основные характеристики пациентов представлены в **таблице 3.22**. Группы были сопоставимы по всем показателям.

Таблица 3.22 – Основные характеристики пациентов анализа импульсивно-компульсивных нарушений (ИКС)

Показатель	**НИК + Наличие НИК n=31**	**НИК – Отсутствие НИК n=19**	**p**
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*

* - различия показателей между группами статистически не значимы (p≥0,05)

Распределение пациентов обеих групп (с наличием и отсутствием ИКС до операции) и в последующем показано на **рисунке 3.22**.

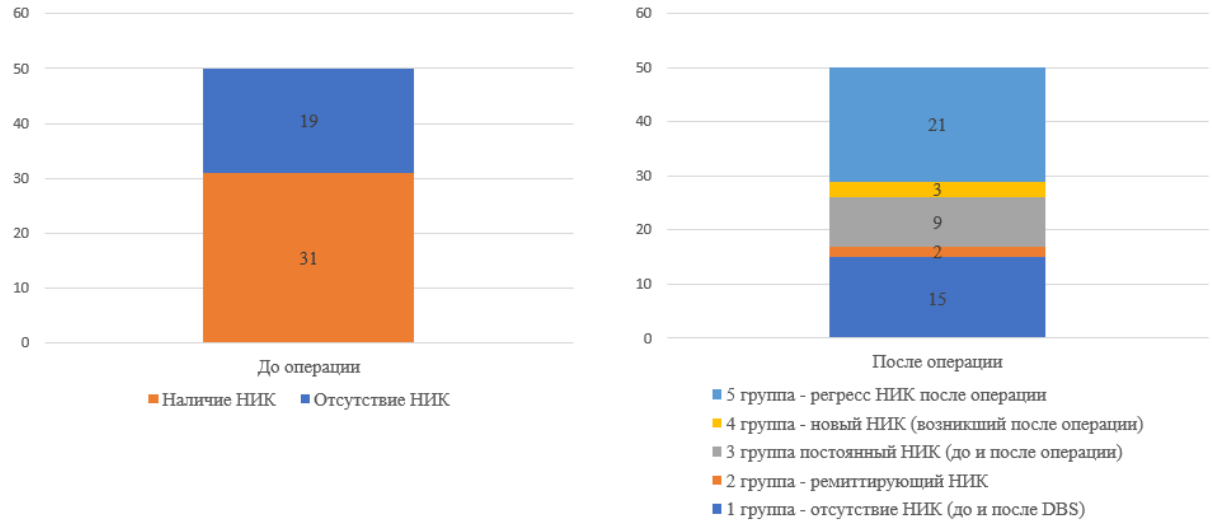


Рисунок 3.22 – Классификация пациентов с наличием и отсутствием импульсивно-компульсивных нарушений до операции и в послеоперационном периоде

В послеоперационном периоде у 6% пациентов с отсутствием импульсивно-компульсивных нарушений до операции развились НИК в постоперационном периоде (4 группа), большую группу (42%) составили пациенты с регрессом НИК после операции (5 группа), у 4% пациентов возник ремиттирующий НИК после операции, который в дальнейшем регрессировал. 1 группу с отсутствием НИК как до, так и после составили 30% пациентов, у 18% больных отмечались симптомы постоянного НИК как до, так и после операции (3 группа).

Согласно опроснику, у пациентов фиксировались следующие НИК: шопингомания, гиперсексуальность, переедание, игромания, пандинг, 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.

На **рисунке 3.23** показано распределение пациентов с различными ИКС до и после операции.

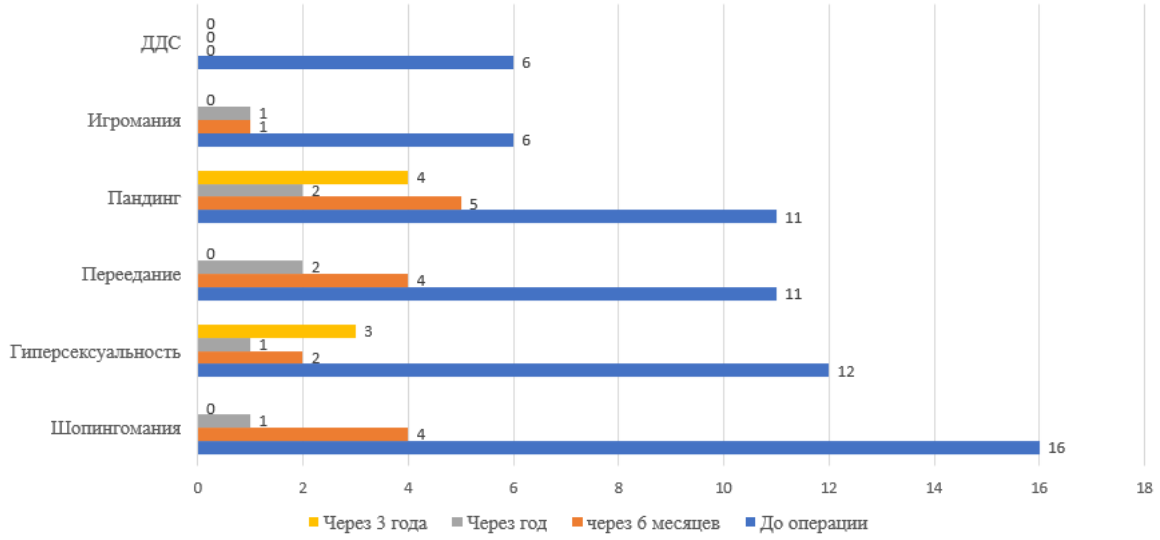


Рисунок 3.23 – Распределение пациентов по различным нарушениям импульсного контроля до и после операции
*Примечание: *различия до и после статистически значимы p<0,05*

Шопингомания исходно отмечалась у 16 больных из группы НИК+, в последующем через 6 месяцев у 4-х пациентов, через год – у одного, через 3 года не было пациентов с шопингоманией.

Гиперсексуальность исходно отмечалась у 12 пациентов, через 6 мес. – у 2-х, через 1 год – у одного и через 3 года у 3-х больных.

Компульсивное переедание исходно отмечалось у 11 пациентов, через 6 мес. – у 4-х, через 1 год – у 2-х, через 3 года не было пациентов с перееданием.

Пандинг исходно отмечался у 11 больных, через 6 мес. – у 5-ти пациентов, через 1 год – у 2-х, через 3 года у 4-х больных.

Игромания исходно отмечалась у 6 пациентов, через 6 мес. и 1 год – у одного пациента, через 3 года – не было пациентов с игроманией.

ДДС исходно отмечался у 6-ти пациентов, через 6 мес., год и 3 года – не было пациентов с ДДС. Ни одного случая возникновения ДДС de novo в группе прооперированных пациентов не отмечалось.

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.

3.3. Динамика спектра моторных флуктуаций и дискинезий на фоне DBS STN

Динамика леводопа-индуцированных осложнений фармакотерапии оценивалась по баллам шкалы UPDRS 4 часть (А – дискинезии; В – флуктуации). Общая динамика по осложнениям фармакотерапии показана на **рисунке 3.24**.

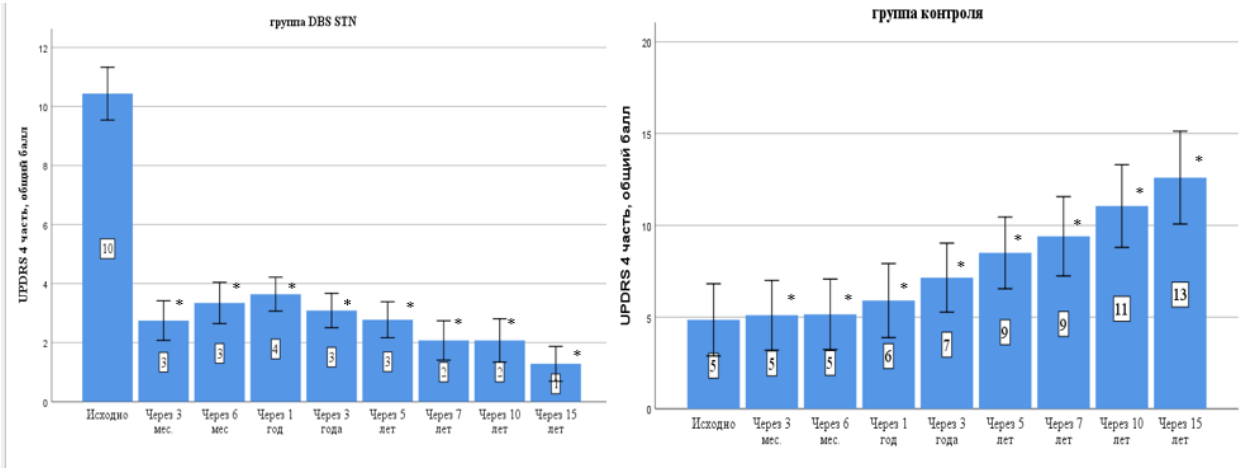


Рисунок 3.24 – Общая динамика осложнений фармакотерапии (*p<0,05)

У 94% больных DBS STN уменьшила выраженность осложнений фармакотерапии через 3 месяца, только у 2% отмечалось ухудшение, у 4% - отсутствие динамики; тогда как в группе контроля через 3 года у 84% больных отмечалось нарастание баллов, к 15 годам у 100% отмечалось ухудшение. Все изменения были статистически значимы.

У 90,2% больных отмечалось уменьшение дискинезий через 3 месяца после операции, и эта тенденция сохранялась на протяжении 15 лет, не отмечалось нарастания дискинезий даже через 15 лет наблюдения. Улучшение в раннем послеоперационном и отсроченном периоде 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) (**таблица 3.23**).

Таблица 3.23 – Динамика моторных флуктуаций и лекарственных дискинезий в группе DBS STN и группе медикаментозной терапии на всем протяжении наблюдения

№	Этапы наблюдения	Группа DBS STN		Группа медикаментозной терапии	
		UPDRS 4 часть А (дискинезии)	UPDRS 4 часть В (флуктуации)	UPDRS 4 часть А (дискинезии)	UPDRS 4 часть В (флуктуации)
1	Исходный	4,5 [2-6]	5 [4-6]	2 [1-4]	1 [0-3]
2	Через 3 мес.	1 [0-3] *	2 [1-3] *	2 [1-4] *	2 [0-3] *
3	Через 6 мес.	1 [0-3] *	2 [1-3] *	2 [1-4] *	2 [0-4] *
4	Через 1 год	1 [0-2,5] *	2 [1-2] *	2 [1-5] *	1 [1-3] *
5	Через 3 года	1 [0-2] *	2 [1-2] *	3 [2-6] *	2 [1-3] *
6	Через 5 лет	1 [0-2] *	2 [1-2] *	4 [2-6] *	2 [1-4] *
7	Через 7 лет	1 [0-2] *	2 [1-3] *	4 [2-7] *	2 [1-4] *
8	Через 10 лет	2 [0-3] *	2 [2-3,5] *	3 [2-7] *	2 [3-4] *
9	Через 15 лет	2 [1-3] *	2 [2-3,5] *	6 [3-9,5] *	4 [2-5,5] *

** - изменения показателей статистически значимы по сравнению с исходным уровнем (p<0,05); ** - различия (изменения) статистически не значимы (p≥0,05). Применялся критерий Вилкоксона парные сравнения до\после.*

У 82,3% больных DBS STN привела к уменьшению выраженности 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 наблюдения у 89,3% отмечалось ухудшение. Ухудшение через 3 года составило 100%, через 15 лет – 300%. Все изменения были статистически значимы.

3.4. Динамика медикаментозной терапии у пациентов в раннем и отдаленном послеоперационных периодах. Подходы к коррекции медикаментозной терапии

Результаты мета-анализов демонстрируют снижение эквивалентной дозы леводопы (L-dopa equivalent daily dose – LEDD) в постоперационном периоде от 20 до 100%, в рандомизированных исследованиях в среднем на 55,9%. Оптимальная стратегия медикаментозного ведения пациентов в до- и послеоперационном периоде не регламентирована, большинство специалистов осуществляют подбор терапии индивидуально, исходя из влияния стимуляции на моторные симптомы и потребности пациента и опыта невролога. Исследований, посвященных анализу противопаркинсонических средств в послеоперационном периоде, очень немного, в большинстве публикаций указывается лишь степень снижения LEDD и дозы леводопы. Неадекватное и быстрое снижение доз противопаркинсонических препаратов способно привести к депрессии и апатии у больных на фоне DBS STN. С другой стороны, некоторыми авторами сообщается о возможности полной отмены дофаминергических препаратов от одного до двух лет после имплантации электродов.

В данной работе была проанализирована динамика эквивалентной дозы леводопы на протяжении 15 лет у пациентов на фоне DBS STN (n=233) и в группе, получающей только медикаментозную терапию (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 количестве LEDD, но и в спектре получаемых препаратов, мы классифицировали пациентов по группам получаемых препаратов.

Эквивалентная доза леводопы рассчитывалась по общепринятой схеме (**таблица 3.24**).

Таблица 3.24 – Эквивалентная доза леводопы (LEDD)

Обычная леводопа	×1
ГСС	×0,75
Сталево	Доза леводопы/мг×0,33
Толкапон	Доза леводопы/мг×0,5
Прамипексол	×100
Ропинирол	×20
Ротиготин	×30
Селегилин	×10
Разагилин	×100
Амантадин	×1

На **рисунке 3.25** показана динамика LEDD в раннем, отсроченном и отдаленных послеоперационных периодах на протяжении 15 лет наблюдения. Максимальное снижение LEDD отмечалось к первому году в постоперационном периоде – на 58,3% ($p<0,05$). Далее отмечалось некоторое нарастание дозы леводопы. К третьему и 5-му году снижение составило 37,5% ($p<0,05$) и 20,8% соответственно ($p<0,05$) от исходного уровня суточной дозы. Через 15 лет LEDD была снижена по сравнению с дооперационным уровнем на 16,6%.

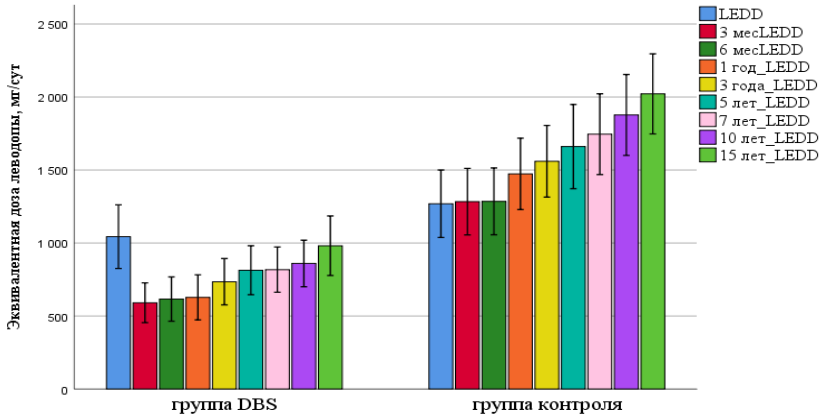


Рисунок 3.25 – Динамика эквивалентной дозы в группе DBS и медикаментозной терапии

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 **таблице 3.25** указана динамика медикаментозной терапии по группам препаратов в группе DBS STN (n=91). До операции все пациенты получали препараты леводопы. У 8,8% (8) пациентов в течение 1 года препараты леводопы были отменены, 50% (4) из них получали монотерапию АДАР, 25% (2) пациентов получали комбинацию прамипексол + разагилин, 25% (2) – комбинацию прамипексол + амантадин сульфат. К трем годам 6,9% (6) не принимали препараты леводопы. Через 5 лет только 1 пациент оставался на АДАР без леводопы. После 7 лет все пациенты вернулись к приему леводопы.

До операции 63,7% (58) получали АДАР, в динамике в послеоперационном периоде несколько возросло количество больных, получающих эту группу препаратов.

Амантадин до операции получали всего 12,1% пациентов, что удивительно, поскольку амантадин является корректором дискинезий, и количество получающих его пациентов должно было бы быть больше. Доля больных на амантадине оставалась стабильной в раннем послеоперационном периоде, далее количество больных росло с 5-го года и к 15 году составило 42,9%.

Ингибиторы КОМТ получали всего 35,2% больных, в послеоперационном периоде количество больных, получающих эту группу препаратов, снизилось до 4,8% к 15-му году наблюдения.

Ингибиторы моноаминоксидазы типа В (МАО-В) получали лишь 6,6% больных, далее в послеоперационном периоде количество пациентов на этой группе снизилось, но к 15-му году возросло до 9,5%, что косвенно может быть связано с выходом в те годы исследований ADAGIO и TEMPO (Jenner P. et al., 2011; Hauser R.A. et al., 2016), предполагающих нейропротективный эффект разагилина.

Таблица 3.25 – Динамика по группам принимаемых препаратов

№	Этапы наблюдения	Количество больных, n	Леводопа	АДАР	Амантадин	Ингибитор КОМТ	Ингибиторы МАО-В	Холинолитики
			отсутствие/ наличие приема (n(%))					
1	Исходный	91	0/91 (0/100)	33/58 (36,3/63,7)	80/11 (87,9/12,1)	59/32 (64,8/35,2)	85/6 (93,4/6,6)	84/7 (92,3/7,7)
2	Через 6 мес.	91	9/82 (9,9/90,1)	27/64 (29,7/70,3)	83/8 (91,2/8,8)	68/23 (74,7/25,3)	89/2 (97,8/2,2)	85/6 (93,4/6,6)
3	Через 1 год	91	8/83 (8,8/91,2)	25/66 (27,5/72,5)	82/9 (90,1/9,9)	72/19 (79,1/20,9)	87/4 (95,6/4,4)	85/6 (93,4/6,6)
4	Через 3 года	87	6/81 (6,9/93,1)	17/70 (19,5/80,5)	76/11 (87,4/12,6)	67/20 (77/23)	83/4 (95,4/4,6)	81/6 (93,1/6,9)
5	Через 5 лет	32	2/30 (6,3/93,8)	7/25 (21,9/78,1)	21/11 (65,5/34,4)	31/1 (96,9/3,1)	31/1 (96,9/3,1)	24/8 (75/25)
6	Через 7 лет	26	0/26 (0/100)	5/21 (19,2/80,8)	14/12 (53,8/46,2)	25/1 (96,2/3,8)	25/1 (96,2/3,8)	18/8 (69,2/30,8)
7	Через 10 лет	23	0/25 (0/100)	5/18 (21,7/78,3)	12/11 (52,2/47,8)	22/1 (95,7/4,3)	21/2 (91,3/8,7)	15/8 (65,2/34,8)
8	Через 15 лет	21	0/21 (0/100)	5/16 (23,8/76,2)	12/9 (57,1/42,9)	20/1 (95,2/4,8)	19/2 (90,5/9,5)	13/8 (61,9/38,1)

АДАР – агонисты дофаминовых рецепторов, LEDD – эквивалентная доза леводопы, КОМТ- катехол-О-метилтрансфераза, МАО-В- моноаминоксидаза типа В

***p<0,05 *p<0,0001*

Холинолитики до операции получали 7,7% (7) пациентов, в основном пациенты, оперированные в 2003-2007 годах в возрасте от 40 до 57 лет. Однако, отменить их после операции в раннем периоде удалось только у одного пациента. Через 15 лет 8 пациентов продолжали получать холинолитики.

Пациенты также классифицировались по группам: монотерапия препаратами леводопы, монотерапия АДАР, комбинированная двухкомпонентная терапия (любые комбинации из двух групп), комбинированная трехкомпонентная терапия (любые комбинации из трех групп), четырехкомпонентная терапия (любые комбинации из 4-х групп).

Исходно до операции только 19 % (18) больных находились на монотерапии леводопой, 37,5% (34) находились на 2-х компонентной комбинированной терапии, 41,8% (38) получали 3-х компонентную терапию, 1,1 % (1) получал 4-х компонентную терапию (**рисунок 3.26**).

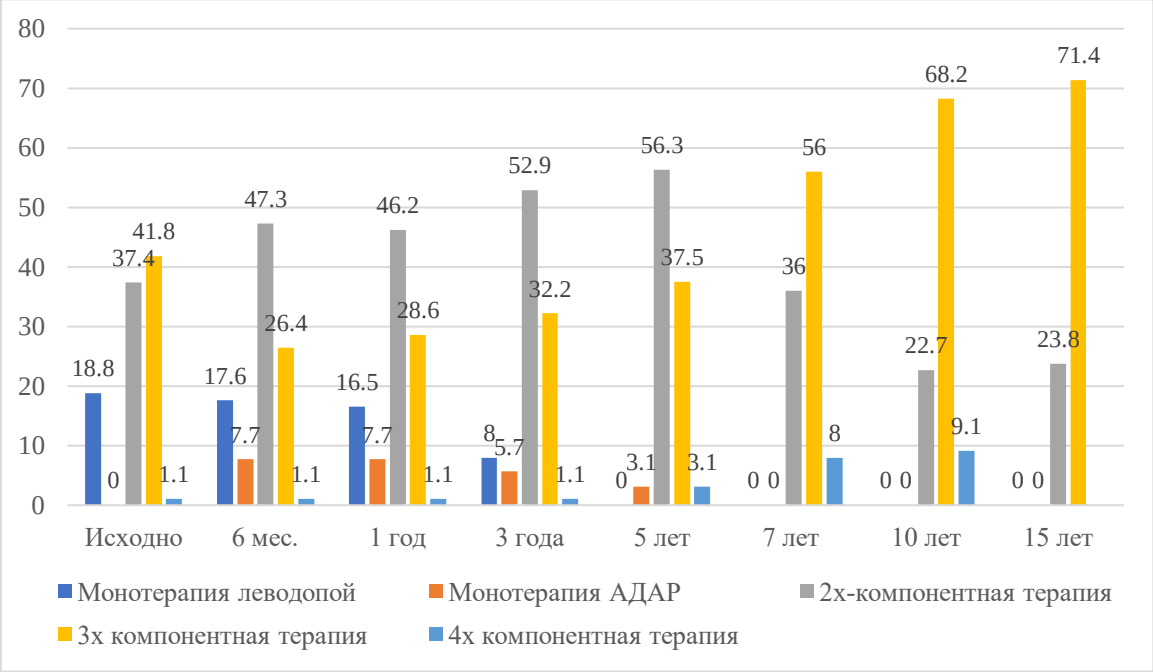


Рисунок 3.26 – Динамика медикаментозной терапии по группам в %

Количество больных на монотерапии выросло и в течение года составило 24,2%, далее уменьшилось до 13,8%, а к 5 годам составило 3,1% (**таблица 3.26**).

Таблица 3.26 – Динамика медикаментозной терапии в послеоперационном периоде

Этапы наблюдения	Количество больных n	Монотерапия леводопой	Монотерапия АДАР	2-х компонентная терапия	3-х компонентная терапия	4-х компонентная терапия
	n (%)					
Исходный	91	18 (19,8)	0	34 (37,4)	38 (41,8)	1 (1,1)
Через 6 мес.	91	16 (17,6)	7(7,7)	43 (47,3)	24 (26,4)	1 (1,1)
Через 1 год	91	15 (16,5)	7 (7,7)	42 (46,2)	26 (28,6)	1 (1,1)
Через 3 года	87	7 (8)	5 (5,7)	46 (52,9)	28 (32,2)	1 (1,1)
Через 5 лет	32	0	1 (3,1)	18 (56,3)	12 (37,5)	1 (3,1)
Через 7 лет	26	0	0	9 (36)	14 (56)	2 (8)
Через 10 лет	23	0	0	5 (22,7)	15 (68,2)	2 (9,1)
Через 15 лет	21	0	0	5 (23,8)	15 (71,4)	1 (4,8)

*АДАР – агонисты дофаминовых рецепторов **p<0,05 *p<0,0001*

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 2-х компонентной терапии находилось 23,8% пациентов, на 3-х компонентной - 71,4%, на 4-х компонентной – 4,8%.

Учитывая, что анализ медикаментозной терапии проводился у пациентов, оперированных в разные годы, мы решили посмотреть, различались ли подходы к назначению различных классов препаратов, разделив пациентов на 2 группы: первая – оперированные до 2010 года (n=41), вторая – оперированные после 2014 года (n=50). Проводился анализ терапии на протяжении 3х лет (**рисунок 3.27 и таблица 3.27**).

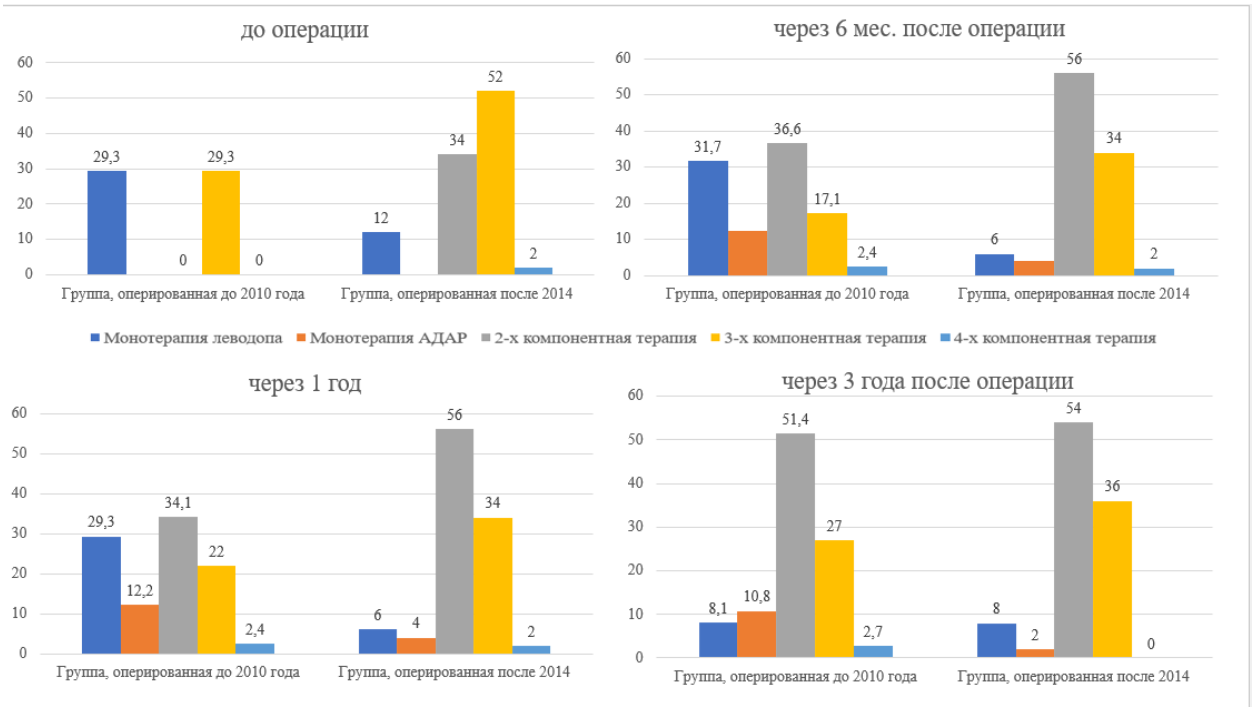


Рисунок 3.27 – Распределение пациентов по группам (оперированные до 2010 года и после 2014 года) и в процентах на протяжении 3-х лет

Таблица 3.27 – Динамика пациентов по препаратам оперированных в разные годы

Препарат	**Группа, оперированная до 2010 года**				**Группа, оперированная после 2014 года**			
	Исходно	**6 мес.**	**1 год**	**3 года**	**Исходно**	**6 мес.**	**1 год**	**3 года**
	Отсутствие / наличие приема (n (%))							
Леводопа	0/41 (0/100)	6/35 (14,6/85,4)	6/35 (14,6/85,4)	5/32 (13,5/86,5)	0/50 (0/100)	3/47 (6/94)	2/48 (4/96)	1/49 (2/98)
АДАР	22/19 (53,7/46,3)	21/20 (51,2/48,2)	18/23 (43,9/56,1)	10/27 (27/73)	11/39 (22/78)	6/44 (12/88)	7/43 (14/86)	7/43 (14/86)
Ингибитор КОМТ	38/3 (92,7/7,3)	40/1 (97,6/2,4)	40/1 (97,6/2,4)	36/1 (97,3/2/7)	21/29 (42/58)	28/22 (56/44)	32/18 (64/36)	31/19 (62/38)
Ингибитор МАО-В	38/3 (92,7/7,3)	39/2 (95,1/4,9)	39/2 (95,1/4,9)	35/2 (94,6/5,4)	47/3 (94/6)	50/0 (100/0)	48/2 (96/4)	48/2 (96/4)
Холинолитики	35/6 (85,4/14,6)	35/6 (85,4/14,6)	35/6 (85/4/14,6)	31/6 (83,8/16,2)	49/1 (98/2)	50/0 (100/0)	50/0 (100/0)	50/0 (100/0)
Амантадин	30/11 (73,2/26,8)	33/8 (80,5/19,5)	32/9 (78/22)	26/11 70,3/29,7)	25/25 (50/50)	10/0	50/0	49/0

*АДАР – агонисты дофаминовых рецепторов, LEDD – эквивалентная доза леводопы, КОМТ- катехол-О-метилтрансфераза, МАО-В- моноаминоксидаза типа В **p<0,05 *p<0,000*

3.5. Предикторы эффективности нейрохирургического лечения БП и качество жизни в раннем и отдаленных послеоперационных периодах

3.5.1. Предикторы эффективности нейрохирургического лечения

Известно, что хороший ответ на леводопу, отсутствие выраженных когнитивных нарушений являются предикторами эффективности операции. Для оценки результатов операции применяются различные формулы (Cavallieri F. et al., 2021; Kleiner-Fisman G. et al., 2006; Zaidel A. et al., 2010); в некоторых работах улучшение менее чем на 25% от исходных показателей считается неудовлетворительным результатом операции. 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%

Для оценки предоперационного ответа на леводопу использовалась формула, указанная во 2 главе. Общий % ответа на леводопу был 68,3±15,3 %. Большинство пациентов (92,8%) имели положительный ответ более чем 50%, как принято согласно протоколу CAPSIT PD (только 12 (7,2%) имели ответ менее 50%).

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, длительность заболевания, стадия по шкале Хен и Яра, эквивалентная доза леводопы перед операцией, показатель качества жизни PDQ-39 до операции, баллы шкалы MMSE до операции, не было получено статистически значимых различий между группами, они были сопоставимы (p>0,05).

Для исследования влияния показателей на степень улучшения был использован корреляционный и регрессионный анализ. В **таблице 3.28** представлены коэффициенты корреляции степени улучшения с набором факторов. Значимая прямая связь прослеживается с процентом ответа на леводопу, тяжестью периода выключения и когнитивным статусом, однако теснота связи невысокая.

Таблица 3.28 – Корреляция степени улучшения с факторами

Показатели	Коэффициент корреляции (p)
Длительность заболевания, лет	0,082 (0,303)
Возраст, лет	0,095 (0,228)
Длительность приема леводопы, лет	0,064 (0,357)
Ответ на леводопу, %	0,477** (<0,001)
Тяжесть периода выключения, баллы	0,199** (0,003)
Когнитивный статус, баллы	0,204** (0,002)

** - коэффициент корреляции значим на 1% уровне

Также была оценена теснота связи между факторами (**таблица 3.29**). Длительность заболевания коррелирует с возрастом, длительностью приема леводопы и процентом ответа на леводопу, а также с когнитивным статусом. Ответ на леводопу также коррелирует с когнитивным статусом.

Таблица 3.29 – Корреляция между факторами

	Длительность заболевания, лет	Возраст, лет	Длительность приема леводопы, лет	Ответ на леводопу, %	Тяжесть периода выключения, баллы	Когнитивный статус, баллы
Возраст, лет	0,152* (0,047)	–	0,167* (0,036)	-0,029 (0,709)	0,025 (0,747)	-0,022 (0,786)
Длительность приема леводопы, лет	0,752** (<0,001)	0,167* (0,036)	–	0,132 (0,057)	0,007 (0,923)	0,111 (0,112)
Ответ на леводопу, %	0,166* (0,034)	-0,029 (0,709)	0,132 (0,057)	–	-0,110 (0,101)	0,235** (<0,001)
Тяжесть периода выключения, баллы	0,012 (0,876)	0,025 (0,747)	0,007 (0,923)	-0,110 (0,101)	–	-0,031 (0,652)
Когнитивный статус, баллы	0,181* (0,022)	-0,022 (0,786)	0,111 (0,112)	0,235** (<0,001)	-0,031 (0,652)	–

Для оценки влияния на степень эффективности операции был проведен однофакторный и многофакторный анализ с использованием линейной, логистической и мультиномиальной регрессии. В качестве факторов на основании результатов корреляционного анализа выбраны ответ на леводопу, тяжесть периода выключения и когнитивный статус.

На **рисунках 3.28-3.30** наглядно представлены диаграммы рассеяния (поля корреляции) для факторов и результативной переменной «степень улучшения после операции).

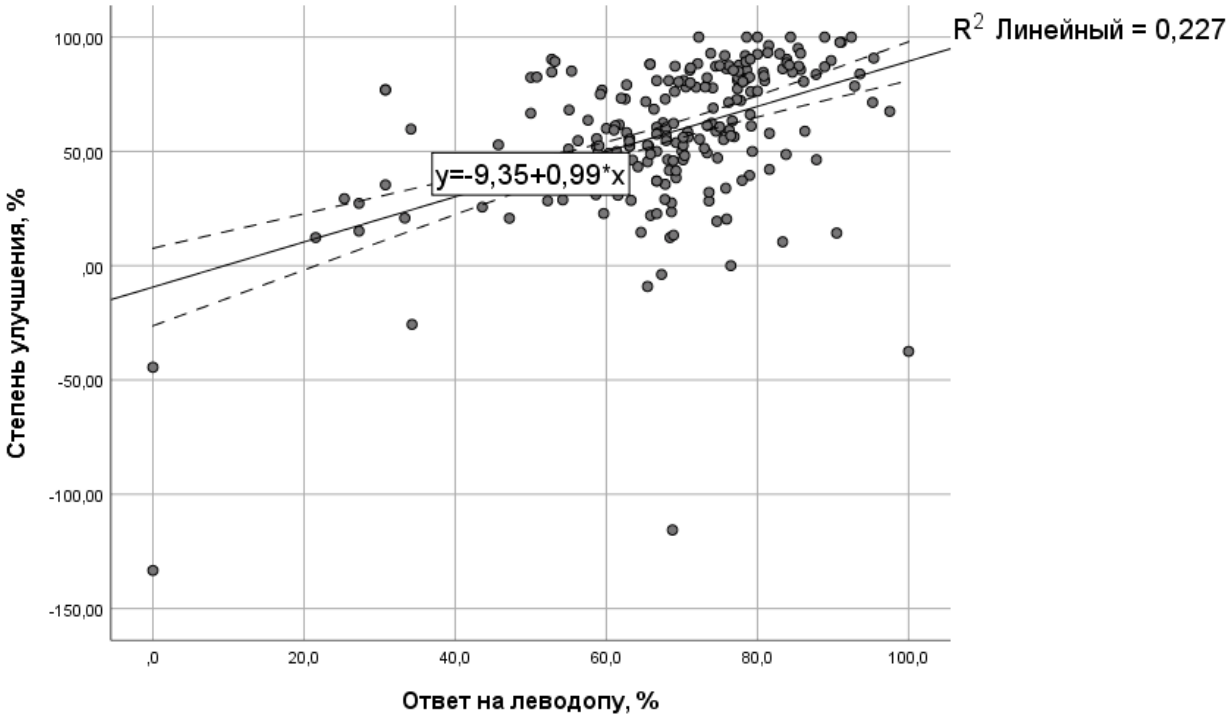


Рисунок 3.28 – Поле корреляции между степенью улучшения и процентом ответа на леводопу

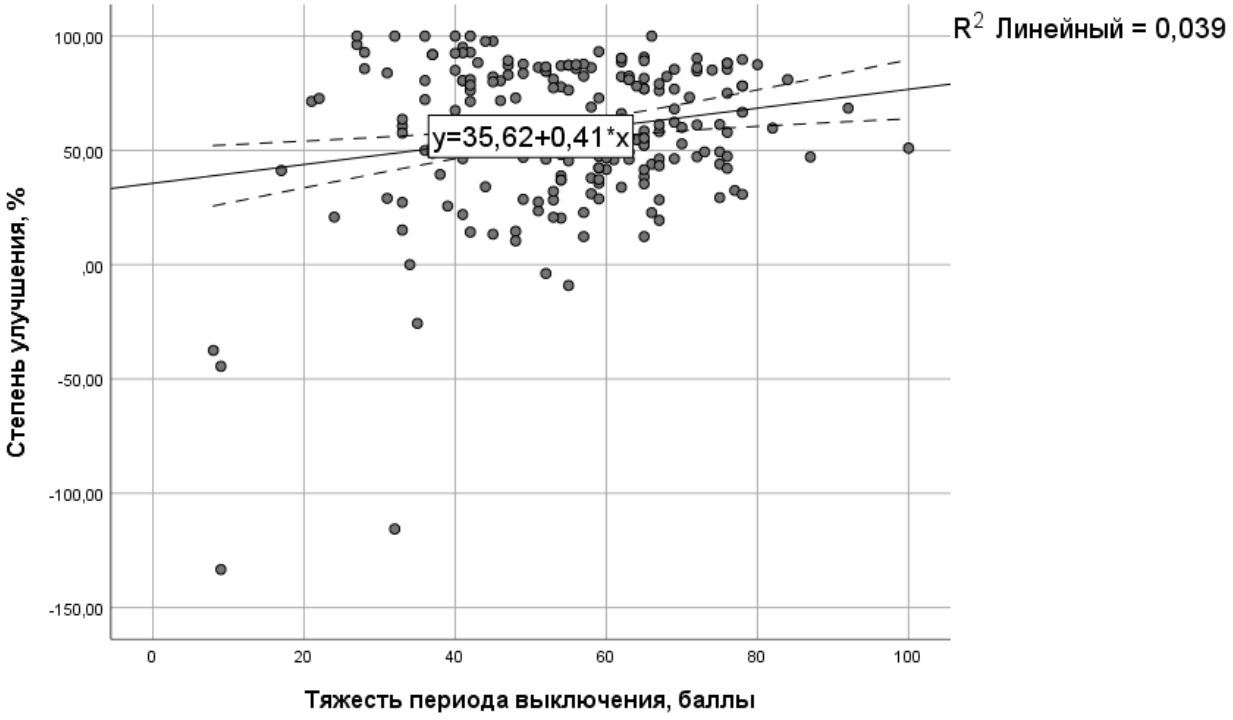


Рисунок 3.29 – Поле корреляции между степенью улучшения и тяжестью периода выключения

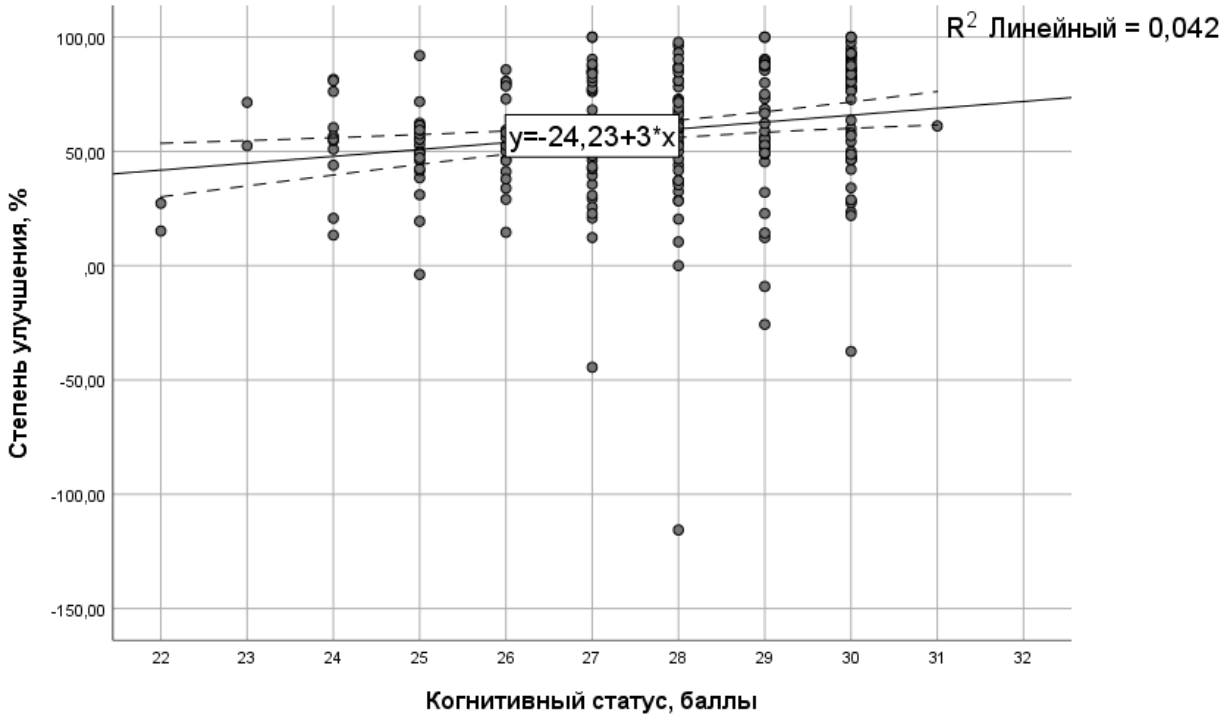


Рисунок 3.30 – Поле корреляции между степенью улучшения и когнитивным статусом

Как демонстрируют рисунки, процент ответа на леводопу в большей степени объясняет степень улучшения по сравнению с остальными факторами. Это подтверждается результатами моделирования, представленными в **таблице 3.30**. Вариация ответа на леводопу объясняет 22,4% вариации степени эффективности операции, тяжесть периода выключения – 3,5%, когнитивный статус – 3,7%, все три фактора одновременно – 20,5%. При увеличении ответа на леводопу на 1% степень эффективности операции увеличивается на 0,99% (без учета влияния других факторов, $p<0,001$) и на 0,82% (при фиксированном значении тяжести периода выключения и когнитивного статуса, $p<0,001$). При увеличении тяжести периода выключения на 1 балл степень эффективности операции возрастает на 0,41% (без учета влияния других факторов, $p=0,003$) и на 0,4% (при фиксированном значении тяжести периода выключения и когнитивного статуса, $p=0,001$). При улучшении когнитивного статуса на 1 балл, степень эффективности операции возрастает на 3% (без учета влияния других факторов, $p=0,002$). При включении когнитивного статуса в многофакторную модель его влияние становится статистически незначимым ($p=0,07$), что обусловлено корреляцией между процентом ответа на леводопу и

когнитивным статусом, с учетом того, что процент ответа на леводопу оказывает большее влияние на степень улучшения.

Таблица 3.30 – Модели влияния факторов на степень улучшения после операции (линейная регрессия)

Показатель	Коэффициент [95%ДИ] (p)			
	Однофактор-ная модель 1	Однофакторная модель 2	Однофакторная модель 3	Многофакторная модель
Константа	-9,35 [-26,33-7,63] (0,279)	35,62 [20,33-50,92] (<0,001)	-24,23 [-77,82-29,36] (0,374)	-65,93 [-117,59-14,28] (0,013)
Ответ на леводопу, %	0,99 [0,75-1,23] (<0,001)	–	–	0,82 [0,58-1,07] (<0,001)
Тяжесть периода выключения, баллы	–	0,41 [0,14-0,68] (0,003)	–	0,40 [0,17-0,64] (0,001)
Когнитивный статус, баллы	–	–	3,00 [1,08-4,93] (0,002)	1,67 [-1,36-3,48] (0,070)
R^2	0,227	0,039	0,042	0,216
R^2 скорр.	0,224	0,035	0,037	0,205
F-статистика (p)	64,45 (<0,001)	9,03 (0,003)	9,44 (0,002)	19,70 (<0,001)

Для оценки влияния факторов на удовлетворительный или неудовлетворительный результат операции была использована логистическая регрессия. Было выявлено, что когнитивный статус не оказывает статистически значимого влияния (p>0,05), поэтому он не был включен в модели. Результаты моделирования представлены в **таблице 3.31**. Если вариация степени улучшения после операции в большей степени объяснялась вариацией процента ответа на леводопу, чем тяжесть периода выключения, то вариация результата операции в большей степени объясняется вариацией тяжести периода выключения, нежели процента ответа на леводопу. Лучшее же объяснение (22,4%) дает совместное включение в модель обоих факторов.

При увеличении ответа на леводопу на 1% шансы на удовлетворительный результат операции возрастают в среднем в 1,041 раза (1,043 в многофакторной модели, p<0,001). При росте тяжести периода выключения на 1 балл шансы на

удовлетворительный результат операции в среднем возрастают в 1,058 раза (1,064 в многофакторной модели, p=0,008).

Таблица 3.31 – Модели влияния факторов на результат операции (логистическая регрессия)

Показатель	ОШ [95% ДИ] (p)		
	Однофакторная модель 1	Однофакторная модель 2	Многофакторная модель
Константа	0,658 (0,595)	0,537 (0,391)	0,022 (0,008)
Ответ на леводопу, %	1,041 [1,016-1,066] (0,001)	–	1,043 [1,014-1,074] (<0,001)
Тяжесть периода выключения, баллы	–	1,058 [1,027-1,089] (<0,001)	1,064 [1,029-1,102] (0,008)
R^2 Кокса и Снелла	0,045	0,065	0,109
R^2 Нэйджелкерка	0,093	0,134	0,224
Хи-квадрат для модели (p)	10,197 (0,001)	14,987 (0,003)	25,546 (<0,001)

Для более точной оценки влияния факторов на результат операции она была разделена 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. Порядковая регрессия дала неудовлетворительный результат, так как тест на параллельность линий не выполняется (p<0,01).

Результаты моделирования представлены в **таблице 3.32**. Показатели псевдо-R^2 дают основания предполагать, что мультиномиальная логистическая регрессия лучше описывает эффективность операции по сравнению с бинарной логистической.

Процент ответа на леводопу не оказывает значимого влияния на шансы получения удовлетворительного результата по сравнению с неудовлетворительным. Увеличение тяжести периода выключения на 1 балл повышает шансы на удовлетворительный результат в 1,073 раза по сравнению с неудовлетворительным (p<0,001).

Увеличение ответа на леводопу на 1% повышает шансы на получение хорошего результата в 1,041 раз (p=0,026) и отличного – в 1,109 раза (<0,001) по

сравнению с неудовлетворительным. Увеличение тяжести периода выключения на 1 балл повышает шансы на хороший результат в 1,069 раз (p=0,001) и отличного – в 1,076 раза (<0,001).

Таблица 3.32 – 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%)

Таким образом, проведенный анализ показывает, что основными предикторами эффективности операции являются ответ на леводопу и тяжесть периода выключения.

3.5.2. Качество жизни в раннем и отдаленном послеоперационных периодах

Исследование качества жизни (Quality of Life, QoL) является важным аспектом в оценке эффективности лечения, поскольку позволяет учитывать не только физическое состояние пациента, но и его психологическое и социальное благополучие. Критерии QoL могут включать в себя различные аспекты, такие как физическая активность, эмоциональное состояние, социальные отношения, удовлетворенность жизнью и другие показатели, которые помогают понять, насколько хорошо пациент справляется с заболеванием и как качество его жизни изменяется в процессе лечения (Кулуа Т.К. и соавт., 2017).

Изучение качества жизни больных является важным дополнением к традиционным критериям эффективности лечения БП, таким как показатели UPDRS, позволяющим получить более полное представление о влиянии нейрохирургического лечения на жизнь пациентов с болезнью Паркинсона. Предыдущие исследования показали значительное улучшение качества жизни через 6 месяцев после DBS (Deuschl G. et al., 2006; Williams A. et al., 2010; Schuepbach W.M. et al., 2013). Существуют всего несколько исследований, посвященных оценке качества жизни DBS STN на протяжении длительного периода наблюдения (5 лет) (Lezcano E. et al., 2016; Yamamoto T. et al., 2017; Jiang L.-L. et al., 2015). Однако мы не нашли исследований, которые предоставляют информацию об изменении качества жизни на фоне STN-DBS у пациентов с БП в сравнении с контрольной группой на протяжении 15 лет.

Качество жизни пациентов оценивалось с помощью шкалы повседневной активности Шваба-Ингланда, а также шкалы оценки качества жизни PDQ-39 (Parkinson´s Disease Quality of Life-39 Scoring System- PDQ-39).

В **таблице 3.33** показана динамика показателя качества жизни на протяжении 15 лет в обеих группах.

Таблица 3.33 – Динамика качества жизни (PDQ-39) в группе DBS и группе медикаментозной терапии на протяжении 15 лет наблюдения

№	Этапы наблюдения	Группа DBS, M±SD (95% ДИ)	Группа медикаментозной терапии, M±SD (95% ДИ)
1	Исходный	118,4±21,1 (115,6-121,2)	118,7±17,5 (115,9-121,6)
2	Через 3 мес.	94,5±20,8 (91,5-97,4)*	119,8±16,1 (116,6-123,0)*
3	Через 6 мес.	93,5±21,7 (90,4-96,6)*	123,2±18,0 (119,9-126,5)*
4	Через 1 год	92,6±21,5 (89,6-95,7)*	123,6±18,0 (120,60-126,71) *
5	Через 3 года	95,0±19,3 (91,8- 98,2)*	130,3±18,8 (126,9-133,6)*
6	Через 5 лет	102,5±20,9 (95,0 - 109,9)*	131,2±17,3 (127,9 - 134,4)*
7	Через 7 лет	109,9±19,9 (102,0-117,8)*	137,4±16,8 (134,2-140,8)*
8	Через 10 лет	124,5±12,9 (119,1 - 129,8)*	142,9±14,7 (139,3-146,4)*
9	Через 15 лет	127,8±15,9 (120,1-135,4)*	148,1 ±15,2 (143,9 - 152,2)*

* - изменения показателей статистически значимы (p <0,05) по сравнению с дооперационным уровнем

На **рисунке 3.31** представлена динамика показателя качества жизни в процентах в обеих группах.

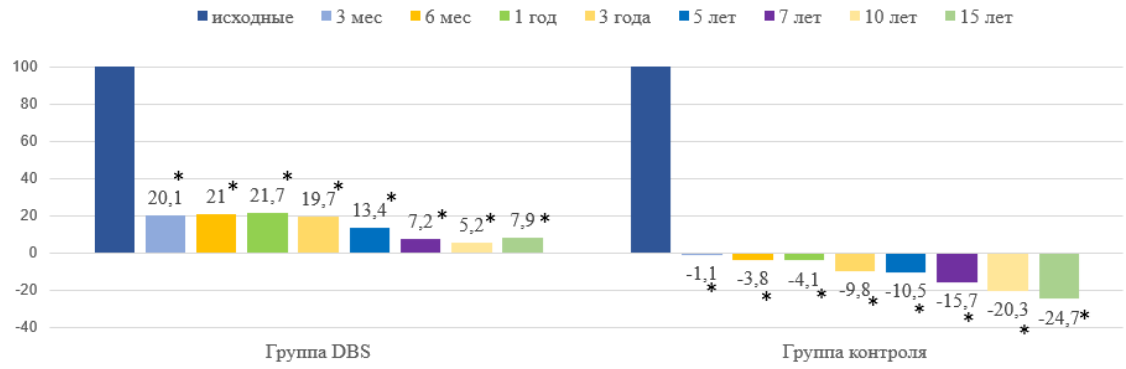


Рисунок 3.31 – Динамика показателя качества жизни PDQ-39 в процентах

В **таблице 3.34** показана динамика показателя повседневной активности на протяжении 15 лет в обеих группах.

Таблица 3.34 – Динамика повседневной активности (Scwab and England)) в группе DBS и группе медикаментозной терапии на протяжении 15 лет наблюдения

№	Этапы наблюдения	Группа DBS M±SD (95% ДИ)		Группа медикаментозной терапии M±SD (95% ДИ)	
		OFF-период	ON-период	OFF-период	ON-период
1	Исходный	39,7±15,7 (31,7-47,8)	75,6±8,3 (71,3-79,8)	65,0±20,7 (53,9-76,0)	88,8±8,1 (84,5- 93,1)
2	Через 3 мес.	62,4±6,6* (58,9-65,8)	80,6±5,6* (77,7-83,5)	65,0 ±20,7* (53,9-76,0)	88,8±8,1* (84,5- 93,1)
3	Через 6 мес.	66,5 ±7,9* (62,4-70,5)	82,4±4,4* (80,1-84,6)	65,6±20,6* (54,6-76,6)	86,9±7,9* (82,7-91,1)
4	Через 1 год	70,3±8,7* (65,8-74,8)	85,3±5,1* (82,7-87,9)	60,6±20,8* (49,5-71,7)	86,3±7,2* (82,4-90,1)
5	Через 3 года	69,7±8,4* (65,4-74,0)	84,7±5,1* (82,1-87,4)	53,1±14,9* (45,2-61,1)	83,8±7,2* (79,9-87,6)
6	Через 5 лет	68,2±9,5* (63,4-73,1)	84,7±5,1* (82,1-87,4)	51,9±13,7* (44,5-59,2)	83,1±7,0* (79,4-86,9)
7	Через 7 лет	67,7±9,0* (63,0-72,3)	84,1±5,1* (81,5-86,7)	50,6±13,9* (43,2-58,0)	82,5±6,8* (78,9-86,1)
8	Через 10 лет	63,5 ±9,3* (58,7-68,3)	81,2±3,3* (79,5-82,9)	46,9±11,4* (40,8-52,9)	77,5±5,8* (74,4-80,6)
9	Через 15 лет	61,2±9,3* (56,4-65,9)	81,2±3,3* (79,5-82,9)	45,0±11,5* (38,9-51,2)	76,3±7,2* (72,4-80,1)

** - изменения показателей статистически значимы (p <0,05) по сравнению с дооперационным уровнем*

В группе DBS отмечалось улучшение повседневной активности пациентов в периоде выключения на 22,7% через 3 месяца; этот показатель далее оставался стабильным на уровне 60%-70%; тогда как в периоде включения динамика была не настолько выражена, пациенты находились на уровне 70-80% от исходного уровня. В группе только получавших фармакотерапию отмечалась отрицательная динамика в виде ухудшения повседневной активности, более выраженное в периоде выключения.

ГЛАВА 4. КЛЮЧЕВЫЕ ЭТАПЫ ИНВАЛИДИЗАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА. АНАЛИЗ ВЫЖИВАЕМОСТИ И СМЕРТНОСТИ

В данный анализ были включены пациенты, которым была проведена DBS в НМИЦ нейрохирургии Н.Н. Бурденко с 2004 по 2014 годы. Контрольная группа пациентов с БП, получающих только медикаментозное лечение, была извлечена из проспективной амбулаторной выборки пациентов, наблюдавшейся в Центре экстрапирамидных заболеваний РМАНПО и ГНЦ ФМБЦ им А.И. Бурназяна ФМБА России с 2004 по 2022 год.

Цель анализа заключалась в сравнении смертности и выживаемость больных БП с/без DBS. Пациенты в группу DBS включались согласно перечисленным во 2 главе критериям включения и исключения.

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, они нуждаются в паллиативной помощи. Тем не менее, изучение 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 по данным литературы.

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; они являются маркерами прогрессирования, независимыми от продолжительности и возраста начала заболевания (Kempster P.A. et al., 2010).

Ключевыми этапами были выбраны повторяющиеся падения, застывания, галлюцинации, психоз, деменция и помещение в дом престарелых, которые изучались у пациентов обеих групп.

Продолжительность исследования является важным определяющим фактором в работах, посвященных прогрессированию БП. Обычно основные этапы инвалидизации достигаются в течение нескольких лет, а не месяцев, поэтому в данном исследовании анализировали года наступления основных этапов инвалидизации, которые определялись при последнем визите или контакте с пациентом.

Таким образом, отдельно была выделена подгруппа пациентов, у которых проводился анализ клинических этапов наступления инвалидизации, а также определялось время наступления ключевых этапов инвалидизации.

Сложности анализа заключались в том, что часть прооперированных пациентов проживала в разных регионах нашей страны, часть пациентов выпадала из наблюдения из-за невозможности приехать в центр или потери контакта. Лишь часть пациентов на поздних стадиях госпитализировалась в ГНЦ ФМБЦ им А.И. Бурназяна, ГКБ им С.П. Боткина или НМИЦ им. Н.Н. Бурденко, где осуществлялось полноценное обследование и документирование состояния пациентов.

В дополнение к проспективному анализу для определения возникновения этапов инвалидизации и выживаемости больных проводились телефонные и видео интервью с пациентами или ухаживающими за ними лицами.

Критерием включения в группу контроля были следующие: возраст не старше 79 лет, наличие инвалидизирующих флуктуаций и дискинезий. В группу включали также пациентов, которые соответствовали критериям отбора DBS, но решили не подвергаться операции. В группу контроля не включали пациентов, которым было отказано в DBS по каким-либо причинам, например, раннее направление, наличие когнитивных нарушений, наличие аксиальных нарушений. Таким образом мы пытались достигнуть сопоставимости пациентов в обеих группах.

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 (пациенты оперированы до 2014 года).

В качестве клинических этапов были выбраны следующие симптомы: 1) падения, 2) застывания при ходьбе, 3) психоз 4) галлюцинации 5) деменция и 6) помещение в дом престарелых (потеря автономии).

Падения оценивались по пункту 13 шкалы UPDRS часть 2: 0 – Отсутствуют, 1 – Редкие, 2 – Периодические падения, реже одного раза в день, 3 – Падения в среднем 1 раз в день, 4 – Падения чаще 1 раза в день.

Застывания при ходьбе оценивались по пункту 14 шкалы UPDRS часть 2: 0 – Отсутствуют, 1 – Редкие. Может быть затруднено начало движения, 2 – Периодические застывания во время ходьбы, 3 – Частые застывания с редкими падениями, 4 – Частые падения.

Галлюцинации (вызванные деменцией или лекарственными препаратами) оценивались по пункту 2 шкалы UPDRS часть 1: 0 – Отсутствуют; 1 – Яркие сновидения; 2 – Галлюцинации с сохранением критического отношения к ним; 3 – Редкие или многократные галлюцинации или иллюзии с нарушением критики. Галлюцинации могут нарушать повседневную активность больного; 4 – Постоянные галлюцинации, иллюзии или психоз.

Наличие психоза в анамнезе дополнительно к пункту галлюцинации оценивалось путем вопроса «отмечалась ли спутанность сознания у пациента или бред?» и фиксировалось в виде ответа «да» или «нет».

Наличие или отсутствие деменции фиксировалось при обследовании пациентов с помощью нейропсихологических шкал, либо в случаях, когда пациент не мог приехать, выяснялось путем телефонного опроса родственников или ухаживающих за ним лиц (бинарные ответы: наличие или отсутствие).

Помещение в дом престарелых или учреждение по уходу фиксировалось при опросе родственника бинарными ответами: «да», «нет».

Для описания возникновения этапов использовались критерии умеренной и тяжелой инвалидности (**таблица 4.1**).

Таблица 4.1 – Критерии умеренной и тяжелой инвалидности для описания этапов инвалидизации

Этап инвалидизации	Оценка	Критерии умеренной инвалидизации	Критерии тяжелой инвалидизации
Падения	UPDRS 2 часть п.13	1-2	3-4
Застывания	UPDRS 2 часть п.14	1-2	3-4
Галлюцинации	UPDRS 1 часть п.2	1-2	3-4

Смерть была установлена на основании информации, полученной от родственника; либо учитывалась, если произошла в вышеперечисленных лечебных учреждениях. Причинами смерти указывались те, которые либо были зафиксированы в справке о смерти (предоставляемой по данным родственника), либо по информации, полученной от родственника, либо указанные в истории болезни.

Демографические данные обеих групп представлены в **таблице 4.2**.

Из 233 пациентов в группу изучения выживаемости вошел 71 пациент, которым была проведена DBS. Группа пациентов, получающих только медикаментозную терапию, составила 168 человек. Средний возраст в хирургической группе составил 55,9±7,4 лет, при этом большинство пациентов были мужчинами 61,9%. В группе контроля средний возраст включения составил 59,4±6,6 лет, из них мужчины составили 48,2%. Продолжительность заболевания на момент операции была сопоставима в обеих группах: медиана составила 10 [IQR:8-13] в хирургической группе и 12 [IQR:9-15] в группе пациентов, находящихся на медикаментозной терапии. Возраст дебюта заболевания в обеих группах также был сопоставим: медиана составила 45,0 [IQR:40-51] в группе DBS и 47 [IQR:41,5-51,5] в группе контроля.

Таблица 4.2 – Демографические и клинические характеристики обеих групп

Показатели	**Группа DBS n = 71**	**Группа контроля n = 168**	**p**
Возраст пациентов на момент операции/включения (у группы контроля), лет M±SD	55,9±7,4 (min 39, max 72) ДИ% 54,3-55,7	59,4±6,6 (min 42, max 79) ДИ% 58,4 -60,0	0,0001
Возраст дебюта болезни Паркинсона, лет Me [IQR]	45,0 [40-51]	47 [41,5-51,5]	0,1
Пол	44 муж/27 жен	81 муж/87 жен	0,03
Длительность заболевания к моменту операции/ включения (у группы контроля), лет Me [IQR]	10 [8-13] (min 5, max 16)	12 [9-15] (min 5, max 27)	0,1
Продолжительность заболевания к моменту смерти, годы	19,5 [14-21] (min 8, max 24) (n =11)	14,5[11,5-17,5] (min 6, max 27) (n =34)	0,1
Длительность приема препаратов леводопы, годы	8,7±3,9 (min 4, max 16) ДИ% 6,2-11,2	12,5±4,6 (min 5, max 20) ДИ% 9,9-15,1,1	0,0001
Возраст к моменту смерти	65[63-68] (min 47, max 76)	74,5[67-80] (min 58, max 86)	0,03
UPDRS 3 часть OFF, баллы	55,1±14,6 (min 9, max 100) ДИ% 52,9-57,2	41,6±16,9 (min 10, max 90) ДИ% 38,9- 44,2	
UPDRS 3 часть ON, баллы	19,0±10,9 (min 1, max 77) ДИ% 17,4- 20,7	19,5±12,0 (min 0, max 60) ДИ% 17,7-21,4	
UPDRS 2 часть OFF, баллы	24,3±7,0 (min 7, max 44) ДИ% 23,3-25,4	15,1±5,4 (min 1, max 34) ДИ% 14,0- 16,2	
UPDRS 2 часть ON, баллы	6,5±4,3 (min 0, max 23) ДИ% 5,9- 7,1	6,8±5,4 (min 0, max 24) ДИ% 6,0- 7,6	
LEDD, мг/сут	1225 [900-1586,8] (min 750, max 3000)	675 [350-1100] (min 200, max 3400)	0,0001
MMSE, баллы M±SD	27,1±1,6 (min 24, max 30) ДИ% 26,1-28,1	27,6±1,3 (min 26, max 30) ДИ% 26,9-28,4	0,005
PDQ-39, баллы	135,4±26,5 (min 89, max 169) ДИ% 118,6-152,3	104,8±16,3 (min 70, max 131) ДИ% 95,8-113,8	

$p>0,05$ – нет различий между группами; $p<0,05$ – есть различия между группами

Для оценки общей выживаемости пациентов обеих групп на различных сроках наблюдения от начала лечения были построены таблицы дожития (**таблицы 4.3 и 4.4**).

Таблица 4.3 – Выживаемость пациентов группы DBS (n=71).

Срок наблюдения, лет	Число пациентов, оставшихся под наблюдением, чел.	Число выбывших (в связи с потерей данных)	Число случаев смерти, абс	Выживаемость, %
5	71	7	1	98,5
10	63	28	1	96,5
15	34	11	5	79,5
20	18	14	4	50,6

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% (**таблицы 4.3 и 4.4**).

Таблица 4.4 – Выживаемость пациентов в группе контроля (n=168)

Срок наблюдения, лет	Число пациентов, оставшихся под наблюдением, чел.	Число выбывших (в связи с потерей данных)	Число случаев смерти, абс.	Выживаемость, %
5	168	2	0	100
10	166	82	9	92,6
15	75	34	17	65,6
20	24	16	8	32,8

Далее выживаемость пациентов обеих групп была представлена с помощью кривой Каплана-Мейера (**рисунок 4.1**).

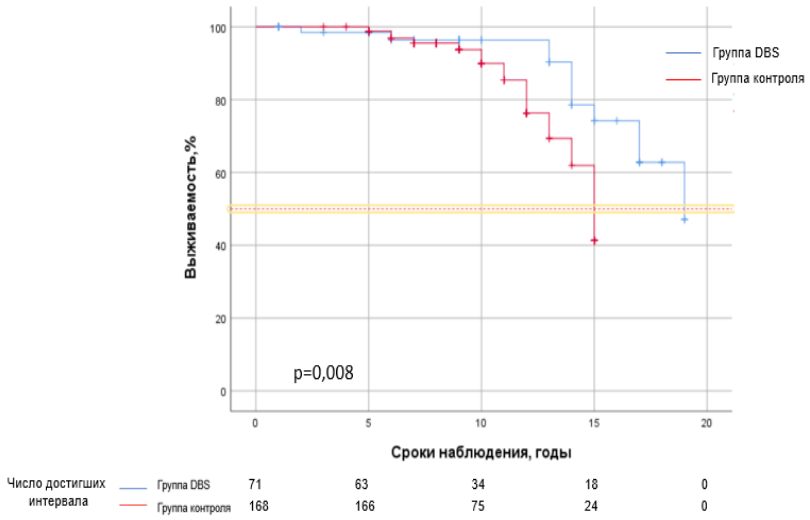


Рисунок 4.1 – Кривая выживаемости Каплана-Мейера, характеризующая общую выживаемость пациентов в группах DBS и получающих только медикаментозную терапию (группа контроля)

В соответствии с проведенным анализом выживаемости, медиана срока дожития, соответствующая предполагаемому сроку наступления смерти не менее, чем у 50% пациентов, составила 19,0 лет для группы DBS. Медиана соответствует максимальному сроку наблюдения, поэтому SD и ДИ не определены. Для группы контроля этот показатель составил 15,0±0,4 лет (95% ДИ: 14,3-15,7). Средний срок наступления смерти составил 17,3±0,5 лет (ДИ% 16,2-18,3), для группы контроля 13,6±0,2 (ДИ% 13,1-14,1).

Таким образом, одномерный анализ выживаемости показал, что пациенты, получавшие STN-DBS, имели значительно более длительную выживаемость, чем те, кто получал только медикаментозное лечение (p = 0,008).

Анализ выживаемости в зависимости от возраста больных к началу проведения операции в группе DBS показал, что выживаемость в группе старше 65 лет была меньше (12,1±3,0 лет (ДИ% 6,2–18,1)), чем у пациентов более молодого возраста (до 65 лет) (17,6±0,5; ДИ% 16,7-18,5) (**рисунок 4.2**). Однако эти различия не достигли статистической значимости (p = 0,073), вероятнее всего, из-за малого количества больных в более старшей возрастной группе. Зависимость риска развития смерти от возраста операции, оцененная с помощью лог-ранк критерия Мантеля-Кокса, была статистически незначимой (p=0,073).

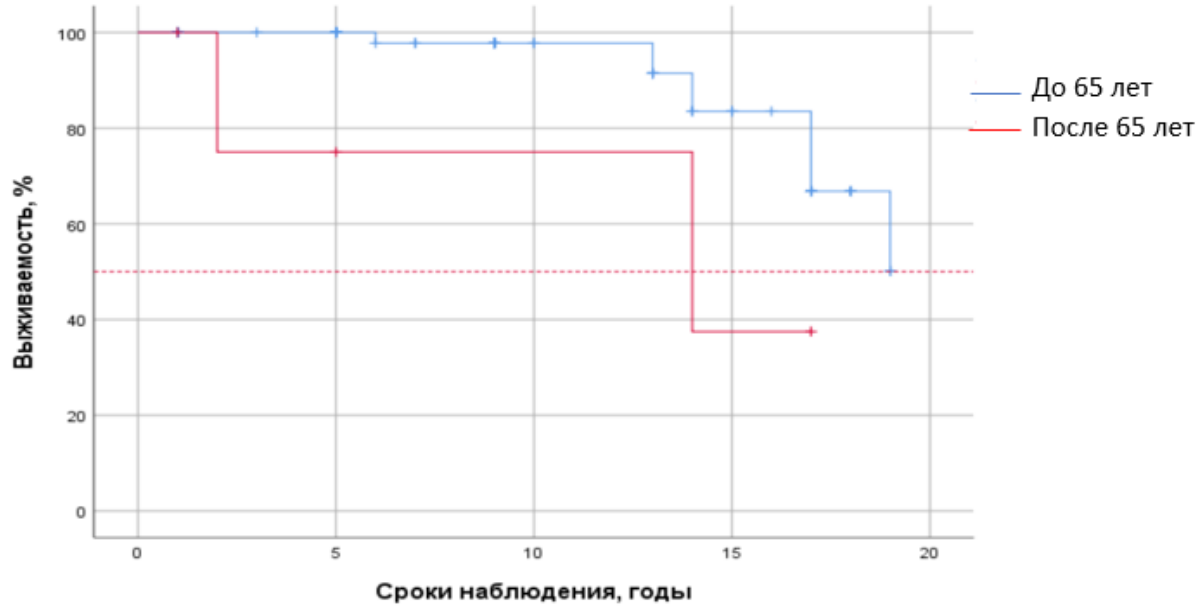


Рисунок 4.2 – Кривая выживаемости Каплана-Мейера, характеризующая выживаемость пациентов в группе DBS в зависимости от возраста операции Примечание. Красной линией показана выживаемость среди пациентов старше 65 лет, синей линией – выживаемость у пациентов моложе 65 лет).

Одномерный анализ не выявил существенных различий в выживаемости в зависимости от возраста в группе контроля (p = 0,07) (**рисунок 4.3**).

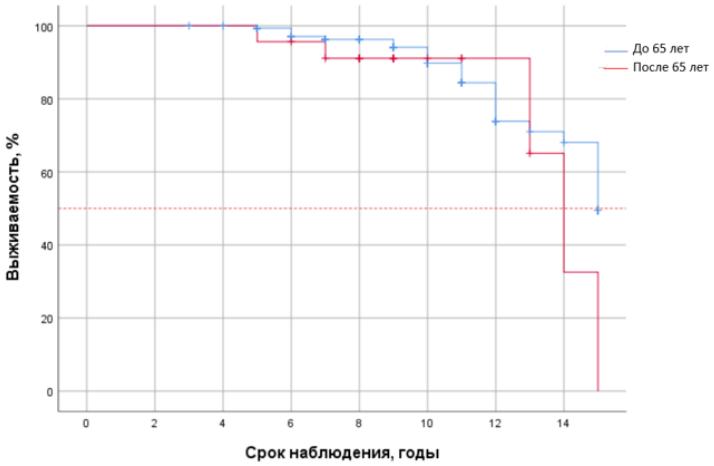


Рисунок 4.3 – Кривая выживаемости Каплана-Мейера, характеризующая выживаемость пациентов в группе контроля в зависимости от возраста Примечание. Синей линией показана выживаемость у пациентов моложе 65 лет, красной – у пациентов старше 65 лет.

Одномерный анализ не выявил существенных различий в выживаемости между мужчинами и женщинами в группе DBS (p = 0,6) и в группе контроля (p = 0,8) (**рисунки 4.4 и 4.5**).

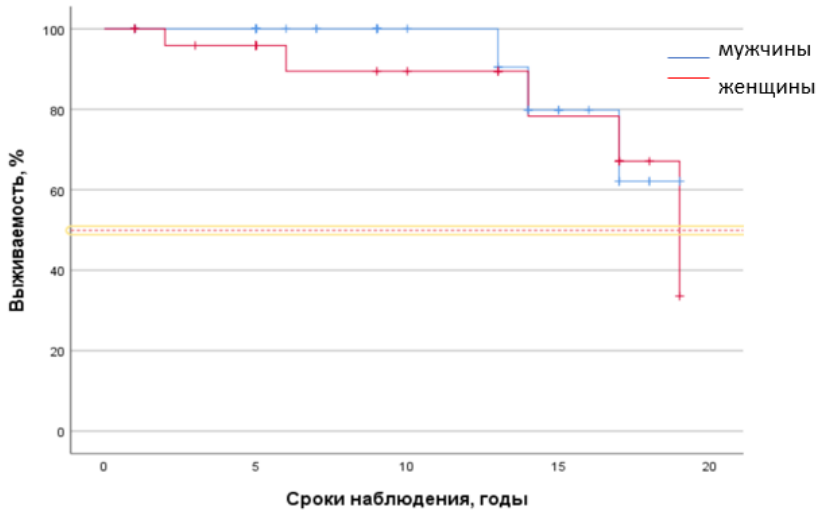


Рисунок 4.4 – Кривая выживаемости Каплана-Мейера, характеризующая выживаемость пациентов в группе DBS в зависимости от пола
Примечание. Синей линией показана выживаемость у мужчин, красной – у женщин.

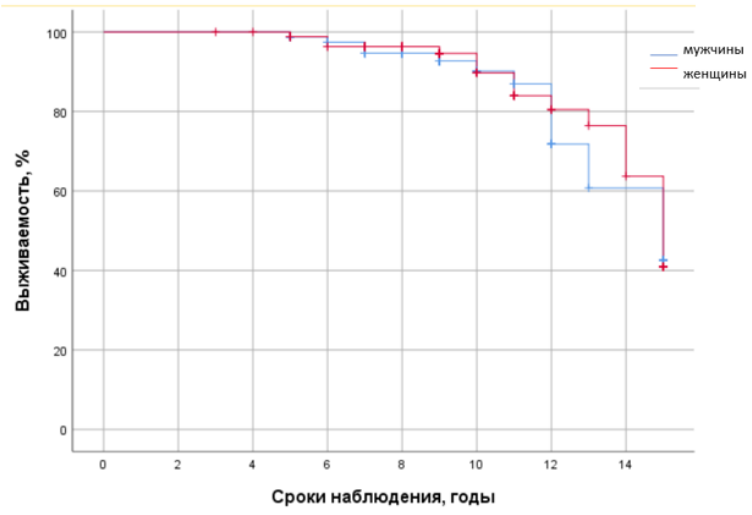


Рисунок 4.5 – Кривая выживаемости Каплана-Мейера, характеризующая выживаемость пациентов в группе контроля в зависимости от пола
Примечание. Синей линией показана выживаемость у мужчин, красной – у женщин.

Анализ причин смерти в обеих группах представлен в **таблице 4.5**. 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%).

Таблица 4.5 – Причины смерти пациентов с болезнью Паркинсона в группах DBS и контроля

	Причины смерти	**Группа DBS, n=11**	**Группа медикаментозной терапии, n=34**
1	Пневмония с развитием острой дыхательной недостаточности	3	7
2	Сердечно-сосудистые заболевания (инфаркт с развитием острой сердечно-сосудистой недостаточности	4	13
	Цереброваскулярные заболевания (инсульт)	-	2
3	Деменция	1	1
4	Злокачественные новообразования	2	9
5	Причины смерти неизвестны	1	2

Деменция

Исходно ни у одного из пациентов группы DBS и группы контроля не наблюдалось признаков деменции, с течением времени деменция развилась у 57,1% больных. В группе DBS через 3 года деменция развилась у 5,6% пациентов, через 5 лет у 16%, через 10 – у 44%, через 15 у 52%. В группе контроля через 3 года у 1,2% развилась деменция, через 5 лет – у 5,4%, через 10 лет – у 49,3%, через 15 – у 100% пациентов.

Медиана срока наступления деменции, соответствующая предполагаемому сроку наступления деменции не менее, чем у 50% пациентов, составила 7,0±1,7 лет для группы DBS (95% ДИ: 3,4–10,5 лет), для группы контроля 10,0±1,1 лет (95% ДИ: 7,7–12,3 лет). 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).

Одномерный анализ не выявил существенных различий в заболеваемости деменцией в обеих группах (p = 0,06) (**рисунок 4.6**).

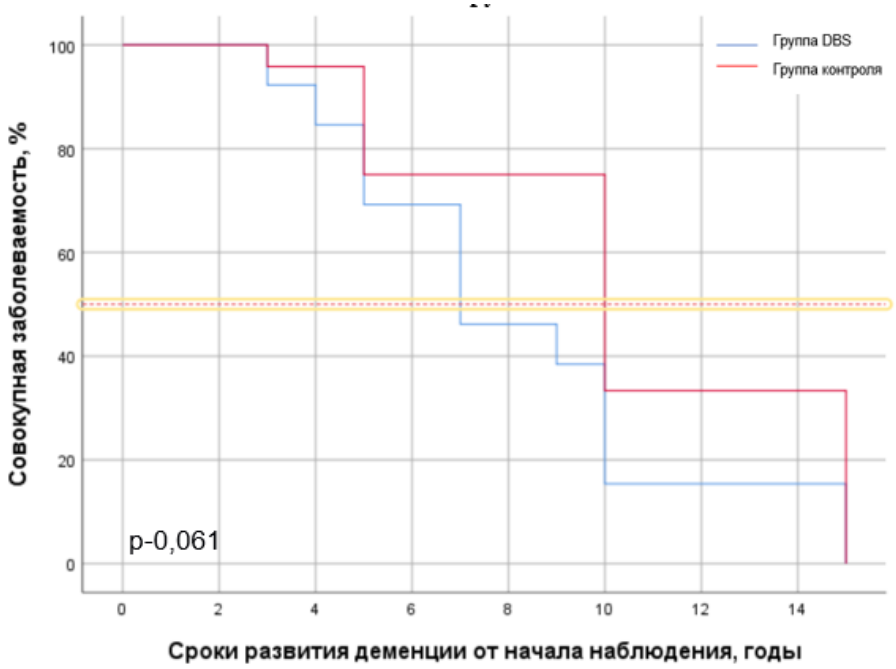


Рисунок 4.6 – Кривая Каплана-Мейера кумулятивной заболеваемости деменцией в обеих группах

Галлюцинации и психоз

Исходно ни у одного из пациентов обеих групп не отмечалось галлюцинаций. С течением времени галлюцинации развились у 21,1% больных группы DBS и у 24% группы контроля. Развитие галлюцинаций и их тяжесть, исходя из критериев инвалидизации, по годам указаны в **таблице 4.6** (количество больных в абсолютных числах и %).

Исходя из критериев умеренной инвалидизации, на 3-м году у 4-х (5,6%) пациентов появились яркие сновидения или галлюцинации с сохранением критического отношения к ним. На 5-м году данные нарушения отмечались у 7 пациентов (11,1%), на 10-м – у 14 пациентов (41,2%); на 10-м году наблюдения у 13 (38,2%) пациентов отмечались баллы, соответствующие критериям тяжелой

инвалидизации, у них развились либо редкие или многократные галлюцинации или иллюзии с нарушением критики, либо постоянные галлюцинации, иллюзии или психоз. На 15-м году 4 пациента (22,2%) соответствовали критериям умеренной инвалидизации по галлюцинациям, 7 (38,9%) соответствовали критериям тяжелой инвалидизации.

Таблица 4.6 – Показатели по критериям умеренной и тяжелой инвалидизации в абсолютных цифрах и долях у обеих групп

Показатель этапа инвалидизации	До		3 года		5 лет		10 лет		15 лет	
	Умеренная инвалидизаци	Тяжелая инвалидизаци	Умеренная инвалидизация	Тяжелая инвалидизация	Умеренная инвалидизация	Тяжелая инвалидизация	Умеренная инвалидизация	Тяжелая инвалидизация	Умеренная инвалидизация	Тяжелая инвалидизация
Группа DBS										
Количество пациентов, n/%	71		71		63		34		18	
Падения,	19/ 26,7	0	36/ 50,7	0	34/ 53,9	3/ 4,8	18/ 52,9	14/ 41,2	2/ 11,1	16/ 88,9
Застывания	30/ 42,3	5/ 7	25/ 35,2	1/ 1,4	38/ 60,3	2/ 3,2	20/ 58,8	13/ 38,2	2/ 11,1	16/ 88,8
Галлюцинации	0	0	4/ 5,6	0	7/ 11,1	0	14/ 41,2	13/ 38,2	4/ 22,2	7/ 38,9
Группа пациентов, получающих медикаментозную терапию										
Количество пациентов, n/%	168		168		166		75		24	
Падения	9/ 5,4	0	32/ 19,0	1/ 0,5	45/ 27,1	4/ 2,4	38/ 50,7	25/ 33,3	2/ 8	21/ 87,5
Застывания	10/ 5,9	0	44/ 26,2	0	58/ 34,9	2/ 1,2	27/ 36	30/ 40	3/ 12,5	21/ 87,5
Галлюцинации	0	0	14/ 8,3	0	22/ 13,3	0	23/ 30,6	7/ 9,3	14/ 58,3	9/ 37,5

В группе контроля, исходя из критериев умеренной инвалидизации, на 3-м году у 14 (8,3%) пациентов появились яркие сновидения или галлюцинации с сохранением критического отношения к ним. На 5-м году данные нарушения отмечались у 22 пациентов (13,3%), на 10-м – у 23 пациентов (30,6%), на 10-м году у 7 пациентов (9,3%) отмечались баллы, соответствующие критериям тяжелой инвалидизации (у пациентов развились либо редкие или многократные галлюцинации или иллюзии с нарушением критики, либо постоянные галлюцинации, иллюзии или психоз). На 15-м году 14 пациентов (58,3%)

соответствовали критериям умеренной инвалидизации по галлюцинациям, 9 (37,5%) соответствовали критериям тяжелой инвалидизации.

Медиана срока развития галлюцинаций, соответствующая предполагаемому сроку наступления галлюцинаций не менее, чем у 50% пациентов, в группе DBS составила 10,0±0,8 лет для группы DBS (95% ДИ: 9,8-10,2 лет). Средний срок развития галлюцинаций составил 10,4±0,4 лет (ДИ% 9,7-11,2 лет) от операции. В группе контроля 10,0±0,7 лет для группы DBS (95% ДИ: 9,8-10,1 лет) и 9,9±0,4 лет (ДИ% 9,1-10,7 лет) соответственно (**рисунок 4.7**).

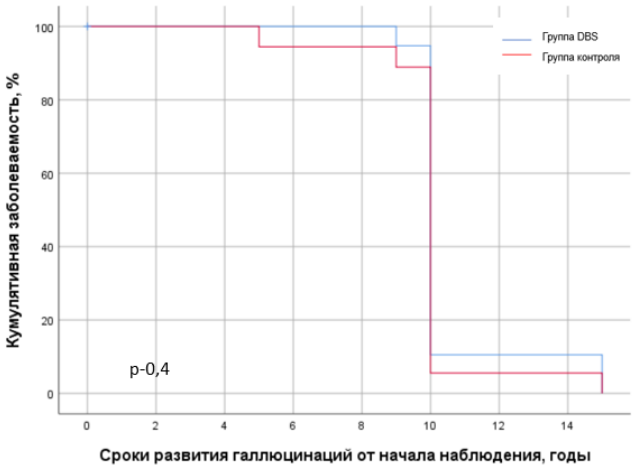


Рисунок 4.7 – Кривая Каплана-Мейера развития галлюцинаций в группе DBS (синяя линия) и в группе контроля (красная линия)

Наличие или отсутствие психоза дополнительно фиксировалось при опросе пациентов. В группе DBS психоз отмечался в 35,2% случаев, в группе контроля - в 22,6%. Медиана срока развития психоза, соответствующая предполагаемому сроку развития психоза не менее, чем у 50% пациентов, составила 10,0±1,4 лет для в группе DBS (95% ДИ: 9,2-10,8 лет). Средний срок развития психоза в этой группе составил 9,2±0,6 лет (ДИ% 7,9-10,4 лет) от операции. В группе контроля эти показатели составили 10,0±0,6 лет для (95% ДИ: 8,8-11,2 лет) и 11,3±0,7 лет (95% ДИ: 10,0-12,6 лет) соответственно (**рисунок 4.8**).

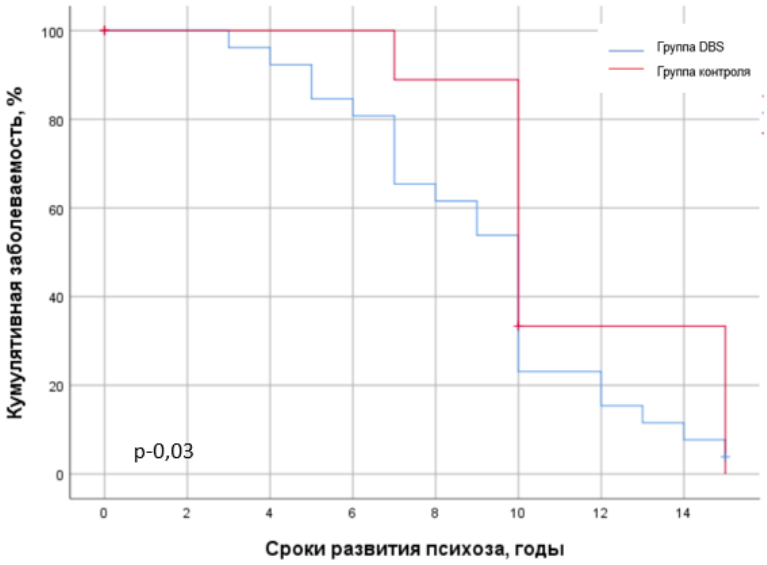


Рисунок 4.8 – Кривая Каплана-Мейера развития психоза в обеих группах

Падения

Исходно в группе DBS у 16 пациентов отмечались редкие падения до операции и у трех – периодические падения, реже одного раза в день, что соответствовало критериям умеренной инвалидизации (всего 26,8%). У 57 (80,3%) пациентов не отмечалось падений. Развитие падений и их тяжесть, исходя из критериев инвалидизации, по годам указаны в **таблице 4.6** (количество больных в абсолютных числах и %). До операции и через три года ни один из пациентов не соответствовал критериям тяжелой инвалидизации, при этом критериям умеренной инвалидизации соответствовали уже 36 пациентов (50,7%). Через 5 лет критериям умеренной инвалидизации соответствовали 34 пациента (53,9%) и 3 (4,8%) - соответствовали критериям тяжелой, через 10 лет 18 (52,9%) соответствовали умеренной и 14 (41,2%) – тяжелой, через 15 лет только 2 (11,1%) соответствовали критериям умеренной и 16 (88,9%) тяжелой (**рисунок 4.9**).

В группе контроля исходно 5,4% (9) пациентов соответствовали критериям умеренной инвалидизации, через 3 года критериям умеренной инвалидизации соответствовали 19% больных и 1 пациент - критериям тяжелой инвалидизации (0,5%). Через 5 лет критериям умеренной инвалидизации соответствовали 27,1% больных, через 10 лет – 50,7%, через 15 лет 8%, критериям тяжелой инвалидизации

через 5 лет соответствовали 2,4%, через 10 лет – 33,3%, через 15 лет 87,5% пациентов.

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.

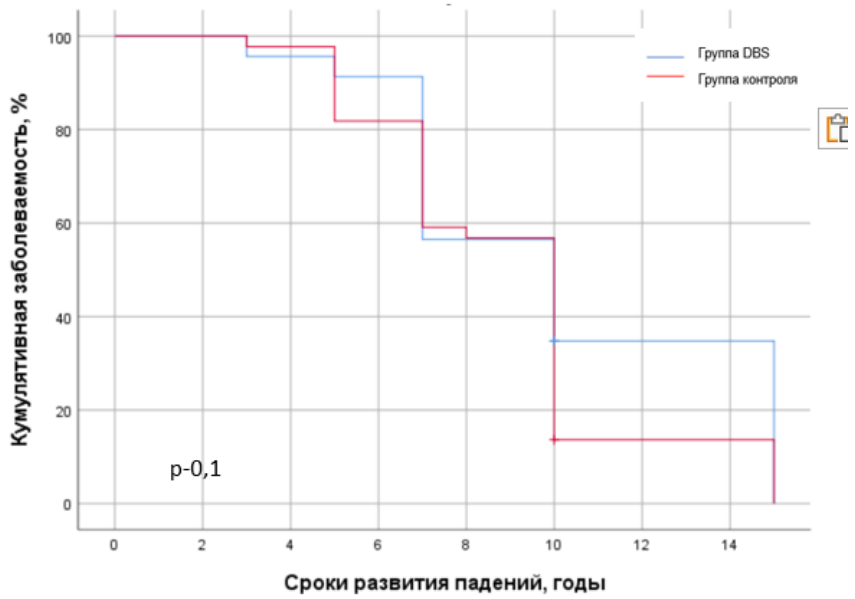


Рисунок 4.9 – Кривая Каплана-Мейера развития падений в обеих группах

Застывания при ходьбе

В группе DBS застывания разной степени при ходьбе отмечались до операции у 35 (49,2%) пациентов, после операции у 47 (66,1%) больных. Развитие застываний и их тяжесть, исходя из критериев инвалидизации, по годам указаны в **таблице 4.6** (количество больных в абсолютных числах и %). Средний срок развития застываний, соответствующих критериям тяжелой инвалидизации, был 7,7±1,6 лет (95%ДИ 3,9-10,1 лет).

Медиана срока развития застываний, соответствующая предполагаемому сроку развития падений не менее, чем у 50% пациентов, составила 7,0±1,5 лет в группе DBS (95% ДИ: 3,9–10,1 лет). Средний срок развития застываний составил 6,6±0,9 лет (95% ДИ: 4,6–8,6 лет). В группе контроля эти показатели составили 7,0±0,5 лет (95% ДИ: 5,9-8,0 лет) и 8,2±0,5 лет (95% ДИ: 7,2-9,1 лет) соответственно.

Застывания до операции, соответствующие умеренной инвалидизации, отмечались у 42,3% больных; у 7% отмечались застывания, соответствующие тяжелой инвалидизации. Через 3 года 35,2% больных соответствовали умеренной инвалидизации, при этом только 1,4 % – тяжелой. Через 5 лет 60,3% пациентов уже имели умеренную инвалидизацию, 3,2% - тяжелую. Через 10 лет у 58,5% пациентов отмечалась умеренная инвалидизация, у 38,2 % - тяжелая инвалидизация, на 15-м году – 11,1% имели умеренную инвалидизацию, 88,8% - тяжелую.

В группе контроля застывания, соответствующие критериям умеренной степени инвалидизации отмечались у 5,9% пациентов, через 3 года – у 26,2%, через 5 лет – 34,9%, через 10 лет – 36%, через 15 лет – 12,5%. Застывания, соответствующие критериям тяжелой инвалидизации не наблюдались при исходной оценке, а также не отмечались на 3-м году; на 5 году 1,2% пациентов соответствовали критериям тяжелой инвалидизации, через 10 лет – 40%, через 15 – 87,5% пациентов (**рисунок 4.10**).

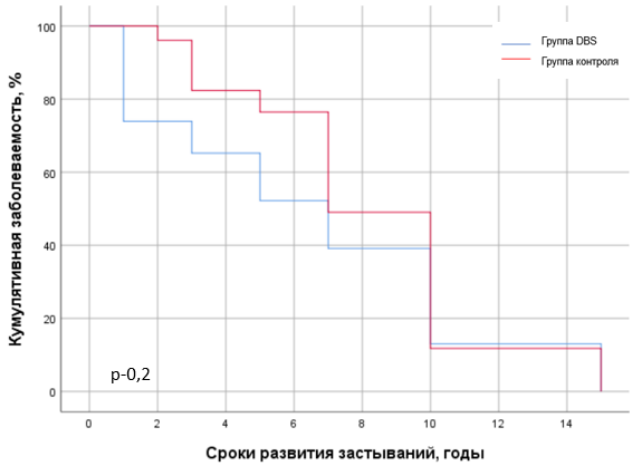


Рисунок 4.10 – Кривая Каплана-Мейера развития застываний в обеих группах

Помещение в дом престарелых

В данном исследовании из 71 пациента группы DBS только 5 (7%) проживали в итоге в доме престарелых. Средний срок помещения пациента в дом престарелых после операции составил 13±1,2 лет (95%ДИ% 10,6-15,4 лет). В группе контроля из 168 пациентов 15 (8,9%) проживали в итоге в доме престарелых. Средний срок помещения пациента в дом престарелых составил 12,2±1,2 лет (95%ДИ% 9,7–14,5 лет).

Такой низкий процент пребывания в домах престарелых по сравнению с международными исследованиями, вероятнее всего, указывает на отсутствие развитой системы паллиативной помощи и доступности домов престарелых в нашей стране. В нашей выборке большинство пациентов на поздней стадии проживали со своими родственниками, которые осуществляли уход на дому или имели сиделку на дому. Однако в работе мы не анализировали этот показатель отдельно.

ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ АНКЕТИРОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ, ИЗУЧЕНИЕ ОПЫТА ПАЦИЕНТОВ

Социальные и психологические аспекты DBS. Изучение опыта пациентов

В проведенном нами исследовании по анализу причин отказа (глава 6) в нейрохирургическом лечении 39,7% (n=25) из 668 больных воздержались от операции на момент проведения исследования, т.е. это те пациенты, которые являлись хорошими кандидатами для DBS, посетили нейрохирургический центр, однако отказались от нее по своим различным соображениям. С другой стороны, 14,8% пациентов обратились к врачам самостоятельно; часть из них 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 о применении этого инвазивного метода воздействия.

Исследований, изучающих эти аспекты DBS, крайне мало (Maier F. et al., 2013; Yen K. et al., 2021; Lin Z. et al., 2021). Так, H. Hasegawa с соавторами (Hasegawa H. et al., 2014) не обнаружили корреляции между оценками качества жизни при болезни Паркинсона (PDQ-39) и общей удовлетворенностью операции, но обнаружили, что предоперационное консультирование ожиданий пациентов дало положительный результат.

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 причину отказа в нейрохирургии (Knoop C.D. et al., 2017; Karl J.A. et al., 2018).

С другой стороны, практически отсутствуют исследования по изучению опыта жизни пациентов с БП, а также пациентов, живущих с имплантированным стимулятором.

Таким образом, важно определить, когда и кем был поставлен диагноз БП, так как задержка в установлении правильного диагноза может замедлить начало эффективного лечения. Также интересно изучить время, которое потребовалось пациенту, чтобы попасть на прием к специалисту; проведенные дополнительные методы исследования, которые могут оказать влияние на точность диагностики и выбор методов лечения. Изучение первоначально назначенных препаратов поможет понять, какой подход был выбран в начале лечения и оценить его эффективность. Время от появления первых симптомов до обращения к врачу также представляет важный аспект для изучения, поскольку возможность быстрого доступа к специалистам и ранней постановки диагноза способствует более успешной терапии. Важно также оценить степень участия пациентов в программах реабилитации, поскольку это может повлиять на течение и прогноз заболевания, качество их жизни. Ожидания пациентов от сообщения диагноза и реальность могут также оказать значительное воздействие на эмоциональное состояние и принятие болезненной ситуации. Исследование этих аспектов поможет сформировать комплексный подход к лечению и поддержке пациентов с БП, учитывая их индивидуальные потребности и предпочтения.

Задачей данного исследования – опроса больных, – явилось изучение опыта пациентов с БП о получении информации о болезни, о факторах, оказывающих влияние на восприятие этой информации, об опыте жизни после проведенного нейрохирургического лечения.

Для этого была разработана анкета, которая состояла из двух частей: первая часть была посвящена общим вопросам, связанным с заболеванием (39 вопросов), вторая часть посвящена опросу пациентов, которым проводилось нейрохирургическое лечение (28 вопросов) (**приложение В).**

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.

(цитировано из статьи автора Бриль Е.В. Всероссийское анкетирование пациентов с болезнью Паркинсона. Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений. 2021. № 1. С. 14-17)

Вторая часть опроса была посвящена анкетированию пациентов, которым было проведено нейрохирургическое лечение БП – как деструктивные вмешательства, включая фокусированный ультразвук и радиочастотную абляцию (РЧА), так и DBS. Мы составили 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.

(цитировано из статьи автора Бриль Е.В. Всероссийское анкетирование пациентов с болезнью Паркинсона. Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений. 2021. № 1. С. 14-17)

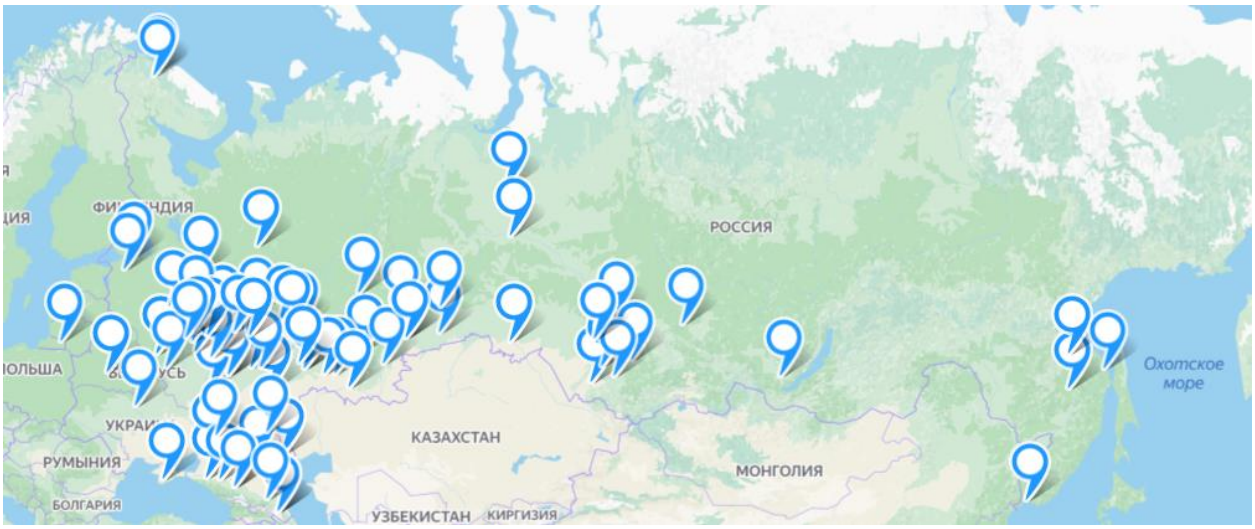
1 этап разработки анкеты включал тестирование вопросов на небольшой выборке пациентов, обратившихся на консультацию в ФМБЦ им А.И. Бурназяна ФМБА России; далее на 2 этапе были привлечены дополнительные центры, специализирующихся на ведении пациентов с болезнью Паркинсона: кафедра неврологии РМАНПО, ФГБНУ «Научный центр неврологии», НМИЦ нейрохирургии академика Н.Н. Бурденко, кафедра неврологии Сеченовского Университета. В состав экспертов, привлеченных к работе над опросником, вошли психолог-специалист по обучению коммуникации в медицине А.В. Хасина, врачи неврологи и один нейрохирург, имеющие опыт работы с пациентами с болезнью Паркинсона более 3-х лет, работающие в вышеперечисленных центрах: Ю.Ю. Селиверстов, Ф.А. Аббасов, А.А. Гамалея, А.А. Поддубская, А.К. Обухова, А.А. Томский. Были выявлены вопросы, которые вызывали наибольшее непонимание пациентов, после необходимых обсуждений и консультаций неоднократно проводилась коррекция формулировок и перечня вопросов. В конечном счете было принято решение о готовности анкеты.

Анкетирование проводилось в период с 11 апреля 2021 года в течение трех 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 пациентам. Первая часть занимала примерно 10 мин, вторая часть (если пациенту проведено нейрохирургическое вмешательство) – 15 мин. Вторая форма – бумажная распечатывалась в специализированных центрах и кабинетах двигательных расстройств и заполнялась, пока пациент ожидал приема, далее эти формы были направлены почтой в ФМБЦ им А.И. Бурназяна для обработки данных.

Было принято решение проанализировать пациентский опыт не только у тех больных, которые были прооперированы в НМИЦ нейрохирургии Н.Н. Бурденко, но также и в других центрах страны. Для этого анкета рассылалась специалистам нейрохирургам и неврологам, занимающихся нейрохирургическим лечением болезни Паркинсона (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). Данное исследование является первым крупномасштабным опросом пациентов с БП в нашей стране, оно позволило собрать ценную информацию об опыте российских пациентов (**рисунок 5.1**).

Всего заполнили анкету 757 пациентов с БП, из них 447 женщин (59%) 304 мужчин (40,5%), у 6 (0,8%) пациентов пол был не указан. Средний возраст больных составил 63,3±9,6 лет (минимальный – 28 лет, максимальный – 93 года), у 24 пациентов возраст был не указан (3,2%).

А.



Б.

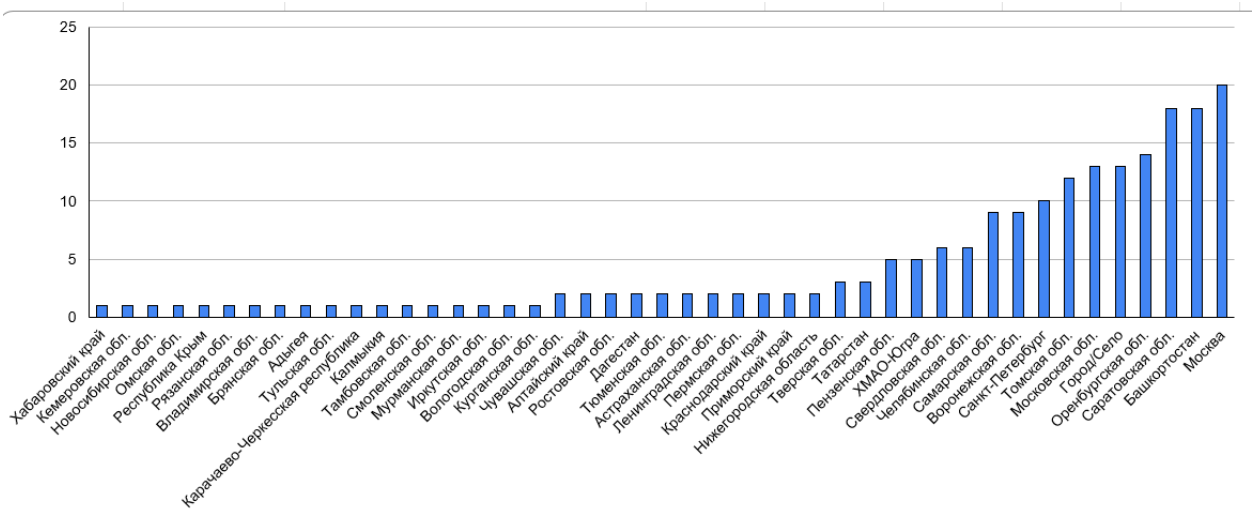


Рисунок 5.1 – География участников анкетирования (А) и распределение количества ответивших по регионам (Б)

Демографические данные опрошенных пациентов представлены в **таблице 5.1**. Большая часть пациентов была замужем/женаты (69%), 44,3% имели среднее профессиональное образование, 48,5% - высшее образование, большая часть пациентов не работали (73,7%).

Таблица 5.1 – Демографические данные всех пациентов, прошедших анкетирование (n=757)

№	Показатель	Количество пациентов (%)
1	**Пол:**	
	женщины	447 (59%)
	мужчины	304 (40,5%)
	не указан	6 (0,8%)
2	**Возраст:**	63,3±9,6 лет
3	**Семейный статус:**	
	замужем/женат	522 (69%)
	холост	86 (11,4%)
	вдова/вдовец	144 (19%)
	не указан	5 (0,7%)
4	**Образование:**	
	школа	34 (4,5%)
	среднее/профессиональное	335 (44,3%)
	высшее	367 (48,5%)
	ученая степень	18 (2,4%)
	не указан	3 (0,4%)
5	**Статус трудовой занятости:**	
	полный рабочий день	135 (17,8%)
	неполный рабочий день	62 (8,2%)
	не работает	558 (73,7%)
	не указан	2 (0,3%)
6	**Длительность болезни Паркинсона:**	66 (8,7%)
	менее года	317 (41,9%)
	от 1 до 5 лет	223 (29,5%)
	от 5 до 10 лет	95 (12,5%)
	от 10 до 15 лет	48 (6,3%)
	более 15 лет	8 (1,1)
	не ответили	
7	**Стадия болезни:**	
	1 стадия	97 (12,8%)
	2 стадия	223 (29,5%)
	3 стадия	271 (35,8%)
	4 стадия	68 (9%)
	5 стадия	8 (1,1%)
	не ответили	22 (2,9%)
	ответили «не помню»	68 (9,0%)

2 раздел анкеты был посвящен общим данным о заболевании. Диаграммы с распределением ответов на вопросы указаны на **рисунках 5.2-5.12**.

Только 8,9% (67) попали сразу к врачу, при этом у 5,7% (43) прошло более 5 лет, прежде чем обратились к врачу от появления первых симптомов, остальные ответы распределились примерно поровну: 26,3% (199) в течение 1-6 месяцев, 18.5%

(140) 6-12 месяцев, 25% (189) 1-2 года, чуть меньше 12,3 (93) от 2х до 5 лет (**рисунок 5.2**).

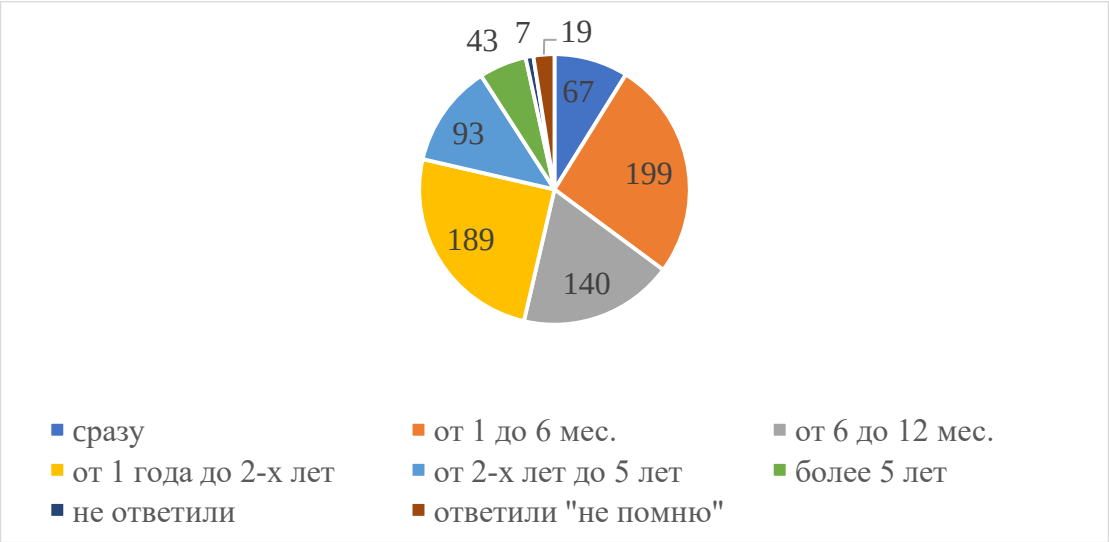


Рисунок 5.2 – Вопрос: сколько времени прошло после появления первых симптомов болезни Паркинсона прежде, чем Вы обратились к врачу?
Примечание. Указано количество пациентов.

69,1% пациентов диагноз был поставлен на первом приеме (**рисунок 5.3**).

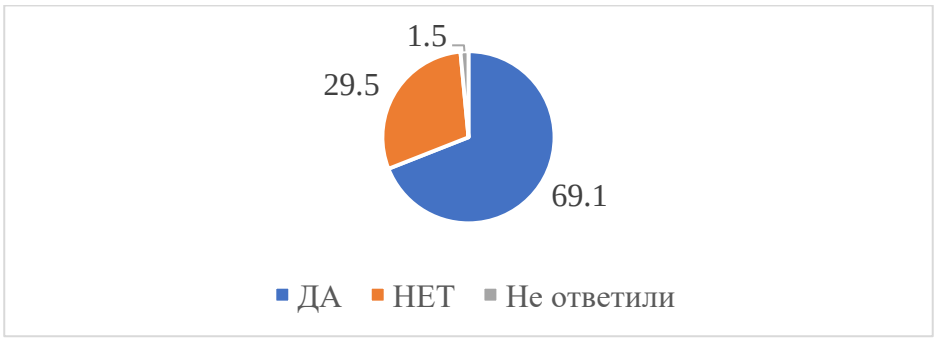


Рисунок 5.3 – Вопрос: диагноз был поставлен на первом приеме?
Примечание. Данные указаны в процентах.

У большей части пациентов диагноз был поставлен неврологом по месту жительства – 48,3% (366), на втором месте по ответам занимал – невролог паркинсонолог специализированного центра или кабинета – 21% (159), третье место по ответам заняли ответы – либо сам пациент, либо родственник, некоторые из ответивших указывали посторонних людей с улицы. 4,1 % (31) указали, что впервые диагноз был поставлен у невролога в частном центре или платном приеме (не

специализированном). 2,5% (19) указали, что диагноз был заподозрен у врача другой специальности (среди указанных специальностей были стоматолог, хирург, кардиолог, гинеколог, остеопат, онколог) (**рисунок 5.4**).

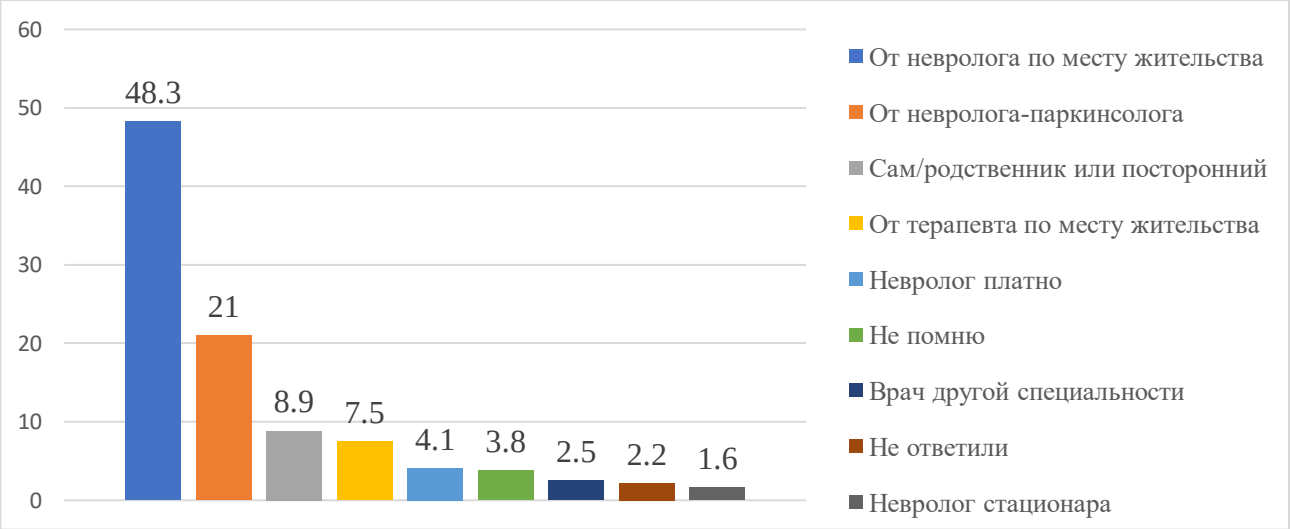


Рисунок 5.4 – Вопрос: от кого Вы впервые услышали предположение, что у Вас может быть болезнь Паркинсона?
Примечание. Данные указаны в процентах.

На **рисунке 5.5** указано распределение ответивших пациентов в процентах в зависимости от выбранного препарата, который был назначен первым.

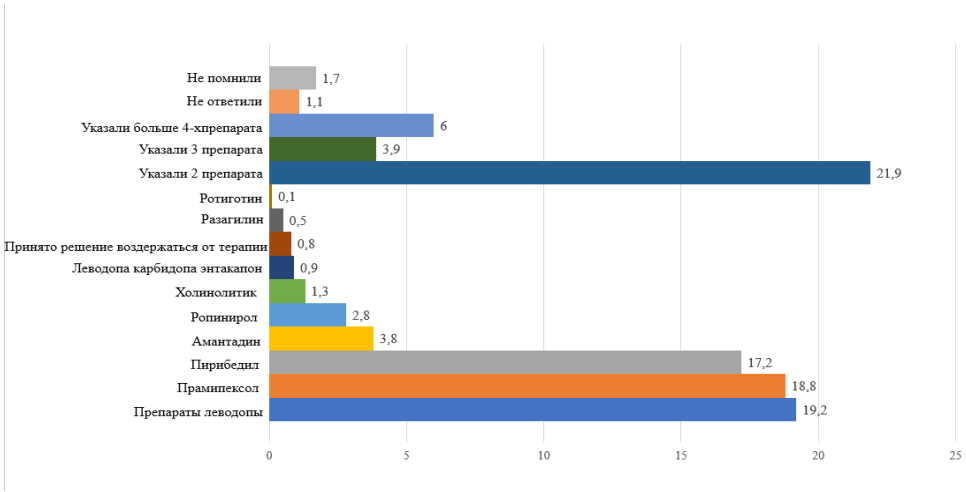


Рисунок 5.5 – Вопрос: какой препарат был назначен первым (первыми) после постановки диагноза болезни Паркинсона?
Примечание. Данные указаны в процентах.

Необходимо отметить, что в ответах допускался выбор сразу нескольких препаратов, некоторые пациенты указывали более одного препарата (2 препарата указали 21,9%, 3 препарата – 3,9%, больше 4-х препаратов – 6%). Здесь возможна систематическая ошибка, связанная с тем, что пациенты могли нечетко понять вопрос и указать все препараты, которые когда-либо им назначались. В виду этого мы интерпретировали данные следующим образом: посчитали процент пациентов для каждого препарата, указанного в виде монотерапии, далее распределили по группам, кто принимал более 2-х; 3-х; 4-х препаратов.

Учитывая, что подходы к определению того, когда необходимо начинать лечение БП, менялись от традиционного взгляда на отсрочку лечения до тех пор, пока симптомы не станут достаточно инвалидизирующими, до более раннего начала лечения с целью сохранения качества жизни (Schapira A.H. et al., 2006; de Bie R.M.A. et al., 2020) было принято решение добавить ответ «принято решение воздержаться от терапии». В нашей когорте пациентов оказалось только 0,8% (6) таких пациентов. Интересным, по данным исследования L. Kalilani с соавторами (Kalilani L. et al., 2019), является тот факт, что в Великобритании и в США отмечается более высокая частота воздержания от назначения противопаркинсонических препаратов на ранних стадиях (21,4% и 37,6%).

Сообщение диагноза пациентам с болезнью Паркинсона является важной составляющей, оказывающей влияние на качество жизни пациентов даже через много лет после этого события (Schrag A. et al., 2018). На **рисунке 5.6** показано распределение ответов пациентов, касательно опыта сообщения диагноза. 70,1% были удовлетворены тем, как им сообщили диагноз болезни Паркинсона.

Интересно, что аналогичный вопрос по данным Европейской ассоциации по БП, проведенный в 11 европейских странах (Германия, Франция, Голландия, Швеция, Великобритания, Ирландия, Словения, Испания, Италия, Венгрия и Дания) в 2014-2015 гг. показал, что 50% пациентов были неудовлетворены тем, как им сообщили диагноз (Schrag A, 2018). В нашей выборке пациентов количество удовлетворенных пациентов оказалось выше, чем в Европейской популяции.

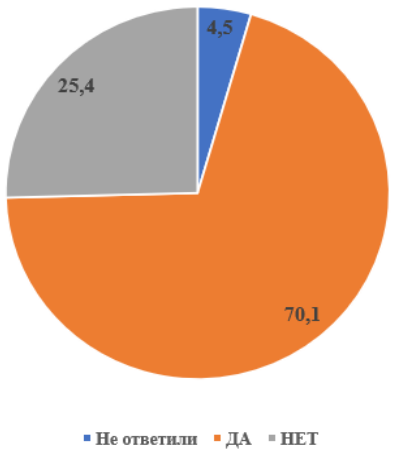


Рисунок 5.6 – Вопрос: были ли Вы удовлетворены тем, КАК Вам сообщили диагноз болезни Паркинсона?
Примечание. Данные указаны в процентах.

При сообщении диагноза важным считается не только как, но и где происходит сообщение диагноза (Schrag A. et al., 2018; Бриль Е.В. и соавт., 2022; Watling C.J. et al., 2007) На **рисунке 5.7** представлено распределение ответов пациентов с БП. Большая часть пациентов узнавали диагноз на амбулаторном приеме либо специализированного центра, либо поликлиники в кабинете врача (61,8% и 25,4% соответственно). Однако небольшая часть пациентов получила диагноз, находясь в стационаре (8,6%). Не секрет, что в большинстве стационаров беседа с пациентом обычно происходит либо в общей зоне, либо в ординаторской, либо в палате (часто при других пациентах и свидетелях). Большинство стационаров не предполагает отдельного помещения для проведения беседы с пациентами или сообщения плохих новостей, как это делается в некоторых странах по специальным протоколам, таким, как например SPIKES (Baile W.F., 2000; Бриль Е.В. Х. А., 2021; Бриль Е.В. Х. А., 2022). Как показывает наш опрос, в большинстве случаев врачи приглашали пациента в ординаторскую (4,5%), либо сообщали о диагнозе в палате (3%); в 1,1% случаев сообщение диагноза происходило в общей зоне. 1,3% пациентов указали, что прочитали диагноз в выписке и 0,5% получили его по телефону или с помощью телемедицинской онлайн консультации.

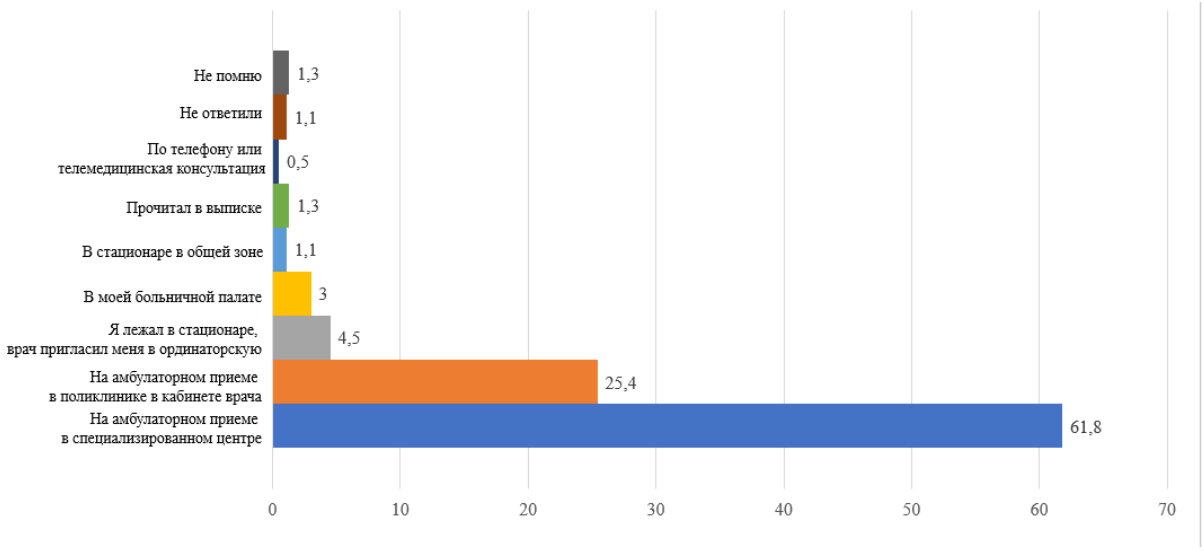


Рисунок 5.7 – Вопрос: как и где Вы узнали точный диагноз?
Примечание. Указан процент ответивших.

Сколько времени занимает сообщение диагноза хронического неизлечимого заболевания, также влияет на качество жизни пациентов (Сильверман Дж. и соавт., 2018). На **рисунке 5.8** указано распределение ответивших по длительности сообщения диагноза.

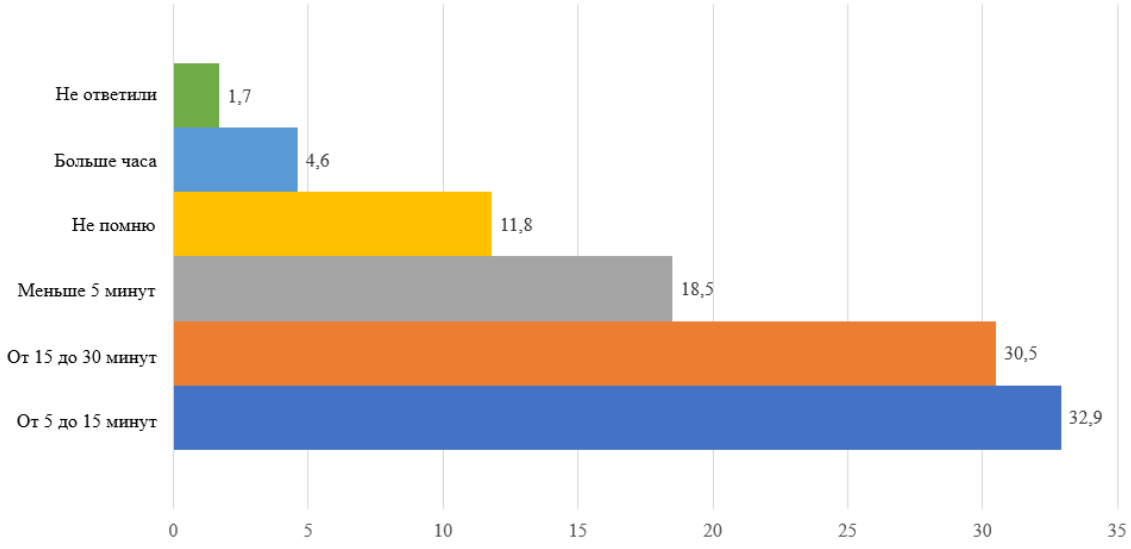


Рисунок 5.8 – Вопрос: сколько времени заняло сообщение диагноза болезни Паркинсона?
Примечание. Указан процент ответивших.

При ведении пациента с хроническим неизлечимым заболеванием, таким как БП, играет роль наблюдение у одного и того же специалиста, поскольку обычно требуются неоднократная коррекция фармакотерапии и принятие решений об эскалации терапии. В ведении пациентов с БП также, вероятно, важна формулировка «один пациент – один врач», как при эпилепсии (Левин О.С. и соавт., 2014; Bernat J.L., 2008). На **рисунке 5.9** представлено распределение ответивших пациентов на вопрос о наблюдении у одного и того же специалиста. 53,4% наблюдаются у одного специалиста. Частота посещения своего специалиста невролога также влияет на качество лечения пациента и его приверженность к терапии.

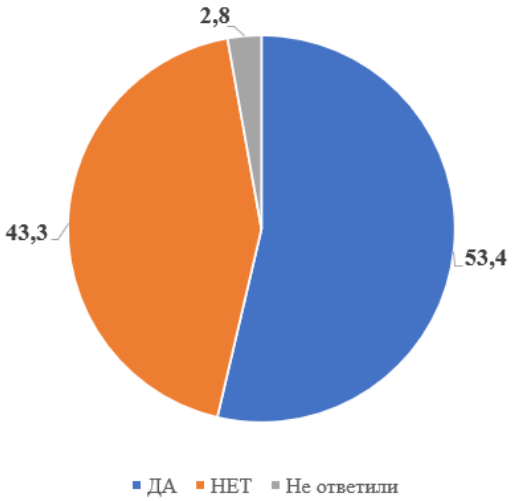


Рисунок 5.9 – Вопрос: на протяжении заболевания вы наблюдаетесь у одного и того же специалиста?
Примечание. Данные указаны в процентах.

На **рисунке 5.10** показано распределение пациентов по частоте посещения врача. На вопрос о том, участвовали ли Вы на протяжении заболевания в программах реабилитации, только 15,5% (117) пациентов ответили «да», 81,5% (617) – не участвовали и 3% (23) ничего не ответили на данный вопрос. Эти цифры отражают проблемы с доступностью комплексной реабилитации в нашей стране для пациентов этой группы, что связано с низким объёмом финансирования программ реабилитации по клинико-статистическим группам (КСГ), отсутствием БП в списке

приоритетных заболеваний наряду с инсультом и рассеянным склерозом, при которых активно проводятся реабилитационные мероприятия.

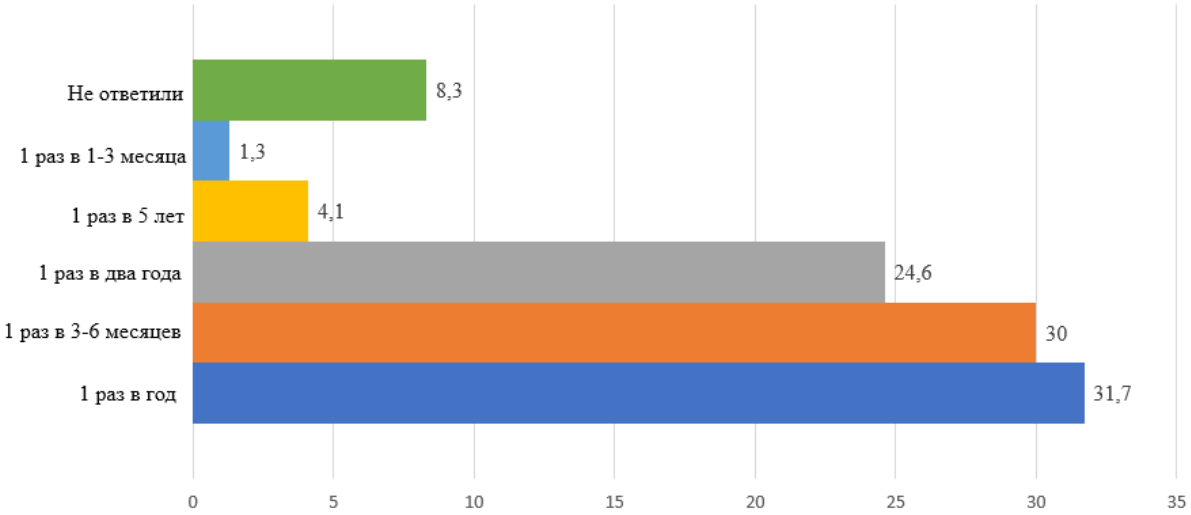


Рисунок 5.10 – Вопрос: как часто на протяжении заболевания вы посещаете своего врача?
Примечание. Данные указаны в процентах.

Следующие вопросы анкеты были посвящены тому, насколько неврологи информируют пациентов о нейрохирургических методах лечения, а также отношению пациентов к нейрохирургическим методам (**рисунки 5.11 и 5.12**).

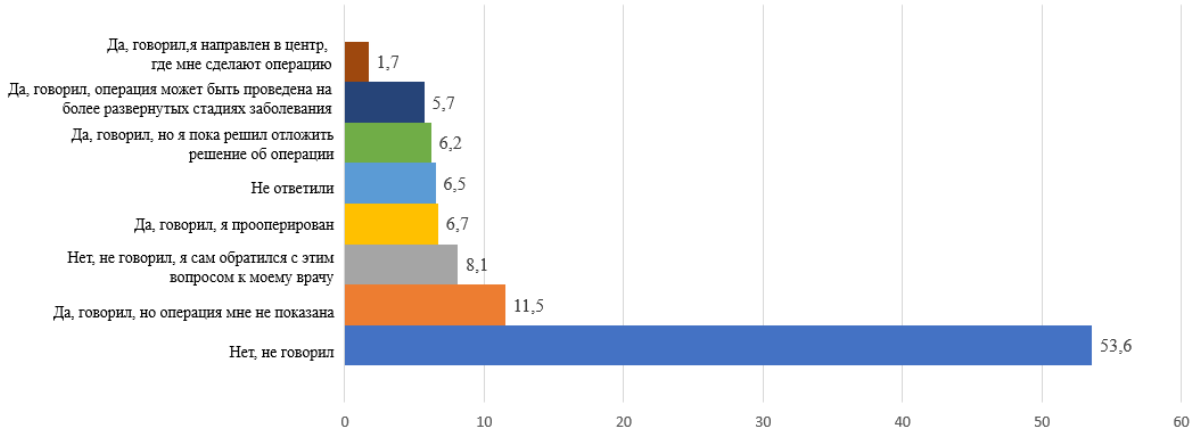


Рисунок 5.11 – Вопрос: говорил ли невролог о том, что Вам, возможно, показано нейрохирургическое лечение болезни Паркинсона (DBS или другое)?
Примечание. Данные указаны в процентах.

В нашей выборке пациентов большинство 53,6% (406) ответили «нет, не говорил», при этом 11,5% (87) ответили, что «да, говорил, но операция мне не

показана». 8,1% (61) ответивших сами обратились к неврологу с этим вопросом. 6,2% (47) пациентов решили отложить решение о проведении операции.

Целью следующего вопроса (**рисунок 5.12**) было выяснить причины, по которым пациенты воздерживаются от операции, а также отношение пациентов к методам нейрохирургии.

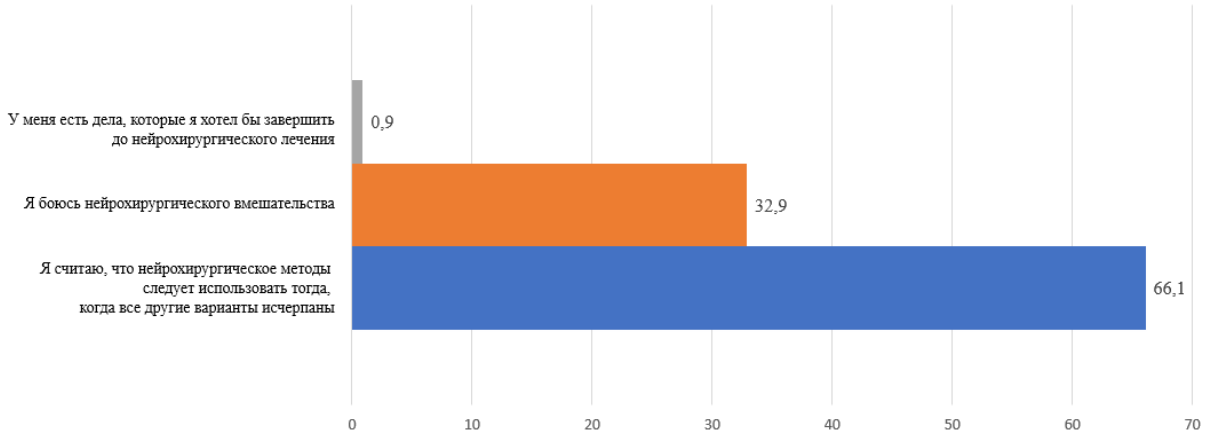


Рисунок 5.12 – Вопрос: Если Вам показано нейрохирургическое лечение, но Вы решили от него воздержаться, укажите, пожалуйста, причины, по которым это сделали
Примечание. Данные указаны в процентах.

Большинство из опрошенных (66,1% (137)) ответили, что считают, что нейрохирургические методы следует использовать тогда, когда все другие варианты исчерпаны, 32,9% (68) пациентов написали, что боятся нейрохирургического вмешательства.

Мы отдельно проанализировали ответы в группе больных, которые решили отложить решение об операции (n=47). Средний возраст их составил 61,5±9,5, среди них 57,4% (27) были женщинами, 42,6% (20) мужчинами.

Большая часть из них страдали БП от 5 до 10 лет и от 10 до 15 лет (31,9% (15) и 29,8% (14) соответственно. 17% (8) имели длительность БП более 15 лет. Однако были пациенты, которые указали длительность БП менее года и 1-5 лет (2,1% (1) и 17% (8) соответственно), учитывая критерии отбора для DBS «5 лет и более», мы предполагаем, что, вероятно, речь шла о предложенных пациенту деструктивных методах (радиочастотная абляция или фокусированный ультразвук (например, таламотомия)).

Интересно, что в настоящее время нигде четко не сформулированы критерии по срокам нейрохирургического лечения для тремор-доминантной формы БП, в некоторых исследованиях указывается либо 3 года, либо 5 лет (Wong J.K. et al., 2019).

В нашей практике встречались пациенты, у которых отсутствие таких четких критериев приводило к применению деструктивных вмешательств у тех, у кого в клинической картине преобладало дрожание. Эти больные еще не получали противопаркинсоническую медикаментозную терапию, что на наш взгляд, не является правомерным, поскольку общеизвестно, что в течение первых 3-х-5 лет односторонний тремор покоя может встречаться при мультисистемной атрофии и других формах атипичного паркинсонизма (Hughes A.J. et al., 1992; Pitz V. et al., 2020).

Мы считаем, что при решении о применении деструктивных методов (РЧА или фокусированный ультразвук) следует соблюдать сроки болезни не менее 3-х лет, и пациенту должны быть назначены высокие дозы леводопы (от 750 до 1000 мг) (Zach H. et al., 2017; Zach H. et al., 2020; Gupta H.V. et al., 2019) для определения того, является ли тремор дофа-чувствительным симптомом. Однако, в настоящий момент отсутствуют какие-либо рандомизированные исследования, позволившие бы доказательно ответить на эти вопросы: каких сроков необходимо придерживаться при принятии решения, и какие дозы должны быть использованы?

Ответы о причинах воздержания от операции распределились почти поровну: 34,1% (16) пациентов БП боятся нейрохирургического лечения, 36,2% (17) – считают, что не все методы еще использованы, 2,1% (1) - указали, что есть дела, которые хотели бы завершить, 2,1% (1) написали, что есть противопоказания к операции, 25,5% (12) не ответили на этот вопрос.

Из 757 опрошенных пациентов 69 (9,1%) больным было проведено нейрохирургическое лечение. Распределение по методам вмешательства было следующим: 46 пациентам (66,7%) была проведена DBS, 8 больным (11,6%) проведена деструкция, 15 (21,7%) – метод фокусированного ультразвука. Средний возраст больных составил 60,2±9,6 (минимальный 36, максимальный 81).

В **таблице 5.2** представлены демографические данные оперированных пациентов, принявших участие в опросе.

Таблица 5.2 – Демографические данные оперированных пациентов

№	Показатель	Количество пациентов (%)	χ_2 (p)
1	Пол: женщины мужчин	 25 (36,2%) 44 (63,8%)	 10,46 (0,0007)
2	Возраст, лет	60,2±9,6	-
3	Семейный статус: замужем/женат холост вдова\вдовец	 51 (73,9%) 11 (15,9%) 7 (10,2%)	 51,5 (<0,0001)
4	Образование: школа среднее\профессиональное высшее ученая степень	 3 (4,3%) 28 (40,6%) 37 (53,6%) 1 (1,4%)	 56,4 (<0,0001)
5	Статус трудовой занятости полный рабочий день неполный рабочий день не работает не указан	 8 (11,6%) 6 (8,7%) 54 (78,3%) 1 (1,4%)	 105,9 (<0,0001)
6	Длительность болезни Паркинсона: менее года от 1 до 5 лет от 5 до 10 лет от 10 до 15 лет более 15 лет не ответили	 1 (1,4%) 6 (8,7%) 16 (23,2%) 19 (27,5%) 25 (36,2%) 2 (2,9%)	 42,6 (<0,0001)
7	Стадия болезни: 1 стадия 2 стадия 3 стадия 4 стадия 5 стадия не ответили ответили «не помню»	 2 (2,9%) 11 (15,9%) 23 (33,3%) 20 (29%) 3 (4,3%) 1 (1,4%) 9 (13%)	 47,2 (<0,0001)

Из этой группы пациентов 62,3% были удовлетворены тем, как им сообщили диагноз, 34,8% ответили отрицательно на этот вопрос. Только 23,3% участвовали в программах реабилитации. 42% пациентов наблюдаются у одного и того же специалиста, 58% ответили «нет» на этот вопрос. 36,2% посещают невролога один раз в год, 26,1% и 27,5% посещают невролога один раз в 3-6 месяцев и один раз в два года, соответственно. 4,3% ответили, что посещают невролога раз в 5 лет.

На **рисунке 5.13** показано распределение ответивших о том, как давно было проведено нейрохирургическое лечение.

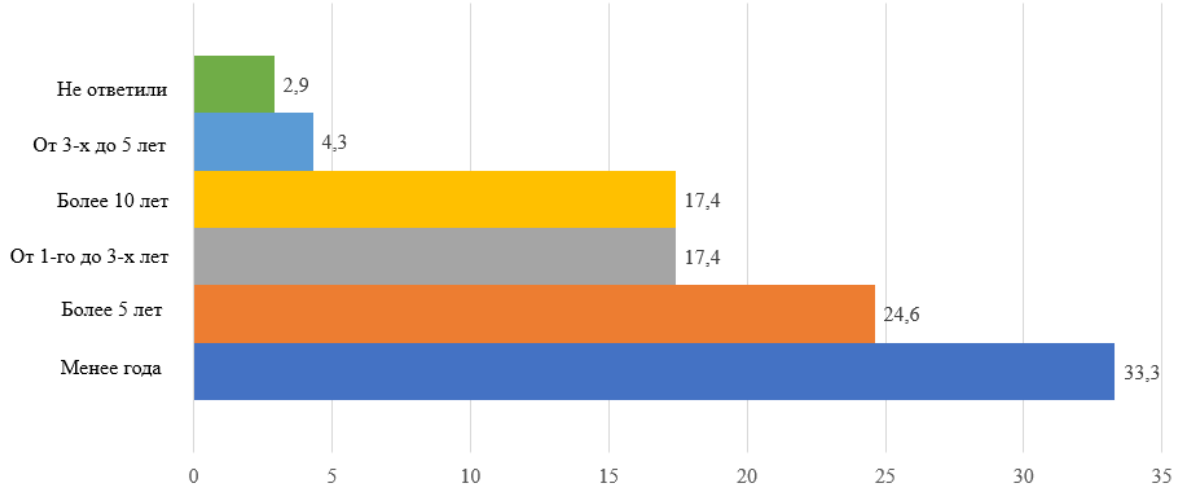


Рисунок 5.13 – Вопрос: как давно Вам было проведено нейрохирургическое вмешательство при болезни Паркинсона?
Примечание. Данные указаны в процентах.

Участие пациента в выборе нейрохирургического вмешательства играет значительную роль, особенно если речь идет о DBS, которая, в отличие от деструктивных вмешательств, требует в дальнейшем тесного взаимодействия больного и врача при постоперационном ведении, подбора медикаментозной терапии и программирования.

Совместное принятие решений о необходимости нейрохирургии у пациентов с БП признается важным, однако исследования показывают (Knoop C.D. et al., 2017), что немногие врачи применяют этот подход на регулярной основе. С другой стороны, известно, что часть пациентов, испытывающих улучшение двигательных функций после операции, не всегда остаются удовлетворены результатами нейрохирургии (Lin H.Y. et al., 2019). По данным исследований (Auer C.J. et al., 2016), при принятии решения о необходимости нейрохирургии выделяют три разных подхода с точки зрения пациента: «проявление собственной инициативы», «согласие на предложение от врача» и «нерешительность и ожидание». Эти подходы определяются как собственными знаниями пациентов о нейрохирургических методах, так и знанием и отношением к этому лечению направляющих неврологов.

На **рисунке 5.14** показано, как распределились ответы опрошенных пациентов на два вопроса; первый о том, как следует принимать решение о нейрохирургическом методе; второй – о том, как реально строилось общение при принятии решения о нейрохирургии.

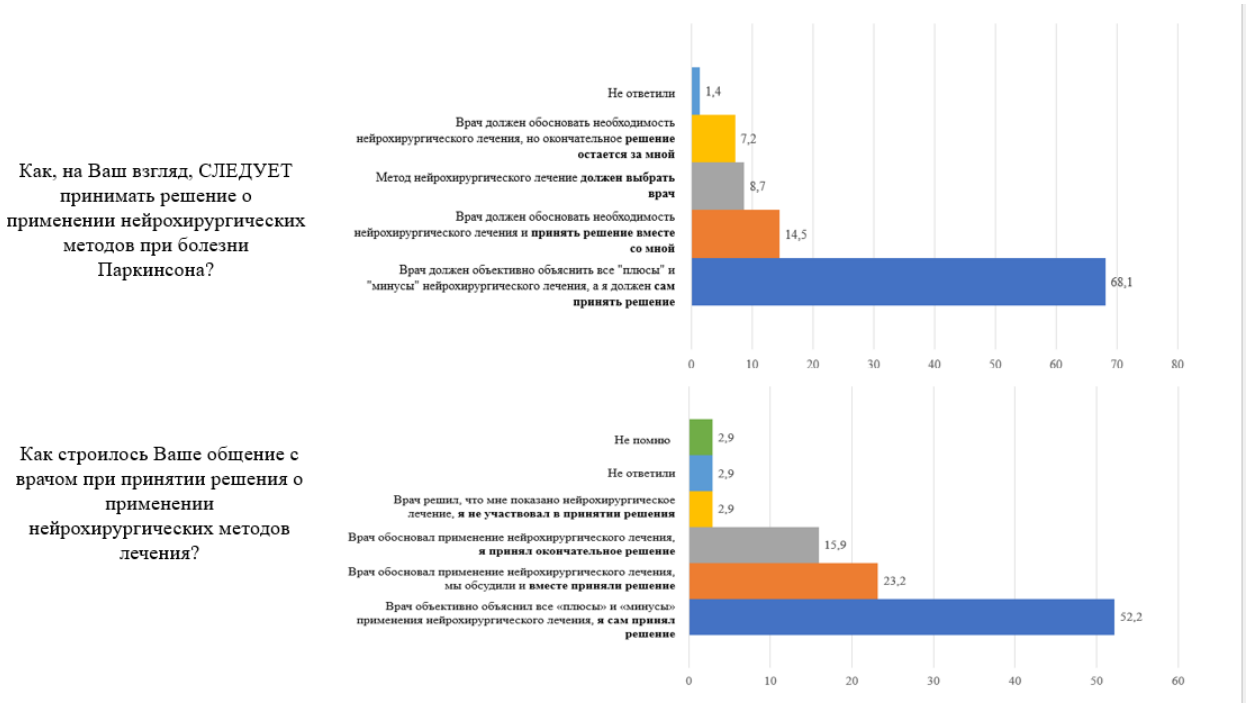


Рисунок 5.14 – Убеждения пациентов о том, как необходимо принимать решение о нейрохирургических методах и реальная практика.
Примечание. Данные указаны в процентах.

Большинство пациентов из нашей выборки предпочитают подход «проявление собственной инициативы» и убеждены, что самостоятельно должны принимать решение (68,1%), у 52,2% и 15,9% 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%) (**рисунок 5.15**).

Рисунок 5.15 – Полнота информирования о методах нейрохирургического лечения (прошлое и настоящее)
Примечание. Данные указаны в процентах.

Следующие вопросы (**рисунки 5.16-5.26**) были посвящены 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 БП;
- 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.

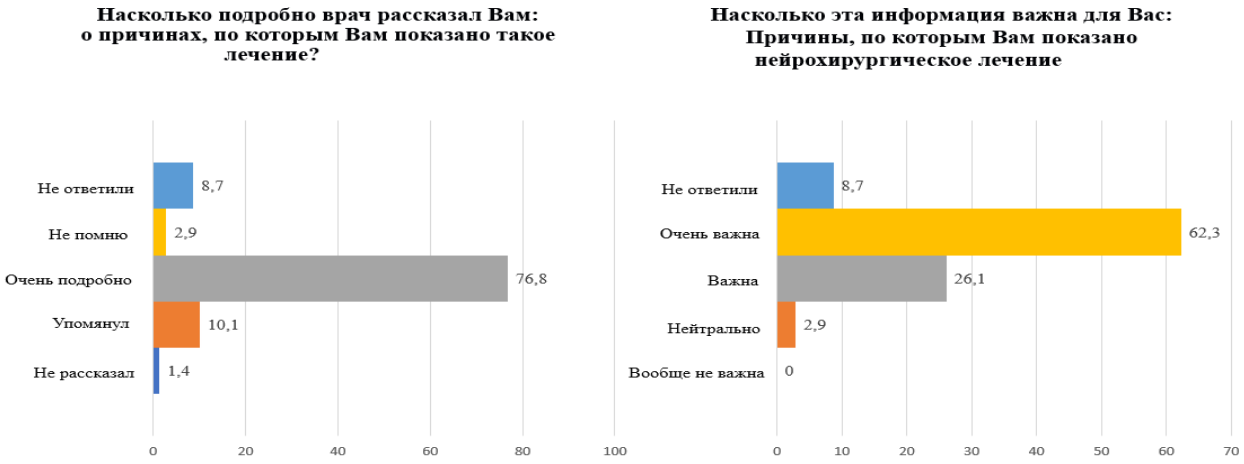


Рисунок 5.16 – Обсуждение вопросов, связанных с причинами, по которым показано нейрохирургическое лечение
Примечание. Данные указаны в процентах.

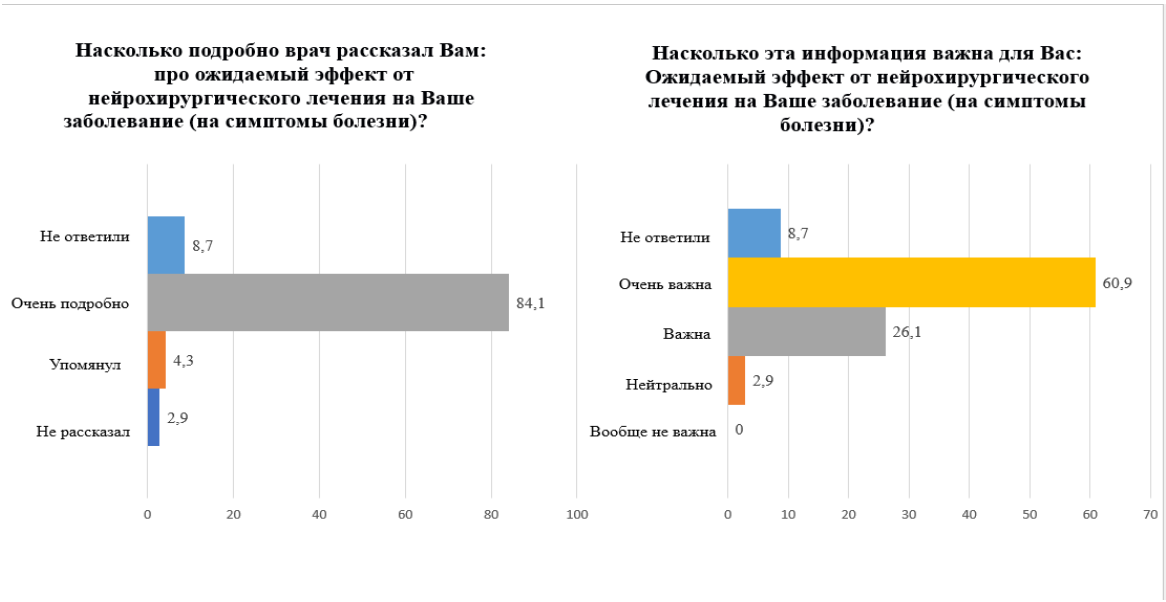


Рисунок 5.17 – Обсуждение вопросов, связанных с ожидаемым эффектом от нейрохирургического лечения
Примечание. Данные указаны в процентах.

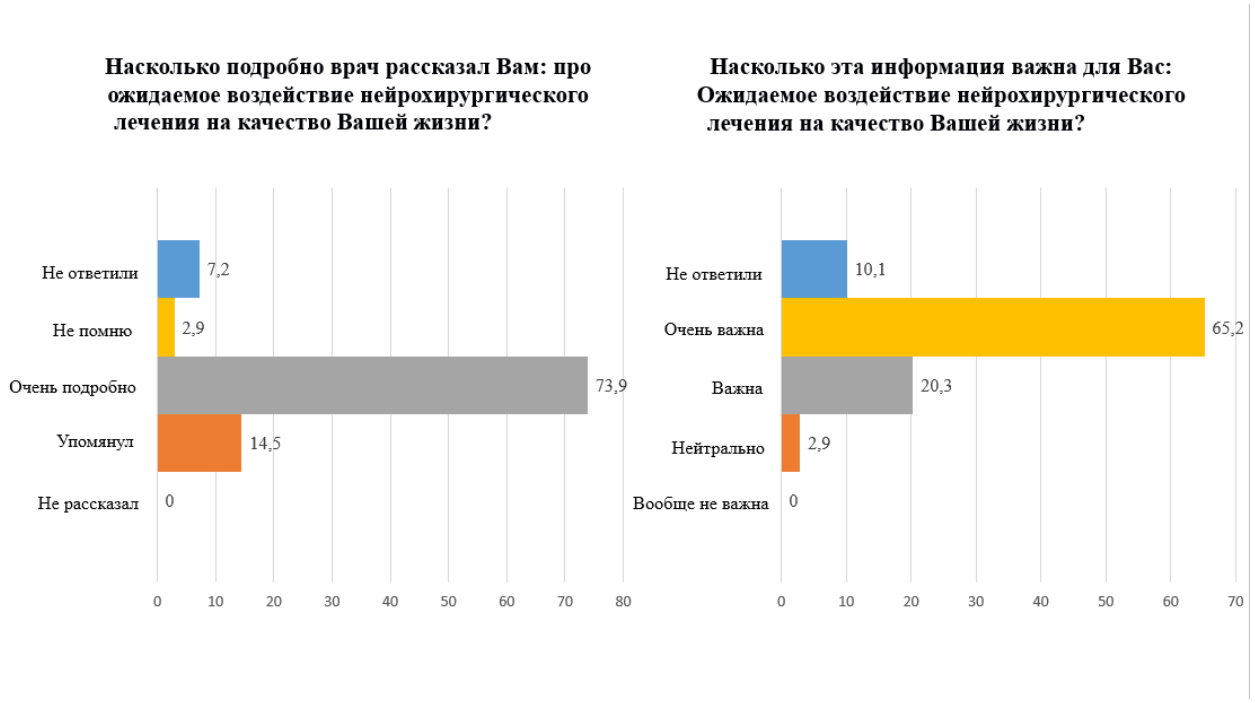


Рисунок 5.18 – Обсуждение вопросов, связанных с ожидаемым воздействием нейрохирургического лечения на качество жизни
Примечание. Данные указаны в процентах.

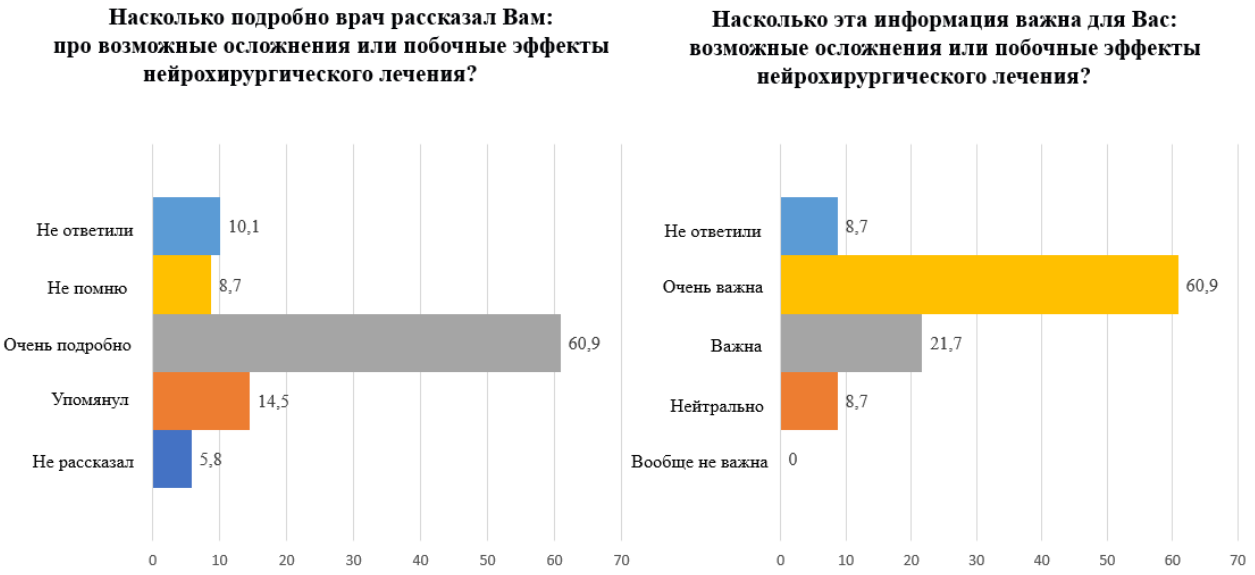


Рисунок 5.19 – Обсуждение вопросов, связанных с осложнениями и побочными эффектами нейрохирургического лечения
Примечание. Данные указаны в процентах.

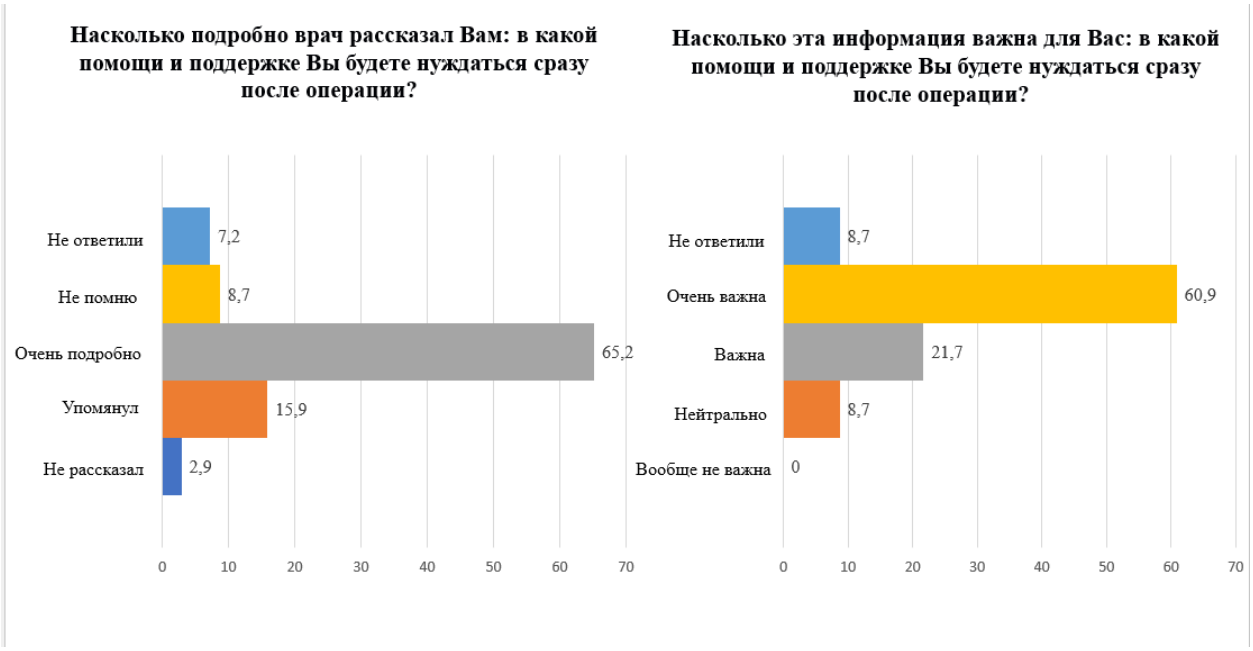


Рисунок 5.20 – Обсуждение вопросов, связанных с необходимой помощью и поддержкой
Примечание. Данные указаны в процентах.

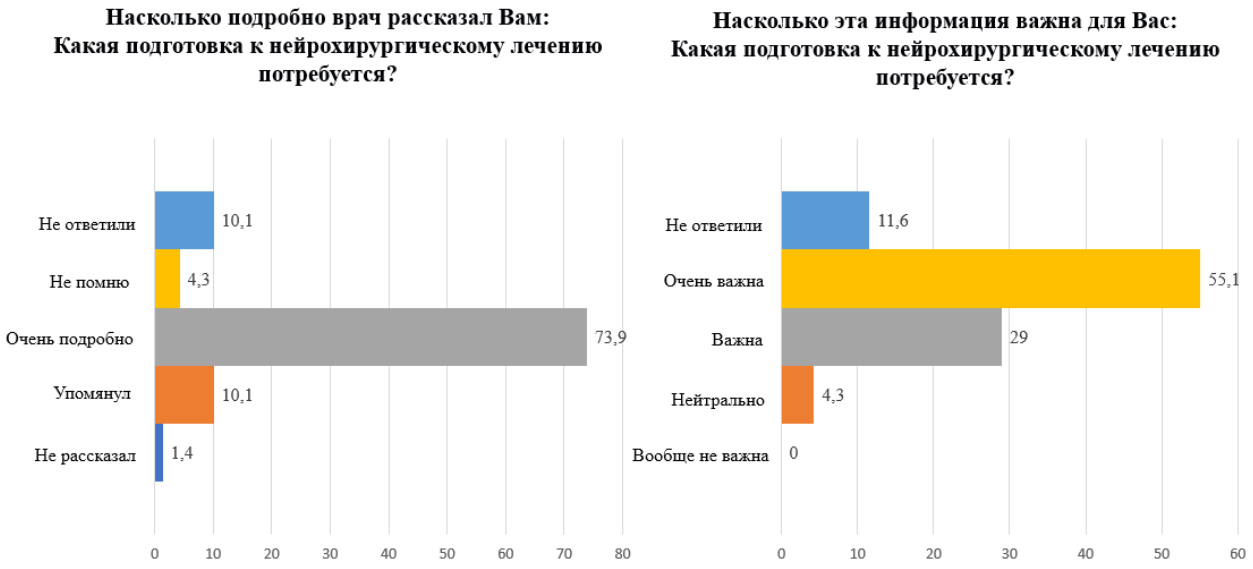


Рисунок 5.21 – Вопросы подготовки к нейрохирургическому лечению
Примечание. Данные указаны в процентах.

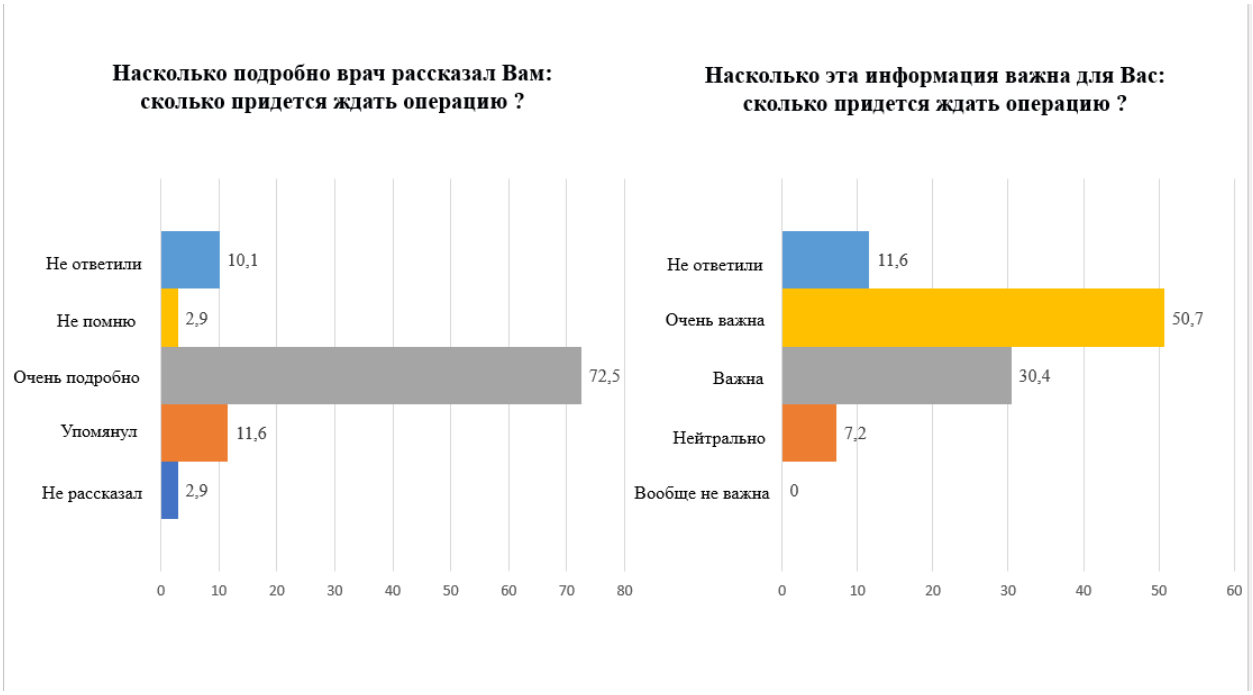


Рисунок 5.22 – Обсуждение вопросов, связанных с длительностью ожидания операции
Примечание. Данные указаны в процентах.

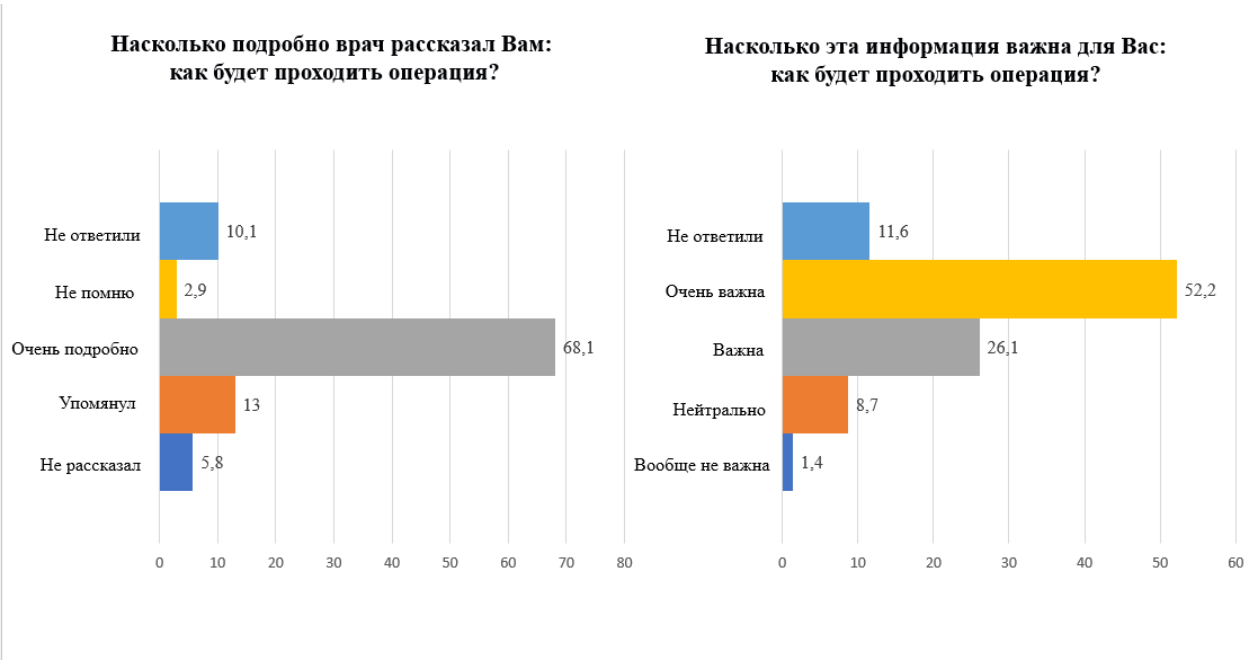


Рисунок 5.23 – Обсуждение вопросов, связанных с проведением операции
Примечание. Данные указаны в процентах.

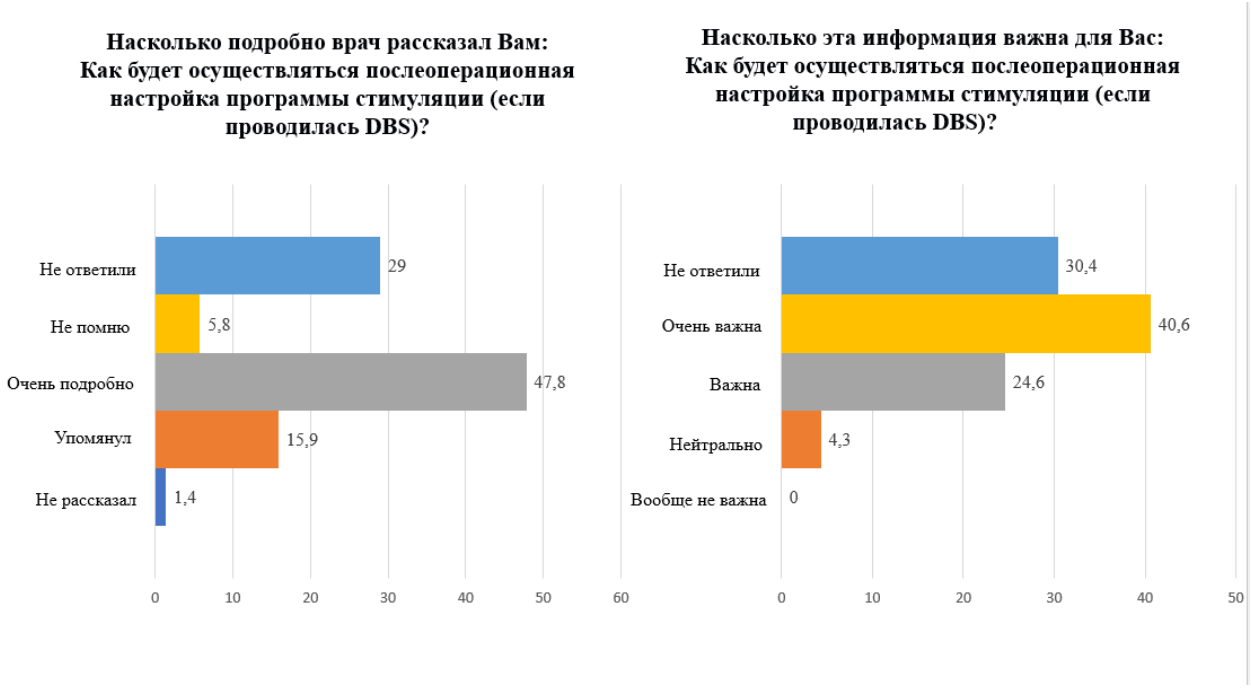


Рисунок 5.24 – Обсуждение вопросов, связанных с послеоперационной настройкой программы стимуляции
Примечание. Данные указаны в процентах.

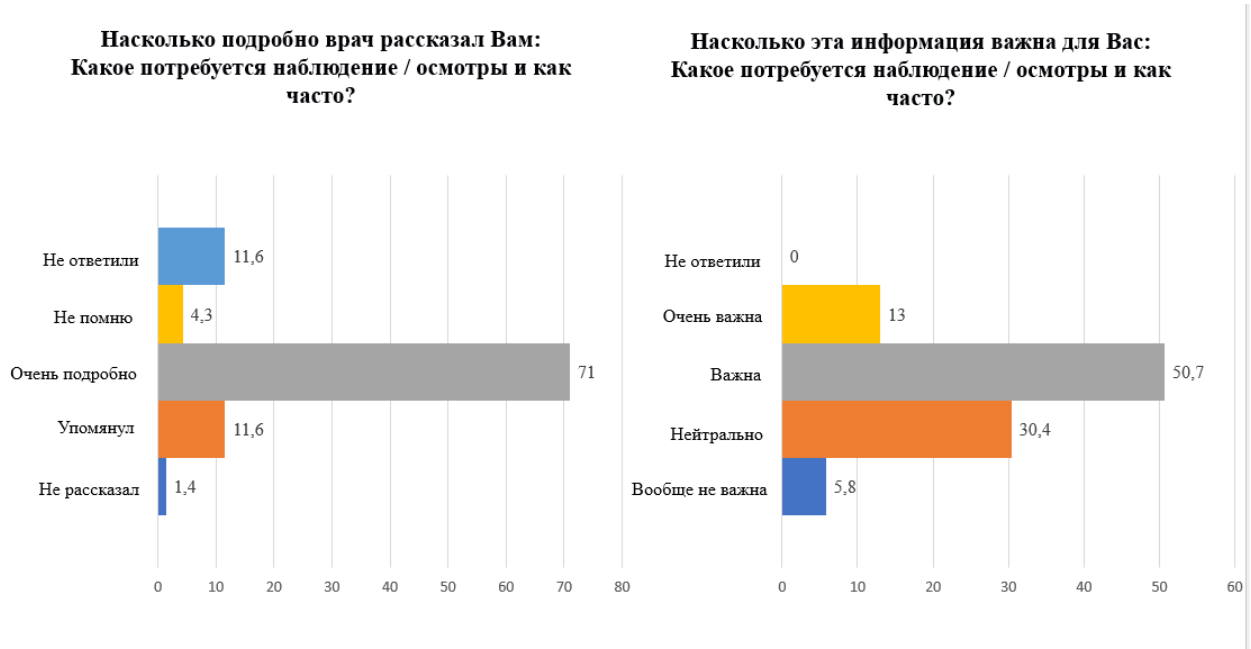


Рисунок 5.25 – Обсуждение послеоперационного наблюдения
Примечание. Данные указаны в процентах.

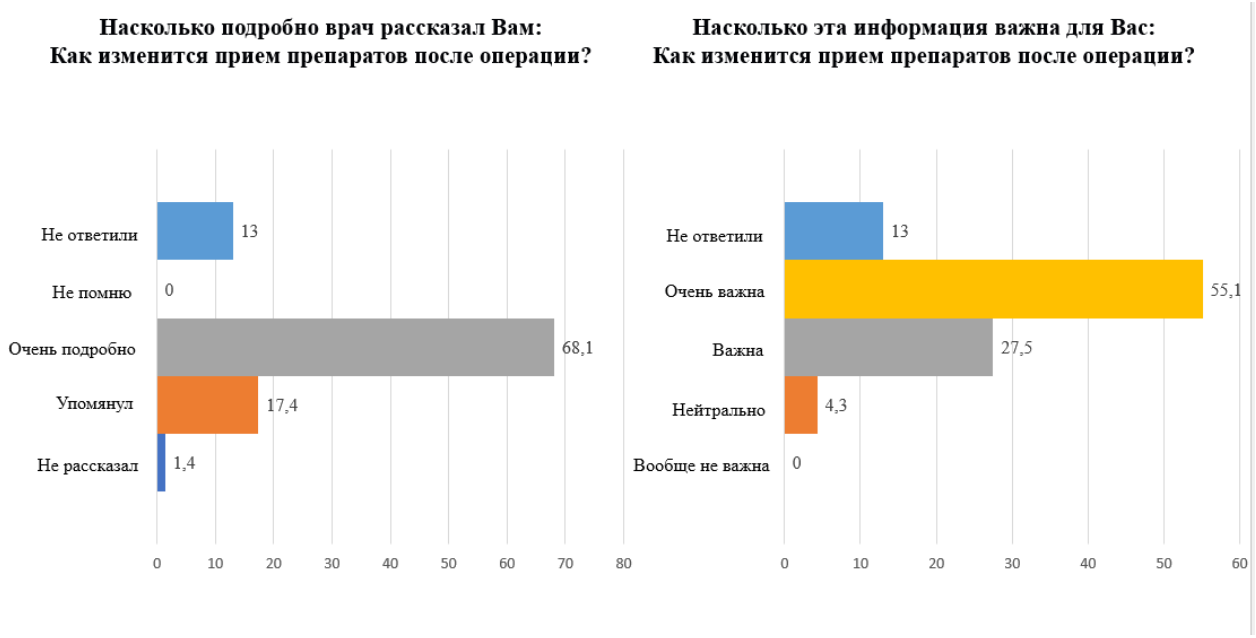


Рисунок 5.26 – Обсуждение послеоперационной медикаментозной терапии
Примечание. Данные указаны в процентах.

При обсуждении основных вопросов большая часть ответивших выбирала ответ «очень подробно». Так, было выявлено, что на вопросы показаний, ожидаемого влияния операции на симптомы и качество жизни, подготовки к нейрохирургическому вмешательству и длительности ожидания операции и вопросы послеоперационного наблюдения такой ответ выбрали более 70% ответивших. Тогда как на вопросы о возможных осложнениях и побочных эффекты стимуляции, необходимой помощи и поддержке в послеоперационном периоде, сути послеоперационного программирования и медикаментозной терапии 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%). 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.

На **рисунке 5.27** показано, что примерно треть пациентов ожидает операции от 1 до 3-х месяцев, 29% от 3-х до 6 месяцев, у 17,4% ожидание операции заняло от 6 месяцев до 1 года.

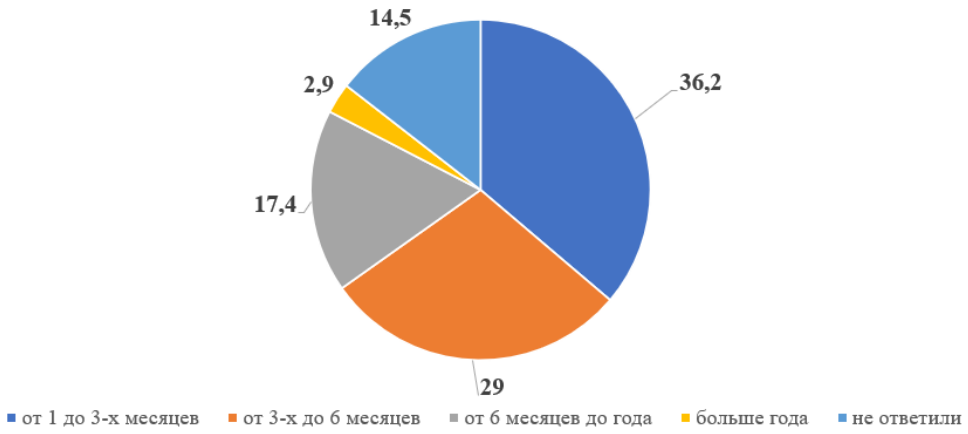


Рисунок 5.27 – Вопрос: сколько времени Вы ожидали операции после того, как было принято решение о нейрохирургическом лечении
Примечание. Данные указаны в процентах.

Необходимо отметить, что наше исследование имело определенные ограничения. Так, пациенты заполняли форму в разные сроки от оперативного лечения, поэтому то, как они вспоминали, могло влиять на их результат и предвзятость суждений. Для устранения данного дефекта в будущем необходимо исследование ожиданий и удовлетворенности, проведенные не ретроспективно, а проспективно, как до, так и после операции, для лучшего выявления взаимосвязи между предоперационными ожиданиями и послеоперационной удовлетворенностью пациентов. Цифровые данные шкалы были составлены не совсем корректно, что могло влиять на выбор пациента. Однако изменить это уже не представляется возможным.

Тем не менее, это первое исследование, оценивающее опыт жизни прооперированных пациентов с БП, их удовлетворенность результатами нейрохирургического вмешательства и коммуникацией с врачом. В нашей выборке

большинство российских пациентов были удовлетворены результатом нейрохирургического вмешательства. Тем не менее, важно выявлять индивидуальные ожидания пациента до операции для более адекватного проведения консультаций относительно показаний к нейрохирургическому лечению. Таким образом, анализ опыта пациентов – один из важных аспектов в коммуникации с больными, особенно с пациентами, которым была проведена нейростимуляция.

Рекомендации по информированию пациентов о нейрохирургических методах лечения

Как показывают данные проведенного анкетирования, неврологи обсуждают нейрохирургические методы лечения лишь в 11,5% случаев. Несомненно, здесь может иметь место систематическая ошибка, связанная с тем, что нейрохирургическое вмешательство может обсуждаться только у подходящих кандидатов; тем пациентам, которым оно не показано, обсуждение данных проблем не целесообразно, если только пациент не задает вопросы сам.

Тем не менее, мы считаем, что информирование пациента о существующих нейрохирургических вмешательствах необходимо начинать задолго до того, как пациент станет подходящим кандидатом для того, чтобы снизить высокую частоту отказов у подходящих кандидатов, находящихся в «терапевтическом окне» для DBS, тем самым повышая уверенность пациентов в существующих вариантах лечения, уменьшая необоснованные страхи от нейрохирургического вмешательства.

Данные методы необходимо обсуждать преимущественно у относительно молодых пациентов (до 65 лет) с высоким риском развития двигательных осложнений.

Обсуждение инвазивных методов лечения — это поэтапный процесс, который может занять несколько лет.

В случаях, если пациент является подходящим кандидатом на нейрохирургическое лечение, необходимо обсудить следующие вопросы: конкретные показания к оперативному лечению у данного больного; ожидаемое влияние вмешательства на симптомы БП и качество жизни пациента; возможные

осложнения вмешательства и побочные эффекты стимуляции; вопросы подготовки к нейрохирургическому вмешательству; необходимая помощь и поддержка, в которой будет нуждаться пациент; нюансы самого нейрохирургического вмешательства; вопросы послеоперационного ведения (необходимость повторных визитов, особенности программирования и медикаментозной терапии). Кроме того, необходимо выяснить у пациента его личные ожидания и убеждения относительно нейрохирургического вмешательства.

Все эти факторы позволят сформировать правильные ожидания больного об эффективности нейрохирургического вмешательства, улучшить коммуникацию и доверие между врачом и пациентом; позволят комплексно подойти к лечению и поддержке пациента с БП, учитывая его индивидуальные потребности и предпочтения.

ГЛАВА 6. АНАЛИЗ ПРИЧИН ОТКАЗА В НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ПРИ НАПРАВЛЕНИИ В СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР И НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР (ЦЕНТР DBS)

(цитировано из статьи автора Бриль Е.В., Томский А.А., Поддубская А.А., Гамалея А.А., Федорова Н.В. Анализ причин отказа в нейрохирургическом лечении пациентам с болезнью Паркинсона при направлении в экстрапирамидный центр. Анналы клинической и экспериментальной неврологии 2021; 15(3): 43–53.)

Адекватный 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 врачами неврологами того, кто является подходящим кандидатом для инвазивных методов лечения. В рутинной практике это приводило к отсутствию направления на операцию тех пациентов, которые могли бы получить помощь от DBS, с другой стороны, приводило к направлению пациентов, которые не являются кандидатами на нейрохирургическое лечение.

С целью анализа основных причин отказа от DBS при направлении в специализированный экстрапирамидный центр и далее в центр DBS было проведено ретроспективное исследование на протяжении 10 лет (с 2008 по 2018 годы).

В исследование включались пациенты, которые были направлены в Центр экстрапирамидных заболеваний при кафедре неврологии РМАНПО, с 2016 года – в Федеральный неврологический центр экстрапирамидных заболеваний и психического здоровья ФМБЦ им А.И. Бурназяна (далее ЭЦ) для решения вопроса о DBS.

В ЭЦ проводился скрининг пациентов, который включал: неврологический осмотр (подтверждение диагноза, оценка адекватности медикаментозной терапии), оценку двигательных симптомов в периоде включения и выключения (по шкале UPDRS), МРТ головного мозга (для исключения структурных изменений), оценку когнитивного статуса (шкала MMSE, MOCA, либо шкала деменции Маттиса, тест на семантическую и фонетическую речевую активность, тест на зрительную память).

Также проводилась оценка аффективных функций с помощью шкалы HADS для оценки тревоги и депрессии, либо с помощью шкалы депрессии Гамильтона, шкалы тревожности Спилбергера. Проводился опрос для выявления импульсивно-компульсивных расстройств и психопродуктивной симптоматики.

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. В междисциплинарную команду DBS центра входили невролог, нейрохирург, нейропсихолог, при необходимости привлекался психиатр. Были проанализированы причины отказа от операции как на уровне ЭЦ, так и на уровне нейрохирургического центра.

В анализ не включались пациенты, которые явно не подходили для операции, например, больные, которые не получали препараты леводопы, либо пациенты с только что установленным диагнозом БП.

С 2008 по 2018 годы в Экстрапирамидный центр для решения вопроса о нейрохирургическом лечении было направлено 668 пациентов с БП, из них 99 (14,8%) больных обратились самостоятельно после того, как узнали о методе лечения (в СМИ, либо в интернете), остальные 569 (85,2%) были направлены неврологами.

Причины отказа были разделены на 10 групп и 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.

Некоторые пациенты имели несколько факторов, которые являлись причиной отказа от оперативного вмешательства, однако для удобства анализа, мы постарались более четко сформулировать описание каждой группы. Классификация пациента основывалась на преобладании признаков, характерных именно для этой категории. Дизайн и результаты исследования представлены на **рисунке 6.1.**

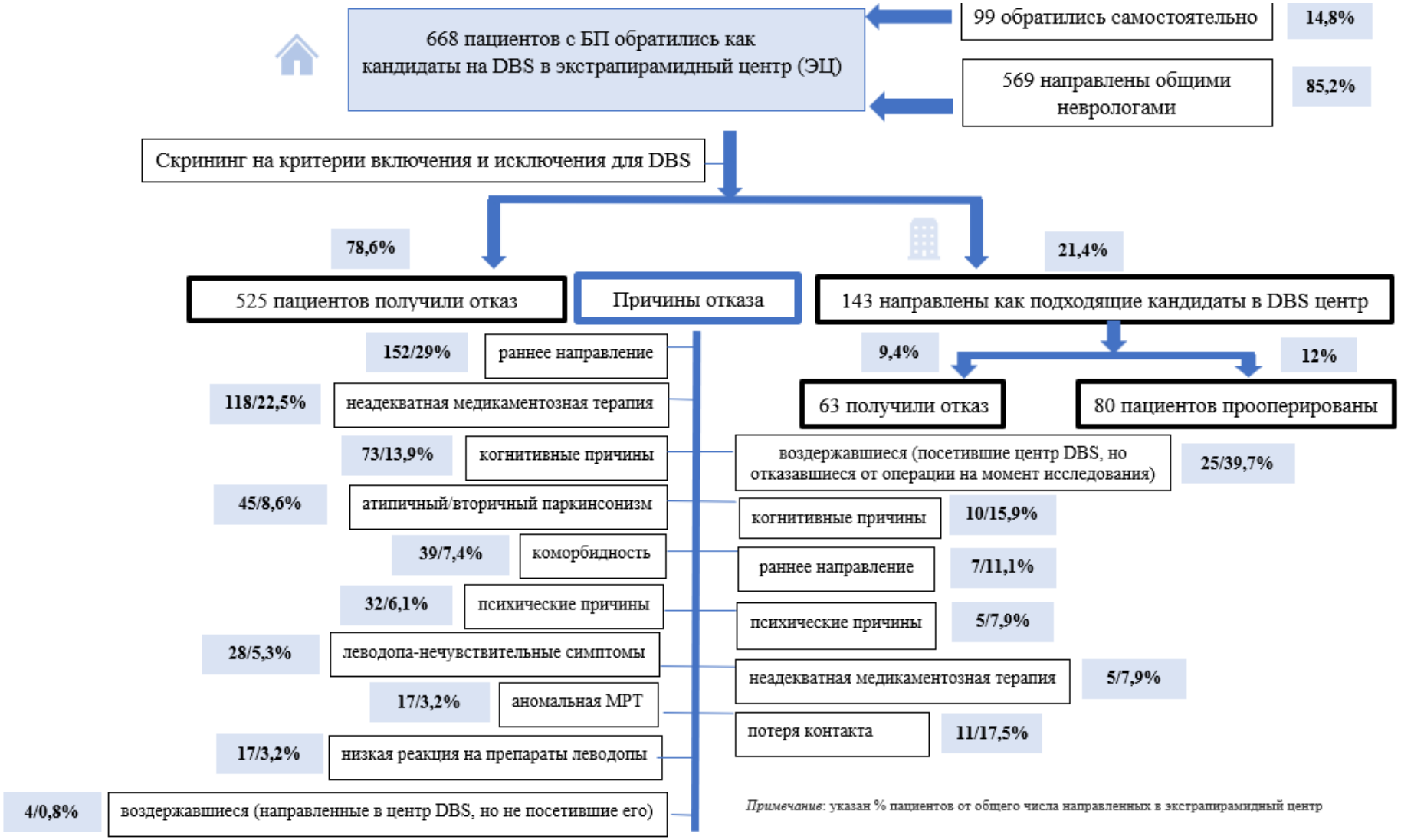


Рисунок 6.1 –Дизайн и результаты исследования

После проведения скрининга 525 (78,6%) пациентам было отказано в DBS, 143 (21,4%) больных были направлены в центр DBS, где 80 (12,0% - % от общего числа направленных в ЭЦ) были прооперированы. 63 (9,4%) не были прооперированы. Часть пациентов решила воздержаться от операции (25 больных/39,7% - здесь и далее % от пациентов, которые не были прооперированы), 11 (17,5%) были потеряны для контакта. 10 (15,9%) больных были исключены из отбора по причине когнитивных нарушений после осмотра нейропсихологом, 5 (7,9%) – исключены после психиатрической оценки. 7 (11,1%) пациентов попали в группу «раннего направления»; в этой ситуации было принято решение отложить операцию на некоторое время, еще 5 (7,9%) больных попали в группу «неадекватная медикаментозная терапия».

Учитывая, что 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 самостоятельно, стало ли меньше отказов от нейрохирургического лечения ввиду усовершенствования отбора, как на уровне ЭЦ, так и на уровне DBS центра. Для этого мы разделили 10-летие на два отрезка: с 2008 по 2012 и с 2013-2018 годы и провели сравнение по ряду показателей (**рисунок 6.2**).

Рисунок 6.2 демонстрирует, что на протяжении 10 лет наблюдения отмечалась следующая тенденция: 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.

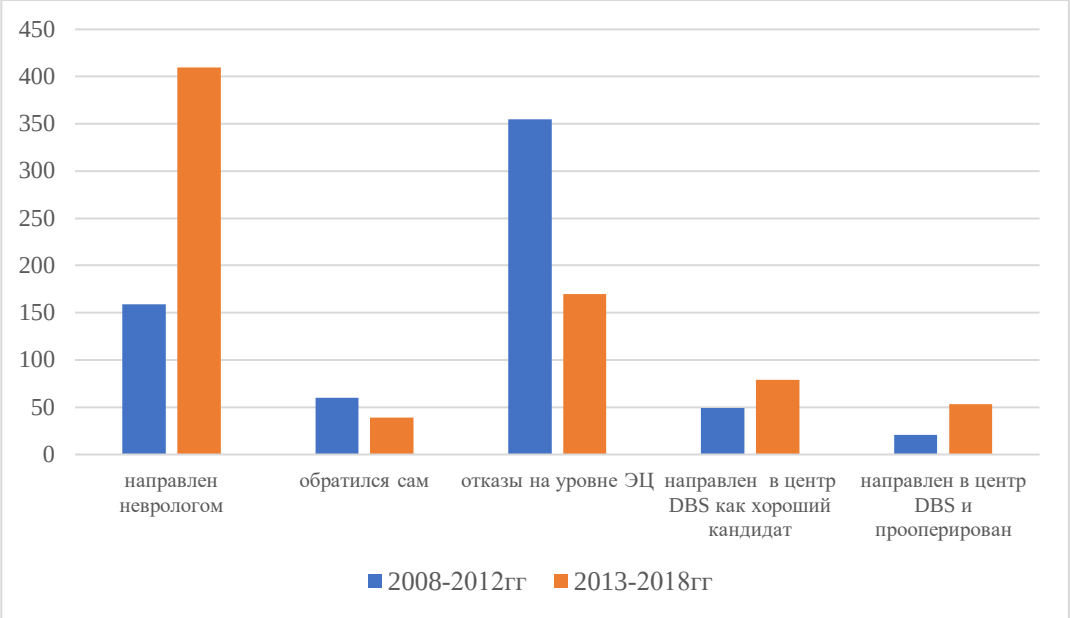


Рисунок 6.2 – Общая тенденция по количеству направляемых пациентов, количеству «подходящих» и «неподходящих» для DBS кандидатов за 10 лет

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

В исследовании, посвященном анализу причин отказа в нейрохирургическом лечении, значительная часть пациентов была отклонена как неудовлетворяющая критериям отбора (78,6%) (**глава 6**). Мы предполагаем, что вполне возможно, многие пациенты, которым могла бы помочь DBS не направляются в центры для дальнейшего обследования для решения вопроса о DBS. Стало очевидным, что необходим инструмент для неврологов - скрининговый тест или опросник, который в условиях ограниченного времени позволял бы общим неврологам принимать быстрые решения о направлении пациента в центр DBS.

Методологическая разработка опросника состояла из нескольких этапов.

1 этап – разработка концептуальной основы инструмента: определение целевой аудитории, анализ особенностей популяции пациентов с БП, обзор литературы, экспертная оценка, предварительное обозначение основных характеристик опросника.

Целевой аудиторией опросника были определены неврологи, анализ оперированной и неоперированной популяции пациентов с болезнью Паркинсона был проведен ранее (результаты изложены в предыдущих главах), учтены предикторы эффективности операции, а также проведен анализ причин отказа у направляемых пациентов.

Согласно обзору литературы, усилия по установлению простых критериев для определения развернутых стадий БП и обеспечению раннего выявления пациентов, которым будет полезна инфузионная или хирургическая терапия, продолжаются в течение нескольких лет (например, исследование CEPA (Luquin M.R. et al., 2017) исследование DUOGLOBE (Aldred J. et al., 2020), однако, они не ориентированы на принятие терапевтического решения (Oyama G. et al., 2012) Другие инструменты, например, современная шкала MDS-UPDRS Общества двигательных расстройств

(Santos-García D. et al., 2008), позволяют оценить проявления, которые реагируют на дофаминергическое лечение, но не влияют непосредственно на решение о необходимости вмешательства. Кроме того, сложность и время, затраченное на применение данных инструментов, отрицательно влияют на их применимость для рутинной оценки в повседневной клинической практике.

В настоящее время существует всего три инструмента для принятия решения о нейрохирургическом лечении: онлайн форма MANAGE-PD (Antonini A. et al., 2021) позволяющая идентифицировать пациентов на развернутых стадиях, нуждающихся в применении инвазивных методов. Из недостатков можно выделить то, что данная форма не позволяет принять решение о конкретном методе инвазивного лечения, и заполнение ее занимает некоторое время. Форма построена на консенсусных дельфийских критериях развернутых стадий, используя критерии 5-2-1 для выявления пациентов с прогрессирующей БП и неадекватным контролем симптомов. Также существует Флоридский хирургический опросник для болезни Паркинсона (FLASQ-PD) (Okun M.S. et al., 2005), на наш взгляд, сложный в использовании, и инструмент Stimulus (Moro E. et al., 2009; Coleman R.R. et al., 2014) для скрининга кандидатов на DBS.

2 этап включал **разработку предварительной версии опросника**: был создан список вопросов, предложена система ранжирования (шкалирования), проведен опрос экспертов неврологов, имеющих опыт работы с пациентами с болезнью Паркинсона, 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 предварительную версию опросника вошли 15 показателей в качестве критериев отбора на нейрохирургическое лечение, имеющих значение при принятии решения о нейрохирургии: возраст, наличие рефрактерного тремора, длительность заболевания, тяжесть дискинезий, тяжесть периода выключения, а также решено

было использовать международные критерии 5-2-1, которые включали длительность дискинезий, длительность периода выключения, количество приемов леводопы в сутки, ответ на разовую дозы леводопы, наличие когнитивных нарушений, наличие психотических нарушений, наличие аксиальных нарушений (застываний в периоде включения), выраженность застываний в периоде включения, частоту падений (**таблица 7.1**).

Таблица 7.1 – Предварительная версия опросника

№	№ показа-теля	Показатель	Характеристики	Баллы
1	1.	Возраст	Менее 60 60-70 Более 71	2 1 0
2	2.	Наличие рефрактерного тремора (дрожательная форма болезни Паркинсона)	Нет/легкий Умеренный, мешает больному Тяжелый, инвалидизирует больного	0 1 2
3	3.	Длительность заболевания	Менее 5-ти лет Более 5-ти лет	0 1
4	4.	Тяжесть дискинезий	Легкие Умеренные, мешают пациенту Тяжелые, инвалидизируют	0 1 2
5	5.	Тяжесть OFF периода	Легкий Умеренный Тяжелый	0 1 2
6	6.	**Критерии 5-2-1**		
7	6.1	Длительность дискинезий	Менее часа Более часа	0 1
8	6.2	Прием препаратов леводопы	Менее 5 раз Более 5 раз	0 1
9	6.3	Период выключения	Менее 2 часов Более 2 часов	0 1
10	7.	Ответ на разовую дозу леводопы	Нет ответа Незначительный Хороший ответ	0 1 2
11	8.	Когнитивные нарушения	Нет Умеренные нарушения Деменция	2 1 0
12	9	Психотические нарушения	Нет Да	1 0
13	10.	Аксиальные нарушения (застывания при ходьбе в ON периоде)	Нет Несколько раз в неделю Практически все время	2 1 0
14	10.1	Выраженность эпизодов застываний в ON периоде	Незначительны Умеренные Тяжелые	2 1 0
15	10.2	Частота падений за последний месяц	0 падений 1 падение 2 и более падений	2 1 0

Предложена система ранжирования критериев, исходя из значимости при принятии решения на нейрохирургию, например, возраст разделен на три группы: до 60 лет, от 60 до 70 лет, более 71 года. Общеизвестно, что чем старше возраст, тем хуже результаты лечения, в связи с этим было принято не расширять возраст до 75 лет, чтобы не приводить к направлению заранее непригодных кандидатов.

Каждому показателю присвоен балл по принципу, чем выше балл, тем более вероятно пациенту показано нейрохирургическое лечение, например, при оценке когнитивных нарушений наличие деменции соответствовало 0 баллов, умеренные нарушения соответствовали 1 баллу, отсутствие когнитивных нарушений 2 баллам.

Далее была разработана google-форма для оценки экспертами паркинсонологами всех характеристик опросника (**приложение Г**). Результаты представлены ниже.

Результаты онлайн анкетирования и интервьюирования экспертов паркинсонологов по поводу характеристик предварительной версии опросника

В работе над опросником были привлечены 15 экспертов паркинсонологов. Критериями включения в экспертную группу был стаж работы с больными с болезнью Паркинсона от 3-х и более лет, а также осмотр более 10 больных в месяц с данным диагнозом. Первая часть анкеты состояла из демографических данных экспертов респондентов (**таблица 7.2**).

Средний возраст экспертов составил 45,1±11,9 лет (min – 31, max – 70), из них 5 мужчин, 10 женщин. Средний стаж работы по неврологии составил 20,8±20,5 (min – 7, max – 48), стаж работы с больными с экстрапирамидной патологией 17,4±14,5 (min – 3, max – 48).

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.

Таблица 7.2 – Место работы экспертов, указанные в анкете

№	Место работы	Город
1	Кафедра неврологии ФГБОУ ДПО РМАНПО (3 эксперта)	Москва
2	ФГБУН институт мозга человека Н.П. Бехтеревой РАН (3 эксперта)	Санкт-Петербург
3	Республиканский Центр экстрапирамидной патологии	Казань
4	ГБУЗ РК РКБ	Симферополь
5	ГБУЗ ВОКБ1	Волгоград
6	Международный медицинский центр им. В.С. Бузаева	Уфа
7	Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова	Санкт-Петербург
8	ГБУЗ ПККБ №1	Владивосток
9	Центр экстрапирамидных заболеваний Федеральное государственное бюджетное учреждение «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России	Санкт-Петербург
10	Республиканский центр болезни Паркинсона и экстрапирамидной патологии Национального медицинского холдинга «Медстандарт»	Уфа
11	Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И. П. Павлова	Санкт-Петербург

2 часть анкеты была представлена предварительной версией опросника для отбора пациентов на нейрохирургические методы, предварительно экспертам была разослана форма для заполнения на небольших группах пациентов. После этого проводился опрос эксперта при помощи онлайн-платформы «Google формы» (Google LLC, США). Каждый из вопросов онлайн-анкеты рассматривался нами как положение, выносимое на обсуждение.

3 раздел анкеты экспертов включал 10-бальную оценку значимости каждого критерия для отбора на нейрохирургические методы, где 0 определялось как «вообще не значимо», 10 баллов как «очень значимо».

Наибольшее количество баллов отмечалось по следующим критериям для отбора: наличие рефрактерного тремора, тяжесть дискинезий, тяжесть периода выключения, все подпункты критериев 5-2-1, ответ на разовую дозу леводопы, наличие когнитивных нарушений, наличие психотических нарушений. Возраст, длительность заболевания и пункты, оценивающие аксиальные нарушения набрали меньшее количество баллов (**таблица 7.3**).

Тем не менее в окончательную версию опросника мы решили включить возраст, поскольку это позволяет заранее отсеять кандидатов старше 70 лет, а также

«длительность заболевания», чтобы отсеять пациентов с длительностью болезни менее 5 лет. Кроме того, пункт «ответ на разовую дозу» был исключен в связи с тем, что наличие критериев 5.2.1 и пункты «тяжесть дискинезий» и «тяжесть периода выключения» косвенно предполагает наличие хорошего ответа на леводопу, при этом мы хотели сделать опросник наиболее быстрым и коротким. А тяжесть дискинезий и выключений при отборе так же важны, как их длительность.

Таблица 7.3 – Бальная оценка по 3 разделу анкеты, где 0 определялось как «вообще не значимо», 10 баллов как «очень значимо»

№	Критерии	Баллы, M±SD
1	Возраст	7,7±1,7
2	Наличие рефрактерного тремора (дрожательная форма болезни Паркинсона)	8,8±1,9
3	Длительность заболевания	6,9±2,7
4	Тяжесть дискинезий	9,1±0,9
5	Тяжесть периода выключения	9,3±1,0
6.1	Критерии 5-2-1: Длительность дискинезий в сутки	9.3±0,8
6.2	Критерии 5-2-1: Количество приемов препаратов леводопы в сутки	9,0±0,7
6.3	Критерии 5-2-1: Длительность периода выключения	9,3±0,7
7	Ответ на разовую дозу леводопы	9,2±2,0
8	Наличие когнитивных нарушений	9,3±1,0
9	Наличие психотических нарушений	9,6±0,9
10	Наличие аксиальных нарушений (застываний в периоде включения)	7,3±1,9
10.1	Выраженность застываний в периоде включения	6,9±2,5
10.2	Частота падений	7,7±2,3

4 раздел анкеты экспертов был посвящен оценке ранжирования критериев опросника по каждому критерию отбора, где предполагалась оценка «да/нет/не знаю» и «предложите свой вариант». Решение относительно уровня согласованности принималось на основании Дельфийских критериев:

— С1 – консенсус уровня 1 (отличный): констатировался при совпадении во мнении >90% участников опроса;

— С2 – консенсус уровня 2 (умеренный): при совпадении мнения от 75 до 90% респондентов;

— С3 – консенсус уровня 3 (отсутствует): был констатирован тогда, когда более 75% были единодушны в выборе ответа.

В пункте 1 – ранжирование возраста (менее 60, 60-70 лет, более 71 года) в 100% было достигнута согласованность уровня С1.

Пункт 2 – «наличие рефрактерного тремора» (нет/легкий; умеренный, мешает больному; тяжелый, инвалидизирует больного) – (ответы: да - 93,3%) – согласованность уровня С1.

Пункт 3 – «длительность заболевания» (менее 5-ти лет; более 5-ти лет) - (ответы: да – 73,3%) – согласованность уровня С3.

Пункт 4 – «тяжесть дискинезий» (легкие; умеренные, мешают пациенту; тяжелые, инвалидизируют) – (ответы: да – 93,3%) – согласованность уровня С1.

Пункт 5 – «тяжесть OFF периода» (легкий; умеренный; тяжелый) – (ответы: да – 93,3%) – согласованность уровня С1.

Пункт 6 – критерии 5.2.1. «длительность дискинезий» (менее часа; более часа») – (ответы: да – 73,3%) – согласованность уровня С3.

Пункт 7 – критерии 5.2.1. «прием препаратов леводопы» (менее 5 раз; более 5 раз) – (ответы: да – 73,3%) – согласованность уровня С3.

Пункт 8 – критерии 5.2.1. «период выключения» (менее 2 часов; более 2 часов) – (ответы: да – 86,7%) – согласованность уровня С2.

Пункт 9 – «ответ на разовую дозу леводопы» (нет ответа; незначительный; хороший ответ) – (ответы: да – 93,3%) – согласованность уровня С1.

Пункт 10 – «когнитивные нарушения» (нет; умеренные нарушения; деменция) – (ответы: да – 80%) – согласованность уровня С2.

Пункт 11 – «психотические нарушения» (нет; да) – (ответы: да – 86,7%) – согласованность уровня С2.

Пункт 12 – «аксиальные нарушения (застывания при ходьбе в ON периоде)» (нет; несколько раз в неделю; практически все время) – (ответы: да – 86,7%) – согласованность уровня С2.

Пункт 13 – «аксиальные нарушения (выраженность эпизодов застываний в ON периоде» (незначительны; умеренные; тяжелые) – (ответы: да – 80%) – согласованность уровня С2.

Пункт 14 – «аксиальные нарушения (частота падений за последний месяц» (0 падений; 1 падение; 2 и более падений) – (ответы: да – 73,3%) – согласованность уровня С3.

Как видно из представленных данных, уровень согласованности был выше 90% (уровень консенсуса С1) по пунктам 1,2,4,5,9.

В дальнейшем все поступившие замечания и уточнения были приняты в представленном инструменте, после повторного обсуждения была одобрена окончательная версия опросника (**рисунок 7.1**).

№	Показатель	Характеристика	Баллы
1.	Возраст	Менее 60	2
		61-70	1
		Более 71	0
2.	Наличие рефрактерного тремора (дрожательная форма болезни Паркинсона)	Нет/легкий	0
		Умеренный, мешает больному	1
		Тяжелый, инвалидизирует	2
3.	Длительность заболевания	Менее 5 лет	0
		Более 5 лет	1
4.	Тяжесть дискинезий	Нет/Легкие	0
		Умеренные, мешают больному	1
		Тяжелые, инвалидизируют	2
5.	Тяжесть OFF периода	Нет/Легкий	0
		Умеренный	1
		Тяжелый	2
6.	**Критерии 5-2-1**		
6.1	Длительность дискинезий	Менее 1 часа	0
		Более 1 часа	1
6.2	Прием леводопы	Менее 5 раз	0
		Более 5 раз	1
6.3	Период выключения	Менее 2 часов	0
		Более 2 часов	1
7.	Когнитивные нарушения	нет	2
		Умеренные когнитивные нарушения	1
		Деменция	0
	ИТОГО	**Сумма баллов**	

Рисунок 7.1 – Окончательная версия опросника

3 этап – включал определение психометрических свойств опросника: оценена надежность, валидность и чувствительность 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 неподходящие 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 7.2**).

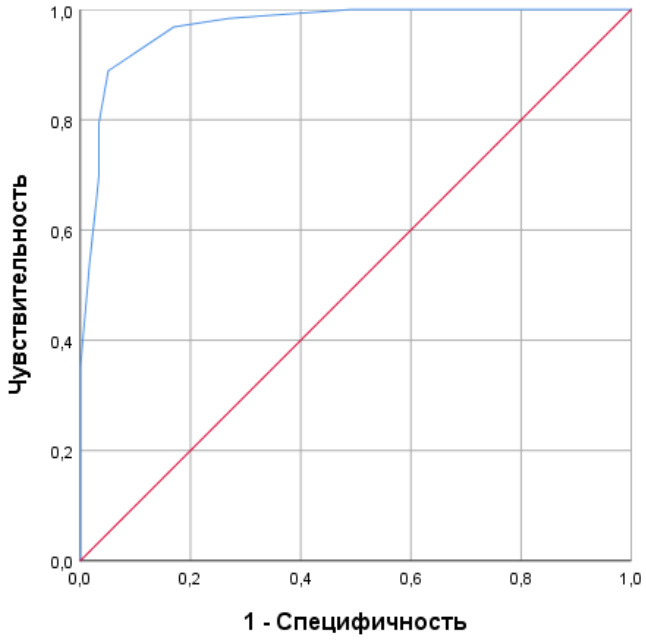


Рисунок 7.2 – ROC-кривая для классификации направленных на операцию и прооперированных по сумме баллов шкалы

Таким образом, если пациент набирает по результатам опросника более 7,5 баллов, то 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 неподходящим кандидатом.

Последний **4 этап включал оценку экспертами удобства опросника**. Диаграммы по распределению ответов экспертами представлены на **рисунках 7.3-7.8**. Большинство экспертов отметили удобство опросника, его необходимость,

время, затраченное на заполнение, составило от 1 до 3-х минут в большинстве случаев.

Рисунок 7.3 – Распределение ответов на вопрос: «Как вы считаете, понятны ли вопросы опросника?»

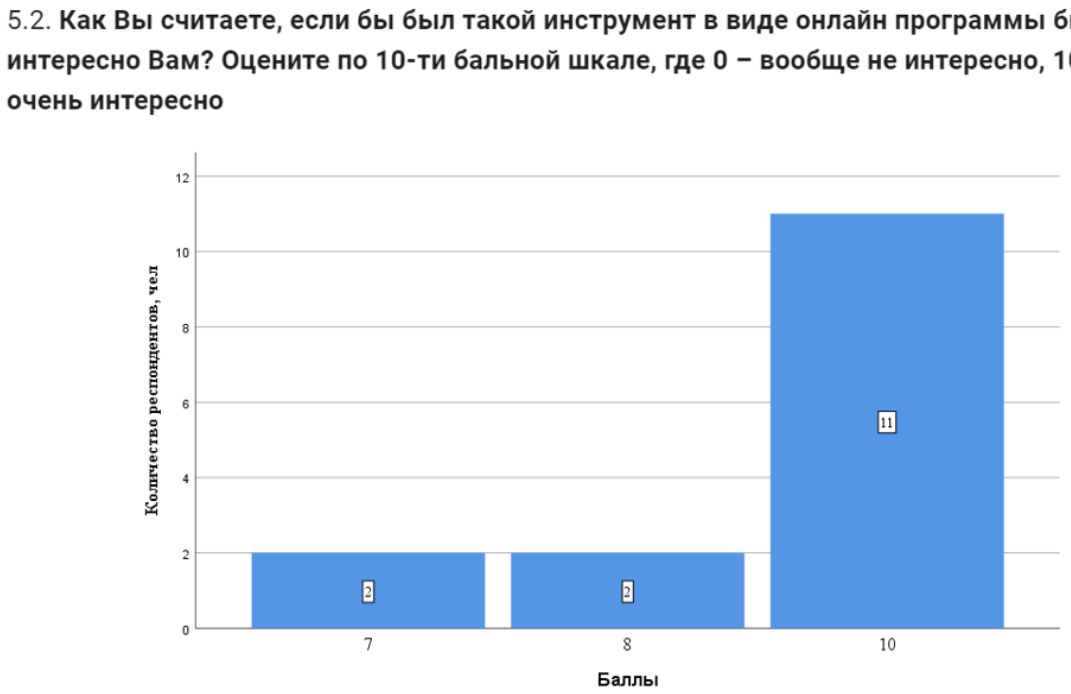


Рисунок 7.4 – Оценка интереса неврологов в отношении опросника в виде онлайн инструмента для отбора

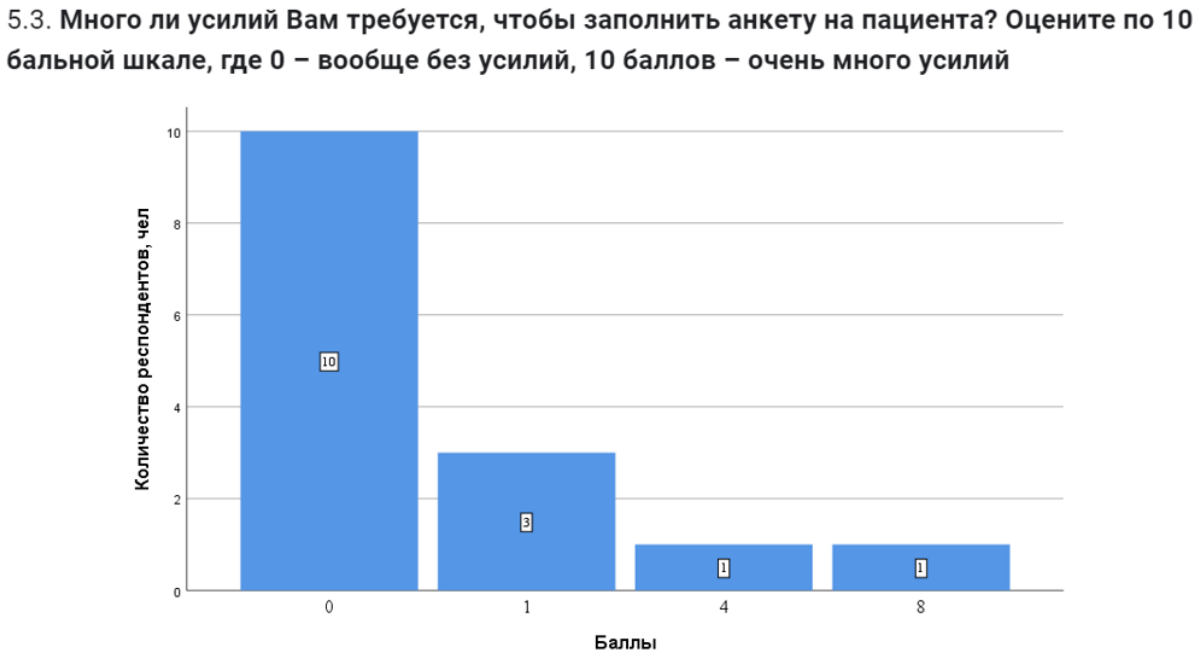


Рисунок 7.5 – Оценка усилий по заполнению опросника

Рисунок 7.6 – Оценка времени, затраченного на заполнение опросника

Рисунок 7.7 – Оценка необходимости обратной связи при заполнении опросника

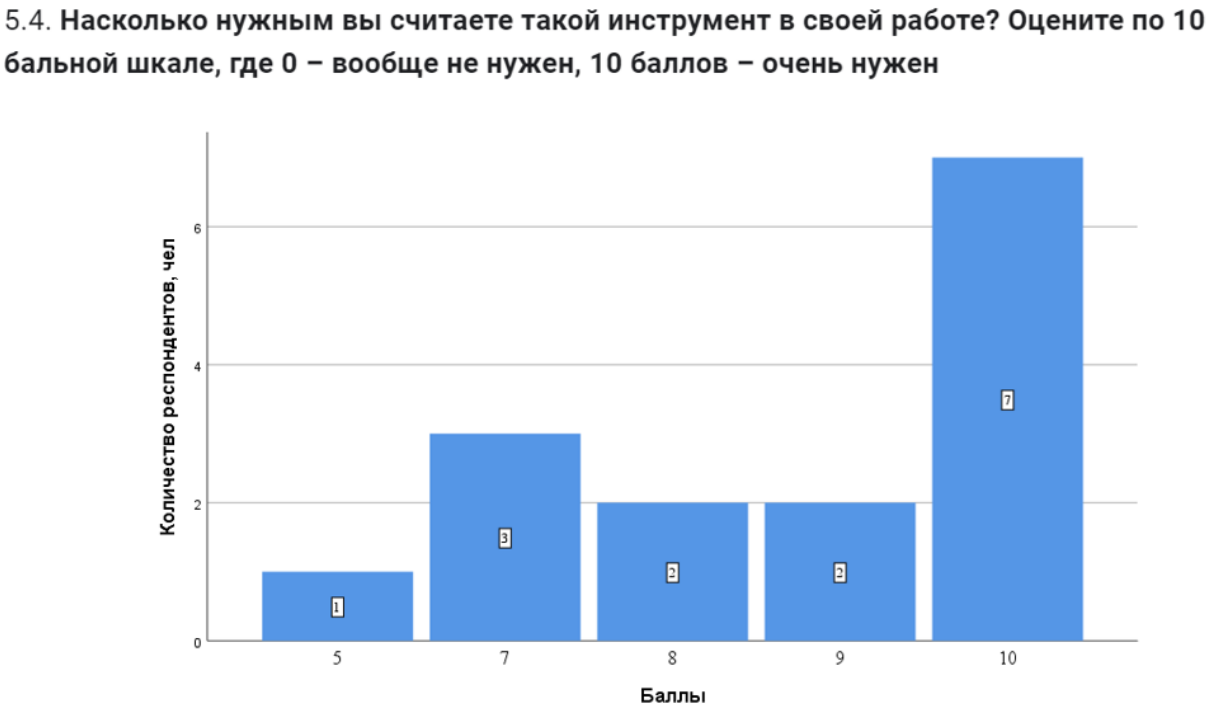


Рисунок 7.8 – Оценка необходимости опросника

В заключение, необходимо отметить, что данный опросник разработан в первую очередь для удовлетворения потребностей неврологов общего профиля, часто плохо разбирающихся в показаниях к нейрохирургическому лечению, и не является инструментом для принятия решения экспертной командой. Несомненно, существует необходимость дальнейшей оценки валидности данного опросника на больших группах пациентов в рамках многоцентрового исследования, однако это не входило в задачи данной работы и является задачей для дальнейших исследований.

Следует остановиться на некоторых ограничениях опросника и данного исследования. Так, опросник не позволяет отсеять атипичные случаи паркинсонизма, подразумевается, что оценка происходит только у пациента с идиопатической болезнью Паркинсона. Однако в нашем предыдущем исследовании (**глава 6**) частота отказов по причине атипичного/вторичного паркинсонизма была не высокой – 8,6%.

Необходимо отметить также, что часть пациентов с рефрактерным тремором могут не отвечать на препараты леводопы и не получить достаточное количество баллов и, как результат, не быть направленными на нейрохирургическое лечение, в связи с чем дальнейшей задачей исследований является также оценка полезности данной шкалы у пациентов с дрожательной формой болезни Паркинсона и при необходимости ее доработка.

Данный опросник фокусируется на ключевых значимых переменных для принятия решения о DBS (без уточнения мишеней), несомненным плюсом является то, что оценка занимает мало времени на приеме (от 1 до 3х минут). Дальнейшей задачей исследований может быть разработка приложения или онлайн чат-бота, что было бы более удобно для практических неврологов, либо интеграция опросника в ИТ системы электронных медицинских карт.

Тем не менее, несмотря на высокую специфичность и чувствительность, несомненно, что его использование может привести к небольшому проценту направления неподходящих кандидатов, тем не менее, вероятно, этот процент будет меньше, чем полученные нами 78% неподходящих кандидатов в предыдущем

исследовании по анализу отказов от нейрохирургии (**глава 6**). Это также потребует дальнейшего анализа в будущем.

Кроме того, необходимо отметить, что до сих пор не ясна потребность в нейрохирургическом лечении в РФ, анализ международных публикаций демонстрирует, что средняя частота операций DBS составляет от 10 до 15 случаев на 1 млн населения. Интересно было бы проведение проспективных клинико-эпидемиологических исследований пациентов с болезнью Паркинсона, являющихся кандидатами для нейрохирургического лечения с определением потребности в данных методах с использованием подобного инструмента отбора на примере какого-либо региона в учреждениях первичной медико-санитарной помощи.

Внедрение простых в использовании алгоритмов, таких как данный опросник, может стать эффективным способом улучшить доступ к медицинской помощи в центры нейрохирургии, разгрузить центры от непрофильных кандидатов. Разработка подобных инструментов для самооценки пациентов БП может быть столь же полезной, как показывает наш опыт, количество самообращений пациентов составляет примерно 14,8%. Количество таких обращений возрастает после выхода публикаций или передач в СМИ, посвященных нейрохирургическим методам, такие опросники, распространяющиеся через существующие сегодня фонды и некоммерческие организации (НКО), занимающиеся поддержкой пациентов с БП, могли бы снизить количество таких обращений к врачам паркинсонологам.

ГЛАВА 8. АЛГОРИТМЫ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

(цитировано из статьи автора Гамалея А.А., Томский А.А., Бриль Е.В., Шабалов В.А. Электростимуляция глубоких структур головного мозга при экстрапирамидных заболеваниях. принципы программирования. Нервные болезни. 2012. № 4. С. 55-62)

Результаты лечения пациентов после хирургического вмешательства зависят от ряда ключевых факторов: тщательного отбора подходящих кандидатов, качественно выполненного нейрохирургического вмешательства (включая точную имплантацию электродов в целевую структуру мозга) и грамотного послеоперационного ведения, которое включает программирование нейростимулятора и корректировку медикаментозной терапии. Управление состоянием пациента с имплантированным нейростимулятором требует соблюдения тонкого баланса между лекарственной терапией и нейростимуляцией. Для достижения этого баланса необходимы глубокие знания «электроанатомии» глубоких структур мозга и принципов программирования нейростимулятора (Гамалея А.А. и соавт., 2012).

В данной главе представлен обзор и алгоритм начального программирования и решение последующих долгосрочных проблем, наблюдаемых у прооперированных пациентов в повседневной клинической практике.

Современные системы для нейростимуляции включают электроды, которые имплантируются в целевую структуру мозга, соединительные коннекторы и генератор импульсов переменного тока. Генератор импульсов устанавливается подкожно и представляет собой электронную микросхему, которая регулирует генерацию импульсов, а также содержит источник питания – батарею (в неперезаряжаемых моделях) или аккумулятор (в перезаряжаемых моделях). Неперезаряжаемые стимуляторы имеют ограниченный ресурс батареи, который со временем истощается, что требует замены устройства (обычно через 2–5 лет). В перезаряжаемых моделях аккумуляторы нуждаются в регулярной подзарядке

(несколько раз в неделю), а их срок службы составляет около 9 лет. Программирование нейростимулятора осуществляется неинвазивно с использованием специального программатора.

Первичное программирование нейростимулятора

Перед началом первичного программирования невролог должен тщательно изучить клиническую картину заболевания пациента, его медикаментозный анамнез и хирургические детали имплантации (тип нейростимулятора и электродов, результаты интраоперационной микроэлектродной регистрации и тестовой стимуляции). Также необходимо ознакомиться с послеоперационными данными магнитно-резонансной или компьютерной томографии, чтобы оценить правильность положения электродов и верифицировать их контакты. Эти данные помогают подобрать оптимальную программу нейростимуляции, спрогнозировать реакцию пациента на стимуляцию, а также предусмотреть возможные сложности и пути их устранения.

Первичное программирование обычно осуществляют через 1–4 недели после имплантации электродов. Отсроченное начало программирования связано с реакцией мозга на операционную травму, что, как правило, проявляется временным снижением тяжести двигательных нарушений в первые дни после операции. Необходимое условие адекватного программирования – полноценный речевой контакт с пациентом и его способность адекватно оценивать изменения в собственном состоянии на фоне изменения параметров НС, то есть пациент не должен иметь тяжелых речевых нарушений, а также выраженных когнитивных или психических расстройств. Важна также обучаемость пациента, что необходимо для возможности использования им программатора пациента и устройства перезарядки нейростимулятора. При подготовке к первичному программированию невролог должен изучить информацию о клинических особенностях течения заболевания у пациента, медикаментозном анамнезе и хирургических деталях имплантации электродов (тип имплантированного нейростимулятора и электродов, результаты интраоперационной микроэлектродной регистрации и тестовой стимуляции).

Следует ознакомиться с послеоперационными данными магнитно-резонансной/компьютерной томографии как для оценки корректности положения электродов, так и для верификации электродных контактов. Все эти сведения необходимы для подбора оптимальной программы НС и позволяют прогнозировать особенности ответа пациента на электростимуляцию, возможные проблемные моменты и пути их решения.

До начала программирования обязательным шагом является проверка сопротивления (импеданса) каждого электродного контакта. Исходные значения импеданса необходимы для подтверждения механической целостности системы для НС. Значения импеданса менее 100 и более 4000 Ом свидетельствуют о наличии проблем в системе. Детали программирования варьируют в зависимости от заболевания и структуры, в которую имплантирован электрод, однако алгоритм программирования универсален и подчиняется общим закономерностям (**рисунки 8.1 и 8.2**).

Суть первой сессии программирования нейростимулятора заключается в систематическом тестировании каждого электродного контакта для выявления порогов появления клинического эффекта и побочных реакций. В результате формируется представление о «терапевтическом окне» НС. На основании полученных данных определяется электродный контакт, активация которого вызывает лучший клинический эффект при минимальных параметрах НС. Для анализа необходимо выбрать несколько ведущих симптомов и двигательных проб у конкретного пациента и отслеживать их динамику на фоне изменения параметров НС. Полезно протоколировать в письменном или электронном виде основные моменты первой и последующих сессий программирования.

Подбор программы НС 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).

Наиболее объективным и удобным для наблюдения симптомом является ригидность. После начала НС степень выраженности ригидности изменяется достаточно быстро (через несколько секунд) и может быть оценена независимо от участия пациента. Повышение амплитуды на электродном контакте сопровождается уменьшением ригидности, затем возникает плато стабильного состояния симптома («терапевтическое окно»). При дальнейшем увеличении амплитуды появляются побочные эффекты. Ригидность и гипокинезия уменьшаются при активации одного или двух смежных контактов.

Тремор может быть уменьшен при стимуляции с электродных контактов, расположенных на уровне STN или выше него. В некоторых случаях каждый из четырех контактов может быть эффективен в отношении контроля тремора; но влияние на акинетико-ригидный синдром будет ограничено одним или двумя контактами. Изменения гипокинезии на фоне НС происходят медленно, эффект может развиваться в течение нескольких часов после начала электростимуляции. Выраженность гипокинезии зависит от психологического настроя, усталости пациента, сопряжена с эффектом плацебо и не может быть адекватным критерием в первые минуты начала НС. Постепенное увеличение интенсивности НС приводит к появлению побочных эффектов за счет распространения электрического поля на соседние структуры. На основании их вида и порогов появления можно оценить корректность расположения электрода.

Появление дискинезий, обычно в нижней конечности, является патогномоничным симптомом точного попадания в сенсомоторную область STN и положительным прогностическим критерием.

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 часов оценивается изменение брадикинезии (скорости и амплитуды активных движений при выполнении двигательных тестов), ходьбы (ширины шага, скорости ходьбы, осанки). При выявлении нескольких эффективных электродных контактов влияние их на гипокинезию оценивается раздельно в разные дни.

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. В последующие несколько дней проводят дополнительную коррекцию параметров и оптимизацию дозы противопаркинсонических препаратов.

Целью невролога является достижение максимальной двигательной активности пациента в OFF медикаментозном состоянии с минимальной выраженностью дискинезий в ON состоянии. Вызванные НС STN дискинезии чаще всего представляют собой приспосабливаемый симптом. Со временем происходит гиперсенсибилизация нейронных путей и повышение порога возникновения дискинезий в ответ на НС.

Ряд побочных эффектов НС (мидриаз, парестезии, ипсилатеральная потливость, двусторонние отклонения глазных яблок) имеют тенденцию к уменьшению на фоне постепенного увеличения интенсивности НС. В то же время отдельные побочные эффекты могут проявляться отсрочено (дизартрия, тетанические мышечные сокращения, атаксия, ингибиция эффекта леводопы). При невозможности устранения побочных эффектов с помощью коррекции программы компромисс достигается путем уменьшения интенсивности НС с одновременным увеличением дозы медикаментозной терапии или применения биполярного режима.

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.

Ведение пациента с имплантированным нейростимулятором

В послеоперационном периоде у всех пациентов требуется периодическая коррекция программы НС, а также адаптация медикаментозной терапии, что предполагает повторные амбулаторные осмотры у врача специалиста. Необходимость коррекции программы НС (в основном повышение амплитуды) в течение первых 3 месяцев после операции связана с постепенным регрессом отека в

области имплантированных электродов. Через 3 месяца осуществления НС 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. При амбулаторном осмотре проводится контроль целостности системы (импеданс), параметров НС (коррекция/оптимизация амплитуды, частоты, длительности импульсов), расхода батареи (для неперезаряжаемых нейростимуляторов), а также коррекция медикаментозного лечения в зависимости от состояния пациента на фоне НС.

Важным моментом является обучение пациента контролю состояния батареи генератора и самостоятельной (до определенных пределов) коррекции параметров НС. Необходимость регулярного амбулаторного наблюдения нередко служит причиной для ограничения применения метода у пациентов, проживающих на значительном удалении от клиники. В то же время, современные нейростимуляторы серии Activa (Medtronic) дают возможность программирования до четырех отдельных блоков программ с различной конфигурацией электродов и основных параметров НС. Это позволяет пациенту самостоятельно переключать блоки программ, что существенно облегчает работу невролога и способствует уменьшению количества визитов к врачу.

Часто на амбулаторном приеме врач сталкивается с необходимостью решения возможных проблем, связанных со снижением эффективности НС. Причинами недостаточной эффективности НС могут быть неадекватный отбор пациентов, дислокация или некорректное положение электрода, неоптимальное программирование, технические проблемы, повреждение системы на разных уровнях, выключение нейростимулятора, разрядка генератора, неадекватная медикаментозная терапия, а также дальнейшее прогрессирование заболевания.

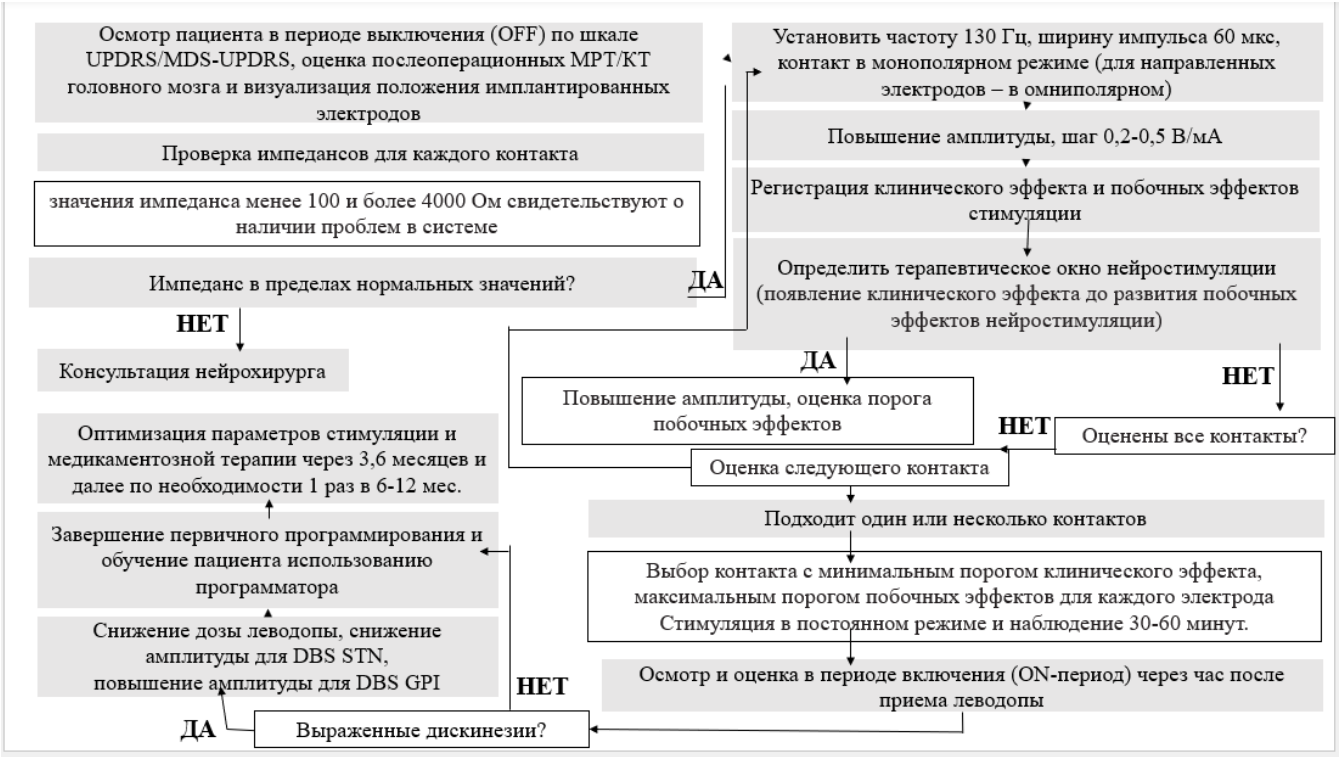


Рисунок 8.1 – Алгоритм первичного подбора программы нейростимуляции

Рисунок 8.2 – Алгоритм повторного подбора программы нейростимуляции

ОБСУЖДЕНИЕ

Продолжительность имеющихся в настоящее время большинства рандомизированных клинических исследований не позволяет сделать выводы о долгосрочном сохранении наблюдаемых преимуществ нейростимуляции подкорковых структур. Тем не менее, некоторые открытые последующие исследования показывают устойчивое улучшение моторных симптомов, показателей качества жизни; уменьшение выраженности осложнений фармакотерапии и возможность выраженного снижения общей дозы дофаминергических препаратов у пациентов, получавших DBS STN. Данные наблюдения также показывают устойчивые преимущества в сокращении времени выключения и тяжести основных симптомов паркинсонизма, таких как тремор, ригидность и брадикинезия.

В настоящее время в международной литературе имеются данные обсервационных долгосрочных исследований, сообщающих об устойчивом влиянии DBS STN на двигательные результаты в течение периодов 8-16 лет. Тем не менее, исследований, сравнивающих выживаемость группы больных DBS с группой медикаментозной терапии на протяжении длительного периода, единицы, а рандомизированные исследования ограничены сроками от 6 до 36 месяцев наблюдения (Schüpbach M.W.M. et al., 2007; Lilleeng B. et al., 2015; Ngoga D. et al., 2014; Weaver F.M. et al., 2017). Таким образом, настоящее исследование представляет собой одно из крупных долгосрочных исследований когорт пациентов с БП с нейростимуляцией и получающих только фармакотерпию без DBS, отслеживающее уровень выживаемости и сравнивающее исходные показатели моторных и немоторных симптомов, предикторы основных этапов инвалидности в динамике.

В настоящее время опубликовано некоторое количество мета-анализов, изучавших моторные эффекты нейростимуляции; самые интересные, на наш взгляд, из них три: мета-анализ G. Kleiner-Fisman с соавторами 2006 года, P. Limousin с

соавторами 2019 года и M.L. Lachenmayer с соавторами 2021 года (Kleiner-Fisman G. et al., 2006; Limousin P. et al., 2019; Lachenmayer M.L. et al., 2021).

Как показывают данные работы, уменьшение моторных симптомов в OFF периоде (по шкале UPDRS III) в рандомизированных исследованиях отмечалось на 28 - 41% от исходного уровня; в неконтролируемых исследованиях (НКИ) эти показатели были выше и составляли 50 - 55,2%. Наши данные соответствуют этим изменениям, в течение первых трех лет (ранние и отсроченные результаты) отмечалось улучшение показателей в среднем на 59%, далее к 5 году отмечалось некоторое нарастание симптомов, однако оно не достигало дооперационного уровня; даже через 15 лет наблюдения сохранялась значительная разница в 23,7%, что свидетельствует о долгосрочном влиянии нейростимуляции на общую тяжесть моторных симптомов. При этом степень тяжести двигательных симптомов в периоде включения оставалась стабильной в группе DBS STN на протяжении трех лет, затем отмечалось незначительное ухудшение на 10,2%; к 15-му году ухудшение составило 20,9% по сравнению с дооперационным периодом, что, предположительно, связано с нарастанием баллов шкалы за счет дофа-нечувствительных симптомов.

Однако, если сравнивать эти показатели с группой больных, получавших только фармакотерапию, у нее отмечалось нарастание тяжести моторных симптомов по данным шкалы UPDRS III, начиная с 3-го года наблюдения (на 4,9% OFF период и 9,4% ON период); к 15 годам ухудшение достигло уже 67,5% и 64,5% от исходного уровня как в OFF, так и в ON периодах, соответственно.

Данные исследований четко демонстрируют существенное уменьшение степени выраженности ригидности, тремора и гипокинезии как в раннем, так и в отдаленном послеоперационном периодах на фоне нейростимуляции. Уменьшение гипокинезии в исследованиях составляло от 38 до 60%, уменьшение тремора от 85 до 97% и ригидности – в среднем, на 66%. Как показывают данные мета-анализов, эти показатели остаются стабильными на протяжении 3-5 лет. В нашем исследовании были получены аналогичные данные, тремор в периоде выключения уменьшался на 87,5% через 3 месяца; эта тенденция сохранялась на протяжении 3-х лет; затем к 5 году отмечалось некоторое нарастание дрожания, которое

проявлялось несколько меньшей степенью улучшения на 50% через 5 лет; этот показатель сохранялся до 15 лет наблюдения. Выраженность ригидности уменьшалось на 69% в течение 5 лет, далее улучшение составляло 38,1%; степень гипокинезии уменьшалась на 65-70% в течение трех лет; далее отмечалось уменьшение на 30,1%. Даже через 15 лет – этот показатель не достиг дооперационного уровня и сохранялся на уровне 18,7%.

DBS STN приводит к уменьшению выраженности основных моторных симптомов у большинства больных. Так, тяжесть тремора уменьшается в периоде выключения у 78,9% больных через 3 месяца и у 84,2% через 15 лет, только у 5,3% отмечается ухудшение по сравнению с дооперационным уровнем. Интересна динамика тремора в контрольной группе – через 15 лет у 71,5% ухудшились показатели, тогда как у 28,6% не отмечалось нарастания тремора. Ригидность в периоде выключения уменьшалась у 94,9% пациентов на протяжении 3-х лет; к 5-ти годам наблюдения у части пациентов отмечается возвращение к дооперационному уровню. Через 15 лет положительное влияние стимуляции на ригидность сохранялось у 42,1%, у 36,8% отмечалось ухудшение, у 21,1% - не было динамики; тогда как в группе контроля через 15 лет у 88,1% пациентов отмечалось нарастание ригидности и только у 9,5% отмечалось отсутствие динамики. Гипокинезия уменьшалась 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).

Таким образом, преимущества влияния DBS STN на основные моторные симптомы БП сохраняются до 5 лет, далее этот эффект несколько ослабевает. Регресс выраженности тремора и ригидности сохраняется на протяжении 5 лет и более, в то время как положительное влияние на степень брадикинезии и аксиальные симптомы несколько снижается к 5 годам наблюдения и далее (тремор>ригидность≥брадикинезия). Тем не менее, важно, что даже через 15 лет эти показатели не достигают дооперационного уровня ($p < 0,05$).

Аксиальные симптомы становятся одними из основных терапевтических проблем на развернутых стадиях БП, поскольку они плохо поддаются лечению. Долгосрочные исследования показывают постепенное снижение эффективности DBS STN в отношении контроля нарушений походки и аксиальных симптомов, в отличие от более стабильного уменьшения тремора, ригидности и брадикинезии. Тем не менее, результаты исследований динамики аксиальных симптомов весьма противоречивы.

В проведенном нами краткосрочном исследовании выраженных ухудшений ходьбы на фоне нейростимуляции у больных БП не отмечалось, лишь у 5 % больных отмечалось ухудшение по показателю PIGD. DBS STN приводила к улучшению параметров ходьбы у 89% больных через 3 месяца после операции. В периоде выключения в группе пациентов с DBS STN отмечалось улучшение ходьбы на 66,7% через 3 месяца; эти показатели сохранялись стабильными на протяжении 5 лет; к 15 годам медиана вернулась к прежним баллам. Тем не менее, в ON периоде в группе DBS отмечалось ухудшение параметров ходьбы, к 15 годам оно составило 60%, что, вероятно, связано, также с прогрессированием недофаминергических симптомов болезни.

Что касается речевых нарушений, то следует отметить, что в группе нейростимуляции не было пациентов с тяжелыми и умеренными речевыми нарушениями в связи с тем, что выраженные аксиальные и речевые расстройства являются определенным ограничением для принятия решения о применении DBS. Тем не менее, улучшение речи было менее значимым, чем остальных симптомов; регресс речевых расстройств отмечался не у всех пациентов; более того, был отмечен возврат нарушений к дооперационному уровню на третьем году наблюдения. DBS STN приводила к улучшению речевых функций в периоде выключения у 58% пациентов в раннем послеоперационном периоде, ухудшение отмечалось у 11% больных, у 31% - динамики не было отмечено.

Отдельного внимания заслуживает оценка выраженности застываний. В послеоперационном периоде отмечалось улучшение у 51,4% пациентов. При этом, увеличилось количество пациентов с более легкими нарушениями с 30% до 80% к

году наблюдения, уменьшилось количество пациентов с умеренными и выраженными нарушениями.

При отборе больных БП на нейрохирургическое лечение необходимо классифицировать застывания на два варианта: застывания периода выключения и включения. Застывания периода включения чаще связаны с дефицитом недофаминергических нейротрансмиттеров, в виду чего DBS может не оказывать на них влияние. Снижение дозы леводопы после операции может оказывать влияние на леводопа-зависимые застывания (Rahimpour S. et al., 2021). Кроме того, необходимо иметь в виду, что нарастание показателей шкалы FOG может быть вызвано неадекватными настройками программы стимуляции; в частности, высокая частота в сочетании с более высокой амплитудой с большей вероятностью вызовет DBS-индуцированные застывания. Однако, у большинства пациентов могут встречаться разные варианты застываний. В ряде работ показана разница между субъективным впечатлением о положительном влиянии НС на застывания и ходьбу на основе оценок врачей по сравнению с использованием объективных кинематических записей на основе датчиков движения; они резко контрастируют с сообщениями самих пациентов. Так, в одной из работ значительная часть (около 42%) пациентов с БП отмечала послеоперационное ухудшение походки, по сравнению со стабильным улучшением общего внешнего вида (Mancini M., 2019).

Таким образом, целью будущих исследований является дальнейшая классификация застываний в зависимости от фенотипа на основе движений ног и изучение других факторов, а также пусковых механизмов, вызывающих этот сложный инвалидизирующий симптом. Важной представляется более прицельная оценка влияния DBS на данный феномен при использовании различных мишеней головного мозга с использованием датчиков движения и других инвазивных и неинвазивных нейроинтерфейсов (Kovalenko E. et al., 2022; Бриль Е.В. и соавт., 2023; Бриль Е.В. и соавт., 2024).

Таким образом, результаты данного многолетнего исследования демонстрируют, что у большинства больных БП аксиальные нарушения уменьшаются на протяжении трех лет, лишь у 5-11% больных отмечается ухудшение

в раннем послеоперационном периоде. Тем не менее, динамика выраженности аксиальных симптомов на фоне НС не такая долгосрочная и стабильная, как основных моторных симптомов БП. Тем не менее, в контрольной группе медикаментозной терапии наблюдалось неуклонное значительное прогрессивное ухудшение этих показателей на всем протяжении наблюдения.

В настоящее время в двух исследованиях, посвященных изучению выживаемости больных БП на фоне НС, сообщалось, что пациенты группы DBS имели значительное преимущество в выживаемости по сравнению с пациентами, получавшими только медикаментозное лечение (Ngoga D. et al., 2014; Weaver F.M. et al., 2017; Crispo J.A.G. et al., 2021); в то время как два других исследования не обнаружили существенных различий в выживаемости между группами DBS и без DBS (Lilleeng B. et al., 2015; Scelzo E. et al., 2019).

Согласно полученным данным в нашей работе, пациенты из группы DBS STN имели значительно более длительную выживаемость, чем те, кто получал только медикаментозное лечение ($p = 0,008$). 15-летняя выживаемость в группе DBS составила 79,5% vs 65,6% группы медикаментозной терапии. При этом средний срок наступления смерти у большинства больных составил в группе DBS 19 лет, тогда как для контрольной группы - 17,3 лет.

В данной работе было введено понятие этапов инвалидизации и предложены их критерии. Интересно, что частота этапов инвалидизации, таких как падения, застывания, галлюцинации, деменция и помещение в дом престарелых, у пациентов обеих групп практически не различалась. Данные этапы инвалидизации тесно связаны с прогрессированием заболевания и могут быть независимыми предикторами прогрессирования БП.

Исходно ни у одного из пациентов группы DBS и группы контроля не наблюдалось признаков деменции; с течением времени деменция развилась у 57,1% оперированных больных. При этом, одномерный анализ не выявил существенных различий в заболеваемости деменцией в обеих группах ($p = 0,06$). Галлюцинации с течением времени к 15 годам наблюдения развились у 38,9% больных группы DBS

vs 37,5% группы контроля. Средний срок развития галлюцинаций для обеих групп составил 10 лет.

Что касается падений, также не было выявлено существенных отличий в двух группах. Через 15 лет в постоперационном периоде у 88,9% группы DBS развились падения, соответствующие критериям тяжелой степени инвалидизации vs 87,5% пациентов группы медикаментозной терапии. Средний срок развития падений также не различался в обеих группах и составил 10 лет.

Наблюдалась разнонаправленная динамика застываний в постоперационном периоде на фоне НС; однако через 15 лет застывания, соответствующие критериям тяжелой инвалидизации, наблюдались в обеих группах: DBS STN и сравнения (88,8% vs 87,5 % соответственно).

Эти данные сопоставимы с аналогичными когортами в нескольких исследованиях (Barbosa R. et al., 2024; Mahlknecht P. et al., 2020; Mahlknecht P. et al., 2022). Сообщается, что пожилой возраст на момент начала БП значительно связан с повышенной смертностью. В нашем исследовании были получены аналогичные результаты. Однако интересно предположение P.A. Kempster с соавторами (Kempster P.A. et al., 2010), что смерть пациентов и основные вехи инвалидности наступают примерно в одном и том же возрасте, независимо от возраста дебюта болезни. Автор указывает, что смертность будет больше связана с хронологическим возрастом, чем с продолжительностью заболевания или возрастом начала заболевания.

Помещение в дом престарелых или потеря автономии также практически не различались для обеих групп (7% vs 8,9 %). Следует отметить низкий процент по сравнению с международными исследованиями, что может быть связано с социокультурными особенностями нашей страны, отсутствием общепринятой практики помещать пожилого пациента в дом престарелых, отсутствием развитой системы домов по уходу для пожилых в нашей стране. Большинство пациентов на поздней стадии проживали со своими родственниками, которые осуществляли уход на дому или имели сиделку с проживанием. В данной работе мы не анализировали наличие и необходимость ухаживающего персонала. В будущем, на наш взгляд, важно изучить бремя ухаживающих за пациентами с DBS в нашей российской

популяции, поскольку в ряде работ (Gilbert F. et al., 2020; Van Hienen M.M. et al., 2022) показано, что сразу после операции происходят изменения как в семейных, так и социальных отношениях, которые происходят в результате общего улучшения двигательных симптомов. Было описано, что члены семьи могут испытывать значительное облегчение в уходе за прооперированным пациентом с БП сразу после лечения. Описаны психологические моменты со стороны пациента – потеря «ярлыка болезни» после многих лет повседневной рутины, вращающейся вокруг графика приема лекарств, ожидания моторных колебаний и дискинезий. При этом на более поздних стадиях бремя ухаживающих, наоборот, может быть выше, по сравнению с пациентами без DBS, поскольку нейростимуляция, как показало данное исследование, продлевает продолжительность жизни.

В настоящее время в современной литературе ведутся этические дебаты о долгосрочных последствиях DBS в виду того, что наряду с увеличением продолжительности жизни пациентов с БП, которым имплантирована система DBS, многие симптомы БП достигают более тяжелых стадий и длятся дольше (Gilbert F. et al., 2020). Предполагается, что DBS может удлинять естественную прогрессирующую нейродегенеративную траекторию болезни и умирания при БП (Левин О.С. и соавт., 2020). Обсуждается допустимость с точки зрения этики выключения системы DBS с того момента, как качество жизни становится невыносимым для пациентов и их семей, обсуждается необходимость отказа от проведения замены батареи в таких случаях. Gilbert F. приводит такое описание тяжелой стадии у пациента с DBS: (1) наличие щечно-лицевой апраксии, вызывающей состояние, при котором рот пациента постоянно открыт, язык неподвижен и выпадает изо рта, что вынуждает пациента кормить с помощью желудочного зонда; (2) фиксированный взгляд; (3) неспособность общаться, кроме сигналов большими пальцами «вверх» или «вниз», чтобы выразить «да» или «нет»; (4) тяжелый когнитивный дефицит или состояние, проявляющееся как острая спутанность сознания. Авторы данной статьи, обсуждают что, увеличение продолжительности жизни является этически желательным до тех пор, пока продление жизни соответствует приемлемому порогу качества жизни.

В нашей практике встречались пациенты на поздних стадиях, имеющие, например, перелом шейки бедра, когда поднимался вопрос о необходимости дальнейшей замены заряда батареи. В то же время, мы встречали и описали 6 случаев синдрома отмены стимуляции при резком прекращении стимуляции (Бриль Е.В. и соавт., 2024), некоторые из которых закончились смертью пациента. Единственное исследование на сегодняшний день (Fabbri M. et al., 2016) демонстрирует, что подавляющее большинство пациентов с поздними стадиями БП по-прежнему получают пользу от стимуляции. Таким образом, очевидно, что при увеличении количества пациентов с DBS эти вопросы перед врачами будут подниматься более остро, и это также требует дальнейшего изучения.

Тем не менее, до определенного момента большинство пациентов получают значительную пользу от DBS. Несмотря на большую выживаемость когорты больных DBS STN, основные этапы инвалидизации незначительно различались в обеих группах в нашей работе.

Нашу гипотезу о том, что фактически DBS приводит к появлению нового фенотипа пациентов с БП на развернутых стадиях заболевания, подтверждают данные проведенного исследования. Мы видим 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.

Можно предположить, что существует условное понятие «терапевтического окна» для DBS – период времени, когда у пациента присутствуют инвалидизирующие дискинезии и флуктуации и отсутствуют или минимально выражены дофа-нечувствительные симптомы (**рисунок 8.3**).

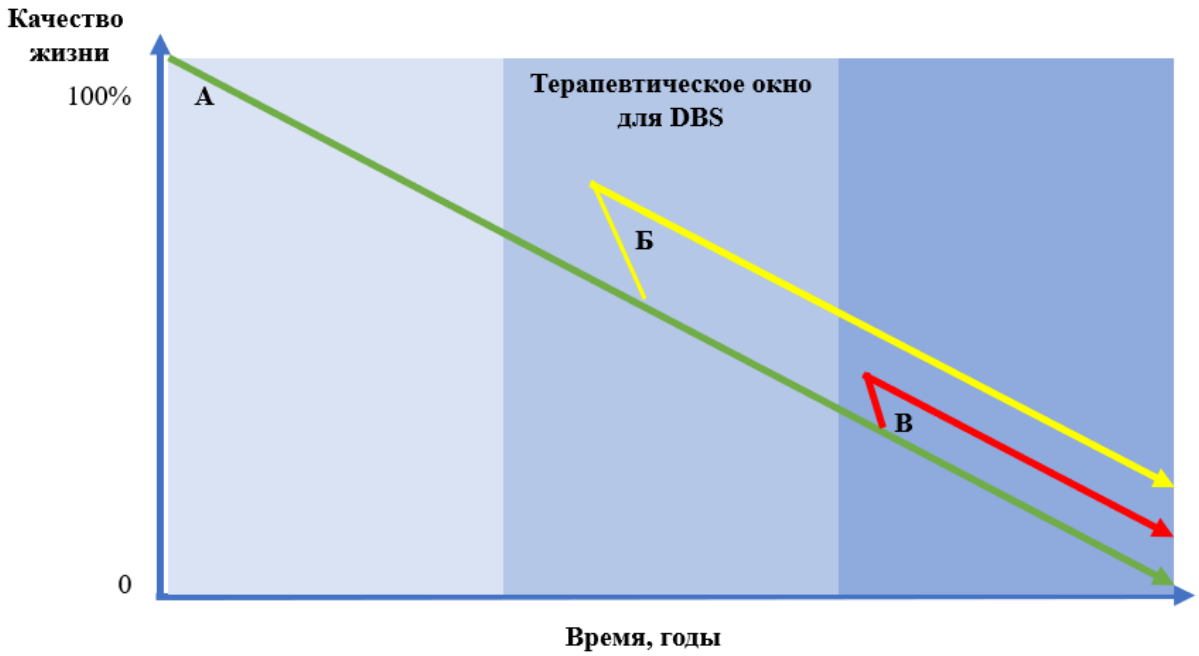


Рисунок 8.3 – Терапевтическое окно для DBS
Примечание. А – естественное течение болезни; **Б** – раннее направление; **В** – позднее направление.

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, галлюцинаций, 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.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Болезнь Паркинсона выделяется среди нейродегенеративных заболеваний наличием эффективной симптоматической терапии. Лечение препаратами леводопы изменило жизни миллионов людей с БП и остается золотым стандартом эффективности симптоматических противопаркинсонических препаратов. Однако леводопа также создала новый источник инвалидности, вызывая двигательные осложнения, такие как моторные флуктуации и дискинезии у большинства пациентов после многих лет лечения. Внедрение почти 30 лет назад глубокой стимуляции мозга субталамического ядра или внутреннего бледного шара существенно изменило перспективы для пациентов с фармакологически неконтролируемыми двигательными колебаниями и леводопа-индуцированной дискинезией, а также для тех, кто страдает от лекарственно-резистентного тремора при БП. По аналогии с периодом «медового месяца» после назначения препаратов

леводопы, когда пациенты с БП получают полную пользу от леводопы до возникновения двигательных осложнений, можно сказать, что DBS приводит к «второму медовому месяцу лечения, который может длиться от 3 до 5 лет.

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 СОКРАЩЕНИЙ

АДАР – агонисты дофаминовых рецепторов

АП – атипичный паркинсонизм

БГ – базальные ганглии

БП – Болезнь Паркинсона

ГН – гамма-нож

ДДС – дофаминовый дизрегуляционный синдром

ДИ – доверительный интервал

ДТЛ – деменция с тельцами Леви

ИПСК –индуцированные плюрипотентные стволовые клети

КК – камптокормия

МАО-В – моноамиоксидаза типа В

МСА – мультисистемная атрофия

МФУЗ – метод фокусированного ультразвука

МЭГ – магнитоэнцефалография

МЭР – микроэлектродная регистрация

НИК – нарушения импульсного контроля

НС – нейростимуляция

НЭ – нейропротективный эффект

ПНП – прогрессирующий надъядерный паралич

РКИ – рандомизированное контролируемое исследование

РТЦ – расчетная точка цели

РЧА – радиочастотная абляция

ТЛУ – тораколюмбальный угол

ЭТ – эссенциальный тремор

ЭЦ – экстрапирамидный центр

ЭЭГ – электроэнцефалограмма

6-OHDA – 6-гидроксидопамин (6-hydroxydopamine)

BDNF – нейротрофический фактор мозга (brain-derived neurotrophic factor)

CAPIT – основная программа оценки внутримозговых трансплантаций (core assessment program for intracerebral transplantations)

CAPSIT-PD –основная программа оценки хирургических интервенционных терапий при болезни Паркинсона (core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson’s disease)

DBS – глубокая стимуляция мозга (deep brain stimulation)

FOG – застывания или фризинги (freezing of gait)

GPI – внутренний сегмент бледного шара (globus pallidus internus)

IPG – подкожный генератор импульсов (implantable pulse generator)

LEDD – эквивалентная доза леводопы (L-dopa equivalent daily dose)

LFP – локальные потенциалы (local field potentials)

MPTP – 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine)

nbM – базальное ядро Мейнерта (nucleus basalis of Meynert)

OFF-STIM – состояние выключения (OFF stimulation)

ON-STIM – состояние включения (ON stimulation)

PIGD – постуральная неустойчивость и нарушения ходьбы (postural instability and gait disorders)

PPN – педункулопонтинное ядро (pedunculopontine nucleus)

QoL – качество жизни (Quality of Life)

QUIP – опросник для выявления импульсивно-компульсивных нарушений при БП (Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson’s Disease)

SN – черная субстанция (substantia nigra)

SNpc – компактная часть черной субстанции (substantia nigra pars compacta)

STAI – шкала тревожности Спилбергера (State-Trait Anxiety Inventory)

STN – субталамическое ядро (subthalamic nucleus)

trk – тирозинные рецепторы киназы (receptors tyrosine kinase)

VIM – вентральное промежуточное ядро таламуса (ventralis intermediate nucleus)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абаимов Д. А. и др. Принципы персонализированной медицины и современные фармацевтические технологии в оптимизации леводопатерапии болезни Паркинсона //Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2021. – Т. 15. – №. 2. – С. 73-82.
2. Амосова Н. А. и др. Анализ причин смерти у больных болезнью Паркинсона //Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – Т. 117. – №. 6(2). – С. 70-72.
3. Богданов Р. Р. Аффективные расстройства при болезни Паркинсона //Эффективная фармакотерапия. – 2013. – №. 15. – С. 42-48.
4. Богданов Р. Р., Котов С. В. Распространенность болезни Паркинсона в Московской области //Доктор. Ру. – 2016. – №. 4 (121). – С. 5-9.
5. Большая медицинская энциклопедия /под ред. Б. В. Петровского. – 3-е изд. – М.: Советская энциклопедия, 1981. – Т. 18.
6. Бриль Е. В. Неврологическая оценка эффективности хронической двусторонней электростимуляции субталамического ядра при болезни Паркинсона: дис. ...канд. мед. наук: 14.00.13// Бриль Екатерина Витальевна. – М., 2008. – 110 с.
7. Бриль Е. В. и др. Синдром отмены нейростимуляции у пациентов с болезнью Паркинсона—редкое неотложное состояние в неврологии и нейрохирургии // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2024. – Т. 18. – №. 3. – С. 91-102.
8. Бриль Е. В. и др. Применение цифровых технологий в неврологии. Литературный обзор //Журнал телемедицины и электронного здравоохранения. – 2023. – Т. 9. – №. 4. – С. 14-22.
9. Бриль Е. В. и др. Формирование и обсуждение прогноза заболевания в неврологической практике. Вопросы коммуникации с неврологическим пациентом //Медицинский алфавит. – 2021. – №. 22. – С. 55-60.
10. Бриль Е. В. и др. Коммуникация с неврологическим пациентом //Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2022. – Т. 122. – № 2. – С. 36-42.

11. Бриль Е. В. и др. Инвазивные нейроинтерфейсы – области применения. Литературный обзор //Журнал телемедицины и электронного здравоохранения. – 2024. – Т. 10. – №. 2. – С. 27-42.
12. Галимова Р. М. и др. Первый в России опыт лечения пациентов с эссенциальным тремором методом фокусированного ультразвука под контролем МРТ //Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2022. – Т. 16. – №. 2. – С. 5-14.
13. Гамалея А. А. и др. Электростимуляция глубоких структур головного мозга при экстрапирамидных заболеваниях. Принципы программирования //Нервные болезни. – 2012. – №. 4. – С. 55-62.
14. Гамалея А. А. и др. Камптокормия при болезни Паркинсона: клинические и патогенетические аспекты //Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2012. – Т. 6. – №. 4. – С. 10-17.
15. Гривенников И. А. и др. Технология индуцированных плюрипотентных стволовых клеток для исследования и разработки подходов к клеточной терапии болезни Паркинсона //Гены и Клетки. – 2019. – Т. 14. – №. 14. – С. 70-71.
16. Данилов Д. С., Галушка И. В., Хритинин Д. Ф. Длительная амбулаторная терапия шизофрении атипичными нейролептиками (часть 2): качество и структура ремиссий, лекарственный патоморфоз течения болезни //Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2010. – №. 7. – С. 14-24.
17. Джафарова М. Ю. и др. Применение фокусированного ультразвука под контролем магнитно-резонансной томографии для лечения тремора при болезни Паркинсона. Клиническое наблюдение и обзор литературы //Российский неврологический журнал. – 2023. – Т. 27. – №. 6. – С. 56-62.
18. Залялова З. А. Дрожательные фенотипы болезни Паркинсона. Сборник Болезнь Паркинсона и расстройства движений /З.А. Залялова //в кн.: Руководство для врачей по материалам III Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений. – М. – 2014. – С. 62-64.

19. Залялова З. А. Глубокая стимуляция головного мозга. Каким образом она контролирует движения при болезни Паркинсона? //Нейрохирургия. – 2019. – Т. 21. – №. 3. – С. 93-99.
20. Иллариошкин С. Н. Глубокая электростимуляция головного мозга при экстрапирамидных заболеваниях: взгляд невролога //Нервные болезни. – 2011. – №. 4. – С. 2-8.
21. Иллариошкин С. Н., Ахмадуллина Д. Р. Современные клеточные и антисинуклеиновые стратегии при болезни Паркинсона: есть ли свет в конце тоннеля? //Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2020. – №. 3. – С. 42-49.
22. Кадыков А. С., Тюрников В. М. Паркинсонизм – современные направления консервативного и хирургического лечения //Качество жизни. Медицина. – 2004. – №. 4. – С. 40-45.
23. Катунина Е. А., Бездольный Ю. Н. Эпидемиологические исследования паркинсонизма: методические рекомендации //Российский государственный медицинский университет им. НИ Пирогова Кафедра неврологии и нейрохирургии лечебного факультета. – 2010. – 48 С.
24. Клинические рекомендации МЗ РФ «Болезнь Паркинсона, вторичный паркинсонизм и другие заболевания, проявляющиеся синдромом паркинсонизма». – 2021. – 301 с.
25. Ковалев В. В. и др. Влияние стимуляции спинного мозга на коррекцию застываний при ходьбе у пациентов с болезнью Паркинсона и прогрессирующим надъядерным параличом: серия клинических наблюдений //Альманах клинической медицины. – 2022. – Т. 50. – №. 5. – С. 315-320.
26. Козина Е. А. и др. Хронические модели доклинической и ранней клинической стадий болезни Паркинсона на мышах //Нейрохимия. – 2016. – Т. 33. – №. 3. – С. 222-229.
27. Красаков И. В., Литвиненко И. В., Тихомирова О. В. Нарушение фазы быстрого сна на фоне глубокой стимуляции головного мозга при болезни

Паркинсона //Вестник российской военно-медицинской академии. – 2015. – Т. 52. – №. 4. – С. 47-51.

28. Кулуа Т. К., Федорова Н. В., Бриль Е. В. Качество жизни у пациентов с болезнью Паркинсона //Фарматека. – 2017. – №. 20. – С. 13-18.
29. Левин О.С. Болезнь Паркинсона / О.С. Левин, Н.В. Федорова – 4-е изд. – М.: МЕДпресс-информ. – 2014. – 384 С.
30. Левин О. С. Клиническая диагностика болезни Паркинсона. /О.С. Левин, О.В. Яковлева //в кн.: Диагностика и лечение экстрапирамидных заболеваний /под ред. О.С. Левина. – 2018. – С. 11-17.
31. Левин О. С. Механизмы регуляции движений и патогенез основных экстрапирамидных синдромов /О.С. Левин //в кн.: Экстрапирамидные расстройства: Руководство по диагностике и лечению /под ред. В.Н. Штока, И.А. Ивановой-Смоленской, О.С. Левина. – М.: Медпресс-информ. – 2002. – 608с.
32. Левин О. С. МОСКВА: новая система выделения стадий болезни Паркинсона /О.С. Левин и др. //в кн.: Диагностика и лечение экстрапирамидных заболеваний /под ред. О.С. Левина. – 2018. – С. 18-23.
33. Левин О. С. и др. Паллиативная помощь при болезни Паркинсона и нейродегенеративных заболеваниях //Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. – 2020. – Т. 120. – №. 10(2). – С. 5-15.
34. Литвиненко И. В., Одинак М. М., Могильная В. И. Боль и депрессия при болезни Паркинсона: новые терапевтические возможности прамипексола //Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. – 2008. – Т. 108. – №. 11. – С. 36-38.
35. Литвиненко И. В. и др. Структура когнитивных нарушений на разных стадиях болезни Паркинсона //Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2007. – №. 3. – С. 43-49.
36. Литвиненко И. В. и др. Новые возможности коррекции нарушений ходьбы на поздних стадиях болезни Паркинсона //Успехи геронтологии. – 2012. – Т. 25. – №. 2. – С. 267-274.

37. Лушников Е. Ф., Абросимов А. Ю. Учение ЯЛ Рапопорта о патоморфозе: прошлое и настоящее //Архив патологии. – 2013. – Т. 75. – №. 4. – С. 62-67.
38. Навыки общения с пациентами /Дж. Сильверман, С. Керц, Д. Дрейпер. – М.: Гранат, 2018. – 304 с.
39. Никитина А. В., Федорова Н. В. Дофаминовый дизрегуляционный синдром при болезни Паркинсона //Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2013. – №. 1. – С. 42-46.
40. Никитина А. В., Федорова Н. В. Импульсивно-компульсивный синдром при болезни Паркинсона //Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2013. – Т. 113. – №. 7-2. – С. 32-38.
41. Нодель М. Р., Яхно Н. Н. Апатия при болезни Паркинсона //Неврологический журнал/ - 2014. – Т. 19. – №. 1. – С. 9-15.
42. Омарова С. М. и др. Аффективные расстройства у больных болезнью Паркинсона на фоне хронической стимуляции субталамического ядра (обзор литературы) //Медицинский алфавит. – 2017. – Т. 3. – №. 32. – С. 50-57.
43. Орехова О. А., Федорова Н. В., Гамалея А. А. Камптокормия при болезни Паркинсона //Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. – 2013. – Т. 113. – №. 7-2. – С. 13-17.
44. Паркинсон Дж. Эссе о дрожательном параличе /Джеймс Паркинсон, пер. с англ. М.В. Селиховой/ под ред. И.В.Литвиненко. – СПб.: Изд. Военно-медицинской акад., 2010. – 80 с.
45. Раздорская В. В., Воскресенская О. Н., Юдина Г. К. Болезнь Паркинсона в России: распространенность и заболеваемость //Саратовский научно-медицинский журнал. – 2016. – Т. 12. – №. 3. – С. 379-384.
46. Рапопорт Я. Л. Проблема патоморфоза //Архив патологии. – 1962. – Т. 24. – №. 2. – С. 3-11.
47. Скрипкина Н. А., Левин О. С. Нарушения ходьбы при болезни Паркинсона //Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. – 2015. – Т. 115. – №. 6-2. – С. 54-60.

48. Смоленцева И. Г. и др. Хроническая стимуляция субталамического ядра при болезни Паркинсона: долгосрочное влияние на моторные и немоторные нарушения //Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2018. – №. 3. – С. 42-48.
49. Смоленцева И. Г. и др. Причины госпитализаций и смерти при болезни Паркинсона по результатам 3-х летнего проспективного исследования //Клиническая неврология. – 2013. – №. 2. – С. 6-10.
50. Томский А. А. Хирургическое лечение паркинсонизма методом хронической электростимуляции области субталамического ядра: дис. ...канд. мед. наук: 14.00.28, 14.00.13// Томский Алексей Алексеевич. – М., 2004. – 201 с.
51. Томский А. А. и др. Функциональная нейрохирургия при болезни Паркинсона в России //Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2019. – Т. 13. – №. 4. – С. 10-15.
52. Тюрников В. М., Гуща А. О. Высокоинтенсивный фокусированный ультразвук в функциональной нейрохирургии //Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2016. – Т. 10. – №. 4. – С. 52-57.
53. Федорова Н. В., Шток В. Н. Этиологическая структура паркинсонизма и клинический патоморфоз при длительном лечении //Вестник практической неврологии. – 1995. – №. 1. – С. 87-88.
54. Хасанова Д. М. и др. Лечение камптокормии ботулиническим токсином. Описание собственных наблюдений и обзор литературы //Практическая медицина. – 2019. – Т. 17. – №. 7. – С. 158-162.
55. Хитров Н. А. Остеоартроз и остеоартрит–патоморфоз названия и прогресс знаний о болезни //РМЖ. – 2011. – Т. 19. – №. 25. – С. 1525-1529.
56. Шабалов В.А. (2002). Хирургическое лечение экстрапирамидных расстройств. //Экстрапирамидные расстройства. /Под ред. В.Н.Штока, И.А.Ивановой-Смоленской, О.С.Левина. – М.: МЕДпресс-информ. 2002: С.552-566.
57. Шабалов В. А., Томский А. А. Хирургическое лечение болезни Паркинсона (часть I) //Нейрохирургия. – 2003. – №. 3. – С. 5-16.

58. Шабалов В. А., Томский А. А. Хирургическое лечение болезни Паркинсона (часть II) //Нейрохирургия. – 2003. – №. 4. – С. 7-11.
59. Шабалов В. А. Дифференцированные подходы к нейрохирургическому лечению больных с болезнью Паркинсона: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.28/ Шабалов Владимир Алексеевич – М., 2003. – 46 С.
60. Шипилова Н. Н. и др. Клинико-генетическое исследование импульсивно-компульсивных расстройств у больных болезнью Паркинсона //Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. – 2018. – Т. 118. – №. 10. – С. 4-9.
61. Шток В. Н. Болезнь Паркинсона /В.Н. Шток, Н.В. Федорова //в кн.: Экстрапирамидные расстройства: Руководство по диагностике и лечению /под ред. В.Н. Штока, И.А. Ивановой-Смоленской, О.С. Левина. – М.: Медпресс-информ. – 2002. – 608с.
62. Экстрапирамидные синдромы: Руководство для врачей /О.С. Левин, С.Н. Иллариошкин, В.Л. Голубев – М.: Медпрес-информ, 2022. – 772 с.
63. Agid Y. et al. Neurosurgery in Parkinson's disease: the doctor is happy, the patient less so? //Journal of Neural Transmission Supplementum. – 2006. – Т. 70. – С. 409-414.
64. Albe Fessard D. et al. Characteristic electric activities of some cerebral structures in man //Annales de chirurgie. – 1963. – Т. 17. – С. 1185-1214.
65. Albin R. L., Young A. B., Penney J. B. The functional anatomy of basal ganglia disorders //Trends in neurosciences. – 1989. – Т. 12. – №. 10. – С. 366-375.
66. Aldred J. et al. Application of the ‘5-2-1’screening criteria in advanced Parkinson’s disease: interim analysis of DUOGLOBE //Neurodegenerative disease management. – 2020. – Т. 10. – №. 5. – С. 309-323.
67. Alegret M. et al. Comparative cognitive effects of bilateral subthalamic stimulation and subcutaneous continuous infusion of apomorphine in Parkinson's disease //Movement Disorders. – 2004. – Т. 19. – №. 12. – С. 1463-1469.

68. Alexander G. E., Crutcher M. D., DeLong M. R. Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor,“prefrontal” and “limbic” functions //Progress in brain research. – 1991. – Т. 85. – С. 119-146.
69. Anderson V. C. et al. Pallidal vs subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease //Archives of neurology. – 2005. – Т. 62. – №. 4. – С. 554-560.
70. Antonini A. et al. Validation and clinical value of the MANAGE-PD tool: a clinician-reported tool to identify Parkinson's disease patients inadequately controlled on oral medications //Parkinsonism & related disorders. – 2021. – Т. 92. – С. 59-66.
71. Appleby B. S. et al. Psychiatric and neuropsychiatric adverse events associated with deep brain stimulation: a meta-analysis of ten years' experience //Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society. – 2007. – Т. 22. – №. 12. – С. 1722-1728.
72. Artusi C. A. et al. Deep brain stimulation for atypical parkinsonism: A systematic review on efficacy and safety //Parkinsonism Relat Disord. – 2022. – Т. 96. – С. 109-118.
73. Auer C. J. et al. Patients’ expectations predict surgery outcomes: a meta-analysis //International journal of behavioral medicine. – 2016. – Т. 23. – С. 49-62.
74. Baile W. F. et al. SPIKES—a six-step protocol for delivering bad news: application to the patient with cancer //The oncologist. – 2000. – Т. 5. – №. 4. – С. 302-311.
75. Balash Y., Merims D., Giladi N. Suicidal thoughts in patients with Parkinson’s disease treated by deep brain stimulation of the subthalamic nuclei: two case reports and review of the literature //Acta Neuropsychiatrica. – 2007. – Т. 19. – №. 3. – С. 208-210.
76. Barbosa R. et al. Long-term follow-up of subthalamic nucleus deep brain stimulation in patients with Parkinson's disease: An analysis of survival and disability milestones //Parkinsonism & Related Disorders. – 2024. – Т. 118. – С. 1-5.
77. Barone P. et al. The PRIAMO study: a multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease //Movement

disorders: official journal of the Movement Disorder Society. – 2009. – Т. 24. – №. 11. – С. 1641-1649.

78. Beckers M., Bloem B. R., Verbeek M. M. Mechanisms of peripheral levodopa resistance in Parkinson’s disease //npj Parkinson's Disease. – 2022. – Т. 8. – №. 1. – С. 56-64.
79. Benabid A. L., Benazzous A., Pollak P. Mechanisms of deep brain stimulation //Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society. – 2002. – Т. 17. – №. 3. – С. 73-74.
80. Benabid A. L. et al. Chronic electrical stimulation of the ventralis intermedius nucleus of the thalamus as a treatment of movement disorders //Journal of neurosurgery. – 1996. – Т. 84. – №. 2. – С. 203-214.
81. Benabid A. L. et al. Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus //The Lancet. – 1991. – Т. 337. – №. 8738. – С. 403-406.
82. Benabid A. L. et al. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease //Stereotactic and functional neurosurgery. – 1987. – Т. 50. – №. 1-6. – С. 344-346.
83. Berardelli I. et al. Suicide in Parkinson’s disease: a systematic review //CNS & Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders). – 2019. – Т. 18. – №. 6. – С. 466-477.
84. Béreau M. et al. Motivational and cognitive predictors of apathy after subthalamic nucleus stimulation in Parkinson’s disease //Brain. – 2024. – Т. 147. – №. 2. – С. 472-485.
85. Bergman H., Wichmann T., DeLong M. R. Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus //Science. – 1990. – Т. 249. – №. 4975. – С. 1436-1438.
86. Bernat J. L. Ethical issues in neurology /J.L. Bernat – Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008: С. 251-463.

87. Berney A. et al. Effect on mood of subthalamic DBS for Parkinson's disease A consecutive series of 24 patients //Neurology. – 2002. – Т. 59. – №. 9. – С. 1427-1429.
88. Birchall E. L. et al. The effect of unilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation on depression in Parkinson's disease //Brain stimulation. – 2017. – Т. 10. – №. 3. – С. 651-656.
89. Bove F. et al. Long-term outcomes (15 years) after subthalamic nucleus deep brain stimulation in patients with Parkinson disease //Neurology. – 2021. – Т. 97. – №. 3. – С. 254-262.
90. Braak H. et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease //Neurobiology of aging. – 2003. – Т. 24. – №. 2. – С. 197-211.
91. Bronstein J. M. et al. Deep brain stimulation for Parkinson disease: an expert consensus and review of key issues //Archives of neurology. – 2011. – Т. 68. – №. 2. – С. 165-171.
92. Brown P. et al. Dopamine dependency of oscillations between subthalamic nucleus and pallidum in Parkinson's disease //Journal of Neuroscience. – 2001. – Т. 21. – №. 3. – С. 1033-1038.
93. Bruno F. et al. Comprehensive evaluation of factors affecting tremor relapse after MRgFUS thalamotomy: a case-control study //Brain Sciences. – 2021. – Т. 11. – №. 9. – С. 1183-1193.
94. Cao S. et al. Prevalence of axial postural abnormalities and their subtypes in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis //Journal of Neurology. – 2023. – Т. 270. – №. 1. – С. 139-151.
95. Carron R. et al. Closing the loop of deep brain stimulation //Frontiers in systems neuroscience. – 2013. – Т. 7. – С. 112-129.
96. Cassidy M. et al. Movement-related changes in synchronization in the human basal ganglia //Brain. – 2002. – Т. 125. – №. 6. – С. 1235-1246.
97. Castelli L. et al. Neuropsychological changes 1-year after subthalamic DBS in PD patients: a prospective controlled study //Parkinsonism & Related Disorders. – 2010. – Т. 16. – №. 2. – С. 115-118.

98. Castrioto A. et al. Mood and behavioural effects of subthalamic stimulation in Parkinson's disease //The Lancet Neurology. – 2014. – Т. 13. – №. 3. – С. 287-305.
99. Castrioto A. et al. Ten-year outcome of subthalamic stimulation in Parkinson disease: a blinded evaluation //Archives of neurology. – 2011. – Т. 68. – №. 12. – С. 1550-1556.
100. Cavallieri F. et al. Predictors of long-term outcome of subthalamic stimulation in Parkinson disease //Annals of neurology. – 2021. – Т. 89. – №. 3. – С. 587-597.
101. Charles P. D. et al. Is deep brain stimulation neuroprotective if applied early in the course of PD? //Nature clinical practice Neurology. – 2008. – Т. 4. – №. 8. – С. 424-426.
102. Charles D. et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation in early stage Parkinson's disease //Parkinsonism & related disorders. – 2014. – Т. 20. – №. 7. – С. 731-737.
103. Chen C. C. et al. Complexity of subthalamic 13–35 Hz oscillatory activity directly correlates with clinical impairment in patients with Parkinson's disease //Experimental neurology. – 2010. – Т. 224. – №. 1. – С. 234-240.
104. Chen Y. C. et al. Doesn't subthalamic nucleus deep brain stimulation have a neuroprotective effect in Parkinson's disease patients? //Acta Neurologica Scandinavica. – 2017. – Т. 135. – №. 4. – С. 491-492.
105. Chiken S., Nambu A. Disrupting neuronal transmission: mechanism of DBS? //Frontiers in systems neuroscience. – 2014. – Т. 8. – С. 33-41.
106. Chiu S. Y. et al. Ataxia and tolerance after thalamic deep brain stimulation for essential tremor //Parkinsonism & Related Disorders. – 2020. – Т. 80. – С. 47-53.
107. Christen M., Müller S. Current status and future challenges of deep brain stimulation in Switzerland //Swiss Medical Weekly. – 2012. – Т. 2012. – №. 142. – С. 13570-13577.
108. Clarke C. E. Does levodopa therapy delay death in Parkinson's disease? A review of the evidence //Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society. – 1995. – Т. 10. – №. 3. – С. 250-256.

109. Cohen D. B. et al. Fast-track programming and rehabilitation model: a novel approach to postoperative deep brain stimulation patient care //Archives of Physical Medicine and Rehabilitation. – 2007. – Т. 88. – №. 10. – С. 1320-1324.

110. Coleman R. R. et al. Validity and efficacy of screening algorithms for assessing deep brain stimulation candidacy in Parkinson's disease //Movement disorders clinical practice. – 2014. – Т. 1. – №. 4. – С. 342-347.

111. Combs H. L. et al. Cognition and depression following deep brain stimulation of the subthalamic nucleus and globus pallidus pars internus in Parkinson’s disease: a meta-analysis //Neuropsychology review. – 2015. – Т. 25. – С. 439-454.

112. Costanza A. et al. When sick brain and hopelessness meet: some aspects of suicidality in the neurological patient //CNS & Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders). – 2020. – Т. 19. – №. 4. – С. 257-263.

113. Courtemanche R., Lamarre Y. Local field potential oscillations in primate cerebellar cortex: synchronization with cerebral cortex during active and passive expectancy //Journal of neurophysiology. – 2005. – Т. 93. – №. 4. – С. 2039-2052.

114. Couto M. I. et al. Depression and anxiety following deep brain stimulation in Parkinson’s disease: systematic review and meta-analysis //Acta Médica Portuguesa. – 2014. – Т. 27. – №. 3. – С. 372-382.

115. Crispo J. A. G. et al. Survival and health care use after deep brain stimulation for Parkinson’s Disease //Canadian Journal of Neurological Sciences. – 2021. – Т. 48. – №. 3. – С. 372-382.

116. Crowell A. L. et al. Oscillations in sensorimotor cortex in movement disorders: an electrocorticography study //Brain. – 2012. – Т. 135. – №. 2. – С. 615-630.

117. Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study Group. Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease //New England Journal of Medicine. – 2001. – Т. 345. – №. 13. – С. 956-963.

118. de Bie R. M. A. et al. Initiation of pharmacological therapy in Parkinson's disease: when, why, and how //The Lancet Neurology. – 2020. – Т. 19. – №. 5. – С. 452-461.

119. De Gaspari D. et al. Clinical and neuropsychological follow up at 12 months in patients with complicated Parkinson's disease treated with subcutaneous apomorphine infusion or deep brain stimulation of the subthalamic nucleus //Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. – 2006. – Т. 77. – №. 4. – С. 450-453.

120. Defer G. L. et al. Core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson's disease (CAPSIT-PD) //Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society. – 1999. – Т. 14. – №. 4. – С. 572-584.

121. Del Rey N. L. G. et al. Advances in Parkinson's disease: 200 years later //Frontiers in neuroanatomy. – 2018. – Т. 12. – С. 113.

122. Demeter G. et al. The effect of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on executive functions: impaired verbal fluency and intact updating, planning and conflict resolution in Parkinson's disease //Neuroscience Letters. – 2017. – Т. 647. – С. 72-77.

123. Deuschl G. et al. European academy of neurology/Movement Disorder Society-European section guideline on the treatment of Parkinson's disease: I. Invasive therapies //European Journal of Neurology. – 2022. – Т. 29. – №. 9. – С. 2580-2595.

124. Deuschl G. et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease //New England Journal of Medicine. – 2006. – Т. 355. – №. 9. – С. 896-908.

125. Dinkelbach L. et al. How to improve patient education on deep brain stimulation in Parkinson's disease: the CARE Monitor study //BMC neurology. – 2017. – Т. 17. – С. 1-6.

126. Doerr W. (1956). Uber Pathomorphose //Arztl. Wochensch. – 1956. – Т. 11. – №. 6. – С. 121-126.

127. Dorsey E. R. et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030 //Neurology. – 2007. – Т. 68. – №. 5. – С. 384-386.

128. Dorsey E. R. et al. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 //The Lancet Neurology. – 2018. – Т. 17. – №. 11. – С. 939-953.

129. Doshi P. K., Chhaya N., Bhatt M. H. Depression leading to attempted suicide after bilateral subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease //Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society. – 2002. – Т. 17. – №. 5. – С. 1084-1085.

130. Ezat B. et al. Use of advanced therapies for Parkinson’s disease in Norway //Tidsskrift for Den norske legeforening. – 2017. – Т. 137. – №. 9. – С. 619-623.

131. Fabbri M. et al. Do patients with late-stage Parkinson's disease still respond to levodopa? //Parkinsonism & related disorders. – 2016. – Т. 26. – С. 10-16.

132. Fabbri M. et al. Response of non-motor symptoms to levodopa in late-stage Parkinson's disease: Results of a levodopa challenge test //Parkinsonism & Related Disorders. – 2017. – Т. 39. – С. 37-43.

133. Fabbri M. et al. Should We Consider Deep Brain Stimulation Discontinuation in Late-Stage Parkinson's Disease? //Movement Disorders. – 2020. – Т. 35. – №. 8. – С. 1379-1387.

134. Fahn S. Unified Parkinson's disease rating scale //Recent developments in Parkinson's disease. – 1987. – С. 153-163.

135. Fasano A. et al. Medical management of Parkinson’s disease after initiation of deep brain stimulation //Canadian Journal of Neurological Sciences. – 2016. – Т. 43. – №. 5. – С. 626-634.

136. Fasano A. et al. Motor and cognitive outcome in patients with Parkinson’s disease 8 years after subthalamic implants //Brain. – 2010. – Т. 133. – №. 9. – С. 2664-2676.

137. Fenoy A. J. et al. Deep brain stimulation: are astrocytes a key driver behind the scene? //CNS neuroscience & therapeutics. – 2014. – Т. 20. – №. 3. – С. 191-201.

138. Ferreira J. J. et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease //European journal of neurology. – 2013. – Т. 20. – №. 1. – С. 5-15.

139. Filali M. et al. Stimulation-induced inhibition of neuronal firing in human subthalamic nucleus //Experimental brain research. – 2004. – Т. 156. – С. 274-281.

140. Fischer D. L. et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation employs trkB signaling for neuroprotection and functional restoration //Journal of Neuroscience. – 2017. – Т. 37. – №. 28. – С. 6786-6796.

141. Fischer D. L., Sortwell C. E. BDNF provides many routes toward STN DBS-mediated disease modification //Movement Disorders. – 2019. – Т. 34. – №. 1. – С. 22-34.

142. Foley J. A. et al. Standardised neuropsychological assessment for the selection of patients undergoing DBS for Parkinson’s disease //Parkinson’s Disease. – 2018. – Т. 2018. – №. 1. – С. 1-13.

143. Follett K. A. et al. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease //New England Journal of Medicine. – 2010. – Т. 362. – №. 22. – С. 2077-2091.

144. Fox S. H. et al. International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease //Movement Disorders. – 2018. – Т. 33. – №. 8. – С. 1248-1266.

145. Fries P. Neuronal gamma-band synchronization as a fundamental process in cortical computation //Annual review of neuroscience. – 2009. – Т. 32. – №. 1. – С. 209-224.

146. Georgiev D. et al. Gender differences in Parkinson's disease: a clinical perspective //Acta Neurologica Scandinavica. – 2017. – Т. 136. – №. 6. – С. 570-584.

147. Giannini G. et al. Suicide and suicide attempts after subthalamic nucleus stimulation in Parkinson disease //Neurology. – 2019. – Т. 93. – №. 1. – С. 97-105.

148. Gibb W. R., Lees A. J. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease //Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. – 1988. – Т. 51. – №. 6. – С. 745-752.

149. Gilbert F., Lancelot M. Incoming ethical issues for deep brain stimulation: When long-term treatment leads to a ‘new form of the disease’ //Journal of Medical Ethics. – 2021. – Т. 47. – №. 1. – С. 20-25.

150. Gildenberg P. L. Survey of stereotactic and functional neurosurgery in the United States and Canada //Stereotactic and Functional Neurosurgery. – 1975. – Т. 38. – №. 1. – С. 31-37.

151. Goetz C. G., Stebbins G. T., Tilley B. C. Calibration of unified Parkinson's disease rating scale scores to Movement Disorder Society-unified Parkinson's disease rating scale scores //Movement disorders. – 2012. – Т. 27. – №. 10. – С. 1239-1242.

152. Goetz C. G. et al. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations the Movement Disorder Society Task Force on rating scales for Parkinson's disease //Movement disorders. – 2004. – Т. 19. – №. 9. – С. 1020-1028.

153. Goetz C. G. et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): process, format, and clinimetric testing plan //Movement disorders. – 2007. – Т. 22. – №. 1. – С. 41-47.

154. Goetz C. G. et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results //Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society. – 2008. – Т. 23. – №. 15. – С. 2129-2170.

155. Grimes D. et al. Canadian guideline for Parkinson disease //Cmaj. – 2019. – Т. 191. – №. 36. – С. 989-1004.

156. Groiss S. J. et al. Deep brain stimulation in Parkinson’s disease //Therapeutic advances in neurological disorders. – 2009. – Т. 2. – №. 6. – С. 379-391.

157. Gülke E. et al. Comparison of Montreal cognitive assessment and Mattis dementia rating scale in the preoperative evaluation of subthalamic stimulation in Parkinson’s disease //Plos one. – 2022. – Т. 17. – №. 4. – С. 1-13.

158. Gupta H. V. et al. Long term response to levodopa in Parkinson’s disease //Journal of Parkinson's Disease. – 2019. – Т. 9. – №. 3. – С. 525-529.

159. Haahr A. et al. From miracle to reconciliation: a hermeneutic phenomenological study exploring the experience of living with Parkinson's disease following deep brain stimulation //International Journal of Nursing Studies. – 2010. – Т. 47. – №. 10. – С. 1228-1236.

160. Haahr A. et al. Living with advanced Parkinson’s disease: a constant struggle with unpredictability //Journal of advanced nursing. – 2011. – Т. 67. – №. 2. – С. 408-417.

161. Hamberg K., Hariz G. M. The decision-making process leading to deep brain stimulation in men and women with parkinson’s disease–an interview study //BMC neurology. – 2014. – Т. 14. – С. 1-10.

162. Hamilton N. B., Attwell D. Do astrocytes really exocytose neurotransmitters? //Nature Reviews Neuroscience. – 2010. – Т. 11. – №. 4. – С. 227-238.

163. Hariz G. M. et al. Gender distribution of patients with Parkinson’s disease treated with subthalamic deep brain stimulation; a review of the 2000–2009 literature //Parkinsonism & related disorders. – 2011. – Т. 17. – №. 3. – С. 146-149.

164. Hariz M., Blomstedt P. Deep brain stimulation for Parkinson's disease //Journal of internal medicine. – 2022. – Т. 292. – №. 5. – С. 764-778.

165. Hartmann C. J. et al. An update on best practice of deep brain stimulation in Parkinson’s disease //Therapeutic Advances in Neurological Disorders. – 2019. – Т. 12. – С. 1-20.

166. Hasegawa H. et al. Patients' expectations in subthalamic nucleus deep brain stimulation surgery for Parkinson disease //World neurosurgery. – 2014. – Т. 82. – №. 6. – С. 1295-1299.

167. Hashimoto T. et al. Stimulation of the subthalamic nucleus changes the firing pattern of pallidal neurons //Journal of neuroscience. – 2003. – Т. 23. – №. 5. – С. 1916-1923.

168. Hassan A. et al. What are the issues facing Parkinson's disease patients at ten years of disease and beyond?: Data from the NPF-QII study //Parkinsonism & Related Disorders. – 2012. – Т. 18. – С. 10-14.

169. Hauser R. A. et al. Efficacy of rasagiline in early Parkinson's disease: a meta-analysis of data from the TEMPO and ADAGIO studies //International Journal of Neuroscience. – 2016. – Т. 126. – №. 10. – С. 942-946.

170. Hawkes C. H., Del Tredici K., Braak H. Parkinson's disease: a dual-hit hypothesis //Neuropathology and applied neurobiology. – 2007. – Т. 33. – №. 6. – С. 599-614.

171. Hely M. A. et al. Sydney multicenter study of Parkinson's disease: Non-L-dopa–responsive problems dominate at 15 years //Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society. – 2005. – Т. 20. – №. 2. – С. 190-199.

172. Hely M. A. et al. The Sydney multicentre study of Parkinson’s disease: progression and mortality at 10 years //Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. – 1999. – Т. 67. – №. 3. – С. 300-307.

173. Henriksen T. et al. Access and Use of Device-Aided Therapies for Parkinson’s Disease in Denmark //Movement Disorders Clinical Practice. – 2020. – Т. 7. – №. 6. – С. 656-663.

174. Hidding U. et al. Short pulse and directional thalamic deep brain stimulation have differential effects in parkinsonian and essential tremor //Scientific Reports. – 2022. – Т. 12. – №. 1. – С. 1-12.

175. Higuchi M. et al. Predictors of the emergence of apathy after bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in patients with Parkinson’s disease //Neuromodulation: Technology at the Neural Interface. – 2015. – Т. 18. – №. 2. – С. 113-117.

176. Hilker R. et al. Disease progression continues in patients with advanced Parkinson’s disease and effective subthalamic nucleus stimulation //Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. – 2005. – Т. 76. – №. 9. – С. 1217-1221.

177. Hirschmann J. et al. Distinct oscillatory STN-cortical loops revealed by simultaneous MEG and local field potential recordings in patients with Parkinson's disease //Neuroimage. – 2011. – Т. 55. – №. 3. – С. 1159-1168.

178. Hoehn M. M., Yahr H. D. Parkinsonism: onset, progression and mortality //Neurology. – 1967. – Т. 17. – №. 5. – С. 427-442.

179. Honey C. M. et al. Canadian assessment of deep brain stimulation access: the Canada study //Canadian Journal of Neurological Sciences. – 2018. – Т. 45. – №. 5. – С. 553-558.

180. Hoops S. et al. Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease //Neurology. – 2009. – Т. 73. – №. 21. – С. 1738-1745.

181. Horstink M, T. E. (2006). Movement Disorder Society-European Section. Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Movement Disorders Society - European Section. Part 1. Eur J Neurol, Nov 13(11), 1170-85.

182. Horstink M, T. E., & Societies, E. F. (2006). Movement Disorder Society-European Section. Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Part II. Eur J Neurol, Nov 13(11), 1186-202.

183. Hosobuchi Y, A. J. (1973). Chronic thalamic stimulation for the control of facial anesthesia dolorosa. . Archives of Neurology 29(3): 158–161.

184. Houeto J. L. et al. Subthalamic stimulation in Parkinson disease: behavior and social adaptation //Archives of Neurology. – 2006. – Т. 63. – №. 8. – С. 1090-1095.

185. Houeto J. L. et al. Behavioural disorders, Parkinson's disease and subthalamic stimulation //Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. – 2002. – Т. 72. – №. 6. – С. 701-707.

186. Hughes A. J. et al. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases //Journal of neurology, neurosurgery & psychiatry. – 1992. – Т. 55. – №. 3. – С. 181-184.

187. Hughes A. J. et al. A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson's disease //Archives of neurology. – 1993. – Т. 50. – №. 2. – С. 140-148.

188. Imbach L. L. et al. Dopamine-responsive pattern in tremor patients //Parkinsonism & related disorders. – 2014. – Т. 20. – №. 11. – С. 1283-1286.

189. Jahanshahi M., Leimbach F., Rawji V. Short and long-term cognitive effects of subthalamic deep brain stimulation in Parkinson’s disease and identification of relevant factors //Journal of Parkinson's disease. – 2022. – Т. 12. – №. 7. – С. 2191-2209.

190. Jankovic J. et al. Variable expression of Parkinson's disease: A base-line analysis of the DAT ATOP cohort //Neurology. – 1990. – Т. 40. – №. 10. – С. 1529-1534.

191. Jankovic J., Okun M. S., Kordower J. H. Stem Cells: Scientific and Ethical Quandaries of a Personalized Approach to Parkinson's Disease //Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society. – 2020. – Т. 35. – №. 8. – С. 1312-1314.

192. Jenner P., Langston J. W. Explaining ADAGIO: a critical review of the biological basis for the clinical effects of rasagiline //Movement disorders. – 2011. – Т. 26. – №. 13. – С. 2316-2323.

193. Jiang L. L. et al. Long-term efficacy of subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson’s disease: a 5-year follow-up study in China //Chinese medical journal. – 2015. – Т. 128. – №. 18. – С. 2433-2438.

194. Johnson M. D. et al. Mechanisms and targets of deep brain stimulation in movement disorders //Neurotherapeutics. – 2008. – Т. 5. – №. 2. – С. 294-308.

195. Jost S. T. et al. Gender gap in deep brain stimulation for Parkinson’s disease //npj Parkinson's Disease. – 2022. – Т. 8. – №. 1. – С. 47-57.

196. Jung Y. J. et al. An 8-year follow-up on the effect of subthalamic nucleus deep brain stimulation on pain in Parkinson disease //JAMA neurology. – 2015. – Т. 72. – №. 5. – С. 504-510.

197. Kalia L. V., Lang A. E. Parkinson's disease //The Lancet. – 2015. – Т. 386. – №. 9996. – С. 896-912.

198. Kalilani L. et al. The characteristics and treatment patterns of patients with Parkinson’s disease in the United States and United Kingdom: A retrospective cohort study //Plos one. – 2019. – Т. 14. – №. 11. – С. 1-10.

199. Kang G., Lowery M. M. Interaction of oscillations, and their suppression via deep brain stimulation, in a model of the cortico-basal ganglia network //IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering. – 2013. – Т. 21. – №. 2. – С. 244-253.

200. Karl J. A. et al. A novel DBS paradigm for axial features in Parkinson's disease: a randomized crossover study //Movement Disorders. – 2020. – Т. 35. – №. 8. – С. 1369-1378.

201. Karl J. A. et al. Long-term satisfaction and patient-centered outcomes of deep brain stimulation in Parkinson’s disease //Brain sciences. – 2018. – Т. 8. – №. 4. – С. 60-68.

202. Kawamoto Y. et al. Cost-effectiveness analysis of deep brain stimulation in patients with Parkinson’s disease in Japan //World Neurosurgery. – 2016. – Т. 89. – С. 628-635.

203. Kempster P. A. et al. Relationships between age and late progression of Parkinson’s disease: a clinico-pathological study //Brain. – 2010. – Т. 133. – №. 6. – С. 1755-1762.

204. Kendall H. Mechanisms of action of deep brain stimulation: a review /H. Kendall et al. //в кн.: Neuromodulation (Second Edition) Comprehensive Textbook of Principles, Technologies, and Therapies. – 2018. – С. 193-210.

205. Kestenbaum M., Ford B., Louis E. D. Estimating the proportion of essential tremor and Parkinson's disease patients undergoing deep brain stimulation surgery:

five-year data from Columbia University Medical Center (2009–2014) //Movement disorders clinical practice. – 2015. – Т. 2. – №. 4. – С. 384-387.

206. Khor S. P., Hsu A. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of levodopa in the treatment of Parkinson's disease //Current clinical pharmacology. – 2007. – Т. 2. – №. 3. – С. 234-243.

207. Kim A. et al. Mortality of deep brain stimulation and risk factors in patients with Parkinson's disease: a National Cohort Study in Korea //Journal of Korean Medical Science. – 2023. – Т. 38. – №. 3 – С. 1-12.

208. Kim H. J., Jeon B. S., Paek S. H. Nonmotor symptoms and subthalamic deep brain stimulation in Parkinson’s disease //Journal of Movement Disorders. – 2015. – Т. 8. – №. 2. – С. 83–91.

209. Kleiner-Fisman G. et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes //Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society. – 2006. – Т. 21. – №. 14. – С. 290-304.

210. Knoop C. D. et al. Bridging the gaps in patient education for DBS surgery in Parkinson’s disease //Parkinson’s Disease. – 2017. – Т. 2017. – №. 1. – С. 1-6.

211. Kordower J. H. et al. Disease duration and the integrity of the nigrostriatal system in Parkinson’s disease //Brain. – 2013. – Т. 136. – №. 8. – С. 2419-2431.

212. Kovalenko E. et al. Detecting the parkinson’s disease through the simultaneous analysis of data from wearable sensors and video //IEEE Sensors Journal. – 2022. – Т. 22. – №. 16. – С. 16430-16439.

213. Krack P. et al. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease //New England Journal of Medicine. – 2003. – Т. 349. – №. 20. – С. 1925-1934.

214. Kübler D. et al. Gender-specific outcomes of deep brain stimulation for Parkinson’s disease—results from a single movement disorder center //Neurological Sciences. – 2023. – Т. 44. – №. 5. – С. 1625-1631.

215. Kuusimäki T. et al. Deep brain stimulation for monogenic Parkinson’s disease: a systematic review //Journal of Neurology. – 2020. – Т. 267. – С. 883-897.

216. Kwiatek-Majkusiak J. et al. Higher serum levels of pro-hepcidin in patients with Parkinson’s disease treated with deep brain stimulation //Neuroscience Letters. – 2018. – Т. 684. – С. 205-209.

217. Laitinen L. V., Bergenheim A. T., Hariz M. I. Leksell's posteroventral pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease //Journal of neurosurgery. – 1992. – Т. 76. – №. 1. – С. 53-61.

218. Lang A. E. et al. Deep brain stimulation: preoperative issues //Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society. – 2006. – Т. 21. – №. S14. – С. S171-S196.

219. Lang A. E., Widner H. Deep brain stimulation for Parkinson's disease: patient selection and evaluation //Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society. – 2002. – Т. 17. – №. 3. – С. 94-101.

220. Langston J. W. et al. Core assessment program for intracerebral transplantations (CAPIT) //Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society. – 1992. – Т. 7. – №. 1. – С. 2-13.

221. Lau B. et al. Axial symptoms predict mortality in patients with Parkinson disease and subthalamic stimulation //Neurology. – 2019. – Т. 92. – №. 22. – С. 2559-2570.

222. Lee J. I. The current status of deep brain stimulation for the treatment of Parkinson disease in the Republic of Korea //Journal of Movement Disorders. – 2015. – Т. 8. – №. 3. – С. 115-121.

223. Lewis C. J. et al. The impact of subthalamic deep brain stimulation on caregivers of Parkinson’s disease patients: an exploratory study //Journal of Neurology. – 2015. – Т. 262. – С. 337-345.

224. Lezcano E. et al. Long-term impact on quality of life of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson’s disease //Journal of neurology. – 2016. – Т. 263. – С. 895-905.

225. Li W. et al. Suicide in Parkinson's disease //Movement disorders clinical practice. – 2018. – Т. 5. – №. 2. – С. 177-182.

226. Lilleeng B. et al. Progression and survival in P arkinson's disease with subthalamic nucleus stimulation //Acta Neurologica Scandinavica. – 2014. – T. 130. – №. 5. – C. 292-298.

227. Lilleeng B. et al. Motor symptoms after deep brain stimulation of the subthalamic nucleus //Acta Neurologica Scandinavica. – 2015. – T. 131. – №. 5. – C. 298-304.

228. Limousin P., Foltynie T. Long-term outcomes of deep brain stimulation in Parkinson disease //Nature Reviews Neurology. – 2019. – T. 15. – №. 4. – C. 234-242.

229. Limousin P. et al. Effect on parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation //The Lancet. – 1995. – T. 345. – №. 8942. – C. 91-95.

230. Lin H. Y. et al. Patients' expectations and satisfaction in subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson disease: 6-year follow-up //World neurosurgery. – 2019. – T. 121. – C. 654-660.

231. Lin Z. et al. Revisiting the L-Dopa response as a predictor of motor outcomes after deep brain stimulation in Parkinson's disease //Frontiers in Human Neuroscience. – 2021. – T. 15. – C. 1-10.

232. Lindvall O. et al. Human fetal dopamine neurons grafted into the striatum in two patients with severe Parkinson's disease: a detailed account of methodology and a 6-month follow-up //Archives of neurology. – 1989. – T. 46. – №. 6. – C. 615-631.

233. Lix L. M. et al. Socioeconomic variations in the prevalence and incidence of Parkinson's disease: a population-based analysis //Journal of Epidemiology & Community Health. – 2010. – T. 64. – №. 4. – C. 335-340.

234. Lozano C. S., Tam J., Lozano A. M. The changing landscape of surgery for Parkinson's Disease //Movement Disorders. – 2018. – T. 33. – №. 1. – C. 36-47.

235. Lubomski M. et al. Sex differences in Parkinson's disease //Journal of Clinical Neuroscience. – 2014. – T. 21. – №. 9. – C. 1503-1506.

236. Luo L. et al. Motor phenotype classification in moderate to advanced PD in BioFIND study //Parkinsonism & related disorders. – 2019. – T. 65. – C. 178-183.

237. Luquin M. R. et al. Consensus on the Definition of Advanced Parkinson's Disease: A Neurologists-Based Delphi Study (CEPA Study) //Parkinson's disease. – 2017. – Т. 2017. – №. 1. – С. 1-8.

238. Macleod A. D., Taylor K. S. M., Counsell C. E. Mortality in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis //Movement Disorders. – 2014. – Т. 29. – №. 13. – С. 1615-1622.

239. Mahlknecht P. et al. How does deep brain stimulation change the course of Parkinson's disease? //Movement Disorders. – 2022. – Т. 37. – №. 8. – С. 1581-1592.

240. Mahlknecht P. et al. Has deep brain stimulation changed the very long-term outcome of Parkinson's disease? A controlled longitudinal study //Movement disorders clinical practice. – 2020. – Т. 7. – №. 7. – С. 782-787.

241. Maier F. et al. Patients' expectations of deep brain stimulation, and subjective perceived outcome related to clinical measures in Parkinson's disease: a mixed-method approach //Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. – 2013. – Т. 84. – №. 11. – С. 1273-1281.

242. Mallach A. et al. Post mortem examination of Parkinson's disease brains suggests decline in mitochondrial biomass, reversed by deep brain stimulation of subthalamic nucleus //The FASEB Journal. – 2019. – Т. 33. – №. 6. – С. 6957-6961.

243. Mancini M. et al. Clinical and methodological challenges for assessing freezing of gait: future perspectives //Movement Disorders. – 2019. – Т. 34. – №. 6. – С. 783-790.

244. Margraf N. G. et al. Clinical definition of camptocormia in Parkinson's disease //Movement Disorders Clinical Practice. – 2017. – Т. 4. – №. 3. – С. 349-357.

245. Marshall D. F. et al. Alternating verbal fluency performance following bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation for P arkinson's disease //European Journal of Neurology. – 2012. – Т. 19. – №. 12. – С. 1525-1531.

246. Martić-Kehl M. I., Schibli R., Schubiger P. A. Can animal data predict human outcome? Problems and pitfalls of translational animal research //European journal of nuclear medicine and molecular imaging. – 2012. – Т. 39. – С. 1492-1496.

247. Martinez-Fernandez R. et al. Postoperative apathy can neutralise benefits in quality of life after subthalamic stimulation for Parkinson's disease //Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. – 2016. – Т. 87. – №. 3. – С. 311-318.

248. Mathers J. et al. Patients' experiences of deep brain stimulation for Parkinson's disease: a qualitative systematic review and synthesis //BMJ open. – 2016. – Т. 6. – №. 6. – С. 1-10.

249. McIntyre C. C., Hahn P. J. Network perspectives on the mechanisms of deep brain stimulation //Neurobiology of disease. – 2010. – Т. 38. – №. 3. – С. 329-337.

250. McKinnon C. et al. Deep brain stimulation: potential for neuroprotection //Annals of clinical and translational neurology. – 2019. – Т. 6. – №. 1. – С. 174-185.

251. Meissner W. et al. Subthalamic high frequency stimulation resets subthalamic firing and reduces abnormal oscillations //Brain. – 2005. – Т. 128. – №. 10. – С. 2372-2382.

252. Merello M. et al. Correlation between the Movement Disorders Society Unified Parkinson's Disease rating scale (MDS-UPDRS) and the Unified Parkinson's Disease rating scale (UPDRS) during L-dopa acute challenge //Parkinsonism & Related Disorders. – 2011. – Т. 17. – №. 9. – С. 705-707.

253. Merola A. et al. Medical therapy and subthalamic deep brain stimulation in advanced Parkinson's disease: a different long-term outcome? //Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. – 2014. – Т. 85. – №. 5. – С. 552-559.

254. Molinuevo J. L. et al. Levodopa withdrawal after bilateral subthalamic nucleus stimulation in advanced Parkinson disease //Archives of neurology. – 2000. – Т. 57. – №. 7. – С. 983-988.

255. Montgomery Jr E. B. Effects of GPi stimulation on human thalamic neuronal activity //Clinical Neurophysiology. – 2006. – Т. 117. – №. 12. – С. 2691-2702.

256. Montgomery E. Deep brain stimulation programming: principles and practice. – New York: Oxford University Press, 2010. – 178 с.

257. Moretti R. et al. Neuropsychological changes after subthalamic nucleus stimulation: a 12 month follow-up in nine patients with Parkinson's disease //Parkinsonism & Related Disorders. – 2003. – Т. 10. – №. 2. – С. 73-79.

258. Morgante L. et al. How many parkinsonian patients are suitable candidates for deep brain stimulation of subthalamic nucleus? Results of a questionnaire //Parkinsonism & related disorders. – 2007. – Т. 13. – №. 8. – С. 528-531.

259. Morishita T. et al. DBS candidates that fall short on a levodopa challenge test: alternative and important indications //The neurologist. – 2011. – Т. 17. – №. 5. – С. 263-268.

260. Moro E. et al. A decision tool to support appropriate referral for deep brain stimulation in Parkinson’s disease //Journal of neurology. – 2009. – Т. 256. – С. 83-88.

261. Moro E. et al. Long-term results of a multicenter study on subthalamic and pallidal stimulation in Parkinson's disease //Movement disorders. – 2010. – Т. 25. – №. 5. – С. 578-586.

262. Morrison C. E. et al. Neuropsychological functioning following bilateral subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease //Archives of Clinical Neuropsychology. – 2004. – Т. 19. – №. 2. – С. 165-181.

263. Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease. The unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS): status and recommendations //Movement Disorders. – 2003. – Т. 18. – №. 7. – С. 738-750.

264. Munhoz R. P. et al. Eligibility criteria for deep brain stimulation in Parkinson’s disease, tremor, and dystonia //Canadian Journal of Neurological Sciences. – 2016. – Т. 43. – №. 4. – С. 462-471.

265. Musacchio T. et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation is neuroprotective in the A53T α-synuclein Parkinson's disease rat model //Annals of neurology. – 2017. – Т. 81. – №. 6. – С. 825-836.

266. Muthuraman M. et al. Deep brain stimulation and L-DOPA therapy: concepts of action and clinical applications in Parkinson's disease //Frontiers in neurology. – 2018. – Т. 9. – С. 711-726.

267. Nambu A., Tachibana Y., Chiken S. Cause of parkinsonian symptoms: firing rate, firing pattern or dynamic activity changes? //Basal ganglia. – 2015. – Т. 5. – №. 1. – С. 1-6.

268. Nardo A. et al. Quantitative gait analysis in patients with Parkinson treated with deep brain stimulation: the effects of a robotic gait training //NeuroRehabilitation. – 2014. – Т. 35. – №. 4. – С. 779-788.

269. Narendran R. C. et al. The need for and provision of intrathecal baclofen therapy for the management of spasticity in England: an assessment of the Hospital Episode Statistics database //BMJ open. – 2015. – Т. 5. – №. 6. – С. 1-6.

270. Ngoga D. et al. Deep brain stimulation improves survival in severe Parkinson's disease //Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. – 2014. – Т. 85. – №. 1. – С. 17-22.

271. Numan S., Seroogy K. B. Expression of trkB and trkC mRNAs by adult midbrain dopamine neurons: a double-label in situ hybridization study //Journal of Comparative Neurology. – 1999. – Т. 403. – №. 3. – С. 295-308.

272. Nutt J. G. et al. Freezing of gait: moving forward on a mysterious clinical phenomenon //The Lancet Neurology. – 2011. – Т. 10. – №. 8. – С. 734-744.

273. Odekerken V. J. J. et al. Subthalamic nucleus versus globus pallidus bilateral deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease (NSTAPS study): a randomised controlled trial //The Lancet Neurology. – 2013. – Т. 12. – №. 1. – С. 37-44.

274. Okun M. S. et al. Cognition and mood in Parkinson's disease in subthalamic nucleus versus globus pallidus interna deep brain stimulation: the COMPARE trial //Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society. – 2009. – Т. 65. – №. 5. – С. 586-595.

275. Okun M. S. et al. Subthalamic deep brain stimulation with a constant-current device in Parkinson's disease: an open-label randomised controlled trial //The Lancet Neurology. – 2012. – Т. 11. – №. 2. – С. 140-149.

276. Okun M. S. et al. Complications of gamma knife surgery for Parkinson disease //Archives of Neurology. – 2001. – Т. 58. – №. 12. – С. 1995-2002.

277. Okun M. S. et al. Management of referred deep brain stimulation failures: a retrospective analysis from 2 movement disorders centers //Archives of neurology. – 2005. – Т. 62. – №. 8. – С. 1250-1255.

278. Ostergaard K., Sunde N., Dupont E. Effects of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in patients with severe Parkinson's disease and motor fluctuations //Movement Disorders. – 2002. – Т. 17. – №. 4. – С. 693-700.

279. Oyama G. et al. Selection of deep brain stimulation candidates in private neurology practices: referral may be simpler than a computerized triage system //Neuromodulation: Technology at the Neural Interface. – 2012. – Т. 15. – №. 3. – С. 246-250.

280. Pagonabarraga J. et al. Apathy in Parkinson's disease: clinical features, neural substrates, diagnosis, and treatment //The Lancet Neurology. – 2015. – Т. 14. – №. 5. – С. 518-531.

281. Pal G. D. et al. Comparison of neuropathology in Parkinson's disease subjects with and without deep brain stimulation //Movement Disorders. – 2017. – Т. 32. – №. 2. – С. 274-277.

282. Pal G. D. et al. Probing the striatal dopamine system for a putative neuroprotective effect of DBS in PD //Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society. – 2018. – Т. 33. – №. 4. – С. 652–654.

283. Parkinson J. An essay on the shaking palsy //The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences. – 2002. – Т. 14. – №. 2. – С. 223-236.

284. Pereira E. A. C., Aziz T. Z. Surgical insights into Parkinson's disease //Journal of the Royal Society of Medicine. – 2006. – Т. 99. – №. 5. – С. 238-244.

285. Picillo M. et al. Levodopa versus dopamine agonist after subthalamic stimulation in Parkinson's disease //Movement Disorders. – 2021. – Т. 36. – №. 3. – С. 672-680.

286. Picillo M. et al. The relevance of gender in Parkinson’s disease: a review //Journal of neurology. – 2017. – Т. 264. – С. 1583-1607.

287. Pilitsis J. G. et al. Changing practice patterns of deep brain stimulation in Parkinson’s disease and essential tremor in the USA //Stereotactic and Functional Neurosurgery. – 2012. – Т. 90. – №. 1. – С. 25-29.

288. Pinter B. et al. Mortality in Parkinson's disease: a 38-year follow-up study //Movement Disorders. – 2015. – Т. 30. – №. 2. – С. 266-269.

289. Pitz V. et al. The levodopa response varies in pathologically confirmed Parkinson's disease: a systematic review //Movement Disorders Clinical Practice. – 2020. – Т. 7. – №. 2. – С. 218-222.

290. Poewe W. et al. Parkinson disease //Nat Rev Dis Primers. – 2017. – №. 3. – С. 1-21.

291. Poewe W. H., Wenning G. K. The natural history of Parkinson's disease //Ann Neurol. – 1998. – Т. 44. – №. 3(1). – С. 1-9.

292. Polymeropoulos M. H. et al. Mutation in the α-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease //science. – 1997. – Т. 276. – №. 5321. – С. 2045-2047.

293. Poortvliet P. C. et al. Deep brain stimulation for P arkinson disease in A ustralia: current scientific and clinical status //Internal Medicine Journal. – 2015. – Т. 45. – №. 2. – С. 134-139.

294. Postma M. et al. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016 //Lancet Neurology. – 2019. – Т. 18. – №. 5. – С. 459-480.

295. Postuma R. B. et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease //Movement disorders. – 2015. – Т. 30. – №. 12. – С. 1591-1601.

296. Pötter-Nerger M., Volkmann J. Deep brain stimulation for gait and postural symptoms in Parkinson's disease //Movement Disorders. – 2013. – Т. 28. – №. 11. – С. 1609-1615.

297. Pringsheim T. et al. Dopaminergic therapy for motor symptoms in early Parkinson disease practice guideline summary: a report of the AAN guideline subcommittee //Neurology. – 2021. – Т. 97. – №. 20. – С. 942-957.

298. Pringsheim T. et al. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis //Movement disorders. – 2014. – Т. 29. – №. 13. – С. 1583-1590.

299. Pycroft L., Stein J., Aziz T. Deep brain stimulation: An overview of history, methods, and future developments //Brain and neuroscience advances. – 2018. – Т. 2. – С. 1-6.

300. Quinn E. J. et al. Beta oscillations in freely moving Parkinson's subjects are attenuated during deep brain stimulation //Movement Disorders. – 2015. – Т. 30. – №. 13. – С. 1750-1758.

301. Rahimpour S. et al. Freezing of gait in Parkinson’s disease: invasive and noninvasive neuromodulation //Neuromodulation: Technology at the Neural Interface. – 2021. – Т. 24. – №. 5. – С. 829-842.

302. Ray N. J. et al. Local field potential beta activity in the subthalamic nucleus of patients with Parkinson's disease is associated with improvements in bradykinesia after dopamine and deep brain stimulation //Experimental neurology. – 2008. – Т. 213. – №. 1. – С. 108-113.

303. Reijnders J. S. A. M. et al. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease //Movement disorders. – 2008. – Т. 23. – №. 2. – С. 183-189.

304. Rizzone M. G. et al. Long-term outcome of subthalamic nucleus DBS in Parkinson's disease: from the advanced phase towards the late stage of the disease? //Parkinsonism & related disorders. – 2014. – Т. 20. – №. 4. – С. 376-381.

305. Rodriguez R. L. et al. Pearls in patient selection for deep brain stimulation //The neurologist. – 2007. – Т. 13. – №. 5. – С. 253-260.

306. Rodriguez-Oroz M. C. et al. Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up //Brain. – 2005. – Т. 128. – №. 10. – С. 2240-2249.

307. Rodriguez-Oroz M. C. et al. Efficacy of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson’s disease 4 years after surgery: double blind and

open label evaluation //Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. – 2004. – Т. 75. – №. 10. – С. 1382-1385.

308. Rughani A. et al. Congress of neurological surgeons systematic review and evidence-based guideline on subthalamic nucleus and globus pallidus internus deep brain stimulation for the treatment of patients with Parkinson's disease: executive summary //Neurosurgery. – 2018. – Т. 82. – №. 6. – С. 753-756.

309. Russillo M. C. et al. Sex differences in Parkinson's disease: from bench to bedside //Brain sciences. – 2022. – Т. 12. – №. 7. – С. 917-948.

310. Sáez-Zea C. et al. Cognitive effects of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease: a controlled study //European neurology. – 2012. – Т. 68. – №. 6. – С. 361-366.

311. Saint-Cyr J. A. et al. Neuropsychological consequences of chronic bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease //Brain. – 2000. – Т. 123. – №. 10. – С. 2091-2108.

312. Santos García D. et al. MNCD: A new tool for classifying Parkinson's disease in daily clinical practice //Diagnostics. – 2021. – Т. 12. – №. 1. – С. 55-68.

313. Saranza G., Lang A. E. Levodopa challenge test: indications, protocol, and guide //Journal of Neurology. – 2021. – Т. 268. – №. 9. – С. 3135-3143.

314. Scelzo E. et al. Deep brain stimulation in Parkinson's disease: A multicentric, long-term, observational pilot study //Journal of the neurological sciences. – 2019. – Т. 405. – С. 1-7.

315. Schaafsma J. D. et al. Characterization of freezing of gait subtypes and the response of each to levodopa in Parkinson's disease //European journal of neurology. – 2003. – Т. 10. – №. 4. – С. 391-398.

316. Schapira A. H. V., Obeso J. Timing of treatment initiation in Parkinson's disease: a need for reappraisal? //Annals of neurology. – 2006. –Т. 59. – №. 3. – С. 559-562.

317. Schrag A. et al. Patient experiences of receiving a diagnosis of Parkinson's disease //Journal of neurology. – 2018. – Т. 265. – С. 1151-1157.

318. Schuepbach W. M. M. et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications //New England Journal of Medicine. – 2013. – T. 368. – №. 7. – C. 610-622.

319. Schupbach M. et al. Neurosurgery in Parkinson disease: a distressed mind in a repaired body? //Neurology. – 2006. – T. 66. – №. 12. – C. 1811-1816.

320. Schüpbach M. W. M. et al. Mortality in patients with Parkinson's disease treated by stimulation of the subthalamic nucleus //Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society. – 2007. – T. 22. – №. 2. – C. 257-261.

321. Schuurman P. R. et al. A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor //New England Journal of Medicine. – 2000. – T. 342. – №. 7. – C. 461-468.

322. Schweitzer J. S. et al. Personalized iPSC-derived dopamine progenitor cells for Parkinson's disease //New England Journal of Medicine. – 2020. – T. 382. – №. 20. – C. 1926-1932.

323. Sethi K. Levodopa unresponsive symptoms in Parkinson disease //Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society. – 2008. – T. 23. – №. 3. – C. 521-533.

324. Setiawan M. et al. Referrals for movement disorder surgery: under-representation of females and reasons for refusal //Canadian Journal of Neurological Sciences. – 2006. – T. 33. – №. 1. – C. 53-57.

325. Sharott A. et al. Activity parameters of subthalamic nucleus neurons selectively predict motor symptom severity in Parkinson's disease //Journal of Neuroscience. – 2014. – T. 34. – №. 18. – C. 6273-6285.

326. Shaw V. E. et al. Dopaminergic cells in the periaqueductal grey matter of MPTP-treated monkeys and mice; patterns of survival and effect of deep brain stimulation and lesion of the subthalamic nucleus //Parkinsonism & Related Disorders. – 2010. – T. 16. – №. 5. – C. 338-344.

327. Shepard M. D. et al. Suicide in Parkinson's disease //Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. – 2019. – T. 90. – №. 7. – C. 822-829.

328. Shpiner D. S. et al. Gender disparities in deep brain stimulation for Parkinson's disease //Neuromodulation: Technology at the Neural Interface. – 2019. – Т. 22. – №. 4. – С. 484-488.

329. Smeding H. M. M. et al. Neuropsychological effects of bilateral STN stimulation in Parkinson disease: a controlled study //Neurology. – 2006. – Т. 66. – №. 12. – С. 1830-1836.

330. Solla P. et al. Sex-related differences in olfactory function and evaluation of possible confounding factors among patients with Parkinson's disease //Journal of neurology. – 2020. – Т. 267. – С. 57-63.

331. Spieles-Engemann A. L. et al. Subthalamic nucleus stimulation increases brain derived neurotrophic factor in the nigrostriatal system and primary motor cortex //Journal of Parkinson's disease. – 2011. – Т. 1. – №. 1. – С. 123-136.

332. Spillantini M. G. et al. Alpha-synuclein in Lewy bodies. //Nature. – 1997. – Т. 388. – С. 839-840.

333. Spindler P. et al. Deep brain stimulation for Parkinson's disease–related postural abnormalities: a systematic review and meta-analysis //Neurosurgical Review. – 2022. – Т. 45. – №. 5. – С. 3083-3092.

334. Starkstein S. E. Apathy in Parkinson's disease: diagnostic and etiological dilemmas //Movement Disorders. – 2012. – Т. 27. – №. 2. – С. 174-178.

335. Stebbins G. T. et al. How to identify tremor dominant and postural instability/gait difficulty groups with the movement disorder society unified Parkinson's disease rating scale: comparison with the unified Parkinson's disease rating scale //Movement Disorders. – 2013. – Т. 28. – №. 5. – С. 668-670.

336. Subramanian I. et al. Unmet needs of women living with Parkinson's disease: gaps and controversies //Movement Disorders. – 2022. – Т. 37. – №. 3. – С. 444-455.

337. Tagliati M., Martin C., Alterman R. Lack of motor symptoms progression in Parkinson's disease patients with long-term bilateral subthalamic deep brain stimulation //International Journal of Neuroscience. – 2010. – Т. 120. – №. 11. – С. 717-723.

338. Tai C. H. et al. Electrophysiological and metabolic evidence that high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus bridles neuronal activity in the subthalamic nucleus and the substantia nigra reticulata //The FASEB journal. – 2003. – Т. 17. – №. 13. – С. 1820-1830.

339. Tasker R. R. Deep brain stimulation is preferable to thalamotomy for tremor suppression //Surgical neurology. – 1998. – Т. 49. – №. 2. – С. 145-153.

340. Tasker R. R. et al. What happened to VIM thalamotomy for Parkinson's disease? //Stereotactic and Functional Neurosurgery. – 1983. – Т. 46. – №. 1-4. – С. 68-83.

341. Tassorelli C. et al. The role of rehabilitation in deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for Parkinson's disease: a pilot study //Parkinsonism & related disorders. – 2009. – Т. 15. – №. 9. – С. 675-681.

342. Temel Y. et al. Protection of nigral cell death by bilateral subthalamic nucleus stimulation //Brain research. – 2006. – Т. 1120. – №. 1. – С. 100-105.

343. Thobois S. et al. Non-motor dopamine withdrawal syndrome after surgery for Parkinson’s disease: predictors and underlying mesolimbic denervation //Brain. – 2010. – Т. 133. – №. 4. – С. 1111-1127.

344. Tinkhauser G. et al. Beta burst dynamics in Parkinson’s disease OFF and ON dopaminergic medication //Brain. – 2017. – Т. 140. – №. 11. – С. 2968-2981.

345. Trager M. H. et al. Subthalamic beta oscillations are attenuated after withdrawal of chronic high frequency neurostimulation in Parkinson's disease //Neurobiology of Disease. – 2016. – Т. 96. – С. 22-30.

346. Tramontana M. G. et al. Neuropsychological effects of deep brain stimulation in subjects with early stage Parkinson's disease in a randomized clinical trial //Journal of Parkinson's disease. – 2015. – Т. 5. – №. 1. – С. 151-163.

347. Troshev D. et al. Isolation of living dopaminergic neurons labeled with a fluorescent ligand of the dopamine transporter from mouse substantia nigra as a new tool for basic and applied research //Frontiers in Molecular Neuroscience. – 2022. – Т. 15. – С. 1-18.

348. Twelves D., Perkins K. S. M., Counsell C. Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease //Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society. – 2003. – Т. 18. – №. 1. – С. 19-31.

349. Tysnes O. B., Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease //Journal of neural transmission. – 2017. – Т. 124. – С. 901-905.

350. Unal A., Altug F. Clinical experience from Turkey in rehabilitation of parkinson's disease after deep brain stimulation: What are we doing? //Journal of Physiotherapy & Physical Rehabilitation. – 2017. – № 2. – С. 2-5.

351. Valldeoriola F. et al. Bilateral subthalamic stimulation monotherapy in advanced Parkinson's disease: long-term follow-up of patients //Movement disorders. – 2002. – Т. 17. – №. 1. – С. 125-132.

352. Van Den Eeden S. K. et al. Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity //American journal of epidemiology. – 2003. – Т. 157. – №. 11. – С. 1015-1022.

353. Van Hienen M. M. et al. Patient-related factors influencing caregiver burden in Parkinson's disease patients: Comparison of effects before and after deep brain stimulation //Journal of Parkinson's Disease. – 2022. – Т. 12. – №. 4. – С. 1285-1293.

354. Varela F. et al. The brainweb: phase synchronization and large-scale integration //Nature reviews neuroscience. – 2001. – Т. 2. – №. 4. – С. 229-239.

355. Vinke R. S. et al. Gender distribution in deep brain stimulation for Parkinson's disease: the effect of awake versus asleep surgery //Journal of Parkinson's Disease. – 2022. – Т. 12. – №. 6. – С. 1965-1968.

356. Volkmann J. et al. Long-term effects of pallidal or subthalamic deep brain stimulation on quality of life in Parkinson's disease //Movement Disorders. – 2009. – Т. 24. – №. 8. – С. 1154-1161.

357. Volonté M. A. et al. Long term follow-up in advanced Parkinson's disease treated with DBS of the subthalamic nucleus //Journal of Neurology. – 2021. – Т. 268. – С. 2821-2830.

358. Voon V. et al. A multicentre study on suicide outcomes following subthalamic stimulation for Parkinson's disease //Brain. – 2008. – Т. 131. – №. 10. – С. 2720-2728.

359. Wächter T. et al. A tool to improve pre-selection for deep brain stimulation in patients with Parkinson's disease //Journal of neurology. – 2011. – Т. 258. – С. 641-646.

360. Wallace B. A. et al. Survival of midbrain dopaminergic cells after lesion or deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in MPTP-treated monkeys //Brain. – 2007. – Т. 130. – №. 8. – С. 2129-2145.

361. Watling C. J., Brown J. B. Education research: communication skills for neurology residents: structured teaching and reflective practice //Neurology. – 2007. – Т. 69. – №. 22. – С. E20-E26.

362. Weaver F. M. et al. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial //Jama. – 2009. – Т. 301. – №. 1. – С. 63-73.

363. Weaver F. M. et al. Survival in patients with Parkinson's disease after deep brain stimulation or medical management //Movement Disorders. – 2017. – Т. 32. – №. 12. – С. 1756-1763.

364. Whitman J. C., Ward L. M., Woodward T. S. Patterns of cortical oscillations organize neural activity into whole-brain functional networks evident in the fMRI BOLD signal //Frontiers in human neuroscience. – 2013. – Т. 7. – С. 80-83

365. Williams A. et al. Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial //The Lancet Neurology. – 2010. – Т. 9. – №. 6. – С. 581-591.

366. Williams A. E. et al. Cognitive outcome and reliable change indices two years following bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation //Parkinsonism & related disorders. – 2011. – Т. 17. – №. 5. – С. 321-327.

367. Williams D. et al. Dopamine-dependent changes in the functional connectivity between basal ganglia and cerebral cortex in humans //Brain. – 2002. – Т. 125. – №. 7. – С. 1558-1569.

368. Willis A. W. et al. Disparities in deep brain stimulation surgery among insured elders with Parkinson disease //Neurology. – 2014. – Т. 82. – №. 2. – С. 163-171.

369. Windels F. et al. Effects of high frequency stimulation of subthalamic nucleus on extracellular glutamate and GABA in substantia nigra and globus pallidus in the normal rat //European Journal of Neuroscience. – 2000. – Т. 12. – №. 11. – С. 4141-4146.

370. Witt K. et al. Neuropsychological and psychiatric changes after deep brain stimulation for Parkinson's disease: a randomised, multicentre study //The Lancet Neurology. – 2008. – Т. 7. – №. 7. – С. 605-614.

371. Wong J. K. et al. STN vs. GPi deep brain stimulation for tremor suppression in Parkinson disease: a systematic review and meta-analysis //Parkinsonism & related disorders. – 2019. – Т. 58. – С. 56-62.

372. Yamamoto T. et al. Long term follow-up on quality of life and its relationship to motor and cognitive functions in Parkinson's disease after deep brain stimulation //Journal of the Neurological Sciences. – 2017. – Т. 379. – С. 18-21.

373. Yen K. et al. DBS-edmonton app, a tool to manage patient expectations of DBS in Parkinson disease //Neurology: Clinical Practice. – 2021. – Т. 11. – №. 3. – С. 308-316.

374. York M. K. et al. Cognitive declines following bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation for the treatment of Parkinson’s disease //Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. – 2008. – Т. 79. – №. 7. – С. 789-795.

375. Young R. F. et al. Gamma knife thalamotomy for treatment of tremor: long-term results //Journal of neurosurgery. – 2000. – Т. 93. – №. 3. – С. 128-135.

376. Zach H. et al. Dopamine-responsive and dopamine-resistant resting tremor in Parkinson disease //Neurology. – 2020. – Т. 95. – №. 11. – С. 1461-1470.

377. Zach H. et al. The patient's perspective: the effect of levodopa on Parkinson symptoms //Parkinsonism & Related Disorders. – 2017. – Т. 35. – С. 48-54.

378. Zaidel A. et al. Levodopa and subthalamic deep brain stimulation responses are not congruent //Movement Disorders. – 2010. – Т. 25. – №. 14. – С. 2379-2386.

379. Zampogna A. et al. Axial impairment and falls in Parkinson's disease: 15 years of subthalamic deep brain stimulation //NPJ Parkinson's disease. – 2022. – Т. 8. – №. 1. – С. 121-129.

380. Zangaglia R. et al. Deep brain stimulation and cognitive functions in Parkinson's disease: A three-year controlled study //Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society. – 2009. – Т. 24. – №. 11. – С. 1621-1628.

381. Zarzycki M. Z., Domitrz I. Stimulation-induced side effects after deep brain stimulation–a systematic review //Acta Neuropsychiatrica. – 2020. – Т. 32. – №. 2. – С. 57-64.

382. Zhang C. et al. An international survey of deep brain stimulation utilization in Asia and Oceania: the DBS think tank east //Frontiers in human neuroscience. – 2020. – Т. 14. – С. 162-168.

383. Zibetti M. et al. Beyond nine years of continuous subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease //Movement Disorders. – 2011. – Т. 26. – №. 13. – С. 2327-2334.

384. Zoon T. J. et al. Resolution of apathy after dorsal instead of ventral subthalamic deep brain stimulation for Parkinson's disease //Journal of neurology. – 2019. – Т. 266. – №. 5. – С. 1267-1269.

385. Zoon T. J. C. et al. Apathy induced by subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: a meta-analysis //Movement disorders. – 2021. – Т. 36. – №. 2. – С. 317-326.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение А

Форма для предоперационной оценки ответа на леводопу

ФИО пациента_____

Дата исследования: _____ **Дата рождения**_____

Текущая противопаркинсоническая терапия (название, доза)	Время, прошедшее после последнего приема препаратов леводопы, часы_____ Обычная утренняя доза леводопы, мг_____ Эквивалентная доза леводопы, мг\сут_____ _____	
Периоды оценки		
	OFF-период	**ON-период**
Длительность, часы		
Наличие дискинезий (да\нет)		
MDS-UPDRS III, баллы		
Гипокинезия (3.19, 3.23, 3.24, 3.25, 3.26, 3.27, 3.29, 3.31)		
Тремор (2.16, 3.20, 3.21)		
Ригидность (3.22, 3.28)		
Ходьба (2.13, 2.14, 2.15, 3.29, 3.30)		
Речь (2.5, 3.18)		
Прочее		
Ответ на леводопу	**_____%**	
% ответа на леводопу = (Off (UPDRS-3) – On (UPDRS-3)) * 100 / Off (UPDRS-3)		
Дополнительная информация		

Приложение Б

Критерии НИК, используемые в работе

1. Диагностические критерии патологической азартной игры из DSM-V.

А. Постоянное и рецидивирующее безадаптивное игровое поведение, на которое указывают четыре (или более) из следующих признаков:

- озабочен азартными играми (например, озабочен повторением прошлого опыта азартных игр, созданием препятствий или планированием следующего предприятия, или размышлениями о том, как получить деньги для игры в азартные игры)

- необходимо играть с увеличивающейся суммой денег, чтобы достичь желаемого азарта

- неоднократно предпринимал безуспешные попытки контролировать, сократить или прекратить азартные игры

- беспокоен или раздражителен, когда пытается сократить или прекратить играть в азартные игры

- азартные игры как способ уйти от проблем или облегчить дисфорическое настроение (например, чувство беспомощности, вины, тревоги, депрессии)

- гонится за потерями

- лжет членам семьи, терапевту или другим лицам, чтобы скрыть степень участия в азартных играх

- поставил под угрозу или потерял важные отношения, работу, возможность образования или карьеры из-за азартных игр

- полагается на других, чтобы предоставить деньги, чтобы облегчить отчаянное финансовое положение, вызванное азартными играми симптомы

Б. присутствуют в течение 12 месяцев Поведение, связанное с азартными играми, не лучше объясняется маниакальным эпизодом.

2. Предлагаемые критерии патологической гиперсексуальности при БП (Averbeck BB, 2014)

А. Сексуальные мысли или поведение чрезмерны или представляют собой нетипичные отклонения от исходного уровня, отмеченные ≥ 1 из следующих признаков:

- Неадаптивная озабоченность сексуальными мыслями

- Неуместное или чрезмерное требование секса от партнера

- Привычная распущенность

- Компульсивная мастурбация

- Использование услуг секса по телефону или просмотр порнографии

- Парафилии

Б. Поведение должно сохраняться в течение ≥ 1 месяца.

В. Поведение вызывает ≥ 1 из следующих событий:

- Выраженное бедствие

- Попытки контролировать мысли или поведение безуспешны или приводят к выраженной тревоге или стрессу

- Отнимают много времени

-Значительно мешают социальному или профессиональному функционированию

Г. Не возникает исключительно во время (гипо)маниакальных периодов.

Д. Если соблюдены все критерии, кроме С, расстройство является субсиндромальным

3. Предлагаемый скрининговый вопросник для пандинга (адаптирован из О'Салливан, Эванс и др., 2007 г.).

- Есть ли у вас хобби, развлечения или занятия, которыми вы постоянно занимаетесь?

- Ваше хобби мешает спать?

- Мешает ли ваше хобби выполнять необходимые ежедневные задачи?

- Когда вы заинтересовались своим хобби (лет)?

- Что вы чувствуете, когда занимаетесь своим хобби?

- Сколько часов в день вы тратите на свое хобби?

- Испытываете ли вы трудности с завершением своих хобби-проектов?

- Что вы чувствуете, если вас отвлекают, когда вы занимаетесь своим хобби (т. е. злитесь ли вы когда-нибудь или расстраиваетесь)?

- Вы наводите беспорядок, когда занимаетесь своими развлечениями или хобби?

- Вас интересует ваше хобби только тогда, когда оно «включено»?

- Сколько часов в день вы тратите на следующее?

- уборка/уборка
- садоводство или благоустройство дома
- собирая вещи

- ремонт/демонтаж, например, компьютеров, телевизоров, радио (если да, смогли ли вы собрать их обратно?)
- сортировка, например, бумаг по ящикам/сумке
- на компьютере
- в Интернете

4. Диагностические критерии дофаминового дизрегуляционного синдрома (Джованнони, О'Салливан и др., 2000).

Болезнь Паркинсона с подтвержденной реакцией на L-дофа.

Необходимость увеличения доз заместительной дофаминовой терапии (ЗДТ) сверх тех, которые обычно необходимы для облегчения симптомов и признаков паркинсонизма.

Характер патологического употребления: выраженная потребность в повышении уровня ДЗТ при наличии чрезмерных и значительных дискинезий, несмотря на «включение», накопление наркотиков, поведение, связанное с поиском наркотиков, нежелание снижать уровень ДЗТ, отсутствие болезненных дистоний.

Нарушение социального или профессионального функционирования: драки, агрессивное поведение, потеря друзей, отсутствие работы, потеря работы, юридические трудности, ссоры или трудности с семьей.

Развитие гипоманиакального, маниакального или циклотимического аффективного синдрома в связи с ДРТ.

Развитие абстинентного состояния, характеризующегося дисфорией, депрессией, раздражительностью и тревогой на фоне снижения уровня ДРТ.

Продолжительность нарушения не менее 6 месяцев.

5. Диагностические критерии компульсивного шопинга (McElroy, Keck et al. 1994).

Неадаптивная озабоченность покупками или покупками, которая проявляется в импульсах или поведении, которые:

1. Ощущаются как неотразимые, навязчивые и/или бессмысленные
2. Результатом является частая покупка большего количества товаров, чем можно себе позволить, предметов, которые не нужны, или более длительный период времени, чем предполагалось.
3. Вызывают выраженный дистресс, отнимают много времени, существенно мешают социальному и профессиональному функционированию или приводят к финансовым проблемам.
4. Не возникают исключительно во время (гипо)маниакальных эпизодов.

Приложение В

Анкета для пациента с болезнью Паркинсона

Уважаемый пациент, приглашаем Вас принять участие во Всероссийском анкетировании пациентов с болезнью Паркинсона. Это займет примерно 15-20 минут. Ваши ответы помогут нам понять Ваши ожидания от медицинской помощи, оценить своевременность и качество ее оказания и улучшить помощь пациентам с болезнью Паркинсона в нашей стране. Сообщение диагноза является важным моментом во взаимоотношениях между врачом и пациентом. Этот опрос также предназначен для оценки Вашей степени удовлетворенности, Ваших ожиданий от общения с врачом и возможных существующих проблем в процессе диагностики и лечения на протяжении болезни. Если Вам трудно самому заполнить анкету, пожалуйста, попросите Вам помочь близкого или ухаживающего человека.

***под эгидой Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений.**

РАЗДЕЛ 1

1. Ваш пол

☐ Мужской ☐ Женский

2. Сколько Вам лет? _____

3. Семейный статус:

☐ Замужем/женат/гражданский брак

☐ Холост

☐ Вдова/Вдовец

4. Образование:

☐ Школа

☐ Среднее / профессиональное образование

☐ Высшее образование

☐ Ученая степень

5. Работаете ли Вы сейчас?

☐ Да, полный рабочий день

☐ Да, неполный рабочий день

☐ Нет

6. Где Вы проживаете, укажите название (город, село и др.)

_____

РАЗДЕЛ 2

Общая информация о заболевании

7. Как давно у Вас болезнь Паркинсона?

☐ Менее 1 года

☐ От года до 5 лет

☐ 5–10 лет

☐ Более 10–15 лет

☐ 15–20 лет и более

8. Сколько времени прошло после появления первых симптомов болезни Паркинсона прежде, чем Вы обратились к врачу?

☐ Сразу

☐ 1–6 месяцев

☐ 6–12 месяцев

☐ 1–2 года

☐ 2–5 лет

☐ 5 и более лет

☐ Не помню

☐ Другое _____

9. От кого Вы впервые услышали предположение, что у Вас может быть болезнь Паркинсона?

☐ От терапевта в поликлинике по месту жительства

☐ От невролога в поликлинике по месту жительства

☐ От невролога-паркинсолога (например, в специализированном центре)

☐ Не помню

☐ Другое _____

10. Как быстро Вы попали на консультацию к неврологу, чтобы подтвердить диагноз?

☐ Сразу

☐ 1–6 месяцев

☐ 6–12 месяцев

☐ 1–2 года

☐ 2–5 лет

☐ 5 и более лет

☐ Не помню

☐ Другое _____

11. Диагноз был поставлен на первом приеме?

☐ Да ☐ Нет

12. Какие дополнительные методы обследования Вам назначили прежде, чем поставили диагноз болезни Паркинсона? (можно выбрать несколько вариантов)

- ☐ МРТ головного мозга
- ☐ КТ головного мозга
- ☐ ОФЭКТ/ПЭТ
- ☐ ЭЭГ
- ☐ РЭГ
- ☐ УЗИ черной субстанции (транскраниальная сонография)
- ☐ Не помню
- ☐ Другое _____

13. Какой препарат был назначен первым (первыми) после постановки диагноза болезни Паркинсона? (можно выбрать несколько вариантов)

- ☐ Леводопа (Мадопар, Наком, Тидомет, Синдопа, Леводопа+бенсеразид)
- ☐ Сталево
- ☐ Проноран (Пирибедил)
- ☐ Мирапекс, Мирапекс ПД (Прамипексол)
- ☐ Реквип Модутаб, Синдранол (Ропинирол)
- ☐ Ньюпро (Ротиготин)
- ☐ Азилект (Разагилин)
- ☐ Юмекс (Селегилин)
- ☐ Циклодол (тригексифенидил) / Акинетон (Мендилекс, Бипериден)
- ☐ Мидантан, ПК-Мерц (Амантадин)
- ☐ Не помню
- ☐ Было принято решение воздержаться от лечения некоторое время
- ☐ Другое _____

14. Какую стадию болезни Паркинсона (по шкале Хен и Яра) Вам поставили на первом приеме?

- ☐ 1 стадия
- ☐ 2 стадия
- ☐ 3 стадия
- ☐ 4 стадия
- ☐ 5 стадия
- ☐ Не помню

15. Какую стадию болезни Паркинсона Вам ставят сегодня?

☐ 1 стадия

☐ 2 стадия

☐ 3 стадия

☐ 4 стадия

☐ 5 стадия

☐ Не помню

16. Как и где Вы узнали точный диагноз?

☐ На амбулаторном приеме в поликлинике, в кабинете врача

☐ На амбулаторном приеме в специализированном центре или клинике, в кабинете врача

☐ В моей больничной палате

☐ Я лежал в стационаре, врач пригласил меня в ординаторскую

☐ В стационаре в общей зоне

☐ По телефону

☐ Прочитал в выписке

☐ Не помню

☐ Другое _____

17. При сообщении диагноза болезни Паркинсона Вы предпочли бы получить информацию (поставьте галочки в клетках, соответствующих вашему ответу):

	Нет, это не так	**Пожалуй, так**	**Верно**
Общую информацию о болезни без подробностей	☐	☐	☐
О том, как будет прогрессировать заболевание	☐	☐	☐
О том, какие изменения меня ждут в жизни	☐	☐	☐
О конкретных аспектах заболевания (питание, сон, работа, социальные контакты, вождение авто и т.п.)	☐	☐	☐
О методах лечения	☐	☐	☐
Я хотел бы получить психологическую поддержку от врача	☐	☐	☐

Если в предыдущем вопросе Вы хотите дополнить свой ответ, напишите:

_____

18. Хотели бы Вы получить информационное пособие по болезни Паркинсона после того, как Вам сообщили диагноз?

☐ Да, это было бы полезно

☐ Нет, предпочитаю получать всю информацию от моего врача

☐ Нет, достаточно информации в интернете

19. Когда врач сообщил Вам диагноз болезни Паркинсона (поставьте галочки в клетках, соответствующих вашему ответу):

	Нет, это не так	**Пожалуй, так**	**Верно**
Я хотел бы получить больше получить эмоциональной поддержки	☐	☐	☐
Врач понял мое эмоциональное состояние и оправдал мои ожидания	☐	☐	☐
Я был полностью проинформирован врачом о моей болезни	☐	☐	☐
Не помню	☐	☐	☐

20. Были ли Вы удовлетворены тем, КАК Вам сообщили диагноз болезни Паркинсона?

☐ Да ☐ Нет

21. Как вы думаете, что больше всего мешало Вам при постановке диагноза? (поставьте галочки в клетках, соответствующих вашему ответу):

	Нет, это не так	**Пожалуй, так**	**Верно**
Мало времени на обсуждение	☐	☐	☐
Неудачное или некомфортное место	☐	☐	☐
Врач непонятно объяснял	☐	☐	☐
Было сложно установить отношения с врачом	☐	☐	☐
Не помню	☐	☐	☐
Другое	☐	☐	☐

Если в предыдущем вопросе Вы выбрали "другое", напишите: пожалуйста ответ:

_____

22. Сколько времени заняло сообщение диагноза болезни Паркинсона?

☐ Меньше 5 мин

☐ 5–15 мин

☐ 15–30 мин

☐ Больше 1 часа

☐ Не помню

23. Кто был с вами, когда вы узнали о диагнозе болезни Паркинсона?

☐ Никто, я был один

☐ Был мой родственник (родитель, супруг, брат или сестра)

☐ Не помню

☐ Другое _____

24. Сообщая вам диагноз болезни Паркинсона, врач сразу рассказал Вам (поставьте галочки в клетках, соответствующих вашему ответу):

	Нет, это не так	**Пожалуй, так**	**Верно**
Общую информацию о болезни без подробностей	☐	☐	☐
О том, как будет прогрессировать заболевание	☐	☐	☐
О том, какие изменения ждут вас в жизни	☐	☐	☐
О конкретных аспектах заболевания (питание, сон, работа, социальные контакты, т.п.)	☐	☐	☐
О терапевтических методах лечения	☐	☐	☐
О хирургических методах лечения	☐	☐	☐
Оказал психологическую поддержку	☐	☐	☐
Ничего из вышеперечисленного	☐	☐	☐
Не помню	☐	☐	☐

Если в предыдущем вопросе Вы хотите дополнить свой ответ, напишите:

_____

_____

25. Когда врач назначил Вам препарат для лечения болезни Паркинсона, какую информацию он предоставил? (можно выбрать несколько вариантов)

☐ О механизме действия препарата

☐ Об ожидаемом эффекте от лечения

☐ О возможных побочных эффектах

☐ Не помню

☐ Ничего из перечисленного

☐ Другое _____

26. Участвовали ли вы на протяжении заболевания в программах реабилитации?

☐ Да ☐ Нет

27. Если вы ответили “да”, на предыдущий вопрос, ответьте - каким образом проводилась реабилитация?

☐ Амбулаторно (я приезжал(а) в центр несколько раз в неделю)

☐ Стационарно (я был(а) госпитализирован в центр реабилитации)

28.Участвовали ли Вы на протяжении болезни в клинических исследованиях?

☐ Да ☐ Нет

29. Как Вы считаете, какие утверждения верны в отношение клинических исследований при болезни Паркинсона? (поставьте галочки в клетках, соответствующих вашему ответу)

	Да	**Нет**	**Не знаю**
Препарат должен быть изучен прежде, чем станет доступен в аптеке			
Клиническое исследование всегда проходит одобрение в этическом комитете			
Участие в исследовании является для меня добровольным			
Я могу прекратить участие в исследовании в любой момент			
Клиническое исследование может включать различные процедуры, которые могут не входить в обычный осмотр моего доктора			
Клинические испытания в основном финансируются фармацевтическими компаниями			
Основная цель клинического лечения - найти лучшее лекарство			

30. Хотели бы Вы участвовать в клинических исследованиях новых препаратов для лечения болезни Паркинсона?

☐ Да ☐ Нет

31. Если Вы ответили НЕТ в предыдущем вопросе, то укажите причины, по которым Вы бы воздерживались от участия?

☐ Я считаю, что риски побочных эффектов высоки

☐ У меня нет на это времени

☐ Мои ограничения в движении препятствуют частым визитам в центр

☐ Моя семья против

☐ Я скептически отношусь к исследованиям

☐ Я боюсь процедур, связанных с взятием крови и уколами

☐ Другое

Если в предыдущем вопросе Вы выбрали "другое", напишите: пожалуйста ответ:

_____

32. Если Вы ответили ДА в п.30, то укажите причины, по которым Вы бы хотели участвовать в клиническом исследовании

☐ Я бы хотел помочь будущим пациентам с болезнью Паркинсона

☐ Я бы хотел улучшить свое состояние

☐ Благодаря исследованию, я чаще контактирую со своим врачом

☐ Я боюсь, что мне станет хуже, если я не приму участие

☐ Другое

Если в предыдущем вопросе Вы выбрали "другое", напишите: пожалуйста ответ:

_____

33. На протяжении заболевания вы наблюдаетесь у одного и того же специалиста?

☐ Да ☐ Нет

34. Если вы ответили “нет”, то по каким причинам?

☐ В поликлинике, где я наблюдаюсь, сменился врач

☐ Я не чувствую удовлетворения от контакта с врачом

☐ Я хочу получать второе и третье мнение о моей болезни

☐ Мне стало трудно добираться до моего доктора

☐ Другое _____

35. Как часто на протяжении заболевания вы посещаете своего врача?

☐ 1 раз в 3 месяца

☐ 1 раз в 6 месяцев

☐ 1 раз в год

☐ 1 раз в 2 года

☐ 1 раз за 5 лет

☐ Другое _____

36. Говорил ли невролог о том, что Вам, возможно, показано нейрохирургическое лечение болезни Паркинсона (DBS или другое)?

☐ Да, говорил, я прооперирован (а)

☐ Да, говорил, но я пока решил(а) отложить решение об операции

☐ Да, говорил, я направлен(а) в центр, где мне сделают операцию

☐ Да, говорил, операция может быть проведена на более развернутых стадиях заболевания

☐ Да, говорил, но операция мне не показана

☐ Нет, не говорил, я сам обратился (обратилась) с этим вопросом к моему врачу

☐ Нет, не говорил

37. Если Вам показано нейрохирургическое лечение, но Вы решили от него воздержаться - укажите, пожалуйста, причины, по которым это сделали:

☐ Я боюсь нейрохирургического вмешательства

☐ У меня есть дела, которые я хотел бы завершить до нейрохирургического лечения

☐ Я считаю, что нейрохирургические методы следует использовать тогда, когда все другие варианты были исчерпаны

☐ Другое _____

38. Было ли вам проведено нейрохирургическое лечение болезни Паркинсона?

☐ Да ☐ Нет

39. Если Вы ответили ДА на предыдущий вопрос, то укажите, какое лечение Вам проведено?

☐ Деструктивная операция (таламотомия, паллидотомия, гамма-нож и др. методы)

☐ Нейростимуляция с имплантацией электродов в головной мозг (DBS)

☐ Фокусированный ультразвук (МФУЗ)

☐ Другое _____

Если Вы ответили «ДА» на вопрос 39 (Вам провели нейрохирургическое лечение) - заполните, пожалуйста, следующие разделы, если нет – остальные вопросы можно не заполнять.

Если Вам трудно самому заполнить анкету, пожалуйста, попросите Вам помочь близкого или ухаживающего человека

1. Как давно Вам было проведено нейрохирургическое вмешательство при болезни Паркинсона?

☐ Менее 1 года

☐ 1–3 года назад

☐ Более 3–5 лет назад

☐ Более 5 лет назад

☐ Более 10 лет назад

2. Как, на Ваш взгляд, СЛЕДУЕТ принимать решение о применении нейрохирургических методов лечения при болезни Паркинсона?

☐ Метод нейрохирургического лечения должен выбрать врач

☐ Врач должен обосновать необходимость нейрохирургического лечения и принять решение вместе со мной

☐ Врач должен обосновать необходимость нейрохирургического лечения, но окончательное решение остается за мной

☐ Врач должен объективно объяснить все «плюсы» и «минусы» нейрохирургического лечения, а я должен сам принять решение

3. Чувствовали ли Вы, что были полностью информированы в то время, когда было принято решение о проведении нейрохирургического лечения?

☐ Да ☐ Нет

4. Как строилось Ваше общение с врачом при принятии решения о применении нейрохирургических методов лечения?

☐ Врач решил, что мне показано нейрохирургическое лечение, я не участвовал в принятии решения

☐ Врач обосновал применение нейрохирургического лечения, мы обсудили и вместе приняли решение

☐ Врач обосновал применение нейрохирургического лечения, я принял окончательное решение

☐ Врач объективно объяснил все «плюсы» и «минусы» применения нейрохирургического лечения, я сам принял решение

☐ Не помню

5. Теперь, когда у вас есть опыт жизни после операции, думаете ли Вы, что были полностью информированы во время принятия решения?

☐ Да ☐ Нет

6. Следующие вопросы состоят из двух частей: какую информацию Вы получили от невролога специализированного центра перед операцией относительно хирургического лечения болезни Паркинсона и насколько, по Вашему мнению, эта информация важна для того, чтобы Вы могли сделать выбор?

	Насколько подробно врач рассказал вам				**Насколько эта информация важна для вас**			
	Очень подробно	**Упомянул**	**Не рассказал**	**Не помню**	**Очень важна**	**Важна**	**Нейтрально**	**Вообще не важна**
Причины, по которым вам показано нейрохирургическое лечение	□	□	□	□	□	□	□	□
Ожидаемый эффект от нейрохирургического лечения на Ваше заболевание (на симптомы болезни)	□	□	□	□	□	□	□	□
Ожидаемое воздействие нейрохирургического лечения на качество Вашей жизни	□	□	□	□	□	□	□	□
Возможные осложнения или побочные эффекты нейрохиругического лечения	□	□	□	□	□	□	□	□
В какой помощи и поддержке Вы будете нуждаться в ходе проведения операции	□	□	□	□	□	□	□	□

	Насколько подробно врач рассказал вам				Насколько эта информация важна для вас			
	Очень подробно	**Упомянул**	**Не рассказал**	**Не помню**	**Очень важна**	**Важна**	**Нейтрально**	**Вообще не важна**
Какая подготовка к нейрохирургическому лечению потребуется	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Сколько придется ждать операцию	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Как будет проходить операция	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Как будет осуществляться послеоперационное настройка программы стимуляции (если проводилась DBS)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Какое потребуется наблюдение / осмотры и как часто	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Как изменится прием препаратов после операции	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

7. Сколько времени Вы ожидали операции после того, как было принято решение о нейрохирургическом лечении?

☐ От 1 до 3 х месяцев

☐ От 3-х до 6 месяцев

☐ От 6-ти месяцев до года.

Благодарим за Ваше участие в анкетировании!

Приложение Г

Анкета-опросник. Экспертное мнение

Анкета для врачей неврологов

Уважаемый коллега!

Просим Вас принять участие в
обсуждении инструмента-опросника для принятия быстрых клинических решений неврологом о необходимости направления пациентов с болезнью Паркинсона на нейрохирургическое (инвазивное) лечение.

Данный опрос состоит из 5 разделов.

В разделе 1 мы просим заполнить общие данные о Вас и Вашей
работе

В разделе 2 представлен сам опросник, который мы вышлем Вам на почту с просьбой заполнить на нескольких пациентов с болезнью Паркинсона. В нем представлены основные критерии (на наш взгляд) для отбора на инвазивные
методы лечения. Вам необходимо с ними ознакомится и внести свои замечания.

В разделе 3 мы просим Вас оценить по 10 - бальной шкале значимость каждого критерия для отбора на нейрохирургические методы лечения

В разделе 4 мы просим Вас оценить ранжирование критериев по показателям.

В разделе 5 мы просим Вас оценить общее впечатление об опроснике, оценить его удобство.

Благодарим за Ваше участие в анкетировании!

Раздел 1.

Заполните, пожалуйста, демографические данные о себе.

Укажите Ваш пол *

- ○ мужской
- ○ Женский

Укажите, пожалуйста, Ваш возраст *

.....

Укажите, пожалуйста, стаж работы неврологом *

.....

Укажите стаж работы специалистом по экстрапирамидной патологии *

.....

Сколько примерно пациентов в месяц Вы принимаете с болезнью Паркинсона? *

.....

Сколько примерно пациентов в год Вы отправляете на нейрохирургическое лечение? *

.....

Укажите, пожалуйста, где Вы проживаете? *

.....

Укажите, пожалуйста, место работы (не обязательный вопрос)

.....

Раздел 2

В данном разделе представлен опросник, который включает основные (на наш взгляд) значимые показатели для отбора на нейрохирургические методы (инвазивные) лечения болезни Паркинсона. Каждый показатель оценивается в баллах. Чем больше баллов, тем наиболее вероятно пациенту показано нейрохирургическое лечение, и он должен быть направлен в нейрохирургический центр. Ознакомьтесь, пожалуйста, с ними. В приложении к письму будет выслала эта форма, пожалуйста, заполните ее на нескольких пациентах.

Опросник пациента с болезнью Паркинсона для принятия быстрого решения неврологом о направлении в центр для отбора на инвазивные методы исследования

№	Показатель	Характеристика	Баллы
1	Возраст	Менее 60	2
		61-70	1
		Более 71	0
2.	Наличие рефрактерного тремора (дрожательная форма болезни Паркинсона)	Нет/легкий	0
		Умеренный, мешает больному	1
		Тяжелый, инвалидизирует	2
3.	Длительность заболевания	Менее 5 лет	0
		Более 5 лет	1
4.	Тяжесть дискинезий	Нет/Легкие	0
		Умеренные, мешают больному	1
		Тяжелые, инвалидизируют	2
5.	Тяжесть OFF периода	Нет/Легкий	0
		Умеренный	1
		Тяжелый	2
6.	**Критерии 5-2-1**		
6.1	Длительность дискинезий	Отсутствуют или менее 1 часа	0
		Более 1 часа	1
6.2	Прием леводопы	Отсутствует или менее 5 раз	0
		Более 5 раз	1
6.3	Период выключения	Отсутствует или менее 2 часов	0
		Более 2 часов	1
7.	Когнитивные нарушения	нет	2
		Умеренные когнитивные нарушения	1
		Деменция	0
	ИТОГО	**Сумма баллов**	
А	**Классификация пациентов**	Подходящий кандидат	1 группа
		Неподходящий кандидат	2 группа
		Пациент требует дальнейшей оценки в динамике	3 группа
Б.	**Исход**	**Направлен и прооперирован**	
		Направлен, отказ	
		Не направлен	
В.	**Причина отказа**	Рано	1
		Неадеватная медикаментозная терапия	2
		Когнитивные причины	3
		Атипичный\вторичный паркинсонизм	4
		Коморбидность	5
		Психические причины	6
		Леводопа-нечувствительные симптомы	7
		Аномальная МРТ	8
		Низкая реакция на препараты леводопы	9
		Пациент воздержался	10
		Потеря контакта	11
		Аксиальные нарушения	12

Раздел 3

Оцените по 10 - бальной шкале значимость каждого критерия для отбора на нейрохирургические методы лечения, где 0 – вообще не значимо, 10 баллов – очень значимо

1. Возраст *

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
вообще не значимо	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	очень значимо

2. Наличие рефрактерного тремора (дрожательная форма болезни Паркинсона) *

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
вообще не значимо	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	очень значимо

3. Длительность заболевания *

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
вообще не значимо	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	очень значимо

4. Тяжесть дискинезий *

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
вообще не значимо	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	очень значимо

5. Тяжесть периода выключения *

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
вообще не значимо	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	очень значимо

6. Критерии 5-2-1: *

6.1. Длительность дискинезий в сутки

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
вообще не значимо	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	очень значимо

6.Критерии 5-2-1: *

6.2. Количество приемов препаратов леводопы в сутки

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
вообще не значимо	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	очень значимо

6.Критерии 5-2-1: *

6.3. Длительность периода выключения в сутки

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
вообще не значимо	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	очень значимо

7. Ответ на разовую дозу леводопы *

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
вообще не значимо	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	очень значимо

8. Наличие когнитивных нарушений *

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
вообще не значимо	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	очень значимо

9. Наличие психотических нарушений *

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
вообще не значимо	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	очень значимо

10. Наличие аксиальных нарушений (застываний в периоде включения) *

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
вообще не значимо	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	очень значимо

10.1. Выраженность застываний в периоде включения *

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
вообще не значимо	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	очень значимо

10.2. Частота падений *

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
вообще не значимо	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	очень значимо

11. Предложите свой вариант

.....

Раздел 4.

Оценка ранжирования критериев опросника

Оцените, пожалуйста,
считаете ли Вы правильным именно такое ранжирование критериев по показателям. Если Вы не согласны, предложите свой вариант.

1. Разделение возраста: *

- менее 60 лет
- 60-70 лет
- более 71 года

○ Да

○ Нет

○ Не уверен

○ Другое: .....

Если Вы выбрали другое,
предложите свой вариант разделения возраста на категории:

.....

2. Наличие рефрактерного тремора (дрожательная форма болезни Паркинсона): *

- нет/легкий
- умеренный, мешает больному
- тяжелый, инвалидизирует больного

- ○ да
- ○ нет
- ○ не уверен
- ○ Другое: .....

Если Вы выбрали другое, предложите свой вариант разделения тремора на подкатегории

.....

3. Длительность заболевания: *

- менее 5 лет
- более 5 лет

- ○ да
- ○ нет
- ○ не уверен
- ○ Другое: .....

Если Вы выбрали другое, укажите Ваш вариант разделения длительности заболевания на подкатегории

.....

4. Тяжесть дискинезий: *

- нет/легкие
- умеренные, мешают больному
- тяжелые, инвалидизируют больного

- ○ да
- ○ нет
- ○ не уверен
- ○ Другое: .....

Если вы выбрали другое, предложите ваш вариант разделения тяжести дискинезий

.....

5. Тяжесть периода выключения: *

- нет/ легкий
- умеренный
- тяжелый

- ○ да
- ○ нет
- ○ не уверен
- ○ Другое: .....

Если Вы выбрали вариант другое в предыдущем ответе, предложите свой вариант разделения тяжести периода выключения

.....

6. Критерии 5-2-1: *

6.1. Длительность дискинезий в сутки:

- отсутствуют или менее часа
- более часа

- ○ да
- ○ нет
- ○ не уверен
- ○ Другое: .....

Если Вы выбрали в предыдущем ответе вариант другое, предложите свой вариант разделения длительности дискинезий

.....

6. Критерии 5-2-1: *

6.2. Прием препаратов леводопы:

-отсутствует или менее 5 раз
- более 5 раз

- ○ да
- ○ нет
- ○ не уверен
- ○ Другое: .....

Если Вы выбрали вариант другое в предыдущем вопросе, предложите свой вариант разделения приемов препаратов леводопы

.....

6. Критерии 5-2-1: *

6.3. Длительность периода выключения в сутки:

- отсутствует или менее 2-х часов
- более 2-х часов

- ○ да
- ○ нет
- ○ не уверен
- ○ Другое: .....

Если Вы выбрали в предыдущем ответе другое, предложите свой вариант разделения длительности периода выключения в сутки

.....

7. Ответ на терапию леводопой: *

- нет ответа
- незначительный
- хороший ответ

- ○ да
- ○ нет
- ○ не уверен
- ○ Другое: .....

Если Вы выбрали в предыдущем варианте другое, предложите свой вариант ранжирования ответа на леводопу

.....

8. Когнитивные нарушения:
- нет
- умеренные нарушения
- деменция

- ◯ да
- ◯ нет
- ◯ не уверен
- ◯ Другое: .....

Если Вы выбрали в предыдущем варианте другое, предложите свой вариант разделения когнитивных нарушений:

.....

9. Психотические нарушения: *
- да
- нет

- ◯ да
- ◯ нет
- ◯ не уверен
- ◯ Другое: .....

Если Вы в предыдущем вопросе указали другое, предложите свой вариант разделения психотических нарушений:

.....

10. Наличие аксиальных нарушений (застываний в периоде включения): *

- да
- нет

- ◯ да
- ◯ нет
- ◯ не уверен
- ◯ Другое: .....

10.1 Выраженность застываний в периоде включения: *

- незначительные
- умеренные
- тяжелые

- ◯ да
- ◯ нет
- ◯ не уверен
- ◯ Другое: .....

Если Вы в предыдущем вопросе указали другое, предложите свой вариант ранжирования застываний в периоде включения

.....

Частота падений: *
- нет
- 2 и более падений в месяц

- ◯ да
- ◯ нет
- ◯ не уверен
- ◯ Другое: .....

Если Вы в предыдущем вопросе ответили другое, предложите свой вариант ранжирования падений

.....

Раздел 5. Заключительный.

Оценка удобства опросника

5.1. **Как Вы считаете, понятны ли вопросы опросника? Оцените по 10-ти бальной шкале, где 0 – вообще не понятно, 10 баллов – очень понятно** *

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
вообще не понятно	◯	◯	◯	◯	◯	◯	◯	◯	◯	◯	◯	очень понятно

5.2. **Как Вы считаете, если бы был такой инструмент в виде онлайн программы было ли это интересно Вам? Оцените по 10-ти бальной шкале, где 0 – вообще не интересно, 10 баллов – очень интересно** *

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
вообще не интересно	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	очень интересно

5.3. **Много ли усилий Вам требуется, чтобы заполнить анкету на пациента? Оцените по 10 бальной шкале, где 0 – вообще без усилий, 10 баллов – очень много усилий** *

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
вообще без усилий	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	очень много усилий

5.4. **Насколько нужным вы считаете такой инструмент в своей работе? Оцените по 10 бальной шкале, где 0 – вообще не нужен, 10 баллов – очень нужен** *

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
вообще не нужен	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	очень нужен

5.5. **Хотели бы Вы получить обратную связь о том, какое количество пациентов, ответивших на анкету и направленных Вами, были прооперированы в конечном итоге? Оцените по 10 бальной шкале, где 0 – вообще не интересно, 10 баллов – очень интересно** *

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
вообще не интересно	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	очень интересно

5.6. **Сколько времени потребовало от вас заполнение анкеты на приеме?** *

- ◯ менее 1 минуты
- ◯ 3 минуты
- ◯ 5 минуты
- ◯ более 6 минут

Благодарим Вас за потраченное время!

Google Формы