Лихачев С.А., Алексеевец В.В., Ващилин В.В., Буняк А.Г.
Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

Likhachev S., Alexeyevets V., Vashchylin V., Buniak A.
Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

Нейромодуляция глубинных структур головного мозга у пациентов с болезнью Паркинсона: результаты собственных наблюдений

Deep Brain Stimulation in Patients with Parkinson's Disease: Own Results

Резюме

Введение. Нейромодуляции глубинных структур головного мозга (НГСГМ) при болезни Паркинсона отдается предпочтение как более безопасному, обратимому и пластичному методу функциональной нейрохирургии с обязательным учетом формы и длительности заболевания, показаний и противопоказаний при наличии у пациентов выраженного тремора конечностей, леводопа-индуцированных дискинезий и моторных флюктуаций на фоне адекватной схемы противопаркинсонической терапии.

Цель. Проанализировать и оценить результаты НГСГМ у пациентов с БП в зависимости от выбранных ядер-мишеней.

Материалы и методы. В исследование включены 75 пациентов на фоне НГСГМ за период с 2011 по 2020 г. Для оценки неврологического статуса использована унифицированная шкала UPDRS, для оценки динамики лекарственной терапии – показатель леводопаэквивалентная доза (ЛЭД).

Результаты. У 50 пациентов (77%) с нейростимуляцией субталамических ядер (STN) уменьшилась балльная оценка по III ч. UPDRS в off-период и ЛЭД ($p < 0,0001$) за 12 месяцев наблюдения. У 10 пациентов одновременная имплантация двух пар электродов позволяла уменьшить основные моторные симптомы при нейростимуляции STN и развивающиеся со временем инвалидизирующие дискинезии при переключении на нейростимуляцию внутреннего сегмента бледного шара (GPi). У одной пациентки нейростимуляция второй пары электродов в педункулопонтинных ядрах (pedunculo pontinus nucleus – PPN) уменьшала нарушения походки. У 10 (13%) пациентов с нейростимуляцией GPi существенно уменьшились лекарственные дискинезии в течение 12 месяцев. У 3 пациентов (4%) с нейростимуляцией вентральных ядер таламуса Vim за 12 месяцев наблюдения уменьшился выраженный тремор конечностей.

Заключение. Определение целевых ядер для имплантации электродов на этапе отбора пациентов и планирования операции обуславливает адекватную коррекцию симптомов заболевания и уменьшения количества операций.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, нейростимуляция глубинных структур головного мозга, субталамическое ядро, внутренний сегмент бледного шара, нейромодуляция.

Abstract

Introduction. Deep Brain stimulation is preferred method of functional neurosurgery for control of Parkinson's disease because this method is a safer, reversible and plastic. However, when using this method, it is imperative to take into account the form of the disease, the duration of the disease, indications for implantation and contraindications in each individual patient, especially if patients have severe tremor of the extremities, levodopa-induced dyskinesias and motor fluctuations.

Purpose. Evaluate the results of DBS in PD patients, depending on the selected target nuclei.

Materials and methods. Included 75 patients with DBS for the period from 2011 to 2020. To assess the neurological status was used UPDRS; to assess the changes of drug therapy was used LEDD.

Results. The score by III part of UPDRS in the off period and LEDD ($p < 0.0001$) decreased in 50 patients (77%) with DBS STN for 12 months of follow-up. The simultaneous implantation of two pairs of electrodes in 10 patients was reduced the motor symptoms by DBS STN and stopped dyskinesias by switch to DBS GPi. DBS PPN reduced disabling gait disturbances in one patient. DBS GPi significantly decreased or regressed L-dopa dyskinesias in 10 (13%) patients over 12 months. DBS Vim decreased severe tremor in 3 patients (4%) for 12 months of follow-up.

Conclusion. Determination of target for electrode implantation at the stage of patient selection and surgery planning determines adequate correction of disease symptoms and reducing the number of surgeries.

Keywords: Parkinson disease, deep brain stimulation, subthalamic nucleus, globus pallidum internus, neuromodulation.

■ ВВЕДЕНИЕ

Для лечения болезни Паркинсона (БП) – хронического прогрессирующего нейродегенеративного заболевания головного мозга – используется заместительная медикаментозная терапия с хорошим эффектом в плане коррекции основных двигательных нарушений, таких как гипокинезия, скованность, тремор. С увеличением стажа заболевания и снижения качества жизни пациентов изменяются дозы применяемых лекарственных средств, что ведет к появлению нежелательных эффектов в виде лекарственных дискинезий и моторных флюктуаций. В случае отсутствия достаточного эффекта от оптимальной консервативной терапии, невозможности уменьшить побочные эффекты леводопы-содержащих лекарственных средств (ЛСЛС) – выраженные моторные флюктуации и лекарственные дискинезии, может рассматриваться вопрос о стереотаксическом оперативном лечении, которое включает деструкцию или нейромодуляцию определенных подкорковых групп ядер головного мозга [1–3].

В основе нейромодуляции глубинных структур головного мозга (Deep Brain Stimulation – DBS) при БП лежит целенаправленное воздействие высокочастотными электрическими импульсами с определенными параметрами на такие структуры мозга, как вентролатеральная группа ядер таламуса (Vim), внутренний сегмент бледного шара (GPi), субталамическое ядро (STN) и другие, которые регулируют активность экстрапирамидной системы и осуществляют конвергенцию ее связей с центральной нервной системой на различных уровнях [4–6]. Нейромодуляция глубинных структур головного мозга (НГСГМ), таких как STN,

GPI, Vim и другие, позволяет нивелировать патологически разбалансированную активность при БП в двигательных путях центральной нервной системы [4, 7]. НГСГМ имеет преимущества перед деструктивными операциями в связи с большей безопасностью, обратимостью, пластичностью, возможностью двустороннего воздействия, меньшим числом осложнений и более выраженным эффектом в отношении основных клинических проявлений заболевания и поэтому является предпочтительным вариантом хирургического лечения пациентов с БП [8].

НГСГМ была одобрена Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) в качестве метода лечения эссенциального тремора в 1997 г., болезни Паркинсона в 2002 г. [9]. В 2005 г. Обществом расстройств движения (Movement Disorder Society – MDS) DBS STN была предложена в качестве метода лечения БП с точки зрения доказательной медицины [10]. Европейская федерация неврологов (European Federation of Neurological Societies (EFNS)) и европейская секция – MDS – European Section научно обосновали рекомендации с использованием DBS для коррекции плохо купируемого тремора, моторных флюктуаций и лекарственных дискинезий при БП (уровень доказательности A) [5].

Нейромодуляция, как и другие способы лечения БП, не устраняет заболевание, но позволяет уменьшить основные проявления болезни, такие как гипокинезия, ригидность, инвалидизирующий тремор, выраженные моторные флюктуации и леводопа-индуцированные дискинезии. В то же время при НГСГМ удастся улучшить эффективность медикаментозной терапии и снизить дозы принимаемых лекарственных средств [6, 7, 11].

Нейромодуляция начинается после имплантации четырехконтактных электродов в ядра-мишени с двух сторон и соединения с нейростимулятором, имплантированным подкожно в подключичную область. При включении нейростимулятора подаются электрические импульсы в ядра-мишени, и в зависимости от мишени воздействия получаются разные эффекты [8].

Критерии отбора пациентов, перечисленные ниже, сформулированы на основании данных Core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson's disease (CAPSIT-PD) и адаптированного мнения зарубежных специалистов:

1. Достоверный диагноз идиопатической БП в соответствии с международными рекомендациями.
2. Наличие тремора, тяжелых лекарственных дискинезий и выраженных моторных флюктуаций, которые инвалидизируют и значительно влияют на качество жизни пациентов, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию.
3. Высокая чувствительность основных симптомов заболевания к действию ЛСЛС. При тесте с леводопой наличие существенной объективной разницы моторных функций между периодами on – off по III части UPDRS (за исключением дрожательной формы).
4. Стадия БП ≤ 3 по функциональной шкале Хен и Яра в on-периоде.
5. Длительность заболевания не менее 5 лет.
6. Отсутствие когнитивных нарушений у пациентов.

Критерии исключения:

1. Нейрохирургические: выраженная атрофия головного мозга по данным МРТ и повреждения головного мозга с грубой анатомической

дислокацией. Наличие морфологических изменений и сосудистых мальформаций в зоне имплантации.

2. Психиатрические: психозы, депрессии с суицидальными мыслями, изменения личности, злоупотребление алкоголем и наркотиками.
3. Общемедицинские: плохое здоровье, коагулопатии, антикоагулянтная терапия, иммуносупрессия.
4. Индивидуальный фактор: пожилой возраст (старше 75 лет) [1, 12].

На этапе скрининга пациентов выявляются наиболее инвалидизирующие проявления заболевания, определение которых влияет в дальнейшем на выбор ядра-мишени [13–15]. Эффективность оперативного лечения зависит не только от адекватного отбора пациентов и определения ядра-мишени, но и от точности имплантации электрода в выбранное ядро [1]. Нейростимуляция STN эффективна в отношении основных моторных симптомов БП и коррекции моторных флюктуаций [7]. Нейростимуляция GPi эффективна в отношении лекарственных дискинезий, а также дистонии периода выключения с их значительным уменьшением либо исчезновением [16]. Нейростимуляция Vim эффективна для моносимптомной коррекции тремора, но без улучшений в отношении гипокинезии, в меньшей степени ригидности, моторных флюктуаций и дискинезий [4].

В ряде случаев при раннем начале заболевания у лиц молодого возраста, а также при раннем возникновении медикаментозных дискинезий (менее 3–5 лет от начала заболевания), особенно при акинетико-ригидной форме заболевания, с целью сохранения терапевтического окна для контроля над заболеванием на поздних стадиях пациентам одномоментно можно имплантировать две пары электродов в STN и GPi. Данный вариант имплантации осуществляется с целью предупреждения инвалидизации от лекарственных дискинезий и дискинезий, индуцированных стимуляцией STN [17].

В послеоперационный период настройка работы нейростимулятора и коррекция противопаркинсонической терапии проводятся с учетом ядер-мишеней и индивидуальных особенностей пациента [11, 18]. До настоящего времени не проведены рандомизированные исследования для разработки тактики ведения пациентов после имплантации нейростимулятора и электродов. Рекомендации специалистов базируются на собственном опыте и опыте других центров, специализирующихся на оказании помощи пациентам с экстрапирамидными заболеваниями [19, 20].

Пациенты после имплантации электродов и нейростимулятора имеют риск развития ряда осложнений и побочных эффектов НГСГМ. Согласно данным литературы, можно выделить осложнения в раннем послеоперационном периоде и на фоне хронической НГСГМ [21, 22]. Послеоперационные осложнения могут быть инфекционно-воспалительными и техническими, то есть связанными с повреждением оборудования для нейромодуляции. Во время операции и в ранний послеоперационный период могут развиваться внутричерепные осложнения. Частота инфекционных осложнений, по данным литературы, различна в разных центрах, специализирующихся в области функциональной нейрохирургии, и составляет от 4 до 30% [22, 23]. Известно, что нейростимуляция STN в послеоперационном периоде может вызывать

хореоформные или дистонические гиперкинезы, подобные леводопаминдуцированным дискинезиям. Обычно они исчезают или значительно регрессируют при изменении характеристик нейростимуляции, реже при хронической нейромодуляции. Такие осложнения не наблюдаются при нейростимуляции GPi, так как электростимуляция этого ядра имеет прямой антидистонический эффект [21, 24]. Побочные эффекты нейромодуляции у пациентов с БП в большинстве своем носят обратимый характер. Коррекция проводится путем регуляции параметров нейростимуляции, смены активного контакта, изменения схемы противопаркинсонической терапии, в некоторых случаях требуется реимплантация электродов. С целью подавления нарастающих дискинезий на фоне нейромодуляции может рассматриваться целесообразность имплантации второй пары электродов в GPi или вариант одновременной имплантации двух пар электродов в STN и GPi у пациентов с лекарственными дискинезиями, развивающимися в течение 3–5 лет приема ЛСЛС.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализировать и оценить результаты нейромодуляции глубинных структур головного мозга у пациентов с БП в зависимости от выбранных ядер-мишеней.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В группу исследования включены пациенты с БП, прошедшие отбор для хирургического лечения с использованием нейромодуляции глубинных структур головного мозга в РНПЦ неврологии и нейрохирургии за период с 2011 по 2020 г. Все пациенты на этапе отбора проходили тестирование с помощью: унифицированной рейтинговой шкалы оценки проявлений БП (UPRDS) в два этапа – в состоянии «выключения» (off) – после прекращения приема агонистов дофаминовых рецепторов за 48 часов до выполнения тестов, ЛСЛС с замедленным высвобождением за 24 часа, стандартные ЛСЛС за 12 часов, и состоянии «включения» (on), то есть через 1 час после приема лекарственного средства с содержанием леводопы не менее 200 мг или превышающим обычную дозу в 1,5 раза; шкалы повседневной активности Schwab&England и опросника PDQ-39 для оценки качества жизни; шкалы Mini mental state examination (MMSE) и теста рисования часов для оценки когнитивных функций; шкалы депрессии позднего возраста GDS-15 для выявления признаков депрессии [25]. Решение о целесообразности оперативного лечения принималось коллегиально комиссией, состоящей из неврологов, нейрохирургов, имеющих опыт работы с пациентами с БП, при необходимости психолога и психиатра, согласно усовершенствованным критериям отбора. До оперативного вмешательства пациентам проводилась магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга на аппарате с силой магнитного поля не менее 1.5 Тесла с внутривенным усилением в стандартной дозе по нейронавигационной программе с использованием SWAN-последовательности и SPGR-последовательности с внутривенным усилением. На следующем этапе выполнялось компьютерное планирование оперативного вмешательства, в ходе которого рассчитывались координаты выбранного ядра-мишени, траектория хода инструмента и точки доступа. Данные вычисления проводились с

учетом имеющейся анатомии сосудов и структур головного мозга. Подбор параметров нейромодуляции и коррекция медикаментозной терапии после имплантации электродов и нейростимулятора проводились с учетом выбранного ядра-мишени и корректируемых симптомов индивидуально у каждого пациента.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сотрудниками РНПЦ неврологии и нейрохирургии с учетом собственного опыта усовершенствованы критерии отбора пациентов с БП для оперативного лечения с использованием нейромодуляции.

Показания:

1. Выраженные осложнения ЛСЛС: тяжелые лекарственные дискинезии (не менее четверти оп-периода) и наличие моторных флюктуаций, сохраняющихся на оптимальной схеме приема ЛС.
2. Высокая чувствительность основных моторных симптомов заболевания (за исключением тремора) к действию ЛСЛС. При проведении теста с ЛСЛС наличие разницы между оп-периодом и off-периодом по III части UPDRS не менее 50%.
3. Состояние пациента в оп-периоде не менее 70% по шкале повседневной двигательной активности Shwab&England.
4. Отсутствие выраженных когнитивных нарушений с оценкой психического статуса по шкале MMSE – не менее 24 баллов, подтвержденное консультацией психолога и психиатра.
5. Отсутствие суицидальных мыслей, выраженных тревожно-депрессивных состояний с оценкой по шкале депрессии GDS-15 не более 11 баллов, подтвержденное консультацией психолога и психиатра.
6. Отсутствие выраженных постуральных нарушений с показателями статокинезиограммы: скорость броска на этапе компенсации не менее 13,72 мм/с, на этапе возврата не менее 11,95 мм/с, коэффициент нарушения произвольного позного контроля не менее 1.

Противопоказания:

1. Оклюзионная или нормотензивная гидроцефалии, выраженная атрофия головного мозга, морфологические изменения в области ядра-мишени (артериовенозная мальформация области базальных ядер, объемные образования и воспалительные изменения в области базальных ядер), верифицируемые на КТ или МРТ головного мозга.
2. Гнойно-воспалительные изменения в зоне предполагаемого оперативного вмешательства.
3. Эпилепсия.
4. Минимальный ответ или отсутствие чувствительности основных двигательных симптомов заболевания к действию ЛСЛС (за исключением дрожания).
5. Отсутствие комплаенса (приверженности лечению).
6. Тяжелые сопутствующие соматические заболевания в стадии суб- и декомпенсации, прием антикоагулянтов, заболевания с нарушением свертывающей системы крови, наличие очагов инфекции и злокачественных новообразований.
7. Ожидаемая продолжительность жизни менее 3 лет.

После прохождения отбора в соответствии с представленными критериями и имплантации электродов и нейростимулятора в РНПЦ

неврологии и нейрохирургии наблюдаются 75 пациентов, из них 39 мужчин, 36 женщин. Возраст пациентов от 31 до 68 лет (средний возраст $56,0 \pm 7,6$ года). У всех пациентов подтвержден диагноз «идиопатическая БП», из них 2–2,5 стадии по Хен – Яру – 54 человека, 3-й стадии по Хен – Яру – 21 человек. Длительность заболевания до оперативного лечения – от 4 до 20 лет (среднее значение $11,4 \pm 3,9$ года). Срок послеоперационного наблюдения более 5 лет у 29 пациентов. Замена нейростимулятора проведена 31 пациенту, из них 7 пациентам дважды.

Выбор ядер-мишеней у пациентов проводился с учетом наиболее инвалидизирующей симптоматики, а их распределение было следующим: GPi – 10 пациентов, Vim – 3 пациента, STN – 50 пациентов. У 11 пациентов имплантировано 2 пары электродов, одна пара в STN, другая – у 10 пациентов в GPi с целью коррекции дискинезий, у одной пациентки в педункулопонтинные ядра с целью коррекции нарушений походки. У одной пациентки левый электрод имплантирован в STN, правый реимплантирован в GPi в связи с развившимся гемипарезом в правых конечностях и невозможностью купирования медикаментозно. Распределение пациентов в зависимости от выбора ядер-мишеней представлено на рис. 1.

Описание групп пациентов в зависимости от выбранного ядра-мишени до оперативного вмешательства представлено в табл. 1.

В STN с двух сторон электроды установлены у 50 человек (67%), из них 35 мужчин и 15 женщин, средний возраст – $56,3 \pm 7,5$ года, длительность заболевания – $11,4 \pm 3,9$ года, длительность приема ЛСЛС – $8,2 \pm 3,8$ года, среднее значение эквивалентной дозы леводопы (ЛЭД) до операции – $1103,1 \pm 388,6$ мг, среднее значение количества баллов по III ч. UPDRS в off-период составило $44,4 \pm 16,4$ балла, разница между off-on периодами по III ч. UPDRS составила $66,1 \pm 16,4\%$, что представлено в табл. 1. Основными инвалидизирующими проявлениями заболевания у пациентов из группы были гипокинезия и ригидность, а также моторные флюктуации в виде феномена «включения-невключения», замедленного начала

Рис. 1. Распределение пациентов в зависимости от выбора ядер-мишеней

Fig. 1. Patients distribution by choice of target nuclei

Таблица 1

Характеристика пациентов до оперативного лечения в зависимости от ядра-мишени

Table 1
Patients characteristics before surgery depending on the target nucleus

Характеристика пациентов	STN (STN/GPi), n=50+(1)	STN/GPi/PPN, n=11	GPi, n=10	Vim, n=3	Все пациенты (n=75)
Мужчины	35	4	2	1	39
Женщины	16	7	8	2	36
Возраст, лет	56,6±7,5	56,9±7,9	55,5±7,0	59,7±8,7	56,0±7,6
Длительность заболевания, лет	11,1±3,9	13,2±3,7	10,9±3,8	10,2±3,6	11,4±3,9
Длительность приема ЛСЛС, лет	8,2±3,6	8,1±3,7	8,7±3,7	8,3±2,3	8,15±3,7
ЛЭД, мг	1130,0±315,6	925,0±502,8	1051,4±337,6	791,6±142,2	1074,2±393,7
III ч. UPDRS off, баллы	44,4±16,4	44,0±11,5	44,8±18,3	58,0±2,0	45,1±16,0
III ч. UPDRS off-on, %	66,1±16,4	64,8±10,4	68,8±13,8	40,8±9,8	66,3±16,4

действия ЛСЛС, отсутствия «включения», «истощения» конца дозы. На фоне хронической стимуляции STN у всех 50 пациентов значительно уменьшились основные инвалидизирующие симптомы заболевания, такие как гипокинезия, ригидность, снизилась интенсивность тремора в конечностях при его наличии до оперативного вмешательства. За счет постоянной нейромодуляции STN удалось скорректировать моторные флуктуации, увеличить длительность периода включения до 3–4 часов. У пациентов с DBS STN начальные показатели программирования были следующими: монополярный режим нейростимуляции с одним активным контактом из четырех на каждом электроде, вольтаж от 1,5 до 5,5 V ($2,62 \pm 1,06$ V), частота импульса – от 120 до 160 Hz ($133,64 \pm 9,29$ Hz), длина импульса – от 60 до 90 μ s ($67,27 \pm 15,06$ μ s). На этом фоне через 1 месяц было достигнуто значительное уменьшение среднего значения балльной оценки по III ч. UPDRS в off-период до $14,1 \pm 6,2$ балла, среднее значение эквивалентной дозы ЛЭД уменьшилось в 1,8 раза по сравнению с дооперационным уровнем и составило $598,9 \pm 217,8$ мг (табл. 2).

Выявлена статистически значимая разница при оценке динамики балльной оценки двигательных нарушений по III части UPDRS в off-период и показателя ЛЭД за 12 месяцев у пациентов с нейромодуляцией STN. Ранговый ДА Фридмана и конкордация Кендалла оценки по III части UPDRS составили ДА $\chi^2 = 17,741$, $p < 0,0005$, коэффициент конкордации = 0,657. На рис. 2 представлена динамика среднего значения балльной оценки двигательных нарушений по III части UPDRS в off-период за 12 месяцев у пациентов с нейромодуляцией STN.

Ранговый ДА Фридмана и конкордация Кендалла показателя ЛЭД у пациентов с нейростимуляцией STN составили ДА $\chi^2 = 26,875$, $p < 0,00001$, коэффициент конкордации равен 0,689. На рис. 3 представлена динамика показателя ЛЭД у пациентов с нейростимуляцией STN.

У двух пациентов спустя 6 лет после имплантации электродов в STN была проведена имплантация второй пары электродов в GPi с целью коррекции развившегося гиперкинеза, значительно снижающего

Таблица 2
Динамика показателей ЛЭД и оценки по III ч. UPDRS в off-периоде через 1 месяц после операции в зависимости от ядра-мишени

Показатели	STN (n=51)	STN/GPi (n=11)	GPi (n=10)	Vim (n=3)	Все пациенты (n=75)
III ч. UPDRS off до операции, баллы (mean±SD)	44,7±17,0	44,0±11,5	44,8±18,3	58,0±2,8	45,1±16,0
III ч. UPDRS off через 1 мес., баллы (mean±SD)	14,1±6,2	16,7±8,4	14,6±5,4	26,7±4,2	15,6±7,9
p (T; Z)	<0,0001 (0,0; 5,1)	0,002 (0,0; 3,1)	0,005 (0,0; 2,8)	<0,05	<0,0001 (0,0; 6,7)
ЛЭД до операции, мг (mean±SD)	1133,1±365,5	925,0±502,8	1013,8±404,8	791,7±142,2	1074,2±393,7
ЛЭД через 1 мес., мг (mean±SD)	598,9±217,8	566,7±218,8	645,0±180,7	758,3±212,6	605,0±212,1
p (T; Z)	<0,0001 (15,5; 6,1)	0,02 (10,5; 2,2)	0,005 (0,0; 2,80)	>0,05	<0,0001 (92,0; 7,2)

Рис. 2. Динамика оценки двигательных нарушений по III части UPDRS в off-период у пациентов с нейростимуляцией STN

Fig. 2. The changes of assessment by III part of UPDRS in off-med in patients with DBS STN

Рис. 3. Динамика среднего значения ЛЭД за 12 месяцев у пациентов с нейростимуляцией STN

Fig. 3. The changes of LEDD in patients with DBS STN

качество жизни. У одной пациентки, 64 года, с длительностью заболевания 9 лет, длительностью приема ЛСЛС 8 лет первоначально электроды были установлены в STN для коррекции моторных флюктуаций и выставлены следующие параметры нейромодуляции: монополярный режим нейростимуляции с одним активным контактом из четырех на каждом электроде; вольтаж 1,5 V с двух сторон, длина импульса 60 μ s, частота импульса 130 Hz. Через 5 месяцев у пациентки произошла миграция левого электрода, в связи с чем была проведена реимплантация электрода в STN слева. На 12-е сутки после реимплантации у нее развился гемипарез в правых конечностях с плохой компенсацией на фоне медикаментозной коррекции. Был переустановлен левый электрод в GPi с перепрограммированием параметров нейромодуляции. Развитие гемипареза было связано с появлением очага ишемии в области STN слева после реимплантации электрода. После переустановки электрода в GPi и коррекции работы нейростимулятора гемипарез в правых конечностях был купирован.

Две пары электродов одновременно имплантированы у 11 человек (15%), из них 4 мужчины и 7 женщин, средний возраст – $56,9 \pm 7,9$ года, длительность заболевания – $13,2 \pm 3,7$ года, длительность приема ЛСЛС – $8,1 \pm 3,7$ года, что представлено в табл. 1. У пациентов данной группы из симптомов заболевания преобладали не только основные, такие как гипокинезия и ригидность, но и лекарственные дискинезии в виде дискинезий пика дозы либо двухфазных, дистонии периода

выключения на фоне использования различных комбинаций противопаркинсонической терапии. В случае имплантации двух пар электродов, первой активной парой выбиралась пара, имплантированная в STN в монополярном режиме нейростимуляции для коррекции гипокинезии и ригидности. При эволюции заболевания на поздних стадиях, когда наблюдалось нарастание дискинезий вплоть до инвалидизации пациента, из-за выраженного сужения терапевтического окна как по назначаемой медикаментозной терапии, так и по нейромодуляции осуществлялась активация второй пары электродов, имплантированных в GPi, что позволило уменьшить дискинезии и расширить возможность медикаментозной терапии. Через 1 месяц после операции при нейростимуляции STN было достигнуто уменьшение среднего значения количества баллов по III ч. UPDRS в off-период до $16,7 \pm 8,4$ балла, среднее значение ЛЭД снизилось до $566,7 \pm 218,8$ мг (табл. 2). При развитии дискинезий на фоне нейростимуляции STN проводилась замена активных электродов на GPi, что позволило значительно уменьшить дискинезии у 5 пациентов (6%). У одной пациентки вторая пара электродов имплантирована в педункулопонтинные ядра с целью коррекции нарушений походки как основного инвалидизирующего симптома заболевания.

В GPi с двух сторон электроды имплантированы у 10 человек (13%), из них 2 мужчин и 8 женщин, средний возраст – $55,5 \pm 7,0$ года, длительность заболевания – $10,9 \pm 3,8$ года, длительность приема ЛСЛС – $8,7 \pm 3,7$ года, что представлено в табл. 1. У пациентов данной группы из симптомов заболевания преобладали лекарственные дискинезии в виде дискинезий пика дозы либо двухфазных, а также дистонии периода выключения на фоне использования различных комбинаций медикаментозной противопаркинсонической терапии, длительность леводопа-индуцированных дискинезий составила $2,0 [0,0; 4,25]$ года. У 10 пациентов с DBS GPi начальные показатели нейромодуляции были следующими: монополярный режим нейростимуляции с одним активным контактом из четырех на каждом электроде; вольтаж – от 1,5 до 3 V ($2,48 \pm 0,92$ V), частота импульса – от 130 до 140 Hz ($131,43 \pm 7,56$ Hz), длина импульса – от 60 до 90 μ s ($66,43 \pm 14,96$ μ s). На фоне хронической нейростимуляции GPi у всех пациентов уменьшилась интенсивность либо регрессировали леводопа-индуцированные хореические и дистонические гиперкинезы. Было достигнуто уменьшение среднего значения количества баллов по III ч. UPDRS в off-период до $11,7 \pm 5,4$ балла, среднее значение ЛЭД снизилось через 1 месяц после операции до $645,0 \pm 180,7$ мг и далее сохранялось на протяжении 12 месяцев ($p < 0,005$) (табл. 2, рис. 4). Нейростимуляция GPi эффективна для уменьшения лекарственных дискинезий и менее эффективна в отношении гипокинезии, ригидности и тремора, для коррекции которых пациенты продолжают прием ЛСЛС в адекватной дозе.

В Vim с двух сторон электроды имплантированы 3 пациентам (4%), 1 мужчине и 2 женщинам, средний возраст которых $55,1 \pm 8,7$ года, длительность заболевания – $10,2 \pm 3,6$ года, длительность приема ЛСЛС – $7,1 \pm 2,3$ года, среднее значение ЛЭД до операции – $791,7 \pm 142,2$ мг, среднее значение оценки по III ч. UPDRS в off-период составило $58,0 \pm 2,0$ балла, что представлено в табл. 1. Наиболее инвалидизирующим симптомом заболевания у 3 пациентов из группы Vim был выраженный

Рис. 4. Динамика среднего значения ЛЭД за 12 месяцев у пациентов с нейростимуляцией GPi

Fig. 4. The changes of LEDD in patients with DBS GPi

тремор конечностей, плохо купируемый медикаментозно. Начальные показатели нейромодуляции были следующими: монополярный режим нейростимуляции с одним активным контактом из четырех на каждом электроде; амплитуда – от 0,6 до 3,2 V ($2,29 \pm 0,8$ V), частота импульса – от 130 до 160 Hz (среднее значение $130,4 \pm 6,49$ Hz), длина импульса – от 60 до 120 μ s (среднее значение $65,56 \pm 14,5$ μ s). На фоне нейростимуляции Vim значительно уменьшилась интенсивность тремора в конечностях. Было достигнуто уменьшение оценки по III ч. UPDRS в off-период до $26,7 \pm 4,2$ балла, показатель ЛЭД после операции существенно не изменился – $758,3 \pm 212,6$ мг, что представлено в табл. 2.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У 50 пациентов (77%) электроды имплантированы в STN с целью коррекции основных проявлений заболевания – ригидности, гипокинезии, тремора; достигнуто статистически значимое уменьшение балльной оценки по III ч. UPDRS в off-период и ЛЭД ($p < 0,0001$). У одной пациентки с имплантированными электродами в STN левый электрод был переустановлен в GPi с целью купирования развившегося гемибаллизма в правых конечностях. У 10 человек (13%) электроды одновременно имплантированы в две пары ядер – STN и GPi для коррекции основных двигательных проявлений нейростимуляции STN и активации второй

пары электродов, имплантированных в GPi, с целью последующего подавления нарастающих инвалидизирующих дискинезий, возникающих в процессе прогрессирования заболевания, что уменьшало количество оперативных вмешательств и увеличивало возможность медикаментозной терапии. У одной пациентки две пары электродов одновременно с STN имплантированы в педункулопонтинные ядра с целью коррекции нарушений походки как основного инвалидизирующего симптома заболевания. У 10 человек (13%) ядром-мишенью выбрано GPi с целью коррекции дистонических и хореических гиперкинезов. Было достигнуто уменьшение оценки по III ч. UPDRS в off-период и ЛЭД ($p=0,005$) и существенно уменьшались или регрессировали лекарственные дискинезии. Трем пациентам (4%) электроды были имплантированы в Vim, нейростимуляция которых привела к коррекции выраженного тремора конечностей, плохо купируемого медикаментозно. Было достигнуто уменьшение баллов по III ч. UPDRS в off-период ($p<0,05$), ЛЭД существенно не изменилась.

Наиболее адекватная коррекция симптомов заболевания и уменьшение количества операций у каждого конкретного пациента обусловлены определением целевых ядер для имплантации электродов на этапе отбора пациентов и планирования операции с учетом прогрессирующего течения заболевания и эффектов нейромодуляции отдельных структур головного мозга.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование – Лихачев С.А.; концепция и дизайн исследования, сбор материала, редактирование – Алексеев В.В.; сбор материала, написание текста – Ващилин В.В.; сбор материала, обработка, написание текста – Буняк А.Г.

Authors' contribution: concept and design of the study, editing – Likhachev S.; concept and design of the study, collection of material, editing – Alekseyevets V.; collecting material, writing text – Vashchilin V.; collection of material, processing, writing text – Buniak A.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Zagorovskaya T.B., Shirshov A.V., Illarionovskiy S.N. Algorithm for selecting patients with Parkinson's disease for surgical treatment with deep brain stimulation. *Atmosfera. Nervnye bolezni*. 2010;3:8–12. (In Russian)
2. Illarionovskiy S.N. Treatment of Parkinson's disease: opportunities and prospects. *Consilium Medicum. Prilozhenie Revmatologiya/Nevrologiya*. 2010;3:2–7. (In Russian)
3. Davie C.A. A review of Parkinson's disease. *British Medical Bulletin*. 2008;86(1):109–127.
4. Illarionovskiy S.N., Fedotova E.Yu., Seliverstov Yu.A. Possibilities of invasive treatments for advanced stages of Parkinson's disease. Moscow. 2017. (In Russian)
5. Ferreira J., Katzenschlager R., Bloem B.R. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *EFNS European Journal of Neurology*. 2013;20:5–15.
6. Sidiropoulos C. Surgical Treatment of Parkinson's Disease. *Current Treatment Options in Neurology*. 2012;14:211–212.
7. Benabid A.L. et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*. 2009;8(1):67–81.
8. Levin O.S. How to treat Parkinson's disease in 2013. *Sovremennaya terapiya v psichiatrii i neurologii*. 2013;3(4):3–14. (In Russian)

9. Chen X.L. et al. Deep brain stimulation. *Intervent. Neurology*. 2012;1(3/4):200–212.
10. Goetz C.G., Poewe W., Rascol O. Evidence-based medical review update: pharmacological and surgical treatments of Parkinson's disease: 2001 to 2004. *Movement Disorders*. 2005;20(5):523–539.
11. Moro E., Poon Yu-Yan W. Subthalamic nucleus stimulation improvements in outcome with reprogramming. *Arch Neurol*. 2006;63(9):1266–1272. DOI:10.1001/archneur.63.9.1266.
12. Defer G.L. et al. Core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson's disease (CAPSIT-PD). *Movement Disorders*. 1999;14(4):572–584.
13. Follett K.A. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med*. 2010;362:2077–2091.
14. Odekerken V.J. et al. Subthalamic nucleus versus globus pallidus bilateral deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease (NSTAPS study): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2013;12(1):37–44.
15. Timmermann L. et al. Multiple-source current steering in subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease (the VANTAGE study): a non-randomised, prospective, multicentre, open-label study. *The Lancet*. 2015;14(7):693–701.
16. Rosa M. et al. Adaptive deep brain stimulation controls levodopa-induced side effects in Parkinsonian patients. *Movement Disorders*. 2017;32(4):628–629.
17. Baizabal-Carvallo J., Jankovic J. Movement Disorders induced by deep brain stimulation. *Parkinsonism and Related Disorders*. 2016;25:1–9.
18. Volkmann J. Introduction to the Programming of Deep Brain Stimulators. *Movement Disorders*. 2002;17(3):181–187.
19. Koeglsperger T. et al. Deep brain stimulation programming for movement disorders: current concepts and evidence-based strategies. *Front. in Neurology*. 2019;10:410.
20. Picillo M. et al. Programming deep Brain Stimulation for Parkinson's disease: the Toronto Western Hospital algorithms. *Brain Stimulation*. 2016;9(3):425–437.
21. Deuschl G. et al. Deep brain stimulation: postoperative issues. *Movement disorders*. 2006;21(14):219–237.
22. Hariz M. Complications of Deep Brain Stimulation Surgery. *Movement Disorders*. 2002;17(3):162–166.
23. Starr P.A. et al. Implantation of deep brain stimulators into the subthalamic nucleus: technical approach and magnetic resonance imaging-verified lead locations. *J. of Neurosurgery*. 2002;97(2):370–387.
24. Moro E. et al. Response to levodopa in parkinsonian patients with bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Brain*. 2002;125(11):2408–2417.
25. Belova A.N., Shchepetova O.N. Scales, tests and questionnaires in medical rehabilitation: a guide for doctors and researchers. Moscow: Antidor; 2002. (In Russ.)

Подана/Submitted: 18.11.2021

Принята/Accepted: 13.12.2021

Контакты/Contacts: bunyak_anna@mail.ru